



# Менеджмент острого повреждения почек

ГУ ДМА МОЗ України  
Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії  
К.мед.н., доцент А.Г.Тютюнник  
Днепр 2019

# Определение острого повреждения почки (ОПП)\*

Стадии ОПП	Диурез	KDIGO	AKIN	RIFLE
1	<0,5 мл/кг/час в течение 6-12 часов	Увеличение Scr в 1,5-1,9 раза от базового уровня за 7 дней или абсолютное увеличение $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов	Увеличение Scr в 1,5-2,0 раза от базового уровня за 7 дней или абсолютное увеличение $\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 часов	Риск: увеличение Scr в $\geq 1,5$ раза за 7 дней, сохраняющееся $\geq 24$ часов
2	<0,5 мл/кг/час в течение $\geq 12$ часов	Увеличение Scr в 2,0-2,9 раза от базового уровня	Увеличение Scr в 2-3 раза от базового уровня	Повреждение: увеличение Scr в $\geq 2,0$ раз
3	<0,3 мл/кг/час в течение $\geq 24$ часов или анурия в течение $\geq 12$ часов	Увеличение Scr $\geq 3,0$ раз от базового уровня или увеличение Scr $\geq 4,0$ мг/дл (354 мкмоль/л) или начало ЗПТ	Увеличение Scr $\geq 3,0$ раз от базового уровня или увеличение Scr $\geq 4,0$ мг/дл (с увеличением 0,5 мг/дл) или начало ЗПТ	Недостаточность: увеличение Scr $\geq 3,0$ раз от базового уровня или увеличение Scr $\geq 4,0$ мг/дл (с увеличением 0,5 мг/дл) или начало ЗПТ
				Потеря: полная потеря почечной функции на протяжении >4 недель
				ТСБП: ТСБП на протяжении >3 месяцев

Примечания: ЗПТ – заместительная почечная терапия; Scr – креатинин сыворотки крови; ТСБП – терминальная стадия болезни почек.

\* Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018 Am J Kidney Dis. XX(XX):1-13.

# Этиология ОПП

## Преренальная

- Гиповолемия
- Сниженный сердечный выброс
- Почечная вазомодуляция/шунтирование (**в т.ч. медикаменты**)
- Системная вазодилатация

## Ренальная

- Сосудистая
- Микрососудистая
- Гломерулярная
- Канальцево-интерстициальная (**в т.ч. медикаменты**)

## Постренальная

- Отток из мочевого пузыря
- Мочеточников
- Почечно-тазовые (**в т.ч. медикаменты**)

# Причины ОПП и диагностические тесты\*

- При любой возможности следует определить причину ОПП (Не градуировано).

Избранные причины ОПП, требующие немедленного диагноза и специфической терапии	Рекомендованные диагностические тесты
Сниженная почечная перфузия	Волемический статус и диагностические индексы анализа мочи
Острый гломерулонефрит, васкулиты, интерстициальные нефриты, тромботические микроангиопатии	Исследование осадка мочи, серологическое и гематологическое тестирование
Обструкция мочевыводящих путей	УЗИ почек

\* Cass A. KDIGO Guidelines on AKI Official J of the Inter Soc of Nephrol 2012 Vol2(1) Suppl

# Причины ОПП: экспозиция и восприимчивость при неспецифическом ОПП\*

- Мы рекомендуем, чтобы пациенты были стратифицированы по риску возникновения ОПП, согласно экспозиции и восприимчивости (1B).
- Профилактику у пациентов проводить в соответствии с экспозицией и восприимчивостью для снижения риска возникновения ОПП (Не градуировано).
- Тестирование пациентов с повышенным риском возникновения ОПП включает измерение Scr и диуреза (Не градуировано). Индивидуализируйте частоту и длительность мониторинга, базируясь на риске для пациента и клинических данных (Не градуировано).

## Экспозиции

Сепсис, критические состояния, циркуляторный шок, ожоги, травмы, операции на сердце (особенно с АИК), большие некардиальные операции, нефротоксические лекарства, радиоконтрастные препараты, ядовитые растения и животные.

## Восприимчивость

Дегидратация или дефицит ОЦК, пожилой возраст, женский пол, черная раса, хроническая болезнь почек, хронические болезни (сердце, легкие, печень), сахарный диабет, рак, анемия.

\* Cass A. KDIGO Guidelines on AKI Official J of the Inter Soc of Nephrol 2012 Vol2(1) Suppl

# Биомаркеры ОПП

## Биомаркеры повреждения канальцев

- Нейтрофил желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL)
- Молекула повреждения почек 1 (KIM-1)
- Интерлейкин-18 (IL-18)
- Связывающий жирные кислоты печеночного типа протеин (L-FABP)

## Биомаркеры почечного стресса (Nephrocheck Test [Astute Medical])\*

- Металлопротеиназа почечного повреждения - 2 (TIMP-2)
- Связывающий протеин инсулиноподобного фактора роста – 7 (IGFBP-7)

\* Одобрен FDA в качестве предиктора риска развития 2-3 стадии ОПП в последующие 12-24 часа

## Клинический случай

Вас вызвали к 50-ти летнему мужчине, афроамериканцу, страдающему сахарным диабетом и хронической болезнью почек (базовый Scr 2,0 мг/дл), поступившего по поводу развившегося уросепсиса. При поступлении Scr был 2,3мг/дл с увеличением до 2,6мг/дл на следующий день.

Вопрос 1. Какое из нижеперечисленных утверждений, касательно его почечной функции, является верным?

- А) Используя уравнение MDRD, его эСКФ – 34мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.
- Б) Используя уравнение СКД-ЕРІ, его эСКФ – 32мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.
- В) Используя формулу Кокрофта-Голта, его клиренс креатинина составляет от 20 до 32 мл/мин.
- Г) Его эСКФ не может быть рассчитана из-за нестабильной концентрации Scr.

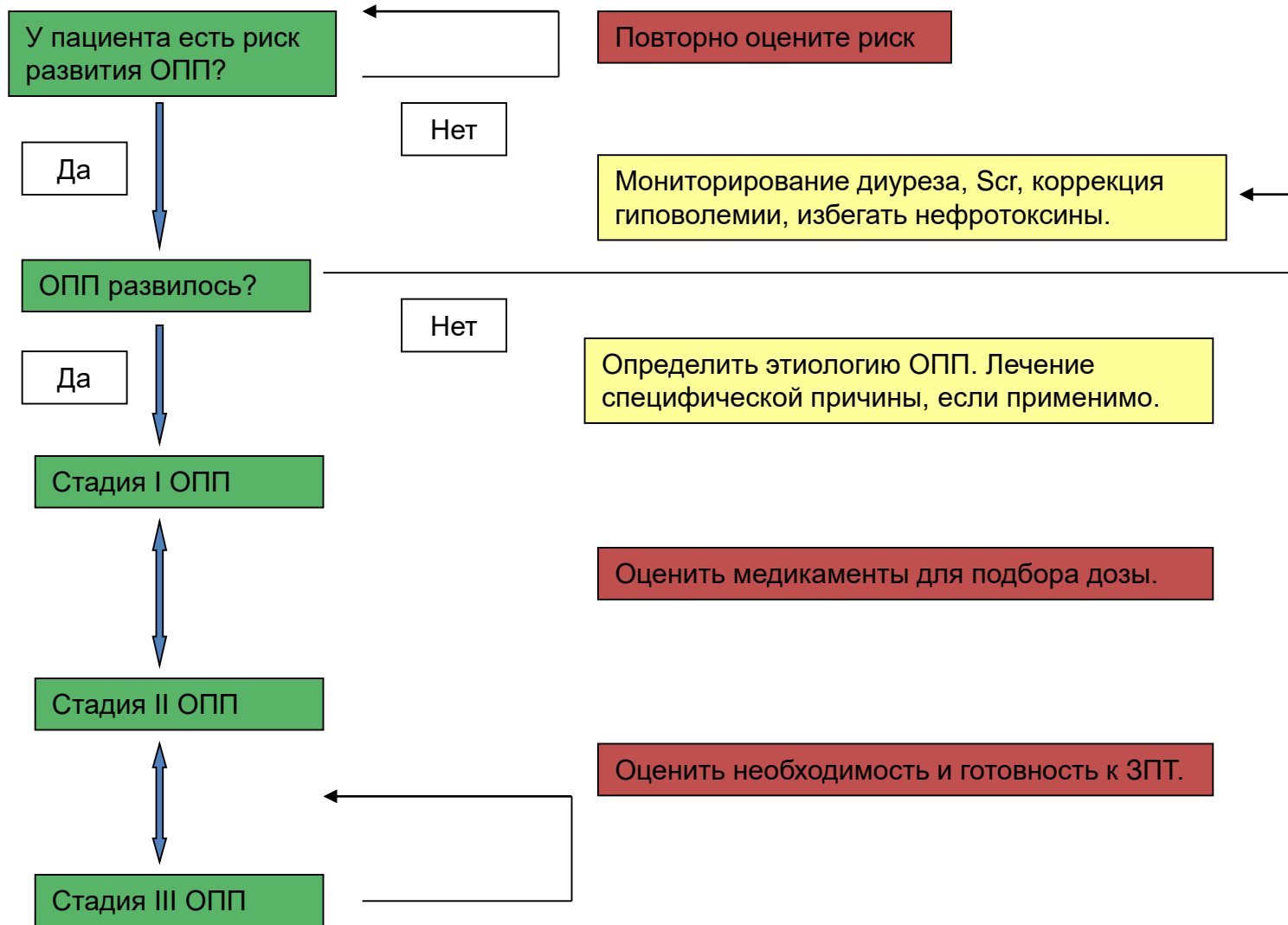
## Медикаменты, часто связанные с развитием острого канальцевого некроза

- Аминогликозиды (тобрамицин, гентамицин).
- НПВС (ибупрофен, напроксен, кеторолак, целекоксиб).
- Ингибиторы АПФ (каптоприл, лизиноприл, беназиприл, рамиприл).
- АРБ (лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан).
- Амфотерецин.
- Цисплатин.
- Фоскарнет.
- Ионизированные контрасты.
- Пентамидин.
- Тенофовир.
- Золендрониковая кислота.

NB. Ванкомицин (MRSA)!



# Концептуальная модель диагностики и лечения ОПП



\* Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018 Am J Kidney Dis. XX(XX):1-13.

## Основные медикаменты, требующие подбора дозы (или прекращения введения) при ОПП

- Анальгетики (морфин, мепередин, габапентин, прегабалин).
- Антиэпилептики (ламотригин).
- Противовирусные (ацикловир, ганцикловир, валганцикловир).
- Противогрибковые (флуканозол).
- Антимикробные (почит все антимикробные препараты требуют подбора дозы при ОПП, за исключением азитромицина, цефтриаксона, доксициклина, линезолида, моксифлоксацина, нафциллина, рифампина).
- Препараты для лечения диабета (сульфонилуреазы, метформин).
- Аллопуринол.
- Баклофен.
- Колчицин.
- Дигоксин.
- Литий.
- Низкомолекулярные гепарины.
- Новые антикоагулянты.

**NB. Прекратить прием НПВС, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина!**

## **Профилактика и протекция почек. Объемная и волемическая нагрузка.\***

- Мы рекомендуем проведение контролируемой волемической реанимации в объеме гиповолемии, избегая объемной перегрузки (1C).
- Мы не рекомендуем использование крахмалов (1A), поскольку был показан вред и не предполагаем использование желатина или декстранов для волемической реанимации (2C).
- Мы рекомендуем коррекцию гиповолемии/обезвоживания введением изотонических кристаллоидов у пациентов, получающих внутрисосудистые контрастные среды (1B).
- Мы рекомендуем регулярный мониторинг уровня хлоридов и КЩС в ситуациях, когда используются растворы, содержащие хлор (BPS).
- Мы предлагаем использовать сбалансированные кристаллоиды для большеобъемной волемической реанимации (2C).
- Мы предлагаем использовать человеческий сывороточный альбумин, если введение коллоидов считается необходимым для лечения пациентов с септическим шоком (2C).
- Мы предлагаем профилактическую волемическую нагрузку кристаллоидами для предотвращения ОПП некоторыми препаратами (BPS).
- Мы предлагаем не откладывать экстренное контрастное исследование или вмешательство для проведения потенциальных профилактических мероприятий (BPS).

\* M. Joannidis, W. Druml, L. G. Forni, Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine

## Профилактика и протекция почек. Диуретики.

- Мы не рекомендуем использовать петлевые диуретики, исключительно для профилактики острого повреждения почек (1B).\*
- Мы предлагаем использовать диуретики для контроля или предотвращения объемной перегрузки у пациентов, отвечающих на введение мочегонных препаратов (2D).\*

\* M. Joannidis, W. Druml, L. G. Forni, Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine

## Профилактика и протекция почек. Целевое артериальное давление.

- У пациентов с септическим шоком мы рекомендуем титрование вазопрессоров до достижения среднего АД (САД) 65-70 мм рт ст (1B), а не выше (80-85 мм рт ст). Однако для пациентов с хронической гипертензией для защиты почек при септическом шоке, мы рекомендуем более высокое целевое значение (80-85 мм рт ст) (1C).
- У пациентов с острым церебральным кровотечением с тяжелой артериальной гипертензией мы рекомендуем снижение АД сист до 140-190 мм рт ст, а не до 110-139 мм рт ст (1C).
- Если вазопрессоры необходимы для лечения гипотонии, мы рекомендуем норадреналин (наряду с коррекцией гиповолемии) в качестве вазопрессора первого ряда для защиты функции почек (1B) и вазопрессин у пациентов с вазоплегическим шоком после кардиохирургических операций (2C).
- Мы предлагаем индивидуализировать целевое АД при указании на преморбидную артериальную гипертензию (BPS).

## Клинический случай (продолжение)

При анализе проведенного лечения было выяснено, что на протяжении предшествующих 24 часов больному было введено 4 литра 0,9% раствора NaCl внутривенно, с увеличением диуреза с 10мл/час до 20мл/час. Объективно: АД 95/65мм.рт.ст., ЧСС 72 уд. в мин., SpO<sub>2</sub> 96% при потоке O<sub>2</sub> через назальные канюли 2л/мин. Дыхание в легких чистое. Периферические отеки (2+).

Вопрос 2. Ваши рекомендации?

- А) Продолжить волемическую экспансию в связи с тем, что диурез значительно возрос.
- Б) Добавить норадреналин для достижения Сист.АД >105мм.рт.ст.
- В) Продолжить волемическую экспансию и добавить норадреналин.
- Г) Начать внутривенное введение фуросемида для лечения перегрузки жидкостью.

## Профилактика и протекция почек. Использование вазодилататоров.

- Мы не рекомендуем использование низких доз допамина для профилактики развития ОПП (1A).
- Мы не рекомендуем использовать левосимендан для защиты почек у пациентов с сепсисом (1B) и не рекомендуем его использование для защиты почек у кардиохирургических пациентов со сниженной функцией ЛЖ в предоперационном периоде или необходимости поддержки гемодинамики в послеоперационном периоде (1B).
- Мы предлагаем не использовать фенолдопам (селективный агонист постсинаптических допаминергических рецепторов) или натрийуретические пептиды для защиты почек у пациентов, находящихся в критическом состоянии или после кардиоваскулярных операций с риском развития ОПП (2B).

## Профилактика и протекция почек. Седация.

- Исходя из доступных данных, не может быть дано никаких рекомендаций, хотя представляется, что более короткое седативное действие при использовании пропофола или дексмедетомидина может иметь некоторые преимущества, и, возможно, способствует уменьшению частоты развития ОПП (BPS).



## Профилактика и протекция почек. Гормоны.

- Мы предлагаем поддерживать уровень глюкозы в крови ниже 180 мг/дл (10ммоль/л) для предотвращения гипергликемического повреждения почек в общей популяции пациентов ОРИТ (2B).
- Мы предлагаем не использовать эритропоэтин (2B) или стероиды (2B) для профилактики острого почечного повреждения.

## Профилактика и протекция почек. Метаболические вмешательства.

- Мы не рекомендуем использовать высокие дозы селена в/венно для защиты почек у пациентов, находящихся в критическом состоянии (1B).
- Мы предлагаем не использовать N-ацетилцистеин для предотвращения КИ ОПП у пациентов, находящихся в критическом состоянии из-за противоречивых результатов и возможных неблагоприятных эффектов (2B).
- Мы предлагаем всем пациентам с риском развития или с ОПП проводить достаточную нутритивную поддержку, предпочтительно через энтеральный путь введения (BPS).

## Профилактика и протекция почек. Статины.

- Мы не рекомендуем периоперационное использования высокой дозы статинов в кардиохирургии для предотвращения послеоперационного ОПП (1A).
- Мы предлагаем краткосрочное использование аторвастатина или розувастатина для предотвращения КИ ОПП у пациентов с высоким риском, которым предстоит проведение коронарной ангиографии (2B).

## **Профилактика и протекция почек. Дистанционное ишемическое прекондиционирование.**

- Мы предлагаем не использовать дистанционное ишемическое прекондиционирование для профилактики ОПП у пациентов, находящихся в критическом состоянии (2A).

## Менеджмент тяжелого ОПП, в том числе ЗПТ.\*



Коррекция гиперкалиемии



Коррекция метаболического ацидоза



Коррекция перегрузки жидкостью



Коррекция симптомов уремии

## Начало ЗПТ

- 5.1.1. Срочно начинать ЗПТ при возникновении жизнеугрожающих изменений в балансе жидкости, электролитов и кислотно-основном равновесии (Не градуировано).
- 5.1.2. Принимая во внимание широкий клинический контекст и наличие состояний, которые могут быть модифицированы с помощью ЗПТ, а также лабораторных данных, а не только порога азота мочевины и креатинина, можно принять решение о начале ЗПТ (Не градуировано).

# Начало ЗПТ

## Абсолютные показания:

- нарушения КОС;
- дисэлектролитэмия;
- гиперволемиа, отечный синдром, отек легких;
- азотемия ( $U_{r} - 35$  ммоль/л);
- клинические симптомы уремии.

## Режим ЗПТ

- 5.6.1. Используйте продленную ЗПТ или прерывистую ЗПТ в качестве дополнительной терапии у пациентов с ОПП (Не градуировано).



## Дозировка ЗПТ

- 5.8.1. Дозу назначенной ЗПТ следует определять перед каждым сеансом ЗПТ (Не градуировано). Мы рекомендуем частую оценку актуально проведенной дозы для коррекции назначений (1B).
- 5.8.2. Проводите ЗПТ для достижения целей электролитного, кислотно-щелочного и водного баланса для пациента (Не градуировано).
- 5.8.3. Мы рекомендуем доставку  $Kt/V=3,9$  в неделю при использовании прерывистого или продленного режима ЗПТ при ОПП (1A).
- 5.8.4. Мы рекомендуем доставку эффлюентного объема 20-25мл/кг/час для продленной ЗПТ (1A). Это обычно требует назначение большего эффлюентного объема (Не градуировано).

## Клинический случай (продолжение)

Двумя днями позже у пациента сохраняется олигурия, несмотря на применение фуросемида и его концентрация Scr возросла до 5,5 мг/дл. АД 105/75 мм.рт.ст. Периферические отеки (3+), SpO<sub>2</sub> 91% на 5 л/мин O<sub>2</sub> через назальные канюли. Вы планируете начать ЗПТ.

Вопрос 3. Что из нижеперечисленного является оптимальным методом при данных обстоятельствах?

- А) Учитывая роль сепсиса в развитии ОПП, предпочтительнее проведение продленной ЗПТ, а не прерывистого гемодиализа для данного пациента.
- Б) Если вы выбрали длительную ЗПТ, то следует назначить дозу 35-40 мл/кг/час.
- В) Продленная ЗПТ и прерывистый гемодиализ имеют схожие результаты лечения.
- Г) ЗПТ может быть отложена до тех пор, пока у пациента не появятся явных признаков уремии.

## Прекращение ЗПТ

- 5.2.1. Прекращайте ЗПТ в случае или ее ненужности, или когда восстановлена самостоятельная функция почек до уровня соответствия потребностям пациента, или ЗПТ более не соответствует целям лечения. (Не градуировано)
- 5.2.2. Мы предлагаем не использовать диуретики для ускорения восстановления функций почек, или для сокращения длительности и частоты ЗПТ. (2B)

## Антикоагуляция

- 5.3.1. У пациентов с ОПП, нуждающихся в ЗПТ, решение о использовании антикоагулянтов принимается на основании оценки потенциального риска и пользы антикоагулянтов. (Не градуировано)
- 5.3.1.1. Мы рекомендуем использование антикоагулянтов при ЗПТ у пациентов с ОПП, если не имеется повышенного риска кровотечения, нарушений коагуляции и пациент уже не принимает антикоагулянты. (1B)
- 5.3.2. У пациентов без увеличенного риска кровотечения, нарушений коагуляции и уже не принимающих антикоагулянты мы советуем следующее:
- 5.3.2.1. Для антикоагуляции при прерывистой ЗПТ, мы рекомендуем или нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, а не другие антикоагулянты. (1C)
- 5.3.2.2. Для антикоагуляции при продленной ЗПТ, мы советуем скорее использовать регионарную цитратную антикоагуляцию, чем гепарин, если у пациента нет противопоказаний к использованию цитрата. (2B)
- 5.3.2.3. Для антикоагуляции во время продленной ЗПТ у пациентов с противопоказаниями к цитрату, мы советуем использовать или нефракционированный, или низкомолекулярный гепарин. (2C)

## Антикоагуляция

- 5.3.3. Для пациентов с повышенным риском кровотечения не получающих антикоагулянтов при ЗПТ мы советуем следующее:
- 5.3.3.1. Использование скорее регионарной цитратной антикоагуляции, чем отсутствие антикоагуляции, при проведении продленной ЗПТ без противопоказаний к использованию цитрата. (2C)
- 5.3.3.2. Мы советуем избегать регионарной гепаринизации во время продленной ЗПТ у пациентов с повышенным риском кровотечения. (2C)
- 5.3.4. У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) необходимо прекратить введение всех гепаринов и рекомендуется скорее использовать прямые ингибиторы тромбина (напр. аргатробан) или ингибиторы фактора Ха (напр. данапароид или фондапаринукс), чем отсутствие антикоагуляции при продленной ЗПТ. (1A)
- 5.3.4.1. У апциентов с ГИТ, не страдающих печеночной недостаточностью, мы советуем использовать скорее аргатробан, чем другие ингибиторы тромбина или фактора Ха при продленной ЗПТ. (2C)

## Сосудистый доступ для ЗПТ при ОПП

- 5.4.1. Мы советуем начинать ЗПТ у пациентов с ОПП через безманжеточный нетунелированный катетер, а не через тунелированный катетер. (2D)
- 5.4.2. При выборе вены для установки диализного катетера у пациентов с ОПП предпочтение следует отдать:
  - во-первых: правой яремной вене;
  - во-вторых: бедренной вене;
  - в третьих: левой яремной вене;
- В последнюю очередь: подключичной вене на доминирующей стороне.
- 5.4.3. Мы рекомендуем использовать УЗИ для установки диализного катетера. (1A)
- 5.4.4. Мы рекомендуем срочное проведение рентгена ОГК после установки и перед первым использованием диализного катетера, установленного во внутренней яремной или подключичной вене. (1B)
- 5.4.5. Мы советуем не использовать аппликацию антибиотиков на месте установки диализного катетера в ОРИТ у пациентов с ОПП, нуждающихся в ЗПТ. (2C)
- Мы советуем не использовать заглушки с антибиотиком для предотвращения связанных с катетером инфекций у пациентов с ОПП, нуждающихся в ЗПТ. (2C)

## Диализные мембраны для ЗПТ при ОПП

- 5.5.1. Мы советуем использовать диализаторы с биосовместимыми мембранами для прерывистой и продленной ЗПТ у пациентов с ОПП. (2С)

## Буферные растворы для ЗПТ при ОПП

- 5.7.1. Мы советуем использовать скорее бикарбонат, чем лактат, в качестве буфера в диализате и замещающем растворе при ЗПТ у пациентов с ОПП. (2C)
- 5.7.2. Мы рекомендуем использовать скорее бикарбонат, чем лактат, в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком. (1B)
- 5.7.3. Мы рекомендуем использовать скорее бикарбонат, чем лактат, в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП, печеночной недостаточностью и/или лактат-ацидозом. (2B)



## Прогноз при ОПП

- Критерии RIFLE\*
- Клинические факторы риска при некардиальных состояниях\*\*

### Клинические факторы риска

1. Ишемическая болезнь сердца (angina pectoris или предшествующий инфаркт миокарда)
2. Сердечная недостаточность
3. Инсульт/преходящее нарушение мозгового кровообращения
4. Почечная дисфункция (креатинин сыворотки крови  $> 170$  мкмоль/л или клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)
5. Сахарный диабет, требующий назначения инсулина

\*Cass A. KDIGO Guidelines on AKI Official J of the Inter Soc of Nephrol 2012 Vol2(1) Suppl

\*\*Kristensen SD. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management European Heart Journal 2014 Vol8

## Клинический случай (окончание)

Двумя неделями позже у пациента началось восстановление функции почек. Он выписан из больницы с постоянной концентрацией Scr 2,5 мг/дл. АД 105/75 мм.рт.ст. Он спрашивает у вас о длительных последствиях перенесенного ОПП для его здоровья.

Вопрос 4. Как лучше всего ответить на его вопрос?

- А) Так как это было кратковременным и полностью излеченным состоянием, сопровождающим течение уросепсиса, то ОПП не приведет к какому-либо значимому изменению течения его ХБП.
- Б) Его риск зависимости от диализа в будущем значительно возрос из-за этого эпизода перенесенного ОПП.
- В) Не существует взаимосвязи между его недавним ОПП и риском развития сердечно-сосудистых болезней.
- Г) Ему следует ожидать дальнейшего восстановления функции почек и возвращение его базовых показателей в течение последующих нескольких месяцев.

## Ответы на вопросы

- Ответ на вопрос 1. (Г) Так как его концентрация Scr увеличивалась, не какая из стандартных формул не могла быть применена для оценки функции почек.
- Ответ на вопрос 2. У пациента перегрузка жидкостью, учитывая выраженный положительный водный баланс и отеки. При данном состоянии любая жидкость должна вводиться с осторожностью из-за возможности дальнейшего увеличения перегрузки жидкостью. Так как САД – 75мм.рт.ст., то добавление вазопрессоров не обосновано. Использование фуросемида может увеличить диурез и снизить перегрузку жидкостью, однако с малой вероятностью повлияет на клинический результат. Таким образом, лучший ответ (Г).
- Ответ на вопрос 3. (В) Нет доказательств, что продленная ЗПТ играет особую роль в лечении сепсис-ассоциированного ОПП. Учитывая дозу для продленной ЗПТ, 20-25мл/кг/час имеет сходный результат в сравнении с большей дозой. Главным показанием для ЗПТ является отсутствие восстановления функции почек в сочетании с значительной перегрузкой жидкостью и нарастающей гипоксемией.
- Ответ на вопрос 4. (Б) ОПП является фактором риска для прогрессирования ХБП и ТСБП, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Неизвестно, произойдет ли восстановление функции почек в будущем, но вероятнее всего нет, так как сохраняется стабильно повышенная концентрация Scr.

Благодарю за внимание!