



ВАЖНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИРЕЗОРБЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ УСПЕШНОГО ПРОВЕДЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ

ИСМАТОВ Фаррух

ЖУМАЕВ Отабек

КАРИМОВ ҳумоюнбек

ИСОМОВ Шавкиддин

Самаркандский государственный медицинский университет

Введение: Существует широкий спектр заболеваний, при которых нарушается баланс резорбции кости и костеобразования, таких как остеопороз, болезнь Педжета, метастатические заболевания костей, множественная миелома и ревматоидный артрит.

Качество жизни населения, страдающего этими заболеваниями, может быть низким, и поэтому были разработаны антирезорбтивные препараты для уменьшения боли и потери костной массы, связанных с этими заболеваниями. Наиболее распространенными антирезорбтивными препаратами являются бисфосфонаты (BPs) и деносумаб. Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфатов. Они являются очень сильными ингибиторами активности остеокластов, подавляют регенерацию костной ткани и обладают антиангиогенными свойствами. Их фармакологическое воздействие на кости придает им значительную роль при заболеваниях скелета, характеризующихся несбалансированными темпами костного ремоделирования. Способ введения - пероральный или внутривенный (в/В), что влияет на усвоение препарата скелетом. Пероральные БП всасываются в кишечнике с биодоступностью менее 1% из-за их гидрофильности, тогда как внутривенные БП полностью



биодоступны. Внутривенные БП используются для лечения состояний, связанных с раком, таких как гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях; для лечения заболеваний скелета, связанных с метастазами в кости, в контексте солидных опухолей, таких как рак молочной железы, предстательной железы и легких; и для лечения лимитических поражений при множественной миеломе. Пероральные БП чаще всего используются при остеопении и остеопорозе. Они также используются при более редких состояниях, таких как болезнь Педжета и несовершенный остеогенез. Из-за их высокого сродства к ионам Ca^{2+} , БП создают прочную связь с гидроксиапатитом кости. Они накапливаются в областях с обнаженным гидроксиапатитом, где формируется и рассасывается кость, например, в челюстных костях, которые имеют очень высокую скорость костного ремоделирования. Это области с высокой активностью остеокластов. Из-за процесса резорбции кости, стимулируемого остеокластами в этих областях, БП диссоциируют с поверхности кости и попадают в остеокласты путем эндоцитоза в жидкой фазе. Доступны две группы БП с различными механизмами действия внутри остеокластов. Не содержащие азота БП первого поколения, такие как клодронат, этидронат и тилудронат, связываются с молекулами новообразованного аденоциантифосфата (АТФ). Они ингибируют многочисленные АТФ-зависимые клеточные процессы, приводящие к апоптозу остеокластов. БП второго и третьего поколения, такие как алендронат, ризедронат, памидронат, ибандронат и золедроновая кислота, содержат азот в своих боковых цепях и более плотно прилегают к гидроксиапатиту, поскольку они связываются с фарнезилпирофосфатсингазой, ключевым регуляторным ферментом в пути мевалоновой кислоты, важным для производства холестерина; другие стерины; и изопреноидных липидов, подавляя их активность и в конечном итоге приводя к апоптозу остеокластов. Относительно длительный период полураспада BPs в скелете ответственен за их длительное присутствие в минерализованной кости, в которой они остаются погребенными в течение многих



лет. Это важный факт, который следует учитывать, поскольку существуют исследования, связывающие длительное воздействие АД с повышенным риском атипичных переломов бедренной кости, но пока снижение типичных остеопоротических переломов у пациентов с высоким риском переломов из-за лечения АД перевешивает этот риск. Из-за своей гидрофильности пероральные БП были связаны с раздражением пищевода и изъязвлением пищевода, поскольку они связываются со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта и заменяют гидрофобные и кислотоустойчивые фосфолипиды, участвующие в механизме барьера слизистой оболочки, особенно если их назначать одновременно с антитромботическими средствами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Деносумаб - это полностью гуманизированное антитело, которое подавляет функцию остеокластов, уменьшает резорбцию кости и увеличивает плотность костной ткани. Точнее, механизм его действия обусловливает ингибирование рецептора-активатора ядерного фактора - лиганда каппа В. Деносумаб широко применяется для профилактики переломов у женщин в постменопаузе с остеопорозом и для лечения костных метастазов и вводится подкожно. В отличие от БPs, деносумаб не связывается с костью и, как полагают, выводится из кровотока через ретикулоэндотелиальную систему с периодом полувыведения приблизительно 26 дней. Активность остеокластов подавляется, пока деносумаб находится в кровотоке, но эффект становится обратным, когда препарат выводится из организма. Было показано, что деносумаб обладает такой же или большей способностью подавлять регенерацию костной ткани, чем БПС. Однако прекращение приема деносумаба было связано с повышенным риском множественных переломов позвонков. Прекращение приема деносумаба может привести к восстановлению маркеров регенерации костной ткани, и, хотя убедительных доказательств такого эффекта нет, не следует рекомендовать перерыв в лечении деносумабом без рассмотрения возможности последующего лечения альтернативным



антирезорбтивным препаратом, чтобы предотвратить это осложнение. Вариантом лечения извращенного остеопороза является гормональная терапия эстрогенами, поскольку дефицит эстрогенов является основной причиной в патогенезе остеопороза. Показано, что гормональная терапия эффективна в уменьшении числа переломов у женщин в постменопаузе, причем эффективность ее аналогична эффективности БПС. Однако Американский колледж врачей (ACP) не поддерживает эту терапию, заявляя, что она может быть связана с повышенным риском венозных тромбоэмбологических нарушений мозгового кровообращения и инвазивного рака молочной железы. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена, класс нестериоидных соединений, которые взаимодействуют с рецепторами эстрогена, являются антирезорбтивными средствами с умеренным влиянием на минеральную плотность костной ткани, но риск тромбоэмбологических осложнений остается проблемой для большинства из них, и поэтому они широко не используются. Стронция ранелат, препарат, который одновременно усиливает костеобразование и уменьшает резорбцию кости, имеет очень ограниченное применение из-за повышенного риска сердечных осложнений, включая инфаркт миокарда. Кальцитонин, кальциотропный гормон, который в первую очередь ингибирует резорбцию кости за счет уменьшения количества и активности остеокластов, также больше широко не используется для лечения остеопороза.

Хорошо известным и одним из наиболее серьезных местных побочных эффектов БПС является остеонекроз челюсти, связанный с БП (BRONJ), впервые упомянутый в 2003 году. Однако число случаев остеонекроза у пациентов, получавших другие антирезорбтивные и антиангиогенные препараты, такие как деносумаб, бевацизумаб и сунитиниб, быстро росло. В 2022 году Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) ввела термин "остеонекроз челюсти, связанный с медикаментозным лечением" (MRONJ). Состояние характеризуется обнажением кости, которую можно прощупать через внутриротовой или экстраворальный свищ в



челюстно-лицевой области, сохраняющийся более 8 недель, текущим или предыдущим лечением антирезорбтивными или антиангиогенными препаратами, а также отсутствием в анамнезе лучевой терапии челюстей или метастатического заболевания челюстей. Первые случаи BRONJ были связаны с удалением зуба и другими состояниями, которые увеличивают потребность в восстановлении костной ткани. Зубоцелюстные хирургические вмешательства и особенно удаление зуба являются основным фактором риска развития MRONJ. Существуют исследования, показывающие, что удаление зуба было предрасполагающим событием для 52-61% пациентов с развивающимся остеонекрозом. Маврококки и соавт. обнаружили, что удаление зуба было предрасполагающим событием в 73% случаев, включенных в их исследование, а Бадрос и соавт. обнаружили, что 47% пациентов с установленным остеонекрозом предварительно перенесли удаление зуба.

Материалы и методы

Стратегии поиска. База данных PubMed (Medline) Национальной медицинской библиотеки Соединенных Штатов использовалась для поиска литературы по статьям, и никаких ограничений на дату публикации наложено не было. Термин ‘зубной имплантат’ использовался в сочетании со следующими поисковыми запросами: ‘бисфосфонаты’, ‘деносумаб’, ‘антирезорбтивные средства’, ‘антирезорбтивная терапия’, ‘антирезорбтивные препараты’, ‘антирезорбтивные лекарственные средства’, ‘остеонекроз челюсти’, ‘остеонекроз челюсти, связанный с бисфосфонатами’, “ и ‘остеонекроз челюсти, связанный с медикаментозным лечением’. Поиск был завершен просмотром ссылок на выбранные статьи для выявления дополнительных исследований, не найденных при первоначальном поиске

Критерии включения. Критерии включения были следующими:

1. Исследования, включающие пациентов, принимавших в анамнезе антирезорбтивные препараты и по крайней мере 1 зубной имплантат до, во время или после их лечения



2. Проспективные исследования (рандомизированные контролируемые, нерандомизированные контролируемые, когортные)
3. Ретроспективные исследования (контролируемые, случай-контроль, одиночная когорта)
4. Серия случаев, включающая более 5 случаев

Критерии исключения. Критериями исключения были следующие:

1. Статьи, опубликованные на языке, отличном от английского
2. Исследования *in vitro* или на животных
3. Систематические обзоры и обзоры литературы
4. Серия случаев с участием менее 5 пациентов и отчеты о случаях
5. Исследования с субъектами, у которых был остеонекроз челюсти, вторичный по отношению к лучевой терапии
6. Исследования, включающие пациентов, получавших зубные имплантаты во время гормональной терапии в период менопаузы для лечения остеопороза
7. Исследования, касающиеся местного применения BPs
8. Письма редактору и комментарии.

Отбор исследований. Первоначально результаты поиска оценивались путем прочтения каждого реферата. Перечисленные выше критерии определяли, какие статьи были включены в обзор. Любое исследование, которое не соответствовало критериям включения, было исключено. Для исследований, которые, по-видимому, соответствовали критериям включения, оценивались полные тексты. Исследования с названием и аннотацией, которые не позволяли принять однозначное решение, оценивались путем прочтения полного отчета.

Результаты

Результатом первоначального поиска стал список статей. Были проанализированы названия, и на основе вышеупомянутых критериев были отобраны тезисы. После прочтения этих тезисов статьи были исключены. Были прочитаны полные рукописи



оставшихся статей. Из оставшихся 38 статей 6 исследований были исключены, поскольку их содержание, в конечном счете, не имело отношения к цели данного обзора. Таким образом, 32 статьи соответствовали критериям включения (рисунок). 32 исследования были разделены на 2 группы. В первой группе исследований ($n = 22$) оценивалась успешность установки зубных имплантатов у пациентов, принимавших в анамнезе антирезорбтивные препараты, с точки зрения остеоинтеграции имплантата и отсутствия MRONJ. Подробная информация об этой группе исследований обобщена в таблице 1. Вторая группа ($n = 10$) включает исследования, описывающие случаи MRONJ у пациентов с зубными имплантатами и приемом антирезорбтивных препаратов в анамнезе. В обеих таблицах представлены тип исследования, количество и возраст пациентов, тип и продолжительность используемого антирезорбтивного препарата, количество установленных имплантатов, отказы имплантатов и потеря имплантатов, период наблюдения, количество случаев MRONJ и их местоположение.

Целью этого исследования была оценка успешности установки зубных имплантатов у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию, риска развития MRONJ и возможности того, что антирезорбтивная терапия может повлиять на уже остеоинтегрированные имплантаты. Использование антирезорбтивных препаратов широко распространено, и этот факт в сочетании с растущим в настоящее время количеством зубных имплантатов и растущим числом случаев MRONJ у пациентов, получающих антирезорбтивные препараты, приводит к необходимости оценки успешности и безопасности стоматологических процедур у этих пациентов. Большинство включенных исследований показали очень низкую частоту отказов имплантатов. Все исследования, кроме 4, подтвердили, что антирезорбтивные препараты не влияют на показатели успешности имплантации зубов, и их критерии успеха включают остеоинтеграцию и отсутствие MRONJ. Захид и соавт. исследовали, подвергаются ли пациенты, получающие пероральные БПС, большему риску отказа



имплантата, чем пациенты, не принимающие эти препараты. Хотя связь между BPs и отказом имплантата обнаружена не была, их данные свидетельствуют о том, что зубные имплантаты, установленные пациентам, получающим BPs, могут подвергаться большему риску периимплантационной потери костной массы, при этом у 13 имплантатов из 51 установленного было обнаружено обнажение резьбы. Касай и соавт. ретроспективно сравнили 35 зубных имплантатов, установленных 11 пациентам, получавшим БПС более 3 лет, со 161 зубным имплантатом у 40 пациентов, не получавших БПС в анамнезе, и частота отказов составила 14,29% и 4,35% соответственно. Хотя их результаты не выявили случаев MRONJ, эти авторы пришли к выводу, что оральные БПС могут снижать интеграцию зубных имплантатов и, следовательно, увеличивать частоту их отказов. Обнажение костей при бессимптомном течении и в труднодоступных местах может остаться незамеченным пациентами. Диагноз MRONJ невозможен без клинического и рентгенологического обследования; следовательно, из этого исследования нельзя сделать вывод о том, что установка зубных имплантатов безопасна, и невозможно оценить возможные поздние отказы зубных имплантатов. Хури и Хидаджат в своей серии случаев, включавшей 15 пациентов, получавших терапию АД, выполнили 61 процедуру костной пластики и установили 71 зубной имплантат, и только 1 из них оказался неудачным. Авторы пришли к выводу, что увеличение костной массы и имплантация у пациентов, получающих лечение низкими дозами АД, могут быть успешно выполнены. В ретроспективном исследовании Mozzati et al., проведенном в 2022 году, авторы оценили 235 пациентов, получавших терапию АД, с установкой в общей сложности 1267 зубных имплантатов, в то время как в 54 случаях потребовались процедуры синус-лифтинга. Только 16 зубных имплантатов вышли из строя, что позволяет сделать вывод о том, что ни пероральная терапия АД, ни остеопороз, по-видимому, не влияют на выживаемость зубных имплантатов. Авторы утверждали, что в этих случаях следует рекомендовать процедуры, которые могли бы усилить и поддержать



заживление, такие как применение плазмы, богатой фактором роста. В исследовании Suvarna и соавт. костная пластика перед установкой имплантата была проведена в 82 случаях у 55 пациентов, получавших антирезорбтивные препараты, без каких-либо послеоперационных осложнений. Эти последние 3 исследования дают оптимистичные результаты и показывают, что хирургические процедуры не являются небезопасными для пациентов, получающих антирезорбтивные препараты. Хотя большинство исследований в первой группе показывают очень низкую частоту отказов зубных имплантатов и почти полное отсутствие случаев MRONJ, они имеют много ограничений.

Во-первых, большинство включенных исследований были ретроспективными анализами, а природа ретроспективного анализа часто приводит к дефектам из-за недостатка информации, неполных результатов и данных, которые, возможно, не были включены в первоначальное обследование и которые пациенты не могут предоставить, таких как продолжительность приема антирезорбтивных препаратов. В некоторых исследованиях пациенты получали ВРs менее чем за 3 года до установки имплантата, что является коротким периодом времени, в то время как в других исследованиях эта информация не предоставляется вообще или частично отсутствует. Это очень важный фактор для изучения, поскольку БП имеют длительное присутствие в минерализованной кости, в которой они остаются погребенными в течение многих лет. Без этой информации невозможно проанализировать влияние продолжительности лечения БП на частоту отказов имплантатов и риск развития MRONJ. В других исследованиях в группе 1 не было контрольной группы. Более того, во многих исследованиях использовались ограниченные выборки пациентов и короткие периоды наблюдения. Мало того, что более длительное наблюдение может привести к увеличению частоты неудач, но, согласно некоторым исследованиям, MRONJ также может появиться гораздо позже после хирургической процедуры. Это то, что также влияет на показатели приживаемости имплантатов и безопасность



процедур дентальной имплантологии у этих пациентов. Основное внимание в некоторых исследованиях уделялось не показателям успешности имплантации зубов у пациентов, получавших антирезорбтивные препараты. Кроме того, в большинстве исследований участвовали пациенты, принимавшие БПС перорально, и ни в одном из исследований в группе 1 деносумаб не использовался в качестве антирезорбтивного препарата. Способ введения очень важен, поскольку БПС при внутривенном введении накапливаются в костях со скоростью, в несколько раз превышающей скорость приема БПС перорально. Чтобы оценить влияние антирезорбтивных препаратов на выживаемость зубных имплантатов, в будущем необходимо провести дополнительные исследования с большим числом пациентов и более длительными периодами наблюдения. Во второй части этого обзора оценивается риск развития MRONJ у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию, и возможность того, что антирезорбтивная терапия может повлиять на уже остеointегрированные имплантаты.

Заключение

Результаты включенных исследований не могут утверждать, что антирезорбтивные препараты снижают вероятность успешного применения зубных имплантатов или что антирезорбтивные препараты не влияют на выживаемость имплантатов. Это связано с большим количеством исследований с ограниченным числом случаев, отсутствием контрольных групп и короткими периодами наблюдения. Таким образом, точный процент успеха установки зубных имплантатов пациентам, получающим антирезорбтивные препараты, установить невозможно. Основываясь на современной литературе, точный риск развития MRONJ у пациентов с дентальными имплантатами также не может быть установлен из-за ограниченного числа исследований с надлежащей выборкой пациентов.



ЛИТЕРАТУРА:

1. Каммингс старший, Сан Мартин Дж., Маккланг М.Р. и др. Деносумаб для профилактики переломов у женщин в постменопаузе с остеопорозом. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756-765.
2. Стопек А.Т., Липтон А., Боди Дж. Дж. и др. Деносумаб в сравнении с золедроновой кислотой для лечения костных метастазов у пациентов с распространенным раком молочной железы: рандомизированное двойное слепое исследование. *J Clin Oncol.* 2010;28:5132-5139.
3. Хэнли Д.А., Адачи Д.Д., Белл А., Браун В. Деносумаб: механизм действия и клинические исходы. Международный клинический практикум. 2012;66:1139-1146.
4. Анастасилакис А.Д., Тулис К.А., Полизос С.А., Анастасилакис К.Д., Макрас П. Долгосрочное лечение остеопороза: оценка безопасности и эффективности деносумаба. Управление клиническими рисками. 2012;8:295–306.
5. Липтон А, Стегер Г.Г., Фигероа Дж. и др. Повышение эффективности и безопасности деносумаба у больных раком молочной железы с метастазами в кости, не получавших предшествующую терапию бисфосфонатами. Клиника рака, 2008; 14:6690-6696.
6. Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Остеонекроз челюсти, связанный с приемом антирезорбтивных препаратов. *Dent Clin North Am.* 2014; 58:369-384. 30. Анастасилакис А.Д., Макрас П. Множественные клинические переломы позвонков после отмены деносумаба. *Остеопороз Int.* 2016;27:1929-1930.
7. Обри-Розье Б, Гонсалес-Родригес Э, Столл Д, Лами О. Тяжелые спонтанные переломы позвонков после отмены деносумаба: сообщения о трех случаях. *Остеопороз Int.* 2016;27:1923-1925.



8. Фуркатов, Ш., Хайдаркулов, И., Нарзиев, И., & Аъзамкулов, А. (2024). ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ ПАРОДОНТА: ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО КОЛЛЕДЖА АБУ АЛИ ИБН СИНО. *SAMARALI TA'LIM VA BARQAROR INNOVATSIYALAR JURNALI*, 1(6), 574-581.
9. Akmal o'g'li J. E., Umar o'g'li B. X. The Use of a Composite Synthetic Osteoplastic Substitute to Increase the Volume of the Alveolar Bone of the Jaws Before Dental Implantation //Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 358-362.
10. Furkatov S. F., Khazratov A. I. THE CONSEQUENCES OF THE DILIGENCE OF THE SLAVIC EMOLlient FOR REPARATION PROSTHESES ASEPT PARODONTAL //Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12. – №. S2. – С. 467-470.
11. Исматов Ф. А., Мустафоев А. А., Фуркатов Ш. Ф. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ АНТИВОСПОЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИЗЛЕЧЕНИЕ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО АЛЬВЕОЛИТА //THEORY AND ANALYTICAL ASPECTS OF RECENT RESEARCH. – 2023. – Т. 1. – №. 12. – С. 49-57.
12. Rizaev, J. A., Khazratov, A. I., Furkatov Sh, F., Muxtorov, A. A., & Ziyadullaeva, M. S. (2023). Clinical and radiological characteristics of periodontic interweaves in patients with chew recessional. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 11, 36-41.
13. Фуркатов Ш. Ф., Хатамова М. А. ПРИМЕНЕНИЯ ВРЕМЕННЫХ НЕСЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ //АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ. – 2023. – С. 814-820.
14. Rizaev, J. A., Rustamova, D. A., Khazratov, A. I., & Furkatov, S. F. (2022). The need of patients with systemic vasculitis and coronavirus infection in the treatment of



periodontal diseases. *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny)*, 25(4), 40-45.

15. Bekmuratov L. R. et al. Cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus //Ta'lim va rivojlanish tahlili onlayn ilmiy jurnali. – 2023. – Т. 3. – №. 1. – С. 193-198.
16. Akmal o'g'li J. E., Umar o'g'li B. X. Radiation Research Methods as a Criterion For Assessing the Quality of Osteoregenerative After Sinus Lift //Best Journal of Innovation in Science, Research and Development. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 920-923.
17. Исхакова, З. Ш., Исхакова, Ф. Ш., Нарзиева, Д. Б., Абдуллаев, Т. З., & Фуркатов, Ш. Ф. (2023). Использование остеогенного материала для замещения полостных дефектов челюстей. *Formation of psychology and pedagogy as interdisciplinary sciences*, 2(15), 43-48.
18. Ризаев Э. А., Даврон Б. Ж. DENTAL IMPLANTATSIYADAGI MORFOLOGIK TASVIRNI O'RGANISH //ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. – 2023. – Т. 4. – №. 2.
19. Даврон, Б. Ж., & Ризаев, Э. А. (2023). JAG 'LAR SUYAK TO 'QIMASINING ATROFIYASI SHAROITIDA SUYAKNING YO 'NALTIRILGAN REGENERATSIYASINI OPTIMALLASHTIRISH. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 4(4).
20. Бузрукзода, Ж. Д., Кубаев, А. С., Абдуллаев, А. С., & Шавкатов, П. Х. (2021). Устранение перфорации дна верхнечелюстного синуса с применением остеопластического материала. *Интернаука*, (7-1), 25-27.
21. Baxtiyarovna N. D., Komiljonovich K. X. Improving One-Stage Dental Implantation in Patients with Diabetes Mellitus //Best Journal of Innovation in Science, Research and Development. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 941-946.
22. Baxtiyarovna N. D., Komiljonovich K. X. Lymphotropic Antibiotic Therapy in the Complex Treatment of Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Area //Best Journal of Innovation in Science, Research and Development. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 930-935.