

# Terapie farmacologiche

Marinella Gattone

*Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Veruno (NO)*

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 1): 85-89)

© 2001 CEPI Srl

*Per la corrispondenza:*

Dr.ssa Marinella Gattone

*Divisione di Cardiologia  
Fondazione Salvatore  
Maugeri, IRCCS  
Via per Revislate, 13  
28010 Veruno (NO)  
E-mail: mgattone@fsm.it*

Ottenere la disassuefazione dal fumo è un processo difficoltoso, che porta a risultati apprezzabili e duraturi in una percentuale piuttosto bassa di casi. Si stima che solo il 3-5% di chi non utilizza alcun aiuto esterno e circa il 20% di chi si rivolge a programmi strutturati contro il fumo riesca infatti a smettere definitivamente di fumare<sup>1</sup>.

La principale ragione di insuccesso è legata alla dipendenza dalla nicotina, che i fumatori presentano in misura più o meno accentuata, in rapporto con il numero giornaliero di sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. La nicotina, infatti, incrementando i livelli cerebrali di dopamina, di noradrenalina e di endorfine migliora lo stato di benessere, riduce l'ansia e innalza la soglia del dolore.

Va inoltre considerato che la sigaretta viene frequentemente utilizzata dal fumatore come antidoto nelle situazioni stressanti o depressive, e ciò contribuisce a mantenere un forte legame psicologico con il fumo. I soggetti che presentano altre dipendenze, quali l'alcolismo e la tossicodipendenza e i depressi sarebbero più numerosi fra i fumatori che fra i non fumatori. Queste condizioni si riscontrano in una minoranza di fumatori, mentre la maggior parte di essi non presenta evidenti disturbi psicologici, pur essendo, nondimeno, francamente dipendente dalla nicotina.

L'astensione dal fumo provoca, già dopo poche ore, l'insorgenza di una serie di sintomi psichici, provocati dal calo della concentrazione ematica di nicotina, che sono, essenzialmente, alterazioni dell'umore, insonnia, irritabilità, ansia, difficoltà a concentrarsi, oltre che impellente desiderio di fumare. In un programma di astensione dal fumo, dovendo contrastare tali sintomi, a volte molto intensi, si rende necessario poter disporre di presidi farmacologici che sia-

no più efficaci della semplice forza di volontà del paziente, che siano in grado di controllare l'astinenza da nicotina e, quindi, di aiutare il fumatore ad affrontare il primo periodo di sospensione del fumo con maggiore tranquillità e sicurezza.

Lo US Public Health Service americano ha recentemente emesso nuove linee guida per il trattamento della dipendenza da tabacco<sup>2</sup>, in cui si stabilisce che la terapia farmacologica deve essere prescritta, in assenza di controindicazioni specifiche, a tutti i fumatori di più di 10 sigarette al giorno che manifestino la volontà di smettere, esclusi gli adolescenti e le donne in gravidanza od in allattamento.

La modalità di trattamento farmacologico più sperimentata e utilizzata in passato è stata la somministrazione sostitutiva di nicotina, per via orale, nasale o transdermica. Negli ultimi anni, oltre ai sostituti della nicotina, una serie di farmaci di tipo non nicotinico sono stati proposti e sperimentati nella disassuefazione dal fumo con alteri risultati, spesso ridimensionati dagli effetti collaterali. Fra di essi, la clonidina ed alcuni antidepressivi come la nortriptilina, la fluoxetina e la moclobemide. Più recentemente un farmaco ad azione antidepressiva, chimicamente diverso dai precedenti, il bupropione, è stato sperimentato come trattamento antifumo con risultati positivi e con una contenuta incidenza di effetti collaterali. Il bupropione è stato pertanto il primo farmaco che non contiene nicotina ad avere ottenuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration americana per la terapia di disassuefazione dal fumo.

Lo US Public Health Service, nelle recenti linee guida, considera il bupropione ed i sostituti nicotinici come trattamenti di prima scelta (Tab. I).

**Tabella I.** Suggerimenti per l'uso clinico delle farmacoterapie per la cessazione del fumo<sup>2</sup>.

Farmacoterapia	Precauzioni/ controindicazioni	Effetti collaterali	Dosaggio	Durata	Disponibilità	Costo giornaliero
<i>Prima scelta</i>						
Bupropione cloridrato SR	Storia di convulsioni Disordini alimentari	Insonnia Secchezza fauci	150 mg/die per 3 giorni	150 mg × 2 per 7-12 settimane	Solo su prescrizione fino a 6 mesi	\$3.33
Gomma alla nicotina		Brucciore alla bocca Dispepsia	Gomma da 2 mg (1-24 sig./die) Gomma da 4 mg (≥ 25 sig./die) max 24 gomme/die	Fino a 12 settimane	Farmaco da banco	\$6.25 per 10 gomme da 2 mg \$6.87 per 10 gomme da 4 mg
Inalatore alla nicotina		Irritazione locale bocca e gola	6-16 cartucce/die	Fino a 6 mesi	Solo su prescrizione	\$10.94 per 10 cartucce
Spray nasale alla nicotina		Irritazione nasale	8-40 dosi/die	3-6 mesi	Solo su prescrizione	\$5.4 per 12 dosi
Cerotto alla nicotina		Reazione cutanea locale Insonnia	21 mg/24 ore 14 mg/24 ore 7 mg/24 ore 15 mg/16 ore	4 settimane poi 2 settimane poi 2 settimane 8 settimane	Su prescrizione e da banco	\$4.22   \$4.51
<i>Seconda scelta</i>						
Clonidina	Ipertensione rebound	Secchezza fauci Sonnolenza Capogiri Sedazione	0.15-0.75 mg/die	3-10 settimane	Solo su prescrizione: - formulazione orale - cerotto	\$0.4 per 0.2 mg   \$3.5
Nortriptilina	Rischio di aritmie	Sedazione Secchezza fauci	75-100 mg/die	12 settimane	Solo su prescrizione	\$0.74 per 75 mg

### Somministrazione sostitutiva di nicotina

Fornisce dosi sostitutive progressivamente decrescenti di nicotina, con la finalità di raggiungere una graduale disassuefazione dal fumo, controllando i sintomi legati all'astinenza. Disponibile da diversi anni sotto forma di gomme, cerotti o spray inalanti (Tab. II), la terapia sostitutiva con nicotina ha fornito risultati incoraggianti a breve termine, associati però ad elevate percentuali di ricadute a medio e lungo termine.

**Gomme e spray alla nicotina.** Le gomme alla nicotina, masticate lentamente, nella quantità di 1-2 pezzi per ora, permettono un assorbimento abbastanza rapido della sostanza dalla mucosa orale, che consente di ridurre i sintomi da astinenza. Sono disponibili alle dosi di 2 o 4 mg, da adottare in rapporto al grado di dipendenza dal fumo. Il trattamento ha, in genere, la durata di 6 settimane, seguite da un periodo altrettanto lungo nel quale la posologia viene progressivamente ridotta. Gli effetti collaterali sono secchezza delle fauci, singhiozzo, dispepsia. L'assorbimento della nicotina viene ridotto dall'assunzione di bevande acide (caffè, succhi di frutta, bevande alcoliche).

Gli spray nasali, applicati contro la parte inferiore della mucosa nasale, erogano 0.5 mg per spruzzo per narice. Il dosaggio consigliato è di 1-2 mg/ora, non superando i 40 mg/die. Gli inalatori di nicotina liberano circa 4 mg di nicotina nella mucosa orale e del retrofaringe ad ogni erogazione. Sia gli spray che gli erogatori permettono di ottenere l'effetto di picco, ma la compliance dei pazienti, a causa della relativa complessità dell'assunzione e della "visibilità sociale" del trattamento, è in genere piuttosto bassa.

Studi di efficacia del trattamento con gomme o spray alla nicotina sono stati effettuati negli anni '80 con risultati che indicano una percentuale di successi doppia rispetto al placebo a breve termine, ma non diversa dal placebo a 6 mesi<sup>3,4</sup>. La facile disponibilità del prodotto, spesso reperito dal paziente sotto forma di preparazione da banco ed assunto in modo autonomo e discontinuo, al di fuori di un programma specifico anti-fumo, ne riduceva sensibilmente l'efficacia a distanza.

**Cerotti alla nicotina.** Per la loro semplicità di uso sono stati la forma più utilizzata di somministrazione sostitutiva di nicotina nei trattamenti strutturati anti-fumo.

La nicotina, liberata gradualmente dal cerotto, viene assorbita attraverso la cute dal letto capillare fino a raggiungere livelli ematici che si mantengono stabili per molte ore. Con i cerotti, non si verifica quindi l'effetto di picco, che si osserva con le gomme e che può consentire di contrastare il desiderio acuto di nicotina (*craving*). Tale caratteristica può comunque essere altrettanto vantaggiosa, dal momento che permette di ridurre la frequenza delle crisi di astinenza legate al calo della concentrazione ematica di nicotina e di interrompere l'effetto di rinforzo connesso con l'assunzione acuta di nicotina, che le gomme conservano.

I dosaggi sono compresi fra 14 e 44 mg di nicotina nelle 24 ore, da utilizzare in rapporto al numero di sigarette fumate. Gli effetti collaterali sono modesti e, in genere, sono limitati alla sede di applicazione del prodotto, in forma di arrossamento cutaneo, prurito o bruciore. La tollerabilità di tali preparati sarebbe buona anche nei pazienti con cardiopatia ischemica, purché in condizioni di stabilità clinica. In questi ultimi è però indispensabile la completa sospensione del fumo durante il trattamento, potendo verificarsi eventi ischemici acuti.

**Tabella II.** Sostituti della nicotina.

Indicazioni	Sostegno farmacologico alla disassuefazione dal fumo di tabacco (farmaco di prima scelta).
Posologia	<p><i>Cerotti:</i>  A. sistemi transdermici da applicare per 24 ore [21 mg/24 ore (30 cm<sup>2</sup>) per 4 settimane poi 14 mg/24 ore (20 cm<sup>2</sup>) per 2 settimane poi 7 mg/24 ore (10 cm<sup>2</sup>) per 2 settimane oppure preparazioni da 15-30 mg/24 ore];  B. sistemi transdermici da applicare per 16 ore [25 mg (30 cm<sup>2</sup>) - 15.6 mg (20 cm<sup>2</sup>) - 8.3 mg (10 cm<sup>2</sup>)/16 ore per 6 settimane].</p> <p>Non sono state documentate significative differenze di efficacia tra le due modalità di somministrazione. Il dosaggio può essere adeguato al numero di sigarette (per quantità &lt; 15 è possibile iniziare con 14 mg/die). Il trattamento deve durare non oltre 8 settimane.</p> <p><i>Gomme</i> (masticare lentamente fino a sentire il sapore e quindi tenere tra guancia e gengive masticando in modo intermittente; ogni gomma dura circa 30 min):  &lt; 25 sigarette/die = gomme da 2 mg  &gt; 25 sigarette/die = gomme da 4 mg</p> <p>Per ottenere l'effetto, masticare almeno una gomma ogni 1-2 ore. Non superare i 24 pezzi al giorno. Durata della terapia fino a 12 settimane (eventualmente scalare nelle ultime 6 settimane).</p> <p><i>Inhaler:</i> cartucce da 10 mg: ogni cartuccia libera 4 mg di nicotina (assorbimento 2 mg) in 80 puffs effettuati in 20 min. La dose varia da 6 a 16 cartucce al giorno. La durata della terapia è 6 mesi (riducendo la quantità progressivamente negli ultimi 3 mesi).</p> <p><i>Compresse sublinguali:</i> 8-12 compresse al giorno fino ad un massimo di 40.</p> <p><i>Spray nasale</i> (non disponibile in Italia): 1-2 dosi all'ora; minimo 8 dosi/die, massimo 40 dosi/die (5 dosi/ora); durata della terapia 3-6 mesi.</p>
Effetti collaterali	Cefalea, disturbi del sonno, nausea, vertigini, fenomeni di irritazione locale (cute, bocca e gola, bruciore di stomaco, singhiozzo).
Controindicazioni	Ipersensibilità, ipertiroidismo, feocromocitoma, diabete (cerotti).
Precauzioni	Non fumare e non assumere altri farmaci contenenti nicotina durante la terapia. Non tenere a portata dei bambini. Gravidanza e allattamento (somministrare solo in caso di reali necessità). Cautela in casi di disturbi gastrointestinali durante terapia.
Uso in cardiologia	I sostituti della nicotina non provocano un aumento degli eventi cardiaci acuti. Particolare cautela è richiesta nei casi di infarto miocardico recente (entro 2 settimane), aritmie maggiori, angina ingravescente, accidenti cerebrovascolari.

Da una metanalisi di 17 studi<sup>5</sup>, per un totale di oltre 5000 pazienti, la percentuale di astensioni dal fumo nei soggetti trattati con cerotti alla nicotina era del 27% (vs il 13% del placebo) alla fine del trattamento e del 22% (vs 9% del placebo) a 6 mesi, con un odds ratio rispettivamente di 2.6 e di 3.0. L'uso dei cerotti alla nicotina raddoppiava quindi la percentuale di astensioni dal fumo a 2 mesi rispetto al placebo e la triplicava a 6 mesi. I cerotti controllavano inoltre discretamente i sintomi da carenza di nicotina. I risultati erano sovrapponibili nei soggetti trattati con cerotto per 16 o per 24 ore al giorno. Il prolungamento del trattamento oltre le 8 settimane non ne aumentava ulteriormente l'efficacia. L'interruzione brusca o la riduzione scalare non producevano risultati differenti.

Le linee guida dell'Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)<sup>6</sup> americana, nel 1996 indicavano l'uso della terapia sostitutiva con nicotina, unico presidio farmacologico consolidato allora disponibile, come una procedura raccomandata nei programmi di disassuefazione dal fumo per i fumatori di più di 10-15 sigarette/die. Fra le forme farmaceutiche disponibili, l'AHCPR indicava i cerotti come trattamento di prima

scelta, per la maggiore facilità di uso, ritenendo che garantissero una maggiore aderenza del paziente al trattamento rispetto alle gomme od agli spray, questi ultimi da riservare ai soggetti con intolleranza ai cerotti o che ne facessero specifica richiesta.

### Bupropione

Se si considera che oltre il 70% dei soggetti trattati con i sostitutivi della nicotina a dosaggio pieno, associati all'intervento psico-comportamentale non riesce comunque a smettere di fumare in modo definitivo<sup>7</sup>, si comprendono le ragioni per cui la ricerca farmacologica si sia orientata verso altri farmaci a diverso meccanismo d'azione, da utilizzare in alternativa o in combinazione con i derivati nicotinici.

Il bupropione (Tab. III) dal punto di vista chimico è un aminochetone inizialmente sviluppato come antidepressivo, il cui meccanismo d'azione contro il fumo non è del tutto noto, ma si suppone che, inibendo il *re-uptake* neuronale della noradrenalina e della dopamina nella stessa area cerebrale su cui agisce la nicotina, ne

**Tabella III.** Bupropione.

Indicazioni	Sostegno farmacologico alla disassuefazione dal fumo di tabacco (farmaco di prima scelta).
Posologia	Iniziare con 150 mg/die per 3 giorni; dal quarto giorno somministrare 300 mg (150 mg 2 volte al giorno). Il primo giorno di astinenza deve essere stabilito tra il settimo e il quattordicesimo giorno di terapia. Il trattamento di mantenimento (300 mg/die) deve proseguire per 7 settimane fino a 3-6 mesi.
Effetti collaterali	I più comuni sono insonnia (somministrare la seconda dose nel pomeriggio ad 8 ore di distanza dalla prima), secchezza delle fauci, cefalea, ansia. Crisi convulsive sono state registrate nello 0.1% (1/1000) dei casi prevalentemente in soggetti predisposti.
Controindicazioni	Ipersensibilità, patologie convulsive attuali o pregresse, diagnosi attuale o pregressa di anoressia o bulimia, cirrosi epatica grave, somministrazione concomitante o recente (negli ultimi 14 giorni) di inibitori delle monoamminossidasi (AntiMAO), anamnesi di disturbi bipolari.
Precauzioni	Non superare la dose raccomandata. Prescrivere in gravidanza solo dopo valutazione del rischio connesso al fumo. Somministrare con cautela nei pazienti con: precedente trauma cranico, somministrazione di antipsicotici, antidepressivi, teofillina, corticosteroidi (abbassamento soglia convulsiva), alcolismo, interruzione brusca di alcool o benzodiazepine, diabete in trattamento farmacologico (insulina, ipoglicemizzanti), uso di farmaci stimolanti o anoressizzanti. Insufficienza epatica lieve-moderata (posologia 150 mg/die); insufficienza renale (posologia 150 mg/die); soggetti anziani (posologia 150 mg/die).
Interazioni	Antidepressivi, antipsicotici, carbamazepina, barbiturici, valproato, orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida, levodopa.
Uso in cardiologia	Generalmente ben tollerato; raramente aumento della pressione arteriosa (soprattutto in associazione con sostituti della nicotina). Interazione con gli antiaritmici della classe I e con alcuni betabloccanti (metoprololo).

contrastati i sintomi da astinenza. L'emivita della formulazione *slow-release* è di 20 ore. La tollerabilità del farmaco è in generale buona e gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono insonnia e secchezza delle fauci. Convulsioni sono state riscontrate con una frequenza di 1 caso ogni 1000 pazienti trattati; il rischio aumenterebbe nei soggetti con storia di trauma cranico o di stroke e nelle dipendenze da alcool. La brusca sospensione di benzodiazepine o il concomitante uso di altri antidepressivi, di teofillina e di cortisone, sarebbero altre condizioni favorevoli.

Il dosaggio più efficace è di 300 mg/die assunti in due somministrazioni con un intervallo di almeno 8 ore. Nei primi 3 giorni di trattamento, quando il paziente fuma ancora, si consiglia il dosaggio di 150 mg/die. La durata del trattamento è tra le 7 e le 9 settimane, dopo le quali il farmaco può essere continuato fino a 6 mesi, se necessario. La data di sospensione del fumo viene fissata nella seconda settimana di trattamento.

Il bupropione è stato sperimentato in due accurati studi prospettici randomizzati in doppio cieco verso il placebo, nei quali è stato valutato il trattamento di breve durata (rispettivamente 7 e 9 settimane), seguito da un periodo di osservazione di 12 mesi, in fumatori di almeno 15 sigarette/die (in media 25/die), motivati a smettere di fumare e ridotti da 3-4 precedenti tentativi falliti.

Nel primo studio, Hurt et al.<sup>8</sup> hanno confrontato diversi dosaggi del farmaco a lento rilascio (100, 150 e 300 mg/die) verso il placebo, mentre nel secondo, di Jorenby et al.<sup>9</sup>, sono stati confrontati tre diversi trattamenti farmacologici verso il placebo: il bupropione a 300 mg/die,

il cerotto alla nicotina (21 mg/die) e la combinazione di entrambi i trattamenti.

Il primo studio ha confermato l'efficacia e la buona tollerabilità del farmaco ai dosaggi di 150 e di 300 mg/die, sia al termine del periodo di trattamento attivo, che ad 1 anno. La percentuale di interruzione del fumo al termine delle 7 settimane era infatti del 44.2 e del 38.6% in chi assumeva rispettivamente 300 e 150 mg, rispetto al 19.0% del placebo ( $p < 0.001$ ). Ad 1 anno i soggetti non fumatori erano il 23.1% nel gruppo trattato con 300 mg/die e il 22.9% nel gruppo trattato con 150 mg/die verso il 12.4% del placebo ( $p \leq 0.02$ ). L'effetto era indipendente dall'eventuale presenza di depressione.

Nel secondo studio, Jorenby et al. hanno evidenziato un'efficacia del bupropione significativamente superiore al cerotto alla nicotina. Infatti, al termine del trattamento, a 6 e 12 mesi, sia la percentuale di astensioni dal fumo, sia la percentuale di persistente astinenza dopo la data di sospensione del fumo, erano più elevate nel gruppo trattato con il bupropione. Inoltre, benché alla fine delle 9 settimane di terapia tutti i trattamenti fossero più efficaci del placebo, solo il bupropione e la combinazione bupropione + cerotto mantenevano un'efficacia superiore al placebo a medio e lungo termine. Lo studio evidenziava un ulteriore, non significativo, incremento di efficacia quando entrambi i trattamenti venivano utilizzati in associazione.

In entrambi gli studi il farmaco ha consentito un soddisfacente controllo dei sintomi da astinenza da nicotina rispetto al placebo. L'aumento di peso corporeo è stato più contenuto negli individui sottoposti a terapia farmacologica rispetto a quelli trattati con placebo. Par-

ticolarmente efficace in tal senso è stata la somministrazione associata di bupropione e nicotina transdermica. Tuttavia, tale combinazione aumenterebbe la probabilità di insorgenza di ipertensione arteriosa, rispetto all'uso dei singoli principi attivi (6.1 vs 2.5% del bupropione solo, 1.6% del cerotto e 3.1% del placebo<sup>10</sup>). La comparsa di effetti collaterali ha portato ad interrompere il trattamento in circa l'8% dei pazienti dello studio di Hurt et al. e nel 12% dei pazienti di quello di Jorenby et al. (verso rispettivamente il 5 ed il 3.8% del placebo).

### Considerazioni conclusive

Sono attualmente disponibili diversi presidi farmacologici per la sospensione del fumo. Sia i sostituti della nicotina che il bupropione hanno dimostrato di essere più efficaci del placebo. Nell'unico studio di comparazione fra i due trattamenti, il bupropione è risultato più efficace del cerotto alla nicotina sia a breve che a lungo termine. L'associazione dei due farmaci non sembra aggiungere nessun vantaggio ulteriore in termini di successo terapeutico, mentre potrebbe determinare un lieve eccesso di rischio di insorgenza di ipertensione arteriosa.

Linee guida aggiornate sull'argomento fornite dallo US Public Health Service americano stabiliscono che, in assenza di controindicazioni specifiche, la terapia farmacologica deve essere considerata per ogni fumatore che intenda smettere. La scelta del farmaco dovrebbe tenere conto, oltre che della preferenza del paziente e dell'eventuale fallimento di precedenti terapie, dei dati di confronto fra i diversi trattamenti, che, al momento, fanno presupporre una maggiore efficacia del bupropione rispetto ai derivati della nicotina, specie a medio-lungo termine<sup>11</sup>.

L'intervento anti-fumo continua a presentare notevoli difficoltà; le ricadute sono frequenti e le percentuali di successo a distanza non sono ancora soddisfacenti. Il

trattamento farmacologico può contribuire a migliorare l'aderenza ai programmi anti-fumo nell'ambito di un programma che preveda una corretta informazione sanitaria e strategie comportamentali di sostegno.

### Bibliografia

1. Goldstein MG. Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 66-72.
2. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff and Consortium Representatives. A Clinical Practice Guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283: 3244-54.
3. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-6.
4. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-42.
5. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271: 1940-7.
6. The Smoking Cessation Clinical Practice Guideline Panel and Staff. The Agency for Health Care Policy and Research Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. *JAMA* 1996; 275: 1270-80.
7. Dale LC, Hurt RD, Hays JT. Drug therapy to aid in smoking cessation. *Postgrad Med* 1998; 104: 75-84.
8. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-202.
9. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
10. Holm CJ, Spencer CM. Bupropion. A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1007-24.
11. Britton J, Jarvis MJ. Bupropion: a new treatment for smokers. *BMJ* 2000; 321: 65-6.