

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.В. Ломиворотов, С.М. Ефремов

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина,
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, cpsc@nricp.ru

Кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения относятся к разряду выраженной хирургической травмы, при которой возникающие метаболические и гормональные изменения способствуют усилению катаболических реакций в организме. Энтеральная нутритивная поддержка у кардиохирургических больных является важной составляющей послеоперационной терапии данной категории пациентов и способствует уменьшению частоты осложнений и летальности. В данной статье подробно рассматриваются вопросы безопасности и эффективности нутритивной поддержки у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: нутритивная поддержка; энтеральное питание; гипергликемия; кардиохирургия.

MODERN POSSIBILITIES OF NUTRITIONAL SUPPORTS IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

V.V. Lomivorotov, S.M. Efremov

Academician E.N. Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, 15, Rechkunovskaya str., 630055, Novosibirsk, Russia, cpsc@nricp.ru

Cardiosurgical interventions under cardiopulmonary bypass concern the category of the expressed surgical trauma at which arising metabolic and hormonal changes promote strengthening of catabolic reactions. Enteral nutritional support in cardiosurgical patients is the important component in the postoperative therapy of this category of patients and promotes reduction of complications and mortality. In this article safety issues and efficiency of nutritional supports in cardiac are discussed.

Key words: nutritional support; enteral feeding; hyperglycemia; cardiac surgery.

Недостаточность питания является большой проблемой у больных кардиохирургического профиля и встречается у 35–40% всех пациентов [13]. Застойная сердечная недостаточность, диагностируемая у большинства больных с патологией сердечно-сосудистой системы, сопровождается комплексом нейрогормональных и иммунологических изменений, ведущих к усилению катаболических процессов в организме [7]. Среди пациентов с III классом недостаточности кровообращения по NYHA атрофия мышц нижних конечностей регистрируется у 50% больных [28]. Сердечная кахексия является крайней степенью недостаточности питания, регистрируемой у данной категории больных, и встречается у 12–15% пациентов с застойной сердечной недостаточностью [2]. Диагноз сердечной кахексии выставляется на основе снижения веса на 6% за 6 мес. (при отсутствии отеков) по сравнению с весом до начала заболевания [1].

Нарушение всасывания белков играет незначительную роль в генезе сердечной кахексии, хотя нарушение всасывания жиров имеет определенное клиническое значение [24]. Было показано, что потеря аппетита (анорексия) является причиной развития недостаточности при данном состоянии у 10–20% пациентов [1], хотя детальных исследований, касающихся этой проблемы, не проводилось. Увеличение секреции цитокинов, различных пептидов, нейротрансмиттеров и лептинов нарушает функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Длительная

антибиотикотерапия у пациентов с приобретенными пороками сердца вызывает нарушение микробиотоза кишечника, что сопровождается диспептическими явлениями.

Недостаточность питания оказывает отрицательное влияние на функцию миокарда [48], дыхательной мускулатуры [3] и ЖКТ [49], что создает предпосылки для развития различных осложнений после операций в условиях искусственного кровообращения (ИК), которые относятся к разряду выраженной хирургической травмы.

В связи с отсутствием достаточной доказательной базы по использованию нутритивной поддержки при недостаточности питания у больных с патологией сердечно-сосудистой системы [1, 17, 36] необходимо проведение контролируемых исследований.

Исследованиями М. Otaki и А. Rassagnella было показано, что усиленное предоперационное питание способствовало уменьшению частоты осложнений и летальности у пациентов с сердечной кахексией, оперированных в условиях ИК [37, 38]. Однако одним из недостатков этих работ являлось то, что они проводились сравнительно давно, до принятия современных стандартов терапии застойной сердечной недостаточности с помощью бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, которые обладают определенными антикатаболическими свойствами [2, 21].

В недавнем исследовании L.M. van Venrooij с коллегами было обнаружено, что предоперационная подготовка пациентов кардиохирургического

профиля (при отсутствии исходной недостаточности питания) в объеме 0,5–1,5 г/кг белка в сутки не оказывало положительного эффекта на течение послеоперационного периода. Более того, «перекармливание» больных перед операцией сопровождалось увеличением частоты развития послеоперационных осложнений [47]. Очевидно, что у пациентов с хорошим нутритивным статусом увеличение поступления питательных веществ ведет к гипергликемии, которая значительно увеличивает частоту осложнений и летальность после оперативных вмешательств [24].

Риск развития осложнений у пациентов после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК достаточно велик и сопровождается значительным увеличением летальности. Использование нутритивной поддержки для профилактики избыточной катаболической реакции является одним из перспективных направлений современной анестезиологии и реаниматологии.

Определение энергетических потребностей при операциях, сопровождающихся выраженной хирургической агрессией

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после кардиохирургических вмешательств могут «прийти» к двум экстремальным нутритивным состояниям – ожирению или кахексии – в зависимости от исходного состояния и тяжести операционной травмы. В связи с этим к вопросу выбора нутритивной поддержки в послеоперационном периоде для каждого конкретного пациента следует подходить дифференцированно. В частности, пациенты с кардиохирургической патологией предрасположены к развитию отеков [5], что создает сложности при определении реальной массы тела, необходимой для расчета суточной потребности в нутриентах.

В настоящее время существует множество формул для расчета энергетических потребностей у госпитализированных пациентов. Использование формулы Харриса-Бенедикта проблематично у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде в связи с возможностью переоценки энергетических нужд в условиях стресса. Следует отметить, что известные на сегодняшний день формулы не были предназначены для расчета энергетических потребностей пациентов в критических состояниях. Наиболее подходящим способом в данных ситуациях является использование модифицированной формулы Харриса-Бенедикта, которая учитывает ИВЛ у пациента, а также ряд других факторов [16].

Другим подходом, использующимся с начала 1990-х годов у пациентов в критических состояниях, является использование гипокалорических схем нутритивной поддержки. R.D. Stapleton с коллегами было показано, что пациенты, получающие 25–66% от их суточной потребности в нутриентах, только выигрывают от этого [40]. Эти результаты указывают на то, что в условиях современной интенсивной

терапии происходит завышение реальных потребностей за счет попытки учета таких факторов, как вид оперативного вмешательства, инфекция, а также полиорганная недостаточность. Очевидно, что у ряда пациентов использование несколько устаревших подходов может благоприятным образом сказаться на течении послеоперационного периода.

По многочисленным данным, начало энтерального питания у пациентов в течение 24–48 ч после операции позволяет достичь ряда преимуществ, таких как снижение длительности пребывания в палате интенсивной терапии (ПИТ) и времени госпитализации, сокращение искусственной вентиляции легких и уменьшение частоты инфекционных осложнений [4, 29]. Раннее начало нутритивной поддержки рекомендуется многими ассоциациями [22, 25].

Несмотря на многочисленные данные о благоприятном эффекте раннего начала нутритивной поддержки, многие клиницисты опасаются отрицательных ее эффектов в связи с замедлением опорожнения желудка под влиянием катехоламинов и препаратов для седации, используемых в терапии критических состояний [32].

D.R. Kesek с коллегами изучили частоту осложнений, связанных с ранним началом энтерального питания у кардиохирургических больных [23]. Данное исследование проводилось у пациентов, находящихся на ИВЛ и получавших питание с первых суток послеоперационного периода. К осложнениям зондового питания относили регургитацию, рвоту, диарею, большой остаточный объем желудочного содержимого и аспирационную пневмонию. Несмотря на то, что некоторые осложнения имели место у ряда пациентов за период исследования, их частота была невелика. В связи с этим авторы сделали заключение, что раннее энтеральное питание хорошо переносится пациентами.

В настоящее время много споров вызывает вопрос о безопасности и целесообразности проведения энтеральной нутритивной поддержки у гемодинамически нестабильного пациента с наличием гипоперфузии кишечника. Большинство исследований по этой проблеме проводилось на экспериментальных животных либо у пациентов с тяжелыми травмами и сепсисом, но не у кардиохирургических пациентов.

J.R. Revelly с коллегами было проведено исследование нутритивной поддержки у кардиохирургических пациентов на фоне инотропной стимуляции. В данной работе каждый пациент являлся контролем по отношению к самому себе. Целью исследования была оценка влияния синдрома низкого сердечного выброса на системный и мезентериальный кровоток, а также метаболические изменения при энтеральном питании. Сбор данных проводился в первые сутки после вмешательства в условиях ИК. После получения исходных данных проводилось введение смеси для энтерального питания в течение 180 мин. Анализировались показатели центральной гемодинамики, желудочной тонометрии, а также газообмена в

легких. Всем пациентам проводилась инфузия добутамина; инфузия норадреналина потребовалась в 50% случаев. После начала энтерального питания произошло увеличение сердечного выброса и снижение общего периферического сосудистого сопротивления, по данным тонометрии, достоверных изменений на этапах исследования выявлено не было. В результате проведенного исследования было сделано заключение, что применение нутритивной поддержки в условиях низкого сердечного выброса приводит к стабилизации гемодинамики.

Весьма интересные данные получены при исследовании адсорбционной способности тонкого кишечника у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК [7]. Авторы проводили сравнение адсорбции парацетамола у пациентов со стабильной гемодинамикой, с синдромом низкого сердечного выброса и у здоровых добровольцев. Всасывание этого препарата сравнимо с всасыванием небольших пептидов, что используется для оценки эффективности опорожнения желудка и адсорбционных свойств кишечника. Введение парацетамола с помощью желудочного или пилорического зонда осуществлялось на первый и третий день (при одновременном приеме пищи) после операции на сердце.

Было выявлено, что постпилорическая адсорбция после операций в условиях ИК остается неизменной, независимо от состояния гемодинамики. Адсорбционные способности желудка значительно снижались в первый день после операции и возвращались к исходным к третьим суткам. Кроме того, использование глубокой анестезии приводит к уменьшению адсорбции парацетамола на первые сутки после операции. Принимая во внимание тот факт, что адсорбция питательных веществ в тонком кишечнике мало подвержена влиянию факторов операционной травмы, авторы рекомендовали постпилорическое введение энтеральных смесей у пациентов с синдромом низкого сердечного выброса.

В 2005 г. было проведено другое исследование безопасности энтерального питания у кардиохирургических пациентов с синдромом низкого сердечного выброса [6]. У восемнадцати обследованных пациентов из семидесяти для поддержки гемодинамики проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация. Энтеральное питание начинали с объема 20 мл/ч и медленно увеличивали его количество в течение 12–24 ч до 25 ккал/кг/сутки. Использование допамина и норадреналина значительно ухудшало доступность питательных веществ. Аналогичная картина отмечалась и при использовании добутамина. При анализе клинического течения послеоперационного периода значительного прироста количества осложнений со стороны ЖКТ выявлено не было. Таким образом, результаты исследования показали, что начало энтерального питания в течение 72 ч у пациентов с выраженными расстройствами гемодинамики

является целесообразным и безопасным. Однако для оценки адекватности нутритивной поддержки необходим более пристальный мониторинг.

Несмотря на небольшое количество работ, посвященных энтеральному питанию у кардиохирургических больных, становятся очевидными преимущества его раннего начала, особенно у пациентов с синдромом низкого сердечного выброса [9]. А в некоторых случаях такая методика может являться протективной по отношению к слизистой кишечника, поскольку большая часть питательных веществ поступает к ней именно из просвета кишечника.

Контроль уровня гликемии

Одним из важных проявлений операционного стресса у кардиохирургических больных является развитие выраженной гипергликемии на интра- и послеоперационном этапе. Уровень этого повышения зависит от вида, продолжительности и выраженности оперативного вмешательства. При кардиохирургических вмешательствах концентрация глюкозы повышается до уровня 15 ммоль/л и более у пациентов без сахарного диабета (СД) [12] и до 20 ммоль/л и более у больных СД [39]. Выраженная гипергликемия связана с эндокринными и метаболическими изменениями, которые вызывают увеличение выброса глюкозы в кровоток [43], уменьшение утилизации глюкозы [44], увеличение адсорбции глюкозы в почках [9], а также снижение выброса инсулина и относительную инсулинорезистентность [42].

У кардиохирургических пациентов летальность тесно связана с уровнем гликемии [24, 49]. Увеличение концентрации глюкозы на каждый 1 ммоль/л выше 6,1 ммоль/л увеличивает риск смерти у пациентов с диабетом на 17% [30]. Увеличение уровня глюкозы более 6,1 ммоль/л сопровождается увеличением внутригоспитальной летальности при остром инфаркте миокарда у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [11]. Риск смерти увеличивается в 3,9 раза при увеличении уровня гликемии до 8 ммоль/л. Аналогичные данные были получены при проспективном исследовании 336 пациентов [8].

Прогностическое значение гипергликемии в плане развития неврологических осложнений при кардиохирургических вмешательствах было подробно описано J. Murkin [35], который рекомендовал использование жесткого гликемического контроля. Использование инсулинотерапии для контроля умеренной гипергликемии ведет к уменьшению риска развития осложнений со стороны центральной и периферической нервной системы на 49% [45, 46]. Эффектом гипергликемии на активность клеточного и гуморального звена иммунитета объясняется риск увеличения инфекционных осложнений у пациентов с плохо контролируемым уровнем глюкозы [26]. Гипергликемия усиливает катаболические потери белка у пациентов в критических состояниях [20], а также замедляет заживление ран [31].

Результаты большого исследования в г. Портленд (США) показали благоприятный эффект гликемического контроля у пациентов с СД при операциях реваскуляризации миокарда [24]. Начало использования протокола по внутривенному введению инсулина способствовало увеличению выживаемости пациентов и снижению частоты осложнений. Улучшение контроля уровня гликемии способствовало снижению частоты развития глубоких инфекций операционной раны у больных с СД [18]. Целевой уровень концентрации глюкозы в Портлендском протоколе постепенно снижался с 11 ммоль/л в 1991 г. до 6,5 ммоль/л в 2003 г. [19]. В работе G. van den Berghe были показаны положительные эффекты контроля гликемии у хирургических пациентов, находящихся в критическом состоянии [46].

У большинства пациентов гликемический контроль в ПИТ осложняется началом нутритивной поддержки. Одним из выходов из данной ситуации может быть использование многочисленных специальных диабетических смесей [14], доступных сегодня на фармацевтическом рынке, однако единого мнения о показаниях к их применению до сих пор не выработано. Все эти смеси содержат большое количество мононенасыщенных жирных кислот и низкое количество углеводов, что может оказывать положительное влияние на течение послеоперационного периода. Однако научных исследований, касающихся применения этих составов у кардиохирургических пациентов, не проводилось.

Иммунное питание

Необходимость применения фармакологических препаратов для иммунного питания активно обсуждается в последнее десятилетие. Проведенные на сегодняшний день исследования касаются как использования отдельных нутриентов, так и различных коктейлей с целью модуляции функции иммунной системы у пациентов, находящихся в критических состояниях, однако результаты этих исследований весьма противоречивы [33].

В одном из исследований кардиохирургических пациентов было оценено использование иммунных смесей до и после операций реваскуляризации миокарда [41]. Пациенты группы исследования получали энтеральную смесь, обогащенную аргинином, нуклеотидами и омега-3 жирными кислотами (О-3 ЖК) в течение 5–10 дней до операции и продолжали ее прием до момента экстубации трахеи. Проведенный анализ выявил уменьшение потребности в инотропной поддержке, а также улучшение клиренса креатинина в обследуемой группе.

Большинство исследований по иммунно-нутритивной поддержке касается применения аргинина и глутамина у пациентов при ожогах, травмах и сепсисе. Хотя для больных с кардиохирургической патологией наиболее актуально использование О-3 ЖК, обладающих определенным кардиопротективным действием [15].

Многочисленные исследования у больных с патологией сердечно-сосудистой системы выявили преимущества использования О-3 ЖК в плане нормализации артериального давления и функции эндотелия, уменьшения агрегации тромбоцитов. Кроме того, их введение способствует снижению интенсивности воспалительного ответа и обладает противоритмическим действием [27].

Очевидно, что положительное влияние О-3 ЖК на функцию сердечно-сосудистой системы делает оправданным их применение у больных после кардиохирургических вмешательств. Однако, применяя энтеральные смеси, обогащенные О-3 ЖК, следует иметь в виду, что у пациентов с нарушенной моторикой желудка их доступность может быть значительно снижена.

Весьма интересны результаты работы, проведенной группой итальянских исследователей у больных при операциях реваскуляризации миокарда [10]. Все больные были разделены на две группы: основную, в которой пациенты в течение 5 дней до операции получали О-3 ЖК в дозе 2 г/сутки, и контрольную. Частота нарушений ритма и длительность госпитализации после операции в основной группе были достоверно ниже по сравнению с контролем, что указывает на выраженные протективные свойства О-3 ЖК при операциях в условиях ИК.

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований по нутритивной поддержке у пациентов в критических состояниях, данные, касающиеся ее использования у кардиохирургических больных, немногочисленны и противоречивы. Это касается как выбора варианта поступления питательных смесей (энтеральное или парэнтеральное), так и времени начала нутритивной поддержки, особенно у пациентов с синдромом низкого сердечного выброса. Кроме того, особый интерес представляет изучение влияния питания на процессы ката- и анаболизма в послеоперационном периоде, поскольку от времени наступления анаболической фазы зависит конечный результат хирургического лечения больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Хотя очевидно, что введение достаточного количества нутриентов пациентам после операций в условиях выраженной хирургической травмы, к которым относятся операции в условиях ИК, должно оказывать благоприятное влияние на течение послеоперационного периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anker S.D., Coats A.J.S. // Chest. 1999. V. 115. P. 836–847.
2. Anker S.D., Negassa A., Coats A.J. // Lancet. 2003. V. 361. P. 1077–1083.
3. Arora N.S., Rochester D.F. // J. applied Physiology: Respiratory Environmental Exercise Physiology. 1982. V. 52. P. 64–70.
4. Artinian V., Krayem H., DiGiovine B. // Chest. 2006. V. 129. P. 960–967.

5. Berger M.M., Mustafa I. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003. V. 6. P. 195–201.
6. Berger M.M., Revely J.R., Cayeux M.C., Chiolo R.L. // *Clin. Nutr*. 2005. V. 24. P. 124–132.
7. Berry C., Clark A.L. // *Eur. Heart J*. 2000. V. 21. P. 521–532.
8. Bolk J., van der Ploeg T. // *Int. J. Cardiol*. 2001. V. 79. P. 207–214.
9. Braden H., Cheema-Dhadli S., Mazer D. // *Ann. Thorac. Surg*. 1998. V. 65. P. 1588–1593.
10. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. // *J. Am. Col. Cardiol*. 2005. V. 45. P. 1723–1728.
11. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. // *Lancet*. 2000. V. 355. P. 773–778.
12. Carvalho G., Moore A., Qizilbash B. // *Anesth. Analg*. 2004. V. 99. P. 319–324.
13. Cederholm T., Jagren C., Hellstrom K. // *Clinical Nutrition*. 1993. V. 12. P. 8–14.
14. Crespiello M.C., Oliveira G., Soledad Ruiz De Adana M. // *Clin. Nutr*. 2003. V. 22. P. 483–487.
15. DeFilippis A.P., Sperling L.S. // *Am. Heart J*. 2006. V. 151 (3). P. 564–570.
16. Frankenfield D., Smith J.S., Cooney R.N. // *J. Parenter Enteral Nutr*. 2004. V. 28. P. 259–264.
17. Freeman L.M., Roubenoff R. // *Nutr. Rev*. 1994. V. 52. P. 340–347.
18. Furnary A.P., Zerr K., Grunkemeier G.L. // *Ann. Thorac. Surg*. 1999. V. 67. P. 352–362.
19. Furnay A., Gao G., Grunkeimer G.L. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2003. V. 125. P. 1007–1021.
20. Gore D.C., Chinkes D.L., Hart D.W. // *Crit. Care Med*. 2002. V. 30. P. 2438–2442.
21. Hemdon D.N., Hart D.W., Wolf S.E et al. // *N. Engl. J. Med*. 2001. V. 345. P. 1223–1229.
22. Heyland D.K., Dhaliwal R., Drover J.W., Gramlich L., Dodek P. // *J. Paenter Enteral Nutr*. 2003. V. 27. P. 355–373.
23. Kesek D.R., Akerlind L., Karlsson T. // *Clin Nutr*. 2002. V. 21. P. 303–307.
24. King D., Smith M.L., Lye M. // *Age Ageing*. 1996. V. 25. P. 221–223.
25. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E.P. // *Clin. Nutr*. 2006. V. 25. P. 210–223.
26. Kwoun M.O., Ling P.R., Lydon E. // *J. Periatr Endocrinol. Metab*. 1997. V. 21. P. 91–95.
27. Lee J.H., O'Keefe J.H., Lavie C.J. et al. // *Mayo Clin. Proc*. 2008. V. 83. P. 324–332.
28. Mancini D.M., Walter G., Reichek N. // *Circulation*. 1992. V. 85. P. 1364–1373.
29. Marik P.E., Zaloga G.P. // *Crit Care Med*. 2001. V. 29. P. 2264–2270.
30. McAlister F.A., Man J., Bistritz L. // *Diabetes Care*. 2003. V. 26. P. 1518–1524.
31. McMurphy J.F. // *Surg Clin North Am*. 1984. V. 64. P. 769–778.
32. Mentec H., Dupont H., Bocchetti M. et al. // *Crit Care Med*. 2001. V. 29. P. 1955–1961.
33. Montejó J.C., Zarazaga A., Lopez-Martinez J. et al. // *Clin. Nutr*. 2003. V. 22(3). P. 221–233.
34. Moore F.A., Feliciano D.V., Andrassy R.J. // *Ann. Surg*. 1992. V. 216. P. 172–183.
35. Murkin J. // *J. Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000. V. 14. P. 475–478.
36. Mustafa I., Leverage X. // *Nutrition*. 2001. V. 17. P. 756–760.
37. Otaki M. // *Chest*. 1994. V. 105. P. 1347–1351.
38. Paccagnella A., Calo M.A., Caenaro G. // *J. Parenter Enteral Nuth*. 1994. V. 18. P. 409–416.
39. Schricker T., Carvalho G. // *Can J Anesth*. 2004. V. 51. P. 948–949.
40. Stapleton R.D., Jones N., Heyland D.K. // *Crit Care Med*. 2007. V. 35 (9 Suppl.). P. 535–540.
41. Tepaske R., Velthuis H., Oudemans-van Straaten H.M. // *Lancet*. 2001. V. 358. P. 696–701.
42. Thorell A., Nygren J., Ljungqvist O. // *Curr Opin Clin. Nuth. Metab*. 1999. V. 2. P. 69–78.
43. Thorell A., Rooyackers O., Myrenfors P. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004. V. 89. P. 5382–5386.
44. Tsubo T., Kudo T., Matsuki A. // *Can J. Anesth*. 1990. V. 37. P. 645–649.
45. Van den Berghe G., Schoonheydt K., Becx P. // *Neurology*. 2005. V. 64. P. 1348–1353.
46. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. // *N. Engl. J. Med*. 2001. V. 345. P. 1359–1367.
47. Van Venrooij L.M., van Leeuwen P.A., de Vos R. et al. // *Clin Nutrition*. 2009. V. 28 (2). P. 117–121.
48. Webb J.G., Kiess M.C., Chan-Yan C.C. // *CMAJ*. 1986. V. 135 (7). P. 753–758.
49. Welsh F.K.S., Farmery S.M., MacLennan K. et al. // *GUT*. 1998. V. 42. P. 396–401.

Поступила в редакцию 24 декабря 2009 г.