

Idiopatické střevní záněty z pohledu praktických lékařů

MUDr. Tomáš Douda, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika, subkatedra gastroenterologie, IBD centrum, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou imunologicky zprostředkovaná systémová chronická zánětlivá onemocnění. Etiologie obou hlavních zástupců – ulcerózní kolitidy (UC) a Crohnovy choroby (CN) je neznámá a patogenese obou nemocí je známa jen neúplně. Onemocnění je heterogenní, se širokým spektrem střevních i mimostřevních projevů. Incidence a prevalence idiopatických střevních zánětů vzrůstá a postihuje zejména mladé lidi v reprodukčním věku. Základem diagnózy idiopatických střevních zánětů je detailní anamnéza a kombinace klinických a biochemických vyšetření, vyšetření stolice, endoskopie a zobrazujících radiologických vyšetření (ultrazvuk – UZ, počítačová tomografie – CT a magnetická rezonance – MR). U suspektní IBD je k stanovení diagnózy vyžadována koloskopie s terminální ileoskopií s biopsiemi ze zánětlivě postižené i nepostižené sliznice. Nejčastěji stanovovaný serologický marker je C-reaktivní protein (CRP). Fekální marker kalprotektin (FC) má proti CRP vysokou senzitivitu. Průměrná doba stanovení diagnózy od vzniku symptomů trvá až 10 měsíců. Detailní anamnéza, provedení laboratorního vyšetření se stanovením CRP a fekálního kalprotektinu umožní praktickému lékaři odlišit pacienta s dráždivým tračníkem a správně a včas indikovat koloskopické vyšetření. Zvláštní pozornost je nutné věnovat rizikovým pacientům. U těchto rizikových pacientů je nutno používat časně vysoko účinné léky, aby nedošlo k trvalému poškození trávicí trubice. Tyto vysoce účinné léky – imunosupresiva, biologika a ostatní cílené léky – mohou mít nežádoucí účinky, s jejichž řešením se může praktický lékař setkat.

Klíčová slova: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epidemiologie IBD, CRP, fekální kalprotektin, terapie IBD.

Inflammatory bowel diseases from the perspective of general practitioners

Inflammatory bowel diseases (IBD) are immune-mediated systemic chronic inflammation. The etiology of the two main representatives - ulcerative colitis and Crohn's disease are unknown and the pathogenesis of both diseases is incomplete. The disease is heterogeneous, with a wide range of intestinal and extraintestinal manifestations. The incidence and prevalence of idiopathic intestinal inflammation are increasing and mainly affect young people of reproductive age. The diagnosis of idiopathic intestinal inflammation is based on a detailed history and a combination of clinical and biochemical examinations, stool tests, endoscopy, and cross-sectional radiological examinations (ultrasound, computed tomography - CT, and magnetic resonance - MR). Suspicious IBD is used to be diagnosed through a colonoscopy with terminal ileoscopy with a biopsy of the inflammatory and unaffected mucosa. C-reactive protein (CRP) is the most frequently determined serological marker. The fecal marker calprotectin (FC) has a high sensitivity in comparison with CRP. The average duration of diagnosis from the onset of symptoms to the diagnosis is up to 10 months. A detailed anamnesis, a laboratory examination with the determination of CRP and fecal calprotectin will enable the general practitioner to distinguish a patient with an irritable bowel syndrome and to correctly and timely indicate a colonoscopy examination. Special attention must be paid to high-risk patients. In patients at risk, highly effective drugs must be used to prevent permanent damage to the gastrointestinal tract. These highly effective drugs - immunosuppressants, biological therapy, and other small targeted drugs - can have side effects; which general practitioners can tackle with.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, epidemiology of IBD, CRP, fecal calprotectin, IBD therapy.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Douda, Ph.D., tomas.douda@fnhk.cz
II. interní gastroenterologická klinika, subkatedra gastroenterologie, IBD centrum,
Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr.: Med. praxi. 2022;19(4):255-258
Článek přijat redakcí: 30. 5. 2022
Článek přijat k publikaci: 17. 8. 2022

Incidence a prevalence idiopatických střevních zánětů celosvětově vzrůstá a postihuje zejména mladé lidi v reprodukčním věku. V Evropě je postiženo 1,5 milionu lidí (0,2 % evropské populace) a přímé náklady na jejich léčbu tvoří téměř 6 biliónů euro ročně (1, 2). V České republice se výskyt IBD se od roku 2005 výrazně zvýšil (Crohnova choroba o 44 % a ulcerózní kolitida o 20 %) a zánětlivým střevním onemocněním je postiženo 60 000 pacientů (3). Choroba má svá specifika. Jedná se o nevyléčitelné onemocnění, kde se střídají fáze vzplanutí onemocnění a přirozeného zlepšení. Základními příznaky onemocnění jsou chronické průjemy, tenesmy, krvácení z konečníku a bolesti břicha (více u ulcerózní kolitidy), event. hubnutí, anémie, teploty, perianální projevy, celkové vyčerpání organismu (u Crohnovy choroby) a projevy mimostřevních příznaků. Zdravotní omezení nicméně většinou není na první pohled viditelné a z hlediska pacienta způsobuje specifická fyziologická postižení spojená s pocitem studu, možné sociální izolace, bezmoci a deprese.

Etiologie obou hlavních zástupců idiopatických střevních zánětů (IBD) – ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby je neznámá a patogeneze obou nemocí je známa jen neúplně. Jedná se o imunologicky zprostředkovaná chronická zánětlivá onemocnění. Onemocnění vzniká a reaktivuje se u geneticky predisponovaných jedinců, kdy faktory zevního prostředí přechodně poškozuji slizniční bariéru. Dochází k poškození rovnováhy mezi prospěšnými a patogenními střevními bakteriemi a ke stimulaci T-buněčné imunitní odpovědi na podskupinu střevních komensálních bakterií (4). Onemocnění je heterogenní, se širokým spektrem střevních i mimostřevních projevů. I když v léčbě Crohnovy nemoci dominuje konzervativní léčba, je většina nemocných operována (80–90 %). U pacientů s ulcerózní kolitidou je operováno 10–20 % nemocných (nejčastěji po 10 letech trvání choroby pro refrakterní chronicky aktivní UC při selhání medikamentózní léčby event. pro dysplázie střevní sliznice a kolorektální karcinom).

Pacienta s idiopatickým střevním zánětem sleduje většinou specialista. Vzhledem k tomu, že IBD postihuje převážně mladé lidi v produktivním věku, je důležitá včasná diagnostika,

aby se předešlo nevratnému poškození trávicí trubice. Průměrná doba stanovení diagnózy od vzniku symptomů trvá až 10 měsíců. Úloha praktického lékaře je klíčová zejména v rozpoznání těchto rizikových symptomů. V souvislosti s prodlužováním délky života a stárnutím populace stoupá počet nemocných i v populaci seniorů. Celkově je asi 30 % pacientů s IBD starších 60 let, kdy část tvoří skupina, kteří do vyššího věku přecházejí s diagnózou IBD stanovenou dříve a část skupina pacientů diagnostikovaných až v pozdním věku, kdy se nejčastěji jedná u ulcerózní kolitidu.

Základem diagnózy idiopatických střevních zánětů je detailní anamnéza a kombinace klinických a biochemických vyšetření, vyšetření stolice, endoskopie, zobrazujících radiologických vyšetření (UZ / CT / MR) a histologie.

V anamnéze je nutné se soustředit na okolnosti vzniku symptomů, vždy je nutno vyloučit možnost infekce, zejména pak důrazněji při cestovatelské anamnéze. V případě sexuologické anamnézy a análního styku pomyslíme i na sexuálně přenosné nemoci konečníku, které klinicky mohou odpovídat nespecifickému střevnímu zánětu. Při předchozím užívání antibiotik je nutné vyloučit infekci *Clostridium difficile*. Při chronické medikaci některými léky (např. nesteroidními antiflogistiky) enteropatii a kolopatii navozenou těmito léky.

Anamnéza appendektomie je protektivní faktor vzniku ulcerózní kolitidy. Je nutné také vyloučit intoleranci potravy. Mezi důležité anamnestické faktory patří kouření (negativní u Crohnovy choroby), pozitivní rodinná anamnéza a nedávná infekční gastroenteritida. Odlišujícím faktorem od diagnózy dráždivého tračníku jsou zejména noční příznaky – jak průjemy (s příměsí krve), tak bolesti břicha. Při fyzikálním vyšetření se soustředíme na objektivizaci změny hmotnosti, posouzení stavu hydratace. Pátráme po mimostřevních příznacích kloubních (artritida) nebo kožních (erytema nodosum nebo pyoderma gangrenosum), přítomnosti afekcí v ústech. Nezbytnou součástí je i vyšetření rekta k posouzení projevů perianální nemoci.

Příznaky vedoucí k stanovení diagnózy ulcerózní kolitidy jsou většinou více zřejmé než u Crohnovy choroby. Symptomy závisí na rozsahu a tíži onemocnění. Jedná se zejména o krvavý průjem, rektální krvácení, nucení na

stolici s odchodem krvavého hlenu (tenesmy), urgence až inkontinence. U těžké kolitidy, která vyžaduje hospitalizaci, je přítomna zvýšená frekvence stolice, bolest břicha, nechutenství a horečka. U Crohnovy choroby jsou příznaky více heterogenní, výše uvedené mohou a nemusí být přítomny. Časté je nechutenství a váhový úbytek, únava a zvýšené teploty.

Biomarkery jsou střípkem v mozaice diagnostiky idiopatických střevních zánětů, důležitým faktorem ve sledování aktivity onemocnění a odpovědi na podávanou léčbu. Ideální biomarker je jednoduchý, snadno proveditelný, neinvazivní, levný, rychlý a reprodukovatelný mezi laboratořemi a jednotlivci. Základním vyšetřením je stanovení krevního obrazu (KO). Nejčastější chybou je podcenění stupně anémie, která není jen laboratorní marker, ale komplikace vyžadující náležitou diagnostiku a léčbu. Leukocytóza je obecným biomarkerem zánětu nebo stresu. Trombocytóza je biomarkerem nespecifické imunitní reakce na zánět, jedná se o typickou laboratorní abnormalitu zejména u aktivní ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby postihující tračník.

Nejčastěji stanovovaný serologický marker je CRP, ale 20 % pacientů s CD a 50 % pacientů s UC mají normální CRP v průběhu relapsu. Nejrozšířenějším biomarkerem střevního zánětu je fekální kalprotektin (FC). Koncentrace FC ve stolici velmi dobře odráží míru poškození střevní sliznice zánětem, jedná se o fekální marker s nejvyšší senzitivitou současně s dostatečnou specifitou. Detekce sérových autoprotilátek (ANCA – autoprotilátky proti řadě antigenů uvnitř neutrofilů), nebo protilátek proti mikrobiálním antigenům (ASCA – protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*) je využívána k odlišení Crohnovy nemoci (častěji ASCA pozitivní) a ulcerózní kolitidy (častěji ANCA pozitivní), jejich opakované stanovení nebo sledování jejich dynamiky není přínosné (6).

Právě detailní anamnéza, možnost provedení krevního obrazu, biochemické vyšetření se stanovením CRP a nutričních parametrů, stanovení fekálního kalprotektinu a provedení UZ břicha pomůže praktickému lékaři odlišit pacienta s možným dráždivým tračníkem a správně indikovat koloskopické vyšetření. Koloskopie s terminální ileoskopií s biopsiemi

ze zánětlivě postižené i nepostižené sliznice je k stanovení diagnózy nezbytná. Jedním ze základních parametrů kvality koloskopie je dostatečná příprava pacienta. Zlatým standardem zůstává polyetylglykol, rozšiřuje se však nabídka přípravků s menším objemem. Lepší kvality přípravy je u všech přípravků dosažováno při rozděleném podání (večer a ráno před vyšetřením) – poslední dávku je optimální podat přibližně 4 hodiny před výkonem (7). Pacienta je nutné dostatečně poučit nejlépe ústně i písemně. CT nebo MR – enterografii (u mladších pacientů) většinou indikujeme až po koloskopickém vyšetření.

Zjištění rozsahu zánětu a jeho tíže rozhoduje o optimální volbě a způsobu podání léčby, rozsah postiženého tračníku ovlivňuje začátek a frekvenci sledování pro kolorektální karcinom. Při farmakologické léčbě IBD je nutné identifikovat rizikové pacienty. Mezi ty patří pacienti, u kterých se projevilo onemocnění v mladém věku, s postižením tenkého střeva (nejen terminálního ilea) nebo s těžkým postižením orální části GIT u Crohnovy choroby. Dalšími riziky je postižení tračníku hlubokými vředy nebo postižení rektální oblasti včetně anu a perianální postižení. Horší prognózu mají pacienti, kteří kouří a potřebují kortikoidy již v době stanovení diagnózy. U ulcerózní kolitidy jsou rizikovými faktory pozitivní rodinná anamnéza, mužské pohlaví, refrakterní proktitida, extenzivní kolitida, trvání choroby déle než 10 let, přítomnost primární sklerozující cholangitidy, vysoká zánětlivá aktivita onemocnění a náhlá vzplanutí vyžadující kortikosteroidy nebo hospitalizaci, kortikoidní dependence nebo rezistence. U těchto rizikových pacientů je nutno používat vysoko účinné léky, a rychle postupovat v léčebné pyramidě (akcelerovaný step-up přístup). Časně použít imunosupresiva a při jejich neúspěchu biologickou a další cílenou léčbu tak, aby nedošlo k trvalému poškození trávicí trubice (nejvhodněji do 18 měsíců od vzniku příznaků). Tyto vysoce účinné léky – imunosupresiva, biologika a ostatní inovativní léky – mohou mít nežádoucí účinky, s jejichž řešením se může praktický lékař setkat.

Mimo podávání protizánětlivých léků se praktický lékař setkává často se substitucí léčbou. Nutností je substituce preparáty železa při sideropenii dříve než se vyvine

anémie. Tolerance p. o. preparátů železa je individuální, někteří pacienti vyžadují parentální (i. v.) podávání. Pacienti po resekci terminálního ilea často potřebují intramuskulární podávání vitamínu B₁₂. Pacienti kortikodependentní nebo s delší anamnézou kortikoterapie či s větší tenkostřevní resekci jsou indikováni k prevenci nebo léčbě osteoporózy – v úvodu zejména k substituci vápníku a vitamínu D.

Mesalazin je základním kamenem léčby ulcerózní kolitidy. Výhodnější je kombinace systémové (orální) a topické (rektální) léčby, kdy má efekt lepší než kortikoidy. Nejvhodnější je dávkování jednou denně (až 4,8 g/d v období aktivity, 2 g/d v udržovací léčbě), která zajišťuje vyšší adherenci pacienta k medikaci a vyšší koncentraci léčiva ve sliznici střeva. V současné době jsou na trhu velkoobjemové preparáty obsahující 2–4 g mesalazinu. Efekt léčby mesalazinem u Crohnovy choroby je marginální, výborný bezpečnostní profil ale způsobuje, že většina pacientů i s Crohnovou chorobou jej také užívá – nejčastěji z důvodu chemoprevence vzniku kolorektálního karcinomu, méně často u mírně aktivní choroby nebo po resekci střeva jako profylaxe recidivy onemocnění. Mesalazinové přípravky předepisuje gastroenterolog, který může vystavit zvýšenou úhradu léčby. Sulfasalazin se v současné době používá zejména u pacientů se současnou kloubní aktivitou (periferní artritidou). Přibližně 20 % pacientů nesnáší sulfasalazin pro nežádoucí účinky jeho sulapyridinové složky závislé na dávce (od 3 g/d bolesti hlavy, nucení na zvracení nebo zvracení, bolesti břicha, chudokrevnost vyvolaná nadměrným zánikem červených krvinek, snížená tvorba spermií a přechodná neplodnost, zhoršení ledvinových funkcí). Přecitlivělost (bez závislosti na dávce) se může projevit vyrážkou, horečkou, útlumem kostní dřeně nebo hemolýzou (8).

Kortikoidy jsou rychle účinkující protizánětlivé léky, které se s úspěchem užívají i v léčbě idiopatických střevních zánětů. Indikací jejich podání je akutní vzplanutí choroby s nutností rychlé indukce remise. Kortikoidy mohou být podávány různými cestami v závislosti na lokalizaci a závažnosti onemocnění – nitrožilně, ústy nebo místně (nálevy, čípky nebo pěna). Problémem při užívání kortikoidů může být kortikodependence nebo

kortikorezistence. Jako kortikodependence je označován stav, kdy není možné vysadit jakoukoliv dávku kortikoidů, aniž by se neaktivoval střevní zánět. Kortikorezistence v léčbě idiopatických střevních zánětů je klinický stav, kdy po navození remise kortikoidy dochází při snižování jejich dávky k relapsu nereagující na opětovné navýšení dávky o 50 %. Kortikodependence stejně jako kortikorezistence jsou vždy důvodem k zahájení další imunosupresivní terapie.

Thiopuriny představují „klasická“ imunosupresiva, která se používají v terapii idiopatických střevních zánětů od šedesátých let minulého století. Imunosupresivní účinek nastupuje až po několikátýdenním podávání, efekt je možno posoudit až po dostatečně dlouhé době, která je v průměru kolem 3 měsíců. Předepisujeme je u nemocných s vysokou aktivitou zánětu, nikoliv však s prudce a dramaticky probíhajícím onemocněním. Dále u pacientů, kteří jsou kortikodependentní nebo kortikorezistentní a dostávají vysoké dávky kortikoidů. Podáním imunosupresiv lze významně snížit dávku kortikoidů a zabránit nežádoucím účinkům. Další indikací je u nemocných s Crohnovou chorobou postižení orálních částí tenkého střeva a perianální Crohnova choroba. Dávka je závislá na hmotnosti pacienta, cílová dávka azathioprinu je 2–2,5 mg/kg/den. Téměř u 1/3 pacientů se mohou objevit komplikace léčby thiopuriny. Může dojít k útlumu kostní dřeně a snížené tvorbě krevních elementů, zejména bílých krvinek. Proto jsou při zahájení léčby nutné časté kontroly krevního obrazu. Zde je úloha praktického lékaře. Riziko komplikací se může snížit postupným navýšováním dávky. I při dlouhodobém podávání jsou pravidelné kontroly krevního obrazu nutné až 2–3 měsíce a vždy při horečnatém onemocnění k vyloučení leukopenie. Někteří pacienti thiopuriny netolerují, trápí je nucení na zvracení, bolesti břicha. V úvodu léčby může dojít k přecitlivělé reakci na léčivo, nejčastěji se projevující záneťem slinivky břišní nebo zvýšením hodnot jaterních testů. Potlačení imunitní odpovědi vede k většímu riziku virových infekcí (2,5–7 % pacientů), pacienti jsou také v mírně zvýšeném riziku vzniku lymfomu proti ostatní populaci, toto riziko stoupá s věkem. V průběhu imunosupresivní terapie je kontraindiková-

no očkování živými oslabenými vakcínami. Inaktivované („usmrčené“) vakcíny jsou považovány za bezpečné, imunosupresivní terapie však může způsobit oslabení jejich účinku a je vhodné zkontrolovat, zda se protilátky po očkování vytvořily. Pacient užívající thiopuriny má po 50. roce věku také každoročně navštívit dermatologa pro riziko nemelanomových kožních nádorů (9).

Methotrexat je podáván u agresivního průběhu Crohnovy choroby ve stejných indikacích jako thiopuriny. Doporučená indukční dávka je 1× týdně 25 mg subkutánně 6 týdnů, udržovací dávka je 15 mg 1× týdně. Lék je dostupný v předplněných stříkačkách, a tak si jej pacient aplikuje sám. Vedlejší účinky methotrexatu jsou přibližně stejně časté jako u thiopurinů (u 20–33 % pacientů). Patří mezi ně nauzea, bolesti hlavy, pares- tezie, alopecie, hepatotoxicita, plicní toxicita, únava nebo myelosuprese. Renesance užívání je zejména u mladých pacientů (u těch, kteří se dosud nesetkali s EBV infekcí a tedy je u nich kontraindikována léčba thiopuri-

ny pro riziko fatální postmononukleózní lymfoproliferace) u starších pacientů nebo pacientů s prodělanou malignitou. U ulcerózní kolitidy methotrexat neprokázal svou účinnost (10).

Hlavní indikací pro zavedení biologické léčby u Crohnovy choroby je tíže onemocnění s hrozícími těžkými strukturálními změnami trávicí trubice. U nemocných s ulcerózní kolitidou je hlavní indikací vysoká zánětlivá aktivita nereagující na předchozí medikamentózní léčbu. Biologická léčba znamená podávání látek s přísně vyhrazeným mechanismem účinku a specifickou cílovou strukturou, kdy cílem zásahu je molekula s klíčovým postavením v patogenezi nemoci. V současné době užíváme i malé molekuly působící na nitrobuňkové dělení, proto tuto léčbu označujeme souhrnně jako inovativní.

U idiopatických střevních zánětů se jedná hlavně o látky inhibující prozánětlivé cytokiny (TNFα), inhibitory adhezivních molekul, inhibitory interleukinu 12/23 a inhibitory Janus ki-

náz. Léčba je soustředěna do Center biologické léčby, kde je pečováno celkově o 1/8 všech IBD pacientů v České republice. Nejčastější komplikací biologické léčby (zejména anti TNF) je infekce, včetně oportunních.

Závěr

Nezbytnou podmínkou včasného stanovení diagnózy idiopatického střevního zánětu je důkladná anamnéza, znalost prvních projevů choroby, stanovení fekálního kalprotektinu a správná indikace koloskopie po řádné přípravě poučeného pacienta. Základem léčby ulcerózní kolitidy je mesalazin užívaný v jedné denní dávce. Kortikoidy jsou indikovány jen v indukci remise, při kortikodependenci nebo rezistenci podáváme vysoce účinné léky – imunosupresiva, biologika a ostatní cílené léky. Tyto léky mohou mít nežádoucí účinky, s jejichž řešením se může praktický lékař setkat. Mezioborová spolupráce mezi gastroenterologem a praktickým lékařem je důležitá pro příznivý průběh choroby společného pacienta.

LITERATURA

1. Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7:322-37.
2. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1573-1587.
3. Dušek L, Ngo O, Málek O, et al. Epidemiologie idiopatických střevních zánětů v české populaci: dostupné datové zdroje, prevalence léčených pacientů a celková mortalita. *Gastroent Hepatol*. 2019;73(2):163-166.
4. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases

- and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017;152(2): 327-339.
5. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(8):823-825.
6. Černá K. Biomarkery v diagnostice, terapii a monitorování aktivity. In: Lukáš M. et al. Idiopatické střevní záněty II – Nové trendy a mezioborové souvislosti. Grada Publishing: 2021; p. 73-85.
7. Hassan C, East J, Radealli F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(8): 775-794. doi: 10.1055/a-0959-0505.

8. Prokopová L, Ďuricová D, Bortlík M, et al. Doporučené postupy pro podávání aminosalicylátů u nemocných s idiopatickými střevními záněty. Konsenzus Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP. *Gastroent Hepatol*. 2012;66(5):391-400.
9. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut*. 2012;61:476-83.
10. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5(3):113-121.