

· 老年危重疾病专栏 ·

老年患者药物不良反应分析

潘祺琦, 罗 璨*

(南京医科大学第一附属医院药学部, 南京 210029)

【摘要】目的 分析老年患者药物不良反应(ADR)发生的特点,以利于临床上提高监测和应对。**方法** 回顾性地分析国家药品不良反应监测中心数据库收集的南京医科大学第一附属医院2012年1月至2014年11月>65岁的老年患者的ADR报告。**结果** 共收集212例次老年患者ADR报告(占总体ADR的21.3%),其中男性91例次,女性121例次,平均年龄(75.25 ± 6.43)岁;91例次发生于门急诊(42.9%),114例次发生于住院非ICU(53.78%);涉及药品98种,主要为抗感染药物(30.66%),其次为中枢神经系统药物(26.42%);用药途径主要是静脉滴注(86.32%);ADR所累及的器官或系统损害主要是全身性损害(23.10%),其次是皮肤及其附件损害(19.49%),主要表现为过敏样反应、皮疹。**结论** 本研究反映了我院老年患者发生ADR的主要风险药物、给药途径、临床表现等,应重点关注应用高风险药物的人群,用药过程中密切监测。对门急诊、院外老年患者的用药安全及口服药物的安全性也应加以重视。由于存在漏报现象,本研究的报告率仅能从一定程度上反映老年患者ADR的发生情况,应进一步重视和加强老年患者ADR的监测上报工作。

【关键词】 老年人; 药物不良反应; 回顾性分析

【中图分类号】 R994

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.04.059

Analysis of adverse drug reaction in elderly

PAN Qi-Qi, LUO Can*

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】 Objective To analyze the features of adverse drug reaction (ADR) in the elderly (> 65 years old) in order to improve its surveillance and coping strategies. **Methods** All ADR reports in the elderly patients from the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University during the years of 2012 to 2014 in the National Center for ADR Monitoring Database were collected and retrospectively analyzed. **Results** There were 212 ADR reports in the elderly patients (accounting for 21.3% of the total ADR reports). They were 91 males and 121 females, at an average age of (75.25 ± 6.43)years. Ninety-one ADRs (42.9%) occurred in the outpatient or emergency department, and 114 reports occurred in the non-ICU inpatients. There were totally 98 drugs involved. The most ADRs were caused by anti-infective drugs (30.66%) and central nervous system drugs (26.42%). The common route of administration (86.32%) was venous injection. The system-organs involved by ADR in the cohort were mainly systematic damages (23.10%), and the damages in the skin and its appendages (19.49%). And the most common manifestations were hypersensitivity reactions and rash. **Conclusion** This study concludes the drugs and administration routes which are more likely to cause ADR and the main signs and symptoms of ADR in the elderly. We should focus on the patients receiving high-risk drugs administration and keep close monitoring during their whole course of medication. Attention should also be paid to the medication safety and the safety of oral drugs in the elderly in outpatient and emergency departments and in those outside a hospital. Due to the presence of uncounted ones, the rate in our report only partially reflects the incidence of ADR in the elderly. ADR surveillance and report for the elderly should be emphasized and strengthened.

【Key words】 elderly; adverse drug reaction; retrospective analysis

Corresponding author: LUO Can, E-mail: annyluocan@163.com

随着社会老龄化的日益加重,老年人的健康医疗成为社会高度关注的问题。由于老年人患病率高、多病共存、用药品种较多,以及退行性改变对药物

处置的影响异于正常成人,导致老年人发生药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的潜在风险增加。有文献报道^[1],老年患者因药物治疗而发生

不良反应的危险性是一般成人的2.5倍。本文对南京医科大学第一附属医院老年患者不良反应报告进行分析,旨在探讨老年患者ADR发生的特点,为临床用药决策提供参考,有针对性地进行预防并减少ADR对老年患者造成的危害。

1 对象与方法

从国家药品不良反应监测中心数据库获取我院2012年1月至2014年11月所有的ADR报告患者995例次,筛选出老年患者(>65岁)的ADR报告患者212例次。采用回顾性研究的方法,对老年患者ADR报告涉及的患者的年龄、性别、科室、引起ADR的药物、给药途径、ADR表现、严重程度、转归情况等数据进行统计分析。

2 结果

2.1 一般情况

我院2012年1月至2014年11月上报国家不良反应监测系统的ADR报告中,其中>65岁老年患者212例次,占报告总数的21.3%,高于国家药品不良反应监测年度报告(2013年)的17.8%^[2]。212例次中,女性患者121例次,占57.1%;男性患者91例次,占42.9%;男女比例为0.75:1。发生ADR的患者中年龄最大的94岁,平均年龄(75.25±6.43)岁。其中,66~70岁患者57例次,占26.89%;71~75岁患者61例次,占28.77%;76~80岁患者50例次,占23.58%;>80岁患者44例次,占20.75%。构成比仅显示该年龄段患者ADR上报数量,不反映ADR实际发生率。

2.2 老年患者ADR的发生场所

212例次老年患者ADR分别发生于院外、门急诊及住院期间,共涉及22个科室。其中,门急诊就诊患者ADR发生人数91例次(42.92%),非ICU住院患者ADR发生人数114例次(53.77%),ICU住院患者ADR发生人数为2例次(0.95%)。5例次(2.36%)院外发生的ADR患者中4例次为严重不良反应,均因大面积多形性红斑导致入院。

2.3 老年患者ADR涉及的药品种类

212例次老年患者ADR共涉及怀疑药品98种。按照《新编药理学》(第17版)的药品分类方法进行分类统计,98种药品涉及16大类,其中抗感染药品种数和发生ADR例次数均居于首位,分别占22.45%和30.66%,其次为中枢神经系统药物和中药制剂(表1)。98种药物中10种药物引发了近4成的ADR,居于首位的为长春西丁(vinpocetine)注射液,占7.55%(表2)。

表1 老年患者ADR涉及的药品种类及构成比

Table 1 Distribution of drug categories responsible and constituent ratio for ADR in the elderly patients

Drug category	Variety [n(%)]	Case suffering [n(%)]
Antibiotics	22 (22.45)	65 (30.66)
Agents primarily affecting central nervous system	17 (17.35)	56 (26.42)
Traditional Chinese Medicines	16 (16.33)	34 (16.04)
Drugs for tumors	8 (8.16)	10 (4.72)
Agents affecting water/mineral balance/nutrition	7 (7.14)	05 (2.36)
Agents primarily affecting cardiovascular system	6 (6.12)	08 (3.77)
Agents primarily affecting gastrointestinal system	4 (4.08)	04 (1.89)
Agents affecting respiratory system	4 (4.08)	05 (2.36)
Other and unspecified medicaments	3 (3.06)	10 (4.72)
Immunostimulants	3 (3.06)	05 (2.36)
Agents primarily affecting blood system	2 (2.04)	02 (0.94)
Geriatrics agents	2 (2.04)	04 (1.89)
Drugs affecting autonomic nervous system	1 (1.02)	1 (0.47)
Biologics	1 (1.02)	1 (0.47)
Adrenocorticals	1 (1.02)	1 (0.47)
Antiallergic agents	1 (1.02)	1 (0.47)
Total	98 (100.00)	212 (100.00)

ADR: adverse drug reaction

表2 引起老年患者ADR例次数排名前10位的药物

Table 2 Top 10 drugs inducing ADR in the elderly patients

Rank	Drug category	Case suffering ADR [n(%)]
1	Vinpocetine injection	16 (7.55)
2	Monosialotetrahexosylganglioside sodium for injection	13 (6.13)
3	Cefodizime sodium for injection	9 (4.25)
4	Levofloxacin and sodium chloride injection	7 (3.30)
5	Xuesaitong for injection	7 (3.30)
6	Moxifloxacin hydrochloride and sodium chloride injection	6 (2.83)
7	Piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection	6 (2.83)
8	Allopurinol tablets	5 (2.36)
9	Teicoplanin for injection	5 (2.36)
10	Shuxuetong injection	5 (2.36)
Total		79 (37.26)

ADR: adverse drug reaction

2.4 老年患者ADR涉及的给药途径

212例次老年患者ADR所涉及的98种怀疑药品中,通过静脉滴注给药的183例次,占总例次的86.32%;口服给药的22例次,占10.38%;肌肉注射给药的3例次,占1.42%;皮下注射给药的2例次,占0.94%;静脉注射、雾化吸入给药的各1例次,各占0.47%。

2.5 老年患者ADR累及系统-器官及临床表现

根据国家ADR监测中心编译的《WHO药品不良反应术语集》中规定的ADR累及器官或系统损害进

行规范、统计。由于部分患者同时有多个系统或器官受累,故212例次老年患者ADR报告共统计临床表现277例次。ADR累及器官或系统损害排名前3位的依次为:全身性损害、皮肤及其附件损害和胃肠系统损害,三者合计占总例次的58.47%(表3)。

2.6 老年患者ADR严重程度

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》(2011年)中严重不良反应的判定标准,212例次ADR患者中,有16例次严重ADR,占老年患者ADR报告总数的7.55%。其中,6例次严重ADR导致住院时间延长,5例次导致住院,5例次危及生命。4例次为家中口服药物所致。98种药物中13种药物引发了16例次严重ADR,其中别嘌醇(allopurinol)片引起3例次(表4)。

2.7 老年患者ADR的转归

212例次ADR中,痊愈病例次数为65例次,占30.67%;好转例次数达147例次,占69.33%;未出现无好转、有后遗症及死亡的报告。

3 讨论

3.1 老年患者ADR的发生率

国内文献表明,老年患者ADR的发生率约为

15%^[3],高于Alhawassi等^[4]荟萃分析报道的11%。但该荟萃分析也表明老年患者ADR发生率的变化幅度很大(5%~50%),可能与ADR的判定、上报率相关。我院2012年1月至2014年11月>65岁的患者门急诊就诊且使用药品的人次为2 029 715人次,出院患者78 787人次,据此计算出我院老年患者ADR发生率约为0.01%,与我院此期间正常成年及中年患者(18~65岁)ADR发生率0.01%相同,这与国内外文献报道的老年患者不良反应发生率相差甚远,也与文献报道的老年患者ADR发生率高于正常成年患者^[1]相悖。导致这一情况的原因可能为本研究数据来源于我院医务人员自愿呈报的ADR,存在严重的漏报现象。漏报的原因可能包括而不局限于:(1)院外服药的老年患者发生轻度ADR自行处理,未告诉医务人员;(2)院外服药或门急诊用药的老年患者可能只关注到严重ADR或只能判定显而易见的ADR,而容易忽略一般的ADR及未能判定隐匿的ADR;(3)住院治疗的老年患者往往合并多种疾病或疾病比较复杂,某些ADR的临床表现易被疾病所掩盖或误诊为其他疾病;(4)某些轻度或常见的ADR未引起医务人员重视而导致漏报,如肿瘤科患者使用细胞毒药物后出现的轻度骨髓抑制、恶心呕吐等,

表3 老年患者ADR累及系统-器官及临床表现

Table 3 ADRs in the elderly patients grouped according to the System Organ Classification of WHO-ART, and Signs and Symptoms

System Organ Classification of WHO-ART	Signs and symptom of ADRs(n)	Case[n(%)]
Body as a whole-general disorders	Hypersensitivity reaction(30), Chill(15), Fever(9), Fatigue(4), Malaise(3), Edema(2), Pain(1)	64 (23.10)
Skin and appendages disorders	Rash(33), Itching(14), Erythema multiforme(3), Confluent erythema(2), Maculopapule(1), Urticaria(1)	54 (19.49)
Gastrointestinal system disorders	Vomiting(13), Nausea(9), Diarrhea(9), Flatulence(5), GI bleeding(2), Abdominal pain(2), Hematemesis(1), Hiccup(1), Dysphagia(1), Ulcerative stomatitis(1)	44 (15.88)
Central & peripheral nervous system disorders	Dizziness(26), Headache(4), Convulsions(4), Tremors(2), Muscle spasm(2), Seizures(1), Lower limb spasm(1)	40 (14.44)
Rhythm disorders	Palpitation(19), Arrhythmia(1), Tachycardia(1)	21 (7.58)
Vascular (extracardiac) disorders	Phlebitis(9), Vascular anomalies(2)	11 (3.97)
Respiratory system disorders	Dyspnea(5), Laryngeal spasm(1), Asthma(1)	7 (2.53)
White cell and RES disorders	Leucopenia(4), Neutropenia(2)	6 (2.17)
Platelet and clotting disorders	Thrombocytopenia(4), Epistaxis(2)	6 (2.17)
Autonomic nervous system disorders	Hand tremble(3), Hyperhidrosis(2), Facial flush(1)	6 (2.17)
Vision disorders	Paropsis(3), Hyperemia eyes(1), Eye pain(1)	5 (1.81)
Musculo-skeletal system disorders	Bone pain(1), Low back pain(1), Joint pain(1)	3 (1.08)
Psychiatric disorders	Insomnia(2), Abnormal appetite(1)	3 (1.08)
Application site disorders	Local reaction(2), Stinging at injection site(1)	3 (1.08)
Resistance mechanism disorders	Fungal infection(1)	1 (0.36)
Hearing and vestibular disorders	Tinnitus(1)	1 (0.36)
Myo-, endo-, pericardial & valve disorders	Angina pectoris(1)	1 (0.36)
Cardiovascular disorders, general	Hypertension(1)	1 (0.36)
Total		277 (100.00)

ADR: adverse drug reaction; WHO-ART: World Health Organization Adverse Reactions Terminology; RES: reticule endothelin system

表4 引起老年患者严重ADR的药物及ADR名称
Table 4 Drugs caused severe ADRs in the elderly patients

Drug category	Signs and symptoms of ADRs	Outcome	Case[n(%)]
Allopurinol tablets	Erythema multiforme	Condition improved	3 (18.75)
Pemetrexed disodium for injection	Hypersensitivity reaction; Bone marrow suppression; Ulcerative stomatitis	Condition improved	2 (12.5)
Levofloxacin and sodium chloride injection	Ulcerative stomatitis	Recovery	1 (6.25)
Buflomedil hydrochloride Injection	Angina pectoris	Condition improved	1 (6.25)
Monosialotetrahexosylganglioside sodium for injection	Angina pectoris (Life threatening)	Condition improved	1 (6.25)
Xueshuangtong injection	Dermatitis	Recovery	1 (6.25)
Xuesaitong for injection	Erythema multiforme	Condition improved	1 (6.25)
Xuesaitong soft capsule	Dermatitis	Recovery	1 (6.25)
Isosorbide mononitrate tablets	Hematemesis	Condition improved	1 (6.25)
Promethazine hydrochloride injection	Stinging at injection site (Unable to walk)	Condition improved	1 (6.25)
Aminophylline injection	Angina pectoris (Life threatening)	Condition improved	1 (6.25)
Paclitaxel for injection (albumin bound)	Bone marrow suppression	Condition improved	1 (6.25)
Irinotecan hydrochloride for injection	Diarrhea; Bone marrow suppression	Recovery	1 (6.25)
Total			16 (100.00)

ADR: adverse drug reaction

呼吸内科患者使用抗菌药物后出现轻度腹泻、食欲下降等。因此,应进一步加强和规范ADR监控的信息(数据)采集上报工作,药师也应加强与临床科室的沟通交流,做好ADR监测上报工作的宣教。

3.2 老年患者ADR与性别、年龄的关系

本组研究中,老年女性ADR报告率高于男性,国内外也有研究^[3,4]表明老年女性ADR发生率较老年男性高,但其原因仍未有报道,有待于进一步研究。

本组研究中,各年龄组间ADR上报率相差甚微,并且ADR的上报率并未随年龄的增加而升高,>80岁高龄患者ADR上报率反而最低。这可能与我院此期间收治的老年患者年龄构成有关,也与高龄患者复杂的疾病掩盖或干扰了ADR的发现和判定相关。Sikdar等^[5]研究表明,老年患者ADR的发生率与疾病负担、疾病的复杂程度和使用的药物数量相关,而与年龄无关。

3.3 老年患者ADR发生场所

院外与门急诊ADR报告96例次,占45.28%。其中,包括4例次严重ADR患者。我院具有脑梗死病史或具有高危因素的患者常定期于门诊使用长春西丁注射液、单唾液酸四己糖神经节苷脂(monosialotetrahexosylganglioside)注射液或注射用血栓通等ADR高发的药物,这也导致了门急诊ADR的发生率增高。因此,有必要权衡该类药物用于预防脑梗死复发及对老年患者安全性的收益与风险。老年人是慢病的主要人群,常需门急诊短期药物治疗及院外长期口服药物,应重视老年患者院外、门急诊用药安全。

3.4 老年患者ADR与药品的关系

本组研究中,抗感染药物无论是品种数还是

ADR发生例次数均居于首位,与我国同类ADR分析报告^[6,7]一致,而有别于国外报道^[8]的心血管药物,与我国抗菌药物使用量远远超过其他类药物有关。抗感染药物中引起ADR的主要为抗菌药物,发生ADR数量高的药物排名依次为头孢地秦钠(cefodizime sodium)、左氧氟沙星、哌拉西林钠他唑巴坦钠/莫西沙星,共达28例次,占抗菌药物总例次数的44.44%。与临床用药习惯及抗菌药物常用种类及品种数呈正相关。值得注意的是我国老年人发病率最高的疾病为心血管疾病^[9],而不是感染性疾病,临床应引起重视,明确抗菌药物使用指征。此外,中药制剂引起的ADR也不容忽视。引起ADR最多的中药制剂为注射用血栓通,该药已列于2013年国家药品不良反应监测中心收集到的引发严重ADR的中药注射剂的第6位^[2],应引起临床重视。中药注射剂成分复杂,制剂纯度不易保证,质量标准尚未完善等特点导致其ADR的高发生率^[10]。临床应用时应遵守中医辨证施治的原则,严格按照说明书使用。这也提示临床应将应用上述药品的老年患者作为重点关注人群。ADR的报告率仅能从一定程度上反映具体药品临床应用的风险高低,故有必要通过进一步计算具体药品引起老年患者ADR的发生率,以此评估老年患者的高风险用药。

3.5 老年患者ADR与给药途径的关系

本组研究中,老年患者ADR所涉及的给药途径主要为静脉滴注,构成比达86.32%,与同类文献报道一致^[6,7],与静脉给药在临床的普遍使用相关。但老年人常多种疾病并存,需同时口服多种药物,导致ADR的发生率增高^[3,6];且我院3年来16例次老年患者严重ADR中,有5例次由口服给药所致,因此,对于

老年患者来说, 仍应重视口服药物的用药安全。

3.6 老年患者ADR的主要表现

本组研究中, ADR累及的器官或系统损害例次数最多的为全身性损害、其次为皮肤及其附件损害, 临床表现最多的为过敏样反应和皮疹。从收集的ADR报告中发现, 老年患者发生的过敏样反应常同时伴有呼吸困难、心慌、呕吐、多汗、水肿、口唇发绀、面色潮红、血压下降、皮疹、瘙痒等其中多种症状, 因此, 除外用前仔细询问过敏史, 用药过程中也应密切观察患者的体征和症状, 早发现早处理。

国内外报道的老年患者ADR累及的器官或系统损害排名各不一致, 如齐晓涟等^[7]的调查报告排名前3的为皮肤及其附件损害、中枢神经系统损害和呼吸系统损害; Conforti等^[11]在意大利一项前瞻性观察研究排名前3的为代谢和营养障碍、红细胞异常和全身性损害。可能与ADR的上报情况、临床药物治疗差异相关。

3.7 老年患者严重ADR

Beijer等^[8]的一篇荟萃分析表明, 老年人因ADR住院的概率是年轻人的4倍, 其中88%是可以避免的, 这也表明老年患者更易发生严重ADR, 而相当一部分可能与过度治疗、不合理用药、依从性差等相关。本组研究中, 共收集16例次严重ADR, 有6例次皮肤及其附件受累。其中, 3例次患者均因痛风服用别嘌醇片, 分别于用药2、24和43d发生重症药疹入院治疗。3例次中1例次存在未从小剂量开始服药(初始剂量0.3g/d)的问题, 1例次存在用药剂量过大(0.6g/d)的问题。

综上, 基于我国医院用药现状及临床治疗习惯, 抗感染药、抗脑血管病药、改善脑代谢药、中药制剂引起老年患者ADR的数量较大; 静脉滴注给药为引起老年患者ADR的主要给药途径, 应重点关注应用上述药品的人群。老年患者ADR所累及的器官或系统损害主要为全身性损害、皮肤及其附件损害, 主要表现为过敏样反应和皮疹, 用药过程中应注意密切监测。此外, 值得注意的是院外、门急诊老年患者的用药安全及口服药物的安全性也不容忽视。临床用药时应充分考虑老年患者生理、病理特点, 加强合理用药, 降低老年患者用药风险。药师调配药品时应做好用药交代, 提高老年患者的用药依从性。

由于存在漏报现象, 故ADR的报告率及报告内容仅能在一定程度上反映我院老年患者ADR的主要风险药物、给药途径、临床表现等, 此外, 所收集的ADR报告普遍存在漏填既往史、并用药物等关键数据, 使得无法统计分析ADR史、合并药物情况、药物相互作用等与老年患者ADR的相关性。因此,

药学人员应进一步宣传ADR的监测上报, 规范ADR报告的填报, 以使ADR的研究能进一步深入。

【参考文献】

- [1] Gao DC, Zhang LY. Guidelines for Adverse Drug Reaction Monitoring[M]. Beijing: China Med Sci Press, 1995: 170-171. [高东宸, 张丽雅. 药物不良反应监测指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 170-171.]
- [2] China Food and Drug Administration. The annual report on national adverse drug reaction monitoring(2013)[EB/OL]. [2014-05-14]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/99794.html>. [国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告(2013)[EB/OL]. [2014-05-14]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/99794.html>.]
- [3] Ji XY, Wang YM, Zhang ZX. Study of adverse drug reactions in the elderly[J]. Chin J Clin Pharmacol, 1994, 10(2): 114-123. [吉新颜, 王永铭, 章正绪. 老年人药物不良反应研究[J]. 中国临床药理学杂志, 1994, 10(2): 114-123.]
- [4] Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, et al. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 2079-2086.
- [5] Sikdar KC, Dowden J, Alaghehbandan R, et al. Adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: a 12-year population-based retrospective cohort study[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(7-8): 960-971.
- [6] Yang W. Drug adverse reactions in hospitalized elderly: analysis of 128 cases[J]. Chin Gen Pract, 2009, 12(4B): 661-662. [杨伟. 老年住院患者128例药物不良反应分析[J]. 中国全科医学, 2009, 12(4B): 661-662.]
- [7] Qi XL, Wang YQ, Wang R. Analysis of 284 cases of adverse drug reaction in the elderly[J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China, 2002, 2(4): 239-240. [齐晓涟, 王育琴, 王蕊. 284例老年人药物不良反应分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2002, 2(4): 239-240.]
- [8] Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies[J]. Pharm World Sci, 2002, 24(2): 46-54.
- [9] Ding X, Lyu SC, Sun HP, et al. Analysis of disease spectrum in hospitalized elderly patients[J]. Chin J Clin Healthcare, 2008, 11(1): 83-84. [丁翊, 吕孙成, 孙惠萍, 等. 住院老年患者疾病谱分析[J]. 中国临床保健杂志, 2008, 11(1): 83-84.]
- [10] Zou YP, Ling Y, Xing K, et al. Adverse reactions analysis in elderly patients caused by traditional Chinese medicine injections[J]. China J Exp Tradit Med Formulae, 2012, 18(14): 295-299. [邹元平, 林宇, 邢珂, 等. 中药注射剂致老年患者不良反应情况分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 295-299.]
- [11] Conforti A, Costantini D, Zanetti F, et al. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study[J]. Drug Healthcare Patient Saf, 2012, 4: 75-80.