

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.07.029

贝那普利联合氨氯地平对高血压患者降压效果、血压变异性及心功能的影响*

闫杰松¹ 李志勇^{2△} 周 栋¹ 汤祥瑞¹ 郭宏毅¹

(1 西安交通大学医学院附属三二〇一医院心血管内科 陕西 汉中 723000;

2 重庆医科大学附属永川医院心血管内科 重庆 402160)

摘要 目的:探讨贝那普利联合氨氯地平对高血压患者降压效果、血压变异性(BPV)及心功能的影响。**方法:**选取2015年2月~2018年12月期间西安交通大学医学院附属三二〇一医院收治的131例高血压患者,根据随机数字表法分为对照组(n=65)和研究组(n=66),对照组患者给予氨氯地平治疗,研究组在对照组基础上联合贝那普利治疗。比较两组患者治疗后的降压效果、BPV以及心功能指标,记录两组患者治疗期间不良反应情况。**结果:**两组患者治疗4个月后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗4个月后24h收缩压变异性(24hSBPV)、白天收缩压变异性(dSBPV)、24h舒张压变异性(24hDBPV)、白天舒张压变异性(dDBPV)均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),而夜间收缩压变异性(nSBPV)、夜间舒张压变异性(nDBPV)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗4个月后A峰速度、A/E峰值均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗4个月后E峰速度、EF值均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论:**贝那普利联合氨氯地平治疗高血压患者的降压效果确切,可有效改善患者BPV及心功能,且安全性较好。

关键词:贝那普利;氨氯地平;高血压;降压;血压变异性;心功能

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)07-1335-04

Effect of Benazepril Combined with Amlodipine on Blood Pressure Reduction Effect, Blood Pressure Variability and Cardiac Function in Patients with Hypertension*

YAN Jie-song¹, LI Zhi-yong^{2△}, ZHOU Dong¹, TANG Xiang-rui¹, GUO Hong-yi¹

(1 Department of Cardiovascular Medicine, 3201 Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China; 2 Department of Cardiovascular Medicine, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of benazepril combined with amlodipine on blood pressure reduction effect, blood pressure variability (BPV) and cardiac function in patients with hypertension. **Methods:** 131 hypertensive patients who were admitted to 3201 Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University from February 2015 to December 2018 were selected as the research subjects. All patients were divided into control group (n=65) and study group (n=66) according to random number table method. The control group was treated with amlodipine, and the study group was treated with benazepril on the basis of the control group. The blood pressure reduction effect, BPV and cardiac function were compared between the two groups, and adverse reactions during treatment were recorded between the two groups. **Results:** 4 months after treatment, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) decreased in both groups, and those in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). 24h systolic blood pressure variability (24hSBPV), daytime systolic blood pressure variability (dSBPV), 24h diastolic blood pressure variability (24hDBPV), daytime diastolic blood pressure variability (dDBPV) of the two groups decreased at 4 months after treatment, and those of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in night systolic pressure variability (nSBPV) and night diastolic pressure variability (nDBPV) ($P>0.05$). 4 months after treatment, A peak velocity and A/E peak of the two groups decreased, and those of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). The E peak velocity and EF value of the two groups increased at 4 months after treatment, and those of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Benazepril combined with amlodipine in the treatment of hypertension has definite antihypertensive effect, it can effectively improve BPV and cardiac function, and it does not increase the incidence of adverse reactions, and the safety is better.

Key words: Benazepril; Amlodipine; Hypertension; Hypotension; Blood pressure variability; Cardiac function

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2016B1210)

作者简介:闫杰松(1983-),男,本科,主治医师,研究方向:心血管内科,E-mail: yk83111@163.com

△ 通讯作者:李志勇(1973-),男,硕士,主任医师,研究方向:心血管内科,E-mail: lzy19730423@163.com

(收稿日期:2019-07-31 接受日期:2019-08-27)

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)07-1335-04

前言

高血压是指以体循环动脉血压升高为主要特征,并伴有心、脑、肾等器官功能性或器质性损害的一组临床综合征^[1]。据流行病学调查研究结果显示^[2],我国高血压的发病率高达40%~60%,且呈现出逐年递增趋势,给我国人民的生命健康带来严重威胁。由于靶器官损害及心脑血管事件发生是导致高血压患者死亡的主要原因之一,故以往临床治疗高血压多以降压为主要目标^[3]。近年来不少研究显示^[4,5],单纯的血压平均值水平并不能完全的解释降压治疗带来的效益。血压变异性(Blood pressure variability, BPV)是指一定时间内血压波动的程度,其水平的升高也是促使高血压患者心脑血管事件发生的重要原因^[6]。因此,降低高血压患者BPV也是临床治疗的控制目标之一。氨氯地平是一种钙通道阻滞剂,起效慢,持续时间长,临床广泛应用于治疗心绞痛和高血压^[7]。由于高血压的发病机制及其复杂,单一的降压药并不能获得理想的治疗效果。贝那普利为第三代血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI),适应证强,可有效控制血压,保护靶器官^[8]。本研究通过探讨高血压患者经贝那普利联合氨氯地平治疗的临床效果,旨在为临床治疗高血压提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取西安交通大学医学院附属三二〇一医院于2015年2月~2018年12月间收治的高血压患者131例,此次研究已通过西安交通大学医学院附属三二〇一医院伦理委员会批准。纳入标准:(1)高血压诊断标准参考《中国高血压防治指南》^[9],均为原发性高血压;(2)非同日3次测定舒张压(Diastolic blood pressure, DBP)≥90 mmHg和(或)收缩压(Systolic blood pressure, SBP)≥140 mmHg;(3)对本次研究用药无禁忌症者;(4)患者知情本研究且签署了同意书。排除标准:(1)急性心血管疾病者;(2)继发性高血压者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)合并重要脏器功能不全者;(5)伴有严重感染性疾病、自身免疫缺陷者;(6)入组前一个月接受过其他治疗者。根据随机数字表法将患者分为对照组(n=65)和研究组(n=66),其中对照组男39例,女26例,年龄48~76岁,平均(62.49±4.28)岁;病程3~12年,平均(6.09±1.26)年;体质指数21.9~25.6 kg/m²,平均(23.48±0.93)kg/m²。研究组男37例,女29例,年龄49~78岁,平均

(62.63±5.46)岁;病程4~13年,平均(6.18±1.16)年;体质指数21.6~26.4 kg/m²,平均(23.59±1.07)kg/m²。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

入院后均行相关检查,指导患者注意饮食,加强患者对疾病的认识程度。在此基础上,对照组患者给予氨氯地平[东北制药集团沈阳第一制药有限公司,规格:5 mg(以氨氯地平计),国药准字H20030394]治疗,5 mg/次,1次/d,晨间空腹口服。在对照组的基础上,研究组联合贝那普利(成都地奥制药集团有限公司,规格:10 mg,国药准字H20053390)治疗,10 mg/次,1次/d,晨间空腹口服。两组患者持续治疗4个月,在此期间禁服其他影响血压的药物。

1.3 观察指标

于治疗前、治疗4个月后采用美国威龙(Quiet Trak)便携式动态血压检测仪测定两组患者DBP、SBP。每位患者测量前休息15 min,反复测量3次,取平均值。(1)于治疗前、治疗4个月后根据血压参数计算24 h收缩压变异性(24 h systolic blood pressure variability, 24 h SBPV)、白天收缩压变异性(Daytime systolic blood pressure variability, dSBPV)、夜间收缩压变异性(Night systolic blood pressure variability, nSBPV)、24 h舒张压变异性(24 h diastolic blood pressure variability, 24 h DBPV)、白天舒张压变异性(Daytime diastolic blood pressure variability, dDBPV)、夜间舒张压变异性(Night diastolic blood pressure variability, nDBPV)。(2)于治疗前、治疗4个月后采用西门子si2000彩色超声多普勒血流显像仪测量患者心功能指标,包括:左心室射血分数(EF)、舒张早期血流速度(E峰速度)、舒张晚期血流速度(A峰速度),计算A/E峰值。(3)记录不良反应情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS23.0统计学软件对研究数据进行统计处理。计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 降压效果比较

两组治疗前SBP、DBP比较无差异($P>0.05$);两组患者治疗4个月后SBP、DBP均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表1。

表1 降压效果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of blood pressure reduction effect ($\bar{x} \pm s$)

Groups	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)	
	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment
Control group(n=65)	145.86±19.21	134.66±18.12 ^a	99.36±13.18	82.78±9.34 ^a
Study group(n=66)	146.09±22.14	121.39±19.08 ^a	99.40±11.21	71.28±8.29 ^a
t	0.063	4.081	0.019	7.456
P	0.949	0.000	0.985	0.000

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

2.2 两组患者血压变异性比较

两组患者治疗前 24hSBPV、dSBPV、nSBPV、24hDBPV、dDBPV、nDBPV 比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治

疗 4 个月后 24hSBPV、dSBPV、24hDBPV、dDBPV 均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);nSBPV、nDBPV 组内及组间比较无差异($P>0.05$);详见表 2。

表 2 两组患者血压变异性比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood pressure variability between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	24hSBPV (mmHg)	dSBPV(mmHg)	nSBPV(mmHg)	24hDBPV (mmHg)	dDBPV(mmHg)	nDBPV(mmHg)
Control group (n=65)	Before treatment	13.86 $\pm$ 2.31	13.32 $\pm$ 2.06	9.57 $\pm$ 1.92	16.43 $\pm$ 2.57	16.26 $\pm$ 2.74	12.63 $\pm$ 2.26
	4 months after treatment	10.12 $\pm$ 2.04 ^a	10.02 $\pm$ 2.19 ^a	9.14 $\pm$ 1.09	13.37 $\pm$ 2.54 ^a	12.36 $\pm$ 2.27 ^a	12.27 $\pm$ 1.98
Study group (n=66)	Before treatment	13.94 $\pm$ 2.43	13.26 $\pm$ 2.21	9.49 $\pm$ 1.74	16.32 $\pm$ 2.30	16.18 $\pm$ 2.33	12.58 $\pm$ 2.69
	4 months after treatment	8.13 $\pm$ 2.17 ^{ab}	7.81 $\pm$ 1.73 ^{ab}	9.06 $\pm$ 1.31	11.18 $\pm$ 2.43 ^{ab}	9.38 $\pm$ 2.15 ^{ab}	12.19 $\pm$ 1.46

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$; Compared with 4 months after treatment, ^b $P<0.05$.

2.3 两组患者心功能指标比较

两组患者治疗前 A 峰速度、E 峰速度、EF 值、A/E 峰值比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗 4 个月后 E 峰速

度、EF 值均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$);两组患者治疗 4 个月后 A 峰速度、A/E 峰值均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 3。

表 3 两组患者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cardiac function indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	A peak velocity(cm/s)		E peak velocity(cm/s)		EF value(%)		A/E peak	
	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment
Control group (n=65)	76.58 $\pm$ 6.19	66.27 $\pm$ 7.43 ^a	62.95 $\pm$ 5.22	73.36 $\pm$ 5.27 ^a	53.31 $\pm$ 4.72	58.72 $\pm$ 5.69 ^a	1.22 $\pm$ 0.18	0.90 $\pm$ 0.17 ^a
Study group (n=66)	76.63 $\pm$ 7.25	61.26 $\pm$ 6.52 ^a	62.99 $\pm$ 6.26	80.88 $\pm$ 6.39 ^a	53.28 $\pm$ 5.60	64.63 $\pm$ 5.71 ^a	1.22 $\pm$ 0.09	0.76 $\pm$ 0.12 ^a
t	0.042	4.104	0.040	7.342	0.033	5.913	0.000	5.452
P	0.966	0.000	0.968	0.000	0.974	0.000	1.000	0.000

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

2.4 不良反应比较

治疗期间,对照组出现 3 例头晕、2 例腹泻、3 例低血压、2 例咳嗽、1 例下肢水肿,不良反应总发生率为 16.92%(11/65);研究组出现 4 例头晕、1 例腹泻、2 例低血压、1 例咳嗽,不良反应总发生率为 12.12%(8/66);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.553$, $P=0.457$)。

3 讨论

临床医学研究表明^[10],引起心脏病、脑血管疾病及肾脏疾病发生及死亡的主要因素为高血压。高血压作为一种终身性疾病,是人类常见的慢性疾病之一,且其发病率呈逐渐递增趋势^[11]。因此,选取合理、有效且降压平稳的药物对改善高血压患者预后具有积极的临床意义。随着利尿剂、钙通道阻滞剂、ACEI 等药物逐渐用于抗血压的一线治疗,高血压患者的血压控制率取得了一定效果^[12,13],但是高血压发病机制及其复杂,多种升压的病理生理机制参与其中。单纯血压水平的测量难以准确反映高血压患者降压治疗的临床效果^[14],BPV 常用于反映迷走及交感神经对心血管的动态平衡以及自主神经功能的完整性,可有效预测心血管事件的发生情况^[15]。既往相关研究结果证实^[16],不同类型降压药对 BPV 影响不同,最终造成不同降压药在防治

心血管事件上的差异。现临床虽有关于贝那普利联合氨氯地平治疗高血压患者的相关报道^[17,18],但有关其联合治疗对高血压患者 BPV、心功能的影响的综合性报道尚不多见,本文就此展开分析。

本次研究结果显示,两组患者治疗 4 个月后 SBP、DBP 均下降,且贝那普利联合氨氯地平治疗的降压效果更佳,这与郭茂华等人^[19]研究结果基本一致。氨氯地平主要通过阻滞细胞膜上的钙离子通道,使得去甲肾上腺素释放得到抑制,儿茶酚胺浓度降低,最终松弛周围动脉血管平滑肌,降低外周血管张力,继而发挥抗压效果^[20];而贝那普利对动脉壁具有特异性抗增生功效,可阻止血管紧张素 I 转换为血管紧张素 II,引起血浆中血管紧张素浓度下降,进而降低血管阻力^[21,22]。刘骏等人^[23]研究结果显示,BPV 增大的高血压患者其心血管事件发生率明显升高。本研究中两组患者治疗 4 个月后 24hSBPV、dSBPV、24hDBPV、dDBPV 均下降,且研究组低于对照组。可见贝那普利联合氨氯地平治疗高血压,可有效改善患者 BPV。这主要是因为联合治疗通过有效的降压处理,可促进内皮功能恢复,减少血管壁脂质浸润,减少血管承受的压力波动,进而有效改善 BPV^[24-26]。高血压患者在长期压力负荷增加的基础上,心肌通过增加肌肉组织能量以适应压力负荷的增加,引起肾素-血管紧

张素-醛固酮系统的异常激活,间接导致心肌细胞肥大,诱导成纤维细胞增殖,胶原纤维和结缔组织增生,引起心肌重构^[27]。超声多普勒血流显像仪探测二尖瓣和主动脉瓣口血流可反映左室功能,其中A峰速度、A/E峰值升高,E峰速度、EF值降低,均可提示左室心肌重塑和左室功能减退^[28]。本研究治疗后两组患者上述心功能指标均得到显著改善,且研究组改善效果更佳。氨氯地平可解除冠状动脉痉挛,保护心脏,加之贝那普利可发挥协同降压的效果,延缓或逆转左室重构^[29,30]。另两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,可见本次联合治疗的安全性较好,不会增加不良反应发生率。

综上所述,贝那普利联合氨氯地平治疗高血压,降压效果确切,可有效改善患者BPV及心功能,安全性较好,具有一定的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Hanna DR, Walker RJ, Smalls BL, et al. Prevalence and correlates of diagnosed and undiagnosed hypertension in the indigenous Kuna population of Panamá[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 843
- [2] 姜荷清,董宗美,张盼,等.我国高血压患病现状及可改变危险因素研究新进展[J].中国慢性病预防与控制, 2017, 25(4): 319-322
- [3] Fingrova Z, Havranek S, Ambroz D, et al. The left atrial substrate plays a significant role in the development of complex atrial tachycardia in patients with precapillary pulmonary hypertension [J]. BMC Cardio-vasc Disord, 2019, 19(1): 157
- [4] 刘骏,杜瑞雪,王亮,等.高血压患者血压变异性临床研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(10): 1103-1105
- [5] Ostroumova OD, Borisova EV, Pavleeva EE. Blood Pressure Variability. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability [J]. Kardiologiia, 2017, 57 (11): 68-75
- [6] Kikuya M, Asayama K, Ohkubo T. Blood pressure variability and arterial stiffness parameters derived from ambulatory blood pressure monitoring[J]. Kardiol Pol, 2019, 77(5): 509-514
- [7] Poulter NR, Dolan E, Gupta AK, et al. Efficacy and Safety of Incremental Dosing of a New Single-Pill Formulation of Perindopril and Amlodipine in the Management of Hypertension[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2019, 19(3): 313-323
- [8] Jiang S, Pan M, Wu S, et al. Elevation in Total Homocysteine Levels in Chinese Patients with Essential Hypertension Treated with Antihypertensive Benazepril [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(2): 191-198
- [9] 曾强.中国高血压防治指南[J].中国卒中杂志, 2006, 1(8): 53-54
- [10] 王晓玲,张晓艳,苑玉聪,等.肾康注射液对伴高同型半胱氨酸血症高血压肾病患者肾功能和心功能的影响[J].现代生物医学进展, 2018, 18(8): 1560-1564
- [11] Zamuner AR, Shiffer D, Barbic F, et al. Mechanical somatosensory stimulation decreases blood pressure in patients with Parkinson's disease[J]. J Hypertens, 2019, 37(8): 1714-1721
- [12] Solomon DH, Ruppert K, Kazlauskaitė R, et al. Blood pressure-lowering medication initiation and fracture risk: a SWAN pharmacoepidemiology study[J]. Arch Osteoporos, 2019, 14(1): 73
- [13] Gismondi RA, Oigman W, Bedirian R, et al. Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2015, 16(4): 967-974
- [14] Hisdal J, Landsverk SA, Hoff IE, et al. Associations between changes in precerebral blood flow and cerebral oximetry in the lower body negative pressure model of hypovolemia in healthy volunteers [J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0219154
- [15] Reese T, Dickson AL, Shuey MM, et al. Increased blood pressure visit-to-visit variability in patients with systemic lupus erythematosus: association with inflammation and comorbidity burden [J]. Lupus, 2019, 28(8): 954-960
- [16] 刘嘉.不同种类降压药对血压变异性的影响 [J].实用药物与临床, 2014, 17(4): 435-438
- [17] Skoglund PH, Svensson P, Asp J, et al. Amlodipine+benazepril is superior to hydrochlorothiazide+benazepril irrespective of baseline pulse pressure: subanalysis of the ACCOMPLISH trial [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015, 17(2): 141-146
- [18] Yan P, Fan W. The efficacy and safety of fixed-dose combination of amlodipine/benazepril in Chinese essential hypertensive patients not adequately controlled with benazepril monotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group clinical trial [J]. Clin Exp Hypertens, 2014, 36(4): 268-274
- [19] 郭茂华.贝那普利联合氨氯地平对老年高血压患者动态血压的影响[J].中国老年学杂志, 2013, 33(20): 4971-4972
- [20] Zhang H, Han X, Li Y, et al. Effects of Danshen tablets on pharmacokinetics of amlodipine in rats[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 306-309
- [21] 赵丽娜,胡浩琛,蒋杰,等.固定剂量氨氯地平联合贝那普利对比单药治疗高血压有效性和安全性的Meta分析 [J].中国医药导报, 2018, 15(36): 99-104
- [22] Afonso T, Giguère S, Brown SA, et al. Preliminary investigation of orally administered benazepril in horses with left-sided valvular regurgitation[J]. Equine Vet J, 2018, 50(4): 446-451
- [23] 刘骏,杜瑞雪,王亮,等.高血压患者血压变异性与5~10年复合心血管事件的关系[J].南方医科大学学报, 2017, 37(7): 919-923
- [24] Bakris G, Briassoulis A, Dahlöf B, et al. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2013, 112 (2): 255-259
- [25] Lee IT, Hung YJ, Chen JF, et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of two fixed-dose combinations of antihypertensive agents, amlodipine/benazepril versus valsartan/hydrochlorothiazide, in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study[J]. Clin Ther, 2012, 34(8): 1735-1750
- [26] Chrysant SG. Blood pressure effects of high-dose amlodipine-benazepril combination in Black and White hypertensive patients not controlled on monotherapy[J]. Drugs RD, 2012, 12(2): 57-64
- [27] González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial Remodeling in Hypertension[J]. Hypertension, 2018, 72(3): 549-558
- [28] Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 9(56): 191-208
- [29] Ruggenenti P, Trillini M, P Barlovic D, et al. Effects of valsartan, benazepril and their combination in overt nephropathy of type 2 diabetes: A prospective, randomized, controlled trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(5): 1177-1190
- [30] 高红,李宁,韩丽华,等.氨氯地平与贝那普利联合时间给药护理治疗难治性高血压的效果及对血压变异性的影响[J].中国老年学杂志, 2018, 38(14): 3337-3340