

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»



Подходы к терапии подагры (на основании рекомендаций ACR 2020 г)



асс. кафедры терапии ФИПО
им. проф. А.И. Дядыка
Калуга А.А.

«Актуальные вопросы терапии: нефрология, ревматология – памяти профессора А.И. Дядыка»
Донецк, 19 марта 2021 г



- **Подагра** – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.
- **Основные клинические проявления подагры:** рецидивирующие атаки острого артрита, накопление кристаллов уратов в тканях с образованием тофусов, нефролитиаз, подагрическая нефропатия.

Терминология

- Гиперурикемия.
- Согласно рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры, предлагается считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты (МК) >360 мкмоль/л (6 мг/дл). Эта позиция основана на результатах ряда исследований, показавших 4-кратное увеличение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное у женщин, если уровень мочевой кислоты > 360 мкмоль/л.
- Тофусы — микро - макродепозиты кристаллов МУН в органах и тканях.
- Нарушение пуринового обмена (гиперурикемия) и подагра не тождественны.
- Гиперурикемия достаточно широко распространена в популяции и у большинства носит бессимптомный характер (бессимптомная гиперурикемия), в то время как лишь у части больных развивается подагра.

Эпидемиология подагры

- ❖ Подагрой страдает около 0,1% населения
- ❖ Распространенность подагры в различных популяциях составляет от 5 до 50 случаев на 1000 мужчин и 1–9 на 1000 женщин
- ❖ Распространенность тесно связана с генетическими особенностями, пристрастиями в питании населения, а также приемом некоторых лекарственных препаратов
- ❖ Первичная заболеваемость подагрой составляет 1 - 3 случая на 1000 мужчин и 0,2 случая на 1000 женщин
- ❖ Имеются описания случаев подагры в любом возрасте
- ❖ Доля больных подагрой среди всех больных ревматическими заболеваниями составляет 7-8%

Этиология подагры

- ❖ Основная **причина** развития подагры — повышение уровня мочевой кислоты (МК) в организме
- ❖ **Запасы** МК в организме в норме составляют 1,2 г у мужчин и 0,6 г у женщин при скорости обновления **0,400-0,650 г/сутки**. Клиренс **МК 9 мл/мин**
- ❖ **Источник** МК — пуриновые соединения, поступающие с пищей и образующиеся в организме в процессе обмена нуклеотидов
- ❖ МК синтезируется в печени из гуанина и ксантина под влиянием
- ❖ **ксантиноксидазы** и находится в сыворотке крови в виде урата натрия
- ❖ Выводится МК почками (2/3) и кишечником (1/3)
- ❖ В норме процессы синтеза МК и ее выведения сбалансированы.
- ❖ При нарушении одного из этапов обмена пуринов возникает избыточное содержание МК в сыворотке крови — **гиперурикемия**

Факторы, способствующие развитию гиперурикемии (1)

Повышение биосинтеза пуринов

•Наследственные факторы

- Снижение акт. гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы
- Высокая активность фосфорибозилтрансферазы (Синдром Леша-Найхена)
- Дефицит глюкозо-6- фосфата

•Болезни и клинические синдромы

- Усиление обмена нуклеотидов (полицитемия, вторичные эритроцитозы, лимфопролиферация, гемолитическая анемия, гемоглобинопатии и др.)
- Злокачественные новообразования,
- Псориаз и псориатический артрит
- СКВ, ССД
- Ожирение
- Болезнь Гоше (недостаточность глюкоцереброзидазы)
- Инфекционный мононуклеоз
- Гипоксия тканей

•Лекарства, диета, хр. интоксикации

- Этанол
- Диета, богатая пуринами
- Фруктоза
- Никотиновая кислота, цитостатические препараты, варфарин

Факторы, способствующие развитию гиперурикемии (2)

Замедление выведения МК почками

•Болезни и клинические синдромы

- Хроническая болезнь почек
- Заболевания почек с преимущественно интерстициальными и канальцевыми нарушениями (поликистоз, гидронефроз, анальгетическая нефропатия)
- Свинцовая нефропатия
- Обезвоживание
- Диабетический кетоацидоз, гиперпродукция молочной кислоты
- Преэклампсия, ожирение
- Гиперпаратиреоз, гипотиреоз
- Саркоидоз

•Лекарства и хр. интоксикации

- Хроническая бериллиозная интоксикация
- Тиазидовые диуретики, циклоспорин
- Низкие дозы салицилатов
- Противотуберкулезные средства (пиразинамид)
- Этанол, леводопа

Подагра. Классификация (1)

•По этиопатогенезу

- Первичная (идиопатическая)
- Вторичная (на фоне другого заболевания или др. причин)

•По механизму накопления МК

- Метаболический
- Гипоэксcretорный
- Смешанный

•По клиническому течению (Dalbet, Stamp, 2014)

- Гиперурикемия без доказательств отложения кристаллов МУН или симптомов подагры
- Гиперурикемия с доказанным депонированием кристаллов МУН при поляризационной микроскопии или использовании методик визуализации (УЗИ, DECT) без проявлений подагры
- Отложение кристаллов МУН и предшествующий или текущий приступ острого подагрического артрита
- Продвинутая стадия подагры с формированием тофусов

•Отечественная классификация подагры (Барскова В.Г., Кудаева Ф.М., 2008)

- Острый подагрический артрит
- Межприступный период болезни
- Хроническая тофусная подагра

Подагра. Классификация (2)

- **По рентгенологической стадии поражения суставов**

1. Крупные кисты (тофусы) в субхондральной кости и в более глубоких слоях, иногда уплотнения мягких тканей
2. Крупные кисты вблизи сустава и мелкие эрозии суставных поверхностей, постоянное уплотнение околосуставных мягких тканей, иногда с кальцификатами
3. Обширные эрозии не менее чем на $1/3$ суставной поверхности, остеолит эпифиза, значительное уплотнение мягких тканей с кальциевыми депозитами

- **По степени функциональной недостаточности (ФН)**

0 сохранена

I. сохранена
профессиональная
деятельность

II. утрачена
профессиональная
деятельность

III. утрачена способность к
самообслуживанию

Подагра. Классификация по варианту течения

Критерии: количество атак в год, число пораженных суставов, выраженность костно-хрящевой деструкции, наличие тофусов, патология почек и ее характер.

• По выраженности клинических проявлений выделяют:

- **Легкое течение** (приступы артрита 1-2 р/год, вовлечено не более 2-х суставов, тофусов нет или единичные, не более 1 см в диаметре).
- **Средней тяжести течение:** 3-5 приступов в год, вовлечено от 2 до 4 суставов, умеренно выраженная костно-суставная деструкция, поражение почек — МКБ, множественные мелкие тофусы.
- **Тяжелое течение:** приступы более 5 раз/год, множественное поражение суставов, множественные тофусы крупных размеров, выраженная нефропатия.

Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (1)

Критерии	Категории	Баллы
Шаг 1 Критерий включения (критерии, приведенные ниже, применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий)	Имеется по крайней мере один эпизод отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или бурсе Наличие кристаллов МУН в пораженном суставе или бурсе (например, в СЖ) или тофусе	1
Шаг 2 Достаточный критерий (если выявлен, можно классифицировать состояние как подагру без использования нижеизложенных критериев)	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения I ПлФС)	
Шаг 3 Критерии (должны использоваться, если достаточный критерий не выявлен)		

Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (2)

Критерии	Категории	Баллы
Клинические Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/бурсы ¹	Вовлечение I ПлФС (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита)	2
Особенности симптомов когда-либо бывшего эпизода: • эритема над пораженным суставом (сообщено пациентом или наблюдается врачом) • невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав • большие трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав	Одна характеристика	1
	Две характеристики	2
	Три характеристики	3
Временная характеристика когда-либо бывшего эпизода Наличие когда-либо ≥ 2 признаков, независимо от противовоспалительной терапии: • развитие максимальной боли в течение < 24 ч • разрешение симптомов в течение ≤ 14 дней • полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами	Один типичный эпизод	1
	Повторяющиеся типичные эпизоды	2

Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (3)

Критерии	Категории	Баллы
Клинически обнаруживаемые тофусы Узел с наличием отделяемого или мелкообразный, под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, локализующийся в типичных местах: суставы, уши, бурса локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахиллы)	Представлены	4
Лабораторные Сывороточный уровень МК: измерение уриказным методом В идеале анализ должен быть выполнен в период, когда пациент не получал уратснижающей терапии и по истечении >4 нед от начала эпизода (т. е. во время межприступного периода); если возможно, анализ должен быть пересдан с соблюдением этих условий. Должен быть выбран самый высокий показатель независимо от времени проведения исследования ²	<0,24 ммоль/л	-4
	0,36–0,48 ммоль/л	2
	0,48–0,60 ммоль/л	3
	≥0,60 ммоль/л	4
Анализ СЖ, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки (должен быть проведен обученным специалистом) ³	Кристаллы МУН не выявлены	-2

Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (4)

Критерии	Категории	Баллы
Методы визуализации⁴ Визуальные признаки депозитов уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура ⁵ или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии ⁶ Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным обычной рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере одной эрозии ⁷	Представлены (любым способом) Представлены	4 4

Примечания:

1 Эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, болезненность при пальпации в периферическом суставе или бурсе.

2 Если сывороточный уровень мочевой кислоты <4 мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычесть 4 балла; если сывороточный уровень мочевой кислоты 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л), считать этот пункт как 0 баллов.

3 Если проведенная обученным специалистом поляризационная микроскопия СЖ, полученной из когда-либо пораженного сустава, не выявила кристаллов МУН, следует вычесть 2 балла. Если СЖ не была оценена, присвоить этому пункту 0 баллов.

4 Если методы недоступны, оценить этот пункт в 0 баллов.

5 Гиперэхогенная прерывистая полоска по поверхности гиалинового хряща, не зависящая от угла осмотра (ложноположительный признак двойного контура может появиться на поверхности хряща, но должен исчезнуть при изменении угла осмотра) [23, 24].

6 Наличие соответствующих цвету кодировки уратов в области суставов или периартикулярно.

7 Эрозия определена как кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки».



**Для диагностики подагры у пациента
достаточно всего 8 из максимально
возможных 23 баллов**

Выбор стартовой уратснижающей терапии (УСТ) у больных подагрой

- **Аллопуринол** строго рекомендован в качестве терапии первой линии для снижения уровня мочевой кислоты. С целью минимизировать риск нежелательных явлений аллопуринол следует начинать с **дозы ≤ 100 мг/день** (≤ 50 мг/день для пациентов с хронической болезнью почек) с последующей титрацией дозы в течение недель/месяцев на 100 мг каждые 2-4 недели **до достижения уровня мочевой кислоты < 6 мг/дл (360 мкмоль/л)**.
- Препаратами терапии **второй линии** являются фебуксостат, пеглотиказа, пробенецид.
- Колхицин, нестероидные **противовоспалительные препараты** и глюкокортикостероиды (системные или внутрисуставные) могут использоваться как терапия первой линии во время приступа подагры **в течении 3-6 мес.**

FitzGerald JD et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. Arthritis Rheumatol 2020 Jun; 72:879.

Zyloprim (allopurinol) product information. East Brunswick (NJ): Casper Pharma; 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugs_atfda_docs/label/2018/016084s044lbl.pdf.

- Рекомендуется придерживаться стратегии treat-to target («лечение до достижения цели») которая включает начало терапии с малых дозировок с последующим титрованием и приемом той дозы, которая необходима для достижения целевых уровней сывороточных уратов, вместо стратегии фиксированных доз
- У пациентов, находящихся на уратснижающей терапии, следует добиться целевого уровня сывороточной концентрации МК < 6 мг/дл (**360 мкмоль/л**).
- Для пациентов с клинической ремиссией (отсутствие тофусов и обострений в течение ≥ 1 года) рекомендуется постепенное снижение дозы принимаемых препаратов

Doherty M, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. Lancet 2018;392:1403–12

- **Аллопуринол** - ингибитор ксантиноксидазы, представляет собой пиразолопиримидин и аналог гипоксантина, уратснижающий эффект которого осуществляется путем уменьшения окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты.
- Максимально допустимая суточная доза аллопуринола – 900 мг (в США – 800 мг).
- Благодаря длительному периоду полувыведения оксипуринола (приблизительно 15 ч), эффективное ингибирование ксантиноксидазы поддерживается 24 ч и вся суточная доза препарата может приниматься одновременно.
- Основная причина, по которой назначение высоких доз аллопуринола при даже незначительном снижении функции почек считается опасной, – относительно частое развитие тяжелых аллергических реакций, прежде всего синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)), в случае аллопуринола – синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу.
- Факторы риска, помимо ассоциации с носительством галотипа HLA-B*5801, включают более высокие стартовые дозы, совместный прием тиазидных диуретиков и хроническую болезнь почек (ХБП).

Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64: 1431-1446.

Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford), 2007, 46: 1372-4.



- Фебуксостат - непуриновый (является производным 2-арилтиазола), селективный в отношении ксантиноксидазы препарат (аллопуринол ингибирует и ряд других ферментов, например, тиопурин-метилтрансферазу).
- Фебуксостат обычно используется в двух дозировках: 80 и 120 мг/сут.
- Вся суточная доза препарата назначается на один прием, пища не влияет на всасывание и метаболизм.

Показания к началу уратснижающей терапии у пациентов с подагрой

Рекомендации		Уровень доказательств	
Один или несколько подкожных тофусов		Высокий	
Рентгенологические признаки поражения суставов ассоциированные с подагрой		Умеренный	
Частые обострения подагры (> 2 обострения в год)		Высокий	
>1 обострения в анамнезе, но < 2 обострений в год		Умеренный	
Лицам с первым приступом подагры не рекомендуется назначение УСТ кроме следующих случаев		Умеренный	
Пациенты с первым приступом подагры и хронической почечной недостаточностью ≥ 3 стадии, высоким сывороточным уровнем мочевой кислоты > 535 мкмоль/л (> 9 мг/дл) или мочекаменной болезнью		Низкий	
Лицам с бессимптомной гиперурикемией УСТ не рекомендуется		Высокий	
Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Условно не рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется

Выбор начальной УСТ у пациентов с подагрой

Рекомендации			Уровень доказательств
Препарат первой линии всем пациентам - аллопуринол , включая лиц с хронической почечной недостаточностью ≥ 3 стадии (ингибиторы ксантиноксидазы предпочтительней пробенецида)			Умеренный
Терапию аллопуринолом или фебуксостатом рекомендуется начинать с низких дозировок с последующим титрованием дозы до целевой, а не начинать сразу с высоких доз (например например, <100 мг / день [и ниже у пациентов с ХБП] для аллопуринола или <40 мг / день для фебуксостат)			Умеренный
Стартовая доза пробенецида – 500 мг 1-2 раза в день с дальнейшим титрованием дозы лучше чем более высокая доза			Умеренный
Сопутствующая профилактическая противовоспалительная терапия (например, колхицин, НПВП, преднизон / преднизолон) предпочтительней отсутствия противовоспалительной профилактики.			Умеренный
Продолжительность профилактической терапии 3-6 месяцев с постоянным мониторингом уровней мочевой кислоты и пролонгацией приема препаратов в случае необходимости (продолжающиеся частые обострения			Умеренный
УСТ условно рекомендуется начинать во время острого приступа подагры а не после его купирования			Умеренный
Пеглотиказа в качестве терапии первой линии строго не рекомендуется			Умеренный
Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Условно не рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется

Пеглотиказа

- ❖ Krystexxa (pegloticase) представляет собой
- ❖ фермент, который метаболизирует мочевую кислоту в безвредный химикат, удаляемый из организма с мочой.
- ❖ Krystexxa используется для лечения хронической подагры.
- ❖ Пеглотиказу обычно дают после того, как другие препараты для подагры были опробованы без успешного лечения симптомов.
- ❖ Krystexxa вводится в вену в стационаре. Инъекцию следует вводить медленно, и инфузия может занять не менее 2 часов.
- ❖ Krystexxa обычно вводится один раз каждые 2 недели.

Рекомендации для лиц, принимающих УСТ

Рекомендации	Уровень доказательств
Для лиц, принимающих УСТ рекомендуется стратегия управления дозой, которая включает титрование с последующим приемом дозы, ориентированной на последовательных измерениях уровня мочевой кислоты в сыворотке, для достижение целевого	Умеренный
Всем пациентам рекомендуется принимать УСТ для достижения и поддержания целевого уровня мочевой кислоты < 6 мг/дл (<360 мкмоль/л)	Высокий
Для достижения целевых уровней МК рекомендуется всем пациентам предоставлять инструкции, включающие в себя схемы УСТ, основанные на уровнях МК.	Умеренный

Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Условно не рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется
----------------------------	-----------------------	--------------------------	-------------------------------

FitzGerald JD et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. Arthritis Rheumatol 2020 Jun; 72:879.

Некоторые особенности уратснижающей терапии

Рекомендации	Уровень доказательств
Аллопуринол	
Пациентам азиатского происхождения и афроамериканцам перед назначением рекомендуется пройти тестирование на носительство гена HLA–B*5801	Очень низкий
Пациентам с аллергической реакцией на аллопуринол в анамнезе, которые не могут лечиться другими препаратами условно рекомендуется проводить десенсибилизацию	Очень низкий
Фебуксостат	
Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или новыми сердечно-сосудистыми событиями, принимающим фебуксостат рекомендуется перейти на другой альтернативный препарат, если он доступен	Умеренный
Урикозурические средства*	
Пациентам, получающим урикозурические препараты условно не рекомендуется оценивать уровень мочевой кислоты в моче*	Очень низкий

*пациентам с мочекаменной болезнью и ХПН >3 стадии противопоказано назначение урикозуриков

Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Условно не рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется
----------------------------	-----------------------	--------------------------	-------------------------------

FitzGerald JD et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. Arthritis Rheumatol 2020 Jun; 72:879.

Когда необходимо рассмотреть вопрос об изменении стратегии лечения?

Рекомендации				Уровень доказательств
Переход на другой препарат из группы ингибиторов ксантиноксидазы (КСО) вместо добавления урикозурического агента следует рассматривать при невозможности достичь целевых уровней мочевой кислоты на максимально переносимых/допустимых дозах принимаемого препарата, при частых обострениях >2 в год или при наличии тофусов				Очень низкий
Переход на пеглотиказу вместо продолжения текущей УСТ настоятельно рекомендуется пациентам с подагрой, у которых лечение ингибиторами КСО, урикозурическими препаратами и другие вмешательства не помогли достичь целевого показателя МК и у которых по-прежнему наблюдаются частые обострения подагры (≥2 обострения в год) или нерастворимые подкожные тофусы.				Умеренный
Для пациентов с подагрой, у которых ингибиторы КСО, урикозурические препараты и другие вмешательства не помогли достичь целевого уровня уратов в сыворотке, у которых наблюдаются нечастые обострения подагры (<2 обострений в год) и отсутствие тофусов, настоятельно не рекомендуется переходить на пеглотиказу вместо продолжения текущей УСТ.				Умеренный
Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Условно не рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется	

FitzGerald JD et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. Arthritis Rheumatol 2020 Jun; 72:879.

Лечение обострений подагры

Рекомендации			Уровень доказательств
В качестве терапии первой линии рекомендуется использовать колхицин, НПВП или глюкокортикоиды (пероральные, внутрисуставные, внутримышечные формы) по сравнению с ингибиторами ИЛ-1 и адренокортикотропным гормоном. Если в качестве препарата первой линии выбран колхицин, терапию следует начинать с низких дозировок по сравнению с высокими учитывая его аналогичную эффективность и меньшую частоту развития побочных явлений			Высокий
Использование ингибитора ИЛ-1 вместо отсутствия терапии (помимо поддерживающей / анальгетической терапии) условно рекомендуется пациентам, с обострением подагры, для которых вышеуказанные противовоспалительные методы лечения либо неэффективны, либо плохо переносятся, либо противопоказаны.			Умеренный
Пациентам, которые не могут принимать пероральные препараты, настоятельно рекомендуется лечение глюкокортикоидами (внутримышечно, внутривенно или внутрисуставно) вместо ингибиторов ИЛ-1			Высокий
Адьювантное использование льда локально условно рекомендовано			Низкий
Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Условно не рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется

Рекомендации по модификации стиля жизни

- Ограничение алкоголя
- Ограничение приема пуринов
- Ограничение потребления кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы
- Для пациентов с избыточной массой тела – похудание
- Прием витамина С не рекомендуется

FitzGerald JD et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. Arthritis Rheumatol 2020 Jun; 72:879.

Рекомендации по приему некоторых других препаратов у лиц с подагрой

Рекомендации				Уровень доказательств
Для пациентов с артериальной гипертонией условно рекомендовано не использовать гидрохлортиазид (повышает уровень мочевой кислоты) и использовать лозартан (снижает уровень мочевой кислоты), если это представляется возможным.				Низкий
Прекращение приема аспирина в низких дозах (для пациентов, принимающих этот препарат по соответствующим показаниям) условно не рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания. Добавление или замена холестеринснижающих препаратов на фенофибрат условно не рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания.				Низкий
Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Условно не рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется	

Спасибо за внимание!!!