

Dławica piersiowa Prinzmetala. Postępowanie w praktyce klinicznej

Prinzmetal angina in clinical practice

Robert Irzmański¹, Marcin Barylski¹, Maciej Banach², Jan Kowalski¹ i Lucjan Pawlicki¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Kardiologii i Katedry Kardiologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Abstract

Prinzmetal angina is one of clinical forms of angina pectoris. It is caused by total occlusion of coronary artery due to spasm. Most commonly seen at early morning, at rest. Electrocardiogram taken during an attack usually indicates S-T segment elevation. Most patients have underlying coronary artery disease, but some have normal arteries. A prolonged attack may lead to ventricular arrhythmia, myocardial infarction, heart block, and sudden death. In the article we present a description of this form of angina with including pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis and therapeutic procedures. (Folia Cardiol. 2005; 12: 662–666)

Prinzmetal angina, coronary vasoconstriction, S-T segment elevation, rhythm disturbances, angiography

W 1959 r. Prinzmetal i wsp. [1] przedstawili pierwszy opis klinicznego przypadku odmiennej postaci dławicy piersiowej spowodowanej odcinkowym skurczem tętnicy wieńcowej. Dławica piersiowa Prinzmetala (angina naczynioskurczowa, dusznica bolesna odmienna, *variant angina*, angina Prinzmetala) charakteryzuje się występowaniem spoczynkowych bólów w klatce piersiowej, którym towarzyszy uniesienie odcinka ST w zapisie EKG. Nie występuje przy tym zależność od czynników zwiększających zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, takich jak: tachykardia czy wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Dolegliwości pojawiają się często w godzinach porannych [2]. Mają charakter nawracających epizodów bólowych, trwających 30–60 min,

z tendencją do spontanicznego ustępowania [3]. Wyśiłek fizyczny, hiperwentylacja czy ekspozycja na zimno mogą wyzwoić nawrót dolegliwości dławicowych [4–6]. Skurcz tętnicy ma zazwyczaj charakter miejscowy i może wystąpić w naczyniu prawidłowym angiograficznie, miażdżycowo zmienionym lub w sąsiedztwie zmiany miażdżycowej. U części chorych występują dodatkowo groźne komorowe zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz komorowy, migotanie komór) lub zaburzenia przewodzenia (zwykle w postaci bloków przedsionkowo-komorowych II i III stopnia, bloków odnogę pęczka Hisa). Długotrwały lub często powtarzający się skurcz naczyń może prowadzić do zawału serca i nagłego zgonu [7–9]. Wielokrotne epizody niedokrwienne lub długotrwały skurcz tętnicy wieńcowej mogą być powikłane ogłuszeniem mięśnia sercowego, co objawia się przejściową akinezą w badaniu echokardiograficznym. Niektórzy autorzy za marker ogłuszenia uznają charakterystyczne odwrócenie załamków T widoczne w tych wypadkach [10–12]. Dotychczas ostatecznie nie zdefiniowano przyczyny spontanicznego skurczu naczyń wieńcowych. Obec-

Adres do korespondencji: Dr med. Robert Irzmański
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 5
Pl. Hallera 1, 90–647 Łódź
tel. (0 42) 639 30 82, e-mail: robertirzmanski@mp.pl
Nadesłano: 13.06.2005 r. Przyjęto do druku: 27.06.2005 r.

nie przyjmuje się, iż w odmiennej postaci dławicy piersiowej odpowiada za to kilka mechanizmów. Uszkodzenie śródbłonka jest prawdopodobnym czynnikiem prowadzącym do skurczu naczyń wieńcowych u chorych z prawidłowym obrazem angiograficznym naczyń wieńcowych. Zaburzenie jego funkcji powoduje zwiększenie ekspozycji mięśni gładkich błony wewnętrznej naczyń na substancje o potencjalnym działaniu naczyniokurczącym: katecholaminy, serotoninę, histaminę czy endotelinę [13]. Zwraca się także uwagę na rolę niedoboru tlenu azotu w patogenezie skurczu tętnicy wieńcowej. Nieprawidłowa funkcja endo- i parakrynną endotelium prowadzi do zwiększenia rozkładu lub/i zmniejszenia uwalniania tlenu azotu i prostacykliny [14]. Coraz więcej danych potwierdza także wpływ procesu aterogenezy na zdolność rozkurczową, wzmożoną odpowiedź skurczową lub paradoksalną odpowiedź naczynioskurczową pod wpływem wysiłku lub substancji wazoaktywnych [15]. Zmniejszenie gęstości receptorów β_1 -adrenergicznych, zaburzenie produkcji tromboksanu A_2 , niedobór magnezu mogą również wywołać spazm naczyń wieńcowych. Istotną rolę w powstawaniu tego zjawiska przypisuje się również zaburzeniom elektrolitowym, a zwłaszcza zmniejszeniu stężenia protonu wodorowego i zwiększeniu stężenia wapnia [16].

Ustalenie rozpoznania dławicy piersiowej naczynioskurczowej nie jest łatwe. Wnikliwie zebrany wywiad może sugerować dławicę na tle skurczu naczyń wieńcowych. W przypadku dławicy piersiowej Prinzmetala bóle w klatce piersiowej są bardzo silne i pojawiają się prawie wyłącznie w spoczynku, najczęściej między północą i godziną 8 rano.

W zapisie EKG stwierdza się uniesienie odcinka ST, częściej nad ścianą dolną, ale nierzadko występuje także jego naprzemienne obniżenie oraz zmiany załamka T. U pacjentów, u których ataki bólów są krótkotrwałe i występują w godzinach nocnych, w celach diagnostycznych przydatne 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera.

W zasadzie u wszystkich chorych, u których podejrzewa się naczynioskurczową dławicę piersiową należy wykonać badanie angiograficzne. W koronarografii u osób z dławicą piersiową Prinzmetala stwierdza się zazwyczaj prawidłowy obraz naczyń lub obecność nieistotnych zmian w tętnicach wieńcowych [17]. Wykazanie uniesienia odcinka ST z towarzyszącym dyskomfortem w klatce piersiowej u pacjentów bez istotnych hemodynamicznych zmian w naczyniach wieńcowych potwierdzonych angiograficznie pozwala na jednoznaczne rozpoznanie naczynioskurczowej postaci choroby niedo-

krwiennej serca i nie wymaga dalszej diagnostyki [18]. U osób z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych i nawracającymi dolegliwościami stenokardialnymi bez towarzyszącego uniesienia odcinka ST istnieje możliwość wykonania testów prowokacyjnych, pozwalających na potwierdzenie naczynioskurczowej etiologii zgłaszanych dolegliwości. Najbardziej rozpowszechniony jest test z ergonowiną, która poprzez aktywację receptorów α -adrenergicznych i serotoninowych zwiększa napięcie mięśni gładkich łożyska wieńcowego. Podaje się ją w dawce 0,05 mg, stopniowo ją zwiększając aż do wywołania skurczu tętnicy wieńcowej, co następuje zwykle przy zastosowaniu dawki 0,2 mg. Maksymalna dawka wynosi 0,4 mg. W celu uzyskania optymalnych wyników testu zaleca się odstawienie nitratów i blokerów kanałów wapniowych co najmniej 48 godzin przed planowaną próbą. Wprawdzie zastosowanie ergonowiny w podanych dawkach jest bezpieczne, lecz w pojedynczych przypadkach obserwowano przedłużony skurcz tętnicy, mogący doprowadzić do całkowitego bloku, migotania komór czy do zawału serca. Dlatego test z użyciem ergonowiny powinno się wykonywać na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej, a jeszcze lepiej w pobliżu pracowni hemodynamicznej, w której w razie przedłużającego się kurczu niereagującego na podjęzykowe i dożylnie podanie azotanów oraz blokerów kanałów wapniowych zastosować można dowieńcowo nitroglicerynę [19]. Kolejnym lekiem wykazującym przydatność diagnostyczną w rozpoznawaniu naczynioskurczowej postaci choroby niedokrwiennej serca jest acetylocholina. Stymulacja receptorów acetylocholinowych prowadzi do rozszerzenia łożyska naczyniowego. U osób z uszkodzonym śródbłonkiem obserwuje się reakcję odwrotną. Stwierdzenie skurczu naczyń po dowieńcowym podaniu acetylocholinę pozwala z równie dużą czułością i swoistością (jak w teście z ergonowiną) rozpoznać odmienną postać dławicy piersiowej. Przewaga stosowania acetylocholinę polega na możliwości infuzji selektywnie do każdej z głównych tętnic (lewej i prawej), co ma szczególne znaczenie u osób z wielonacyniową chorobą wieńcową lub spazmem więcej niż jednego naczyń. W celu stwierdzenia dławicy Prinzmetala acetylocholinę podaje się dowieńcowo w dawkach frakcjonowanych 10, 25, 50 i 100 μg w powolnym (ok. 1 min) wstrzyknięciu. Odstęp między kolejnymi dawkami nie powinien być krótszy niż 5 min.

Nieinwazyjną metodą wykorzystywaną także w diagnostyce dławicy piersiowej Prinzmetala jest test hiperwentylacji [20]. Przyspieszony oddech trwający co najmniej 6 min w godzinach porannych lub po wysiłku fizycznym u osób predysponowanych

może wywołać skurcz naczyń wieńcowych z towarzyszącym dyskomfortem w klatce piersiowej i uniesieniem odcinka ST w standardowym zapisie EKG. Dodatni wynik testu hiperwentylacji jest rokowniczo niekorzystnym czynnikiem. U tych chorych stwierdza się większą częstość i intensywność epizodów bólowych [15].

Do innych czynników wyzwalających skurcz naczyń wieńcowych u chorych z dławicą piersiową Prinzmetala należą histamina, serotonina, dopamina, indukowana alkalozja oraz test oziębienny. Metody te mają ograniczone znaczenie, a ich czułość i swoistość nie są większe niż testu z ergonowiną lub acetylocholiną.

Nie zaleca się wykonywania farmakologicznych testów diagnostycznych u chorych z potwierdzoną angiograficznie wielonaczyniową chorobą wieńcową.

W ostatnich latach pomocne w diagnostyce naczynioskurczowej dławicy piersiowej okazało się badanie echokardiograficzne, a zwłaszcza testy obciążeniowe z dobutaminą, pozwalające na rejestrację odwracalnych zaburzeń kurczliwości. Badanie dopplerowskie stwarza możliwość oceny funkcji rozkurczowej upośledzonej w trakcie niedokrwienia, choć ze względu na różnorodność czynników modyfikujących napełnianie lewej komory jego kliniczna przydatność jest ograniczona [21].

U osób z dławicą piersiową Prinzmetala szczególnie istotne jest zwalczanie wszelkich czynników ryzyka, zwłaszcza palenia tytoniu oraz hiperlipidemii. W pełnoobjawowych okresach choroby należy zalecać unikanie czynników, takich jak oziębianie ciała, stres emocjonalny i hiperwentylacja. Pacjentów z migreną czy też z chorobą przeziębieniową należy przestrzec przed stosowaniem typowych dla tych schorzeń preparatów, ponieważ z reguły zawierają one związki o właściwościach sympatykomimetycznych [22].

U osób, u których udało się ustalić czynniki wywołujące dyskomfort w klatce piersiowej (zimna, wietrzna pogoda), dobry efekt uzyskuje się za pomocą krótkodziałających nitratów stosowanych podjęzykowo lub na błonę śluzową policzka, przed planowaną ekspozycją.

Podstawową grupą leków stosowanych u chorych z dławicą piersiową Prinzmetala są preparaty blokujące wolne kanały wapniowe [23]. Zmniejszenie częstości i intensywności ataków bólowych uzyskuje się za pomocą ich pochodnych I generacji (werapamil 240–480 mg/d., diltiazem 120–360 mg/d., nifedypina 60–120 mg/d.). Spośród obecnie stosowanych terapii z wykorzystaniem blokerów kanałów wapniowych najkorzystniejsze jest zastosowanie diltiazemu, który podawany w dawce 240 mg/d.

jest równoważny nifedypinie w dawce 120 mg/d. czy werapamilowi w dawce 640 mg/d., powodując przy tym znacznie mniejszą liczbę działań niepożądanych. U większości pacjentów stwierdza się krzyżową wrażliwość na wymienione preparaty. Niekiedy jednak w przypadku braku skuteczności jednego z nich optymalny efekt leczenia uzyskuje się przy użyciu kolejnego leku. Czasami konieczne jest zastosowanie złożonej farmakoterapii z wykorzystaniem kilku różnych preparatów blokujących kanały wapniowe. Udokumentowaną skuteczność w zapobieganiu nawrotom dolegliwości wieńcowych posiadają także pochodne II generacji tej grupy leków (amlodypina 5–10 mg/d., felodypina 5–10 mg/d.) [24].

Chorym z niestabilną formą naczynioskurczowej dławicy piersiowej należy podać podjęzykowo lub dożylnie wlew z nitrogliceryny (10–100 μ g/min), dożylnie diltiazem, wstępnie przez kilka minut 0,25 mg/kg, a następnie we wlewie dożylnym 0,005 mg/kg/min, do osiągnięcia dobowej dawki 360 mg lub werapamil 0,15 mg/kg mc. (5–10 mg) w ciągu 2 min (jeśli konieczne jest zastosowanie powtórnej dawki 5–10 mg w ciągu 15–30 min, dawka podtrzymująca werapamilu we wlewie wynosi 5–10 mg/h, średnia dawka dobowa — 100 mg) oraz kwas acetylosalicylowy w dawce 0,325–0,5 g.

W terapii przewlekłej leczeniem z wyboru jest łączne stosowanie blokerów kanałów wapniowych w postaci o przedłużonym działaniu, azotanów oraz preparatów przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy). Należy podkreślić, że u osób z izolowaną dławicą naczynioskurczową przeciwwskazane jest podawanie leków z grupy β -adrenolityków. Poprzez blokowanie receptorów β_2 -adrenergicznych powodujących rozkurcz naczyń wieńcowych może dojść do wazokonstrykcji spowodowanej przewagą aktywności receptorów α , nasilenia objawów choroby, a nawet zawału serca. Szczególnie efekt ten jest wyrażony w przypadku nieselektywnych leków β -adrenolitycznych (np. propranololu) [15, 25].

Wysoką ocenę w leczeniu dławicy piersiowej Prinzmetala uzyskał aktywator kanału potasowego — nikorandil. Podany dożylnie w dawce 4 mg jest bardzo skuteczny w przerywaniu skurczu występującego w trakcie koronarografii czy też wywołanego ergonowiną, przy nieznacznym tylko obniżaniu ciśnienia tętniczego (ok. 10%). Korzystne działanie nikorandilu (1–4 mg/h) zaznaczało się zwłaszcza w przypadkach skurczu naczyń w przebiegu niestabilnej dławicy piersiowej u chorych słabo reagujących na leczenie blokerami kanałów wapniowych [22, 26].

U osób, u których udokumentowano nieskuteczność lub nietolerancję terapii blokerami kanałów wapniowych, pożądany efekt terapeutyczny udaje się

uzyskać za pomocą antagonistów receptorów α -adrenergicznych (prazosyna 5–20 mg/d.) [27].

Wysoką skuteczność zmniejszania nasilenia dolegliwości stenokardialnych u chorych ze spazmem naczyń wieńcowych wywołanych hiperwentylacją wykazuje parenteralne stosowanie peptydu natiuretycznego typu B [28].

W postępowaniu doraźnym nie należy zapominać o korzystnym działaniu siarczynu magnezu, który pomaga usunąć spazm naczyń wywołany zimnem, hiperwentylacją czy wysiłkiem.

Prawidłowe postępowanie farmakoterapeutyczne (nitraty, blokery kanałów wapniowych) w większości przypadków pozwala na opanowanie zaburzeń rytmu, często towarzyszących skurczowi tętnic wieńcowych. W przypadkach opornych lub w ostrej fazie schorzenia celowe może się okazać uzupełnienie leczenia amiodaronem.

W przypadku braku skuteczności farmakoterapii i współistnienia zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych oraz gdy skurcz występuje w ściśle określonym fragmencie naczyń bądź miej-

scu zwężenia należy rozważyć możliwość wykonania koronaroplastyki wraz z założeniem stentu. Doraźne wyniki są zwykle korzystne, choć stwierdza się częste przypadki restenozy (u 73% pacjentów w okresie 8–12 miesięcy po skutecznym zabiegu przeszkórnej angioplastyki wieńcowej) [29]. W niektórych sytuacjach można również rozważyć przeprowadzenie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, choć podobnie jak przy stosowaniu koronaroplastyki należy wykluczyć chorych z kurczem wielu naczyń lub z kurczem o zmiennej lokalizacji. Pacjenci po zabiegach rewaskularyzacji wieńcowej wymagają stosowania leków z grupy blokerów kanałów wapniowych przez co najmniej 6 miesięcy.

W porównaniu z klasyczną chorobą wieńcową rokowanie u osób z dławicą piersiową Prinzmetala jest dość dobre — 5-letnie przeżycie wynosi średnio 89–97%. [30]. Ze względu na możliwość uzyskania długotrwałej remisji w profilaktyce nawrotów należy szczególnie podkreślać konieczność zmiany trybu życia i modyfikacji czynników ryzyka wieńcowego.

Streszczenie

Dławica Prinzmetala stanowi jedną z postaci klinicznych dławicy piersiowej. Spowodowana jest okluzją tętnicy wieńcowej w wyniku skurczu naczyń. Występuje głównie w godzinach porannych, w spoczynku, zaś w elektrokardiogramie widoczne jest najczęściej uniesienie odcinka ST. Skurcz może dotyczyć naczyń prawidłowego angiograficznie lub też zmienionego miażdżycowo. Przedłużający się atak dławicy może prowadzić do arytmii komorowej, zawału serca, bloku serca oraz nagłego zgonu. W niniejszej pracy przedstawiono charakterystykę tej postaci dławicy, z uwzględnieniem patofizjologii, objawów klinicznych, badań dodatkowych oraz postępowania terapeutycznego. (Folia Cardiol. 2005; 12: 662–666)

dławica Prinzmetala, skurcz tętnicy wieńcowej, uniesienie odcinka ST, zaburzenia rytmu, angiografia

Piśmiennictwo

1. Prinzmetal M., Kennamer R., Merliss T. i wsp. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris, preliminary report. *Am. J. Med.* 1959; 27: 375–388.
2. Pepine C.J., El-Tamini H., Lambert C.R. Prinzmetal's angina. *Heart Dis. Stroke* 1992; 1: 281–286.
3. Maseri A., Crea F., Lanza G.A. i wsp. Coronary vasoconstriction: where do we stand in 1999? An important, multifaceted but elusive role. *Cardiologia* 1999; 44: 115–119.
4. Previtali M., Ardissino D., Barberis P. i wsp. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 17–20.
5. Matsuda Y., Ozaki M., Ogawa H. i wsp. Coronary arteriography and left ventriculography during spontaneous and exercise-induced ST segment elevation in patients with variant angina. *Am. Heart J.* 1983; 106: 509–515.
6. Raizner A.E., Chahine R.A., Ishimori T. i wsp. Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. Hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. *Circulation* 1980; 62: 925–932.

7. MacAlpin R.N. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1011.
8. Nakamura M., Takeshita A., Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; 75: 1110–1116.
9. Miller D.D., Waters D.D., Szlachcic J. i wsp. Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation* 1982; 66: 588–592.
10. Mathias P., Kerin N.Z., Blevins R.D. i wsp. Coronary vasospasm as a cause of stunned myocardium. *Am. Heart J.* 1987; 113: 383–385.
11. Bolli R. Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992; 86: 1671–1691.
12. Renkin J. Reversal of segmental hypokinesis by coronary angioplasty in patients with unstable angina, persistent T wave inversion, and left anterior descending coronary artery stenosis. Additional evidence for myocardial stunning in humans. *Circulation* 1990; 82: 913–921.
13. Willerson J.T., Hillis L.D., Winniford M., Buja L.M. Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 8: 245–250.
14. Kugiyama K., Yasue H., Okumura K. i wsp. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; 94: 266–271.
15. Kosior D.A., Kochanowski J. Angina Prinzmetala — postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2003; 5: 338–340.
16. Nobuyoshi M., Abe M., Nosaka H. i wsp. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant. *Am. Heart J.* 1992; 124: 32–38.
17. Maseri A., Severi S., Nes M.D. i wsp. "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am. J. Cardiol.* 1978; 42: 1019–1035.
18. Carey D., Hurst J.W. Jr., Silverman M.E. Coronary spasm and cardiac arrest after coronary arteriography in unsuspected thyrotoxicosis. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 833–834.
19. Opolski G., Filipiak K.J., Poloński L. red. Ostre zespoły wieńcowe. Urban & Partner, Wrocław 2004: 230.
20. Minoda K., Yasue H., Kugiyama K. i wsp. Comparison of the distribution of myocardial blood flow between exercise-induced and hyperventilation-induced attacks of coronary spasm: a study with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am. Heart J.* 1994; 127: 1474–1480.
21. Cheng T.O. Diastolic dysfunction in Prinzmetal's angina. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 911.
22. Baliński M., Wysocki H. Dusznicza bolesna Prinzmetala — postępy w diagnostyce i leczeniu. *Forum Kardiologów* 1999; 3: 12.
23. Antman E., Muller J., Goldberg S. i wsp. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 1269–1273.
24. Gradman A.H. The evolving role of calcium channel blockers in the treatment of angina pectoris: focus on felodipine. *Can. J. Cardiol.* 1995; 11: 14B–21B.
25. Robertson R.M., Wood A.J., Vaughn W.K. i wsp. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982; 65: 281–285.
26. Aizawa T., Ogasawara K., Nakamura F. i wsp. Effect of nicorandil on coronary spasm. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 75J–79J.
27. Tzivoni D., Keren A., Benhorin J. i wsp. Prazosin therapy for refractory variant angina. *Am. Heart J.* 1983; 105: 262–267.
28. Kato H., Yasue H., Yoshimura M. i wsp. Suppression of hyperventilation-induced attacks with infusion of B-type (brain) natriuretic peptide in patients with variant angina. *Am. Heart J.* 1994; 128: 1092–1098.
29. Ardissino D., Barberis P., De Servi S. i wsp. Abnormal coronary vasoconstriction as a predictor of restenosis after successful coronary angioplasty in patients with unstable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1053–1057.
30. Yasue H., Takizawa A., Nagao M. i wsp. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; 78: 1–9.