- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 10:38:17

Percorso terapeutico dei pazienti ipertesi. Trattamento farmacologico

Fausto Avanzini

Divisione di Cardiologia, Ospedale di Desio (MI); Dipartimento di Ricerche Cardiovascolari, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 5): 66-72)

Per la corrispondenza:

Dr. Fausto Avanzini

Dipartimento di Ricerche Cardiovascolari
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Via Eritrea, 62
20157 Milano
E-mail: avanzini@irfmn.mnegri.it

L'obiettivo di un trattamento farmacologico antipertensivo è quello di ridurre i valori pressori così da annullare l'eccesso di rischio di eventi cardiovascolari che grava sul soggetto iperteso. Questo obiettivo dovrebbe idealmente essere raggiunto senza esporre il paziente a rischi di effetti collaterali, senza alterare il suo benessere e la sua qualità di vita, senza interferire negativamente con eventuali altre patologie presenti o con altri trattamenti in corso e con il minor costo possibile.

In Italia sono attualmente disponibili oltre 70 principi attivi antipertensivi appartenenti a diverse classi farmacologiche sotto forma di oltre 400 differenti confezioni per l'uso orale, transdermico o parenterale, incluse numerose associazioni precostituite. Poiché nessun farmaco possiede le caratteristiche di farmaco ideale per tutti i casi di ipertensione, è importante identificare i criteri guida che permettono di trovare il farmaco più indicato nel singolo paziente. La letteratura e le raccomandazioni delle più autorevoli linee guida nazionali ed internazionali suggeriscono di volta in volta diversi criteri[1-3]. Nella logica della *evidence-based medicine* e di un'attenta valutazione del rapporto benefici/rischi gli elementi guida nella scelta di un trattamento farmacologico preventivo di lungo periodo dovrebbero essere la documentazione di efficacia e la sicurezza di impiego.

Efficacia preventiva

È questo il vero obiettivo del nostro intervento: proteggere il paziente dai rischi che conseguono ad un'elevazione nel tempo dei valori pressori e che riducono la prospettiva di vita del soggetto iperteso o ne compromettono la qualità.

Numerosi studi hanno valutato e documentato l'efficacia del trattamento antipertensivo[4]. La tabella I elenca i trial clinici randomizzati condotti con maggior rigore metodologico indicando il tipo di casistica reclutata, il trattamento antipertensivo di prima scelta utilizzato e l'obiettivo pressorio che ci si proponeva di raggiungere. Nei 18 studi identificati sono stati inclusi oltre 50 000 pazienti, in maggioranza con ipertensione diastolica lieve-moderata o sistolica isolata. Gli studi sono durati in media poco meno di 5 anni e la differenza media di pressione arteriosa diastolica nel gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo è stata di 5-6 mmHg.

In figura 1 sono riportati i risultati di una metanalisi aggiornata di questi studi[4]. Gli ictus cerebrali sono significativamente ridotti dal trattamento antipertensivo nell'ordine del 38%; una riduzione che coincide con quanto atteso dai risultati degli studi epidemiologici sulla base della variazione pressoria ottenuta nei trial controllati randomizzati. Gli infarti del miocardio, la complicanza cardiovascolare più frequente nelle popolazioni di ipertesi studiate, risultano anch'essi significativamente ridotti, nell'ordine del 16%, ma in misura inferiore rispetto all'atteso. Il complesso degli eventi letali da causa cardiovascolare risulta significativamente ridotto del 21% mentre, assai importante sotto l'aspetto della sicurezza dei trattamenti, nessun eccesso di morti non cardiovascolari è documentabile nei pazienti sottoposti a trattamento antipertensivo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 10:38:17

Tabella I. Principali studi clinici controllati sull'efficacia preventiva del trattamento antipertensivo nell'ipertensione sisto-diastolica e sistolica isolata.

Studi	Criteri di ammissione (mmHg)			Trattamento farmacologico di prima scelta	Obiettivo pressorio del trattamento (mmHg)		
	PAS		PAD		PAS		PAD
Wolff, 1966			100-130	Reserpina			< 90
VA I, 1967			115-129	Diuretico + altro			
VA II, 1970			90-114	Diuretico + altro			< 90
Carter, 1970	≥ 160	o	≥ 110	Diuretico	< 160	e	90-100
Barraclough, 1973			100-120	Diuretico + altro			< 100
HSCSG, 1974	140-220	e	90-115	Diuretico + altro			
USPHS, 1977			90-114	Diuretico + altro			
VA-NHLBI, 1977			85-105	Diuretico			< 85
HDFP, 1979			≥ 90	Diuretico			< 90
ANBPS, 1980			95-109	Diuretico			< 90
Oslo, 1980	150-179	o	95-109	Diuretico	< 140	e	< 90
MRC, 1985			90-109	Diuretico o β-bloccante			< 90
EWPHE, 1985	160-239	e	90-119	Diuretico	< 160	e	< 90
Coope, 1986	170-280	o	105-120	β-bloccante	< 170	e	< 105
STOP*, 1991	180-230	e	90-120	Diuretico o β-bloccante	< 160	e	< 95
SHEP, 1991	160-219	e	< 90	Diuretico	< 160		
MRC-OA, 1992	160-209	e	< 115	Diuretico o β-bloccante	< 160		
Syst-Eur, 1997	160-219	e	< 95	Calcioantagonista	< 150		

PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica. * una PAD tra 106 e 120 mmHg costituiva un criterio sufficiente di inclusione a prescindere dai valori di PAS.

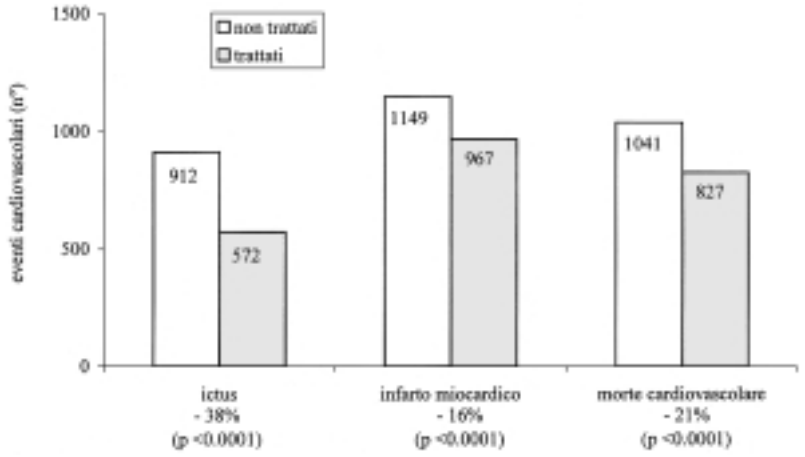

Figura 1. *Effetto del trattamento antipertensivo sulle principali complicanze cardiovascolari: metanalisi di 18 studi randomizzati su 52 348 pazienti.*

Anche l'incidenza di un'altra frequente ed importante complicanza dell'ipertensione, lo scompenso cardiaco, risulta dimezzata dal trattamento antipertensivo, mentre per altre complicanze importanti, ma meno frequenti, quali l'insufficienza renale o la retinopatia i dati raccolti sono più scarsi, anche perché spesso queste complicanze non costituivano oggetto specifico di studio.

Un dato interessante è la recente segnalazione di una ridotta incidenza di demenza registrata nei pazienti anziani con ipertensione arteriosa sistolica isolata sottoposti a trattamento antipertensivo inclusi nello studio Syst-Eur[5].

I principali studi fino ad ora effettuati per valutare l'efficacia preventiva della terapia antipertensiva hanno utilizzato come trattamento di base un diuretico (nei primi trial effettuati negli anni '60 e '70 impiegati ad alte dosi e spesso associati fin dall'inizio ad altri antipertensivi quali la reserpina e l'idralazina) o un betabloccante; solo uno studio ha utilizzato in pazienti con ipertensione sistolica isolata un calcioantagonista (Tab. I).

La figura 2 illustra in modo sintetico i risultati di questi studi suddivisi per farmaco di prima scelta utilizzato: è evidente come i dati più solidi attualmente disponibili sono quelli relativi all'uso dei diuretici, nella

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 10:38:17

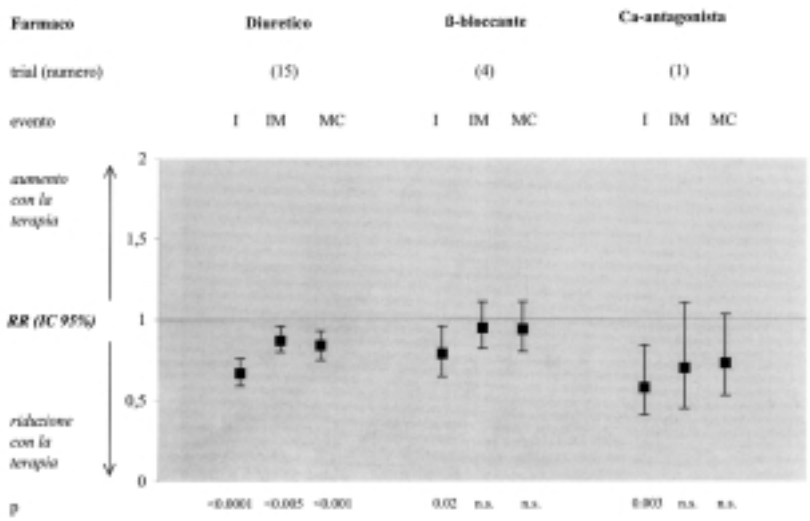

Figura 2. *Metanalisi dei principali trial randomizzati sull'efficacia preventiva del trattamento antipertensivo sulle principali complicanze cardiovascolari. Risultati in rapporto al farmaco di prima scelta impiegato. I = ictus; IC = intervalli di confidenza; IM = infarto miocardico; MC = morte cardiovascolare; RR = rischio relativo.*

maggior parte degli studi rappresentati dall'idroclorotiazide e dal clortalidone[6-10].

Quattro trial hanno confrontato un approccio basato sull'uso di diuretici rispetto ad uno con betabloccanti ottenendo risultati di sostanziale equivalenza tra i due tipi di trattamento (Fig. 3)[4]. Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dei primi studi di confronto tra le "nuove" strategie terapeutiche per il trattamento dell'ipertensione arteriosa (ACE-inibitori e calcioantagonisti) rispetto al trattamento tradizionale con diuretici o betabloccanti: in questi studi non si sono osservate significative differenze di efficacia tra le diverse classi di antipertensivi anche se nei trial di confronto di un trattamento con calcioantagonisti rispetto alla terapia tradizionale si è osservata una maggior protezione con i primi rispetto alle complicanze cerebrovascolari e con la seconda rispetto agli eventi coronarici (Fig. 4)[6-10]. I risultati di altri studi di confronto tra diversi trattamenti sono attesi nel prossimo futuro ed una loro valutazione complessiva è già stata pianificata per il 2003 quando i dati di oltre 130 000 pazienti dovrebbero essere sufficienti per valutare in modo affidabile i rischi ed i benefici delle differenti opzioni farmacologiche. La recente precoce interruzione per eccesso di eventi cardiovascolari maggiori ed, in particolare, di episodi di scompenso cardiaco del braccio di trattamento con doxazosina, un alfabloccante, nel trial ALLHAT, il più grande studio in corso di confronto tra diverse strategie terapeutiche nel trattamento antipertensivo, sottolinea quanto sia importante basarsi su solide ed appropriate evidenze scientifiche per la scelta di un trattamento, tanto più se di tipo preventivo e di lungo periodo[11].

Fin da oggi è già possibile considerare come fortemente raccomandato l'uso di specifiche classi di farmaci in particolari condizioni cliniche sulla base dei risultati positivi di importanti trial clinici.

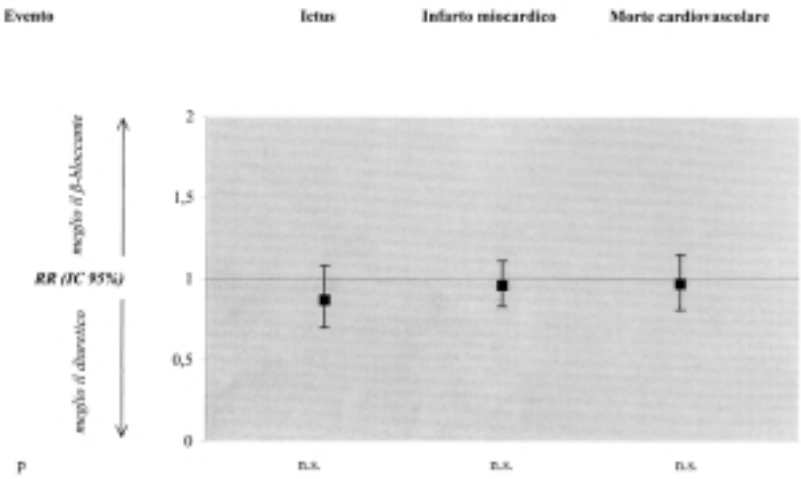

Figura 3. *Prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori da parte del trattamento antipertensivo. Metanalisi dei 4 principali studi di confronto tra diuretici e β-bloccanti (MRC, IPPPSH, HAPPHY e MRC-OA). Abbreviazioni come in figura 2.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 10:38:17

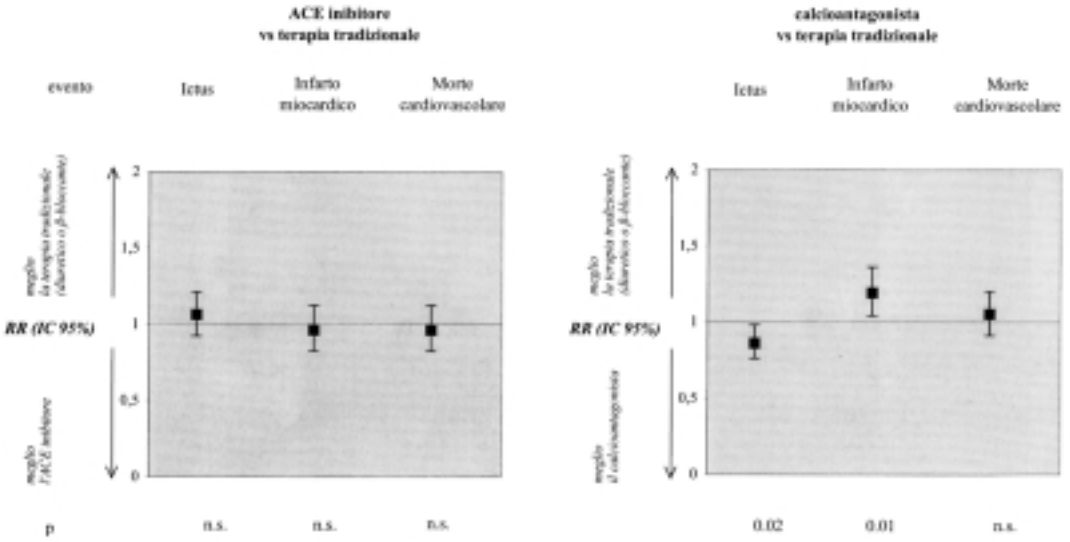

Figura 4. *Prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori da parte del trattamento antipertensivo. Metanalisi dei principali studi di confronto tra un trattamento basato sull'uso di un ACE-inibitore (CAPPP e STOP Hypertension-2) o di un calcioantagonista (STOP Hypertension-2, NORDIL, INSIGHT) ed una terapia tradizionale basata sull'uso di un diuretico o di un* β*-bloccante. Abbreviazioni come in figura 2.*

Pazienti con storia di infarto miocardico. *Betabloccanti.* Il vantaggio del trattamento con betabloccanti sia nella fase acuta sia negli anni successivi nel ridurre la mortalità, soprattutto la morte improvvisa, ed il reinfarto è ben documentato da una serie di studi effettuati negli anni '70 e '80 che hanno utilizzato diversi preparati sia cardioselettivi sia non cardioselettivi. Le maggiori evidenze di beneficio si riferiscono al propranololo, al timololo ed al metoprololo, mentre gli studi che hanno valutato betabloccanti dotati di attività simpaticomimetica intrinseca sono risultati per la gran parte negativi[1,2].

ACE-inibitori. Nella fase acuta e subacuta di infarto la protezione esercitata dall'uso sistematico degli ACE-inibitori è ben documentata da trial di grandi dimensioni[1,2]. L'efficacia degli ACE-inibitori si osserva anche nella fase successiva e non solo nei pazienti che sviluppano segni clinici o strumentali di scompenso cardiaco o che presentano una frazione di eiezione < 40%, come dimostrano i recenti risultati dello studio HOPE[12]. Poiché non si sono evidenziate differenze rilevanti tra i diversi preparati testati l'effetto protettivo sembra attribuibile all'intera classe.

Pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica. *ACE-inibitori.* Ormai sono numerosi gli studi che provano il beneficio di questa classe di farmaci non solo nei pazienti con scompenso sintomatico ma anche nei pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra sistolica: i benefici sono evidenti in termini di riduzione sia della mortalità sia dello sviluppo o aggravamento dei sintomi di scompenso[1,2].

Inibitori dell'angiotensina II. I recenti risultati dello studio ELITE II documentano un'efficacia del losartan sovrapponibile a quella del captopril. La buona tollerabilità osservata con il losartan pone questo preparato come utile alternativa agli ACE-inibitori in caso di intolleranza[13].

Betabloccanti. Mentre fino ad alcuni anni fa la presenza di scompenso cardiaco era ritenuta una controindicazione all'uso dei betabloccanti, oggi le evidenze sperimentali del vantaggio di questa terapia sono numerose, soprattutto per il bisoprololo, il carvedilolo ed il metoprololo[1,2].

Spironolattone. Un recente studio ha evidenziato in pazienti in III e IV classe funzionale NYHA un'importante riduzione della mortalità, oltre che delle ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari, con l'aggiunta al trattamento standard di spironolattone[14].

Soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Lo studio HOPE ha recentemente documentato che, in pazienti con storia di coronaropatia, ictus, arteriopatia periferica o con diabete mellito associato ad almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, l'uso di un ACE-inibitore, il ramipril, riduce significativamente la mortalità e le principali complicanze cardiovascolari[12].

Pazienti con nefropatia diabetica. Gli ACE-inibitori hanno dimostrato nei pazienti con nefropatia non solo di ridurre l'entità della proteinuria ma anche di prevenire lo sviluppo di insufficienza renale conclamata e la necessità di dialisi o trapianto renale[1,2].

Pazienti con ipertensione sistolica isolata. Due grandi trial hanno incluso specificamente pazienti con ipertensione sistolica isolata documentando il vantaggio in questi soggetti sia di un trattamento diuretico con clor-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 10:38:17

talidone sia di quello calcioantagonista con un diidropiridinico a lunga durata d'azione, la nitrendipina[1,2].

Sicurezza

Si tratta di un aspetto essenziale in un trattamento che si configura come preventivo e di lungo periodo. Fortunatamente i farmaci che oggi abbiamo a disposizione per il trattamento dell'ipertensione sono relativamente sicuri e causano raramente gravi effetti collaterali se utilizzati appropriatamente (Tab. II). La maggior parte dei più gravi effetti collaterali potrebbe essere evitata se i farmaci non venissero utilizzati in presenza di controindicazioni (Tab. III)[1,2].

È bene ricordare però che effetti collaterali gravi ma rari di un farmaco possono richiedere che numerose migliaia di pazienti siano esposti alla loro azione prima di essere documentati: per tale motivo possono passare anche diversi anni prima che se ne individui la presenza, come documentato recentemente dal caso del mibefradil, un calcioantagonista assai promettente ma ritira-

Tabella II. Possibili effetti collaterali "gravi" conseguenti all'uso delle diverse classi di farmaci antipertensivi.

Farmaco	Possibili effetti collaterali gravi
Diuretici	Attacco di gotta
β-bloccanti	Broncospasmo
	Scompenso cardiaco
	Insufficienza arteriosa periferica
	Aggravamento e mascheramento di episodi ipoglicemici
	Bradicardia e blocco atrioventricolare
	Sindrome da *rebound* dopo sospensione
Calcioantagonisti	Scompenso cardiaco
	Bradicardia e blocco atrioventricolare*
ACE-inibitori	Edema angioneurotico
	Insufficienza renale acuta reversibile
	Ipotensione iniziale grave**
	Seri problemi neonatali se usati nel secondo e terzo trimestre di gravidanza
α-bloccanti	Sincope da "prima dose"
Antagonisti ATII	Finora si sono rilevati pochi effetti collaterali gravi per questa classe di farmaci ma il loro ampio uso da poco tempo impone prudenza nell'affermare l'assenza di gravi effetti collaterali

ATII = angiotensina II. * con verapamil e diltiazem; ** soprattutto nei pazienti con elevati livelli di attività reninica plasmatica, ad esempio nei soggetti con deplezione del volume plasmatico o in trattamento con diuretico.

Tabella III. Criteri di scelta del farmaco antipertensivo suggeriti nelle raccomandazioni della WHO-ISH (1999) e del JNC VI (1997).

Patologie/condizioni	Indicazioni	Controindicazioni
Cardiovascolari		
Ipertensione sistolica isolata	Diuretici, calcioantagonisti*	
Insufficienza cardiaca	Diuretici, ACE-inibitori	
Disfunzione ventricolare sinistra	ACE-inibitori	
Pregresso infarto miocardico	β-bloccanti**, calcioantagonisti	
Angina pectoris	β-bloccanti, calcioantagonisti	
Tachiaritmia sopraventricolare	β-bloccanti	
Blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado		β-bloccanti, calcioantagonisti***
Non cardiovascolari		
Nefropatia diabetica	ACE-inibitori	
Ipertrofia prostatica	α-bloccanti	
Gotta		Diuretici
Asma e BPCO		β-bloccanti
Stenosi bilaterale dell'arteria renale		ACE-inibitori, inibitori ATII
Iperpotassiemia		ACE-inibitori, inibitori ATII
Altro		
Età anziana	Diuretici, calcioantagonisti	
Tosse indotta da ACE-inibitori	Inibitori ATII	
Gravidanza		ACE-inibitori, inibitori ATII

ATII = angiotensina II; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva. * per JNC VI: diidropiridine a lunga durata d'azione; ** per JNC VI: β-bloccanti senza attività simpaticomimetica intrinseca; *** verapamil e diltiazem.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 10:38:17

Tabella IV. Esempi di interazioni tra farmaci antipertensivi ed altri farmaci.

Farmaco	Riduzione effetto antipertensivo	Aumento effetto antipertensivo	Altre interazioni
Diuretici	FANS Steroidi Colestiramina		Litio* ACE-inibitori**
β-bloccanti	FANS Induttori enzimi epatici (esempio rifampicina o fenobarbital)	Chinidina	Insulina*** Simpaticomimetici§
Calcioantagonisti	Induttori enzimi epatici (esempio rifampicina o fenobarbital)	Ranitidina Succo di pompelmo	Ciclosporina* Chinidina* Digossina* Sulfaniurea* Teofillina* Litio§§
ACE-inibitori	FANS Antiacidi	Clorpromazina	Litio* Diuretici**

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei. * aumento dei livelli ematici del farmaco associato all'antipertensivo; ** aumento della potassiemia con l'associazione ACE-inibitore e risparmiatore di potassio; *** mascheramento e prolungamento degli episodi ipoglicemici; § vasocostrizione da stimolo alfa non controbilanciato; §§ il verapamil può ridurre i livelli ematici di litio.

to dal commercio in seguito alla segnalazione di gravi effetti avversi quando utilizzato in associazione ad altri farmaci[15].

Altri criteri di scelta della terapia antipertensiva

Tra i criteri che possono essere importanti in alcuni casi nella scelta della terapia antipertensiva si possono ricordare:

• *la presenza di indicazioni o controindicazioni relative:* la presenza di patologie o altre condizioni possono costituire motivo di scelta preferenziale di un farmaco o, al contrario, motivo di scarto[1,2]; è importante sottolineare come molte di queste indicazioni o controindicazioni non si basano su end-point *hard* come la mortalità o gli eventi cardiovascolari maggiori, ma solo in termini di tollerabilità o di efficacia antipertensiva;

• *la presenza di altre terapie farmacologiche:* la tabella IV elenca alcune tra le più frequenti e rilevanti interazioni farmacologiche che devono essere tenute presenti non solo nella fase di pianificazione del primo approccio farmacologico ma anche successivamente, per interpretare e correggere alcune variazioni dell'effetto del farmaco antipertensivo o di quello associato[2];

• *il costo della terapia:* se si considera l'elevata prevalenza dell'ipertensione nella popolazione generale e la frequente necessità di una politerapia per controllare adeguatamente i valori pressori ben si comprende come circa un terzo della spesa farmaceutica extraospedaliera possa essere destinata ai soli farmaci antipertensivi. Di rilievo per il prescrittore è il fatto che i costi delle diverse opzioni terapeutiche non solo variano fino a decine di volte per preparati di differenti classi terapeutiche ma che anche all'interno della stessa classe terapeutica si registrano importanti diversità di costi.

Bibliografia

1. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
2. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
3. Agabiti-Rosei E, Giovannini E, Mancia G, et al. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche a cura della Commissione Congiunta ANMCO-SIC-SIIA. G Ital Cardiol 1999; 29: 341-56.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
5. Forette F, Seux MC, Staessen JA, et al, on behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347-51.
6. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277: 739-45.
7. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) Study Group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611-6.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 10:38:17

8. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al, for the STOP Hypertension-2 Study Group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-6.
9. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al, for the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359-65.
10. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-72.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967-75.
12. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
13. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-7.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of the spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
15. Li Wan Po A, Zhang WY. What lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market? Lancet 1998; 351: 1829-30.