

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт, кафедра терапии ФУВ, I терапевтическое отделение

Известна провоцирующая роль многих аритмий в развитии и, особенно, в прогрессировании сердечной недостаточности (СН). Тяжелые, опасные для жизни аритмии могут быть самостоятельным факторами формирования СН. К таким аритмиям относятся пароксизмальные тахикардические формы суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочков, желудочковые экстрасистолы высоких градаций и ряд других нарушений ритма.

По результатам Фремингемского исследования, наличие ХСН увеличивает риск внезапной смерти в 6-9 раз (Kannel W.B. et al., 1988).

Анализ причин смерти от ХСН по материалам международного многоцентрового исследования MERIT-HF (1999) представлены ниже.

Частота случаев смерти от прогрессирующей СН увеличивается с риском тяжести ХСН: с 12% при II ФК до 29% при III ФК и до 56% при IV ФК. Частота же случаев, определенных как «внезапная сердечная смерть» (ВСС) уменьшается с 64% при умеренной ХСН (II ФК) до 33% при наиболее тяжелой (IV ФК).

В развитии угрожающих жизни аритмий участвуют электрическая нестабильность сердца, дисфункция ЛЖ, характер ишемии миокарда.

Перечень угрожающих аритмий (В.Л. Дошицын, 1999; с некоторыми изменениями):

- пароксизмы желудочковой тахикардии с постепенным учащением ритма, переходящие в трепетание желудочков;
- эпизоды политопной желудочковой тахикардии, в частности, двунаправленной-веретенообразной («пируэт»);
- тахикардия уязвимого периода, начинающаяся с ранней желудочковой экстрасистолы;
- ранние («R на T»), групповые и политопные желудочковые экстрасистолы (III-IV градации по классификации Лауна и Вольфа);
- сочетание различных видов желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол;
- острое нарушение внутрижелудочковой проводимости с постепенным прогрессирующим расширением комплекса QRS > 0,16 с и последующим возникновением трепетания и мерцания желудочков;

— синдром WPW с трансформацией пароксизма трепетания или мерцания предсердий в желудочковую фибрилляцию;

— мерцательная аритмия с высокой (> 200 в мин) частотой желудочкового ритма и расширением комплексов QRS, их деформацией по типу синдрома WPW;

— короткие, спонтанно прекращающиеся эпизоды фибрилляции или асистолии желудочков у больных с синдромом WPW, удлинением интервала Q-T, CCCU и A-V блокадами.

Перечисленные аритмии, опасные для жизни и способные усугублять СН, должны быть по возможности купированы медикаментозными и инструментальными средствами. Чрезмерно активное антиаритмическое лечение, по данным литературы, даже повышает смертность больных с СН. Возможность подобного негативного действия особенно возрастает при лечении тяжелых желудочковых нарушений ритма (ЖНР) в случаях значительного поражения миокарда с СН.

Причиной неблагоприятных исходов СН, кроме аритмий, могут быть и другие факторы:

- снижение сократимости ЛЖ;
 - СН с ФВ < 40%;
 - ишемия миокарда с атеросклеротическим сужением коронарных артерий > 50%;
 - симптомная и безболевая ишемия миокарда — маркер внезапной смерти (треугольник риска внезапной смерти — ишемия миокарда, электрическая нестабильность, дисфункция ЛЖ — Goldstein S. et al., 1994);
 - нарушение вегетативной регуляции сердца с преобладанием симпатической активности (снижение вариабельности синусового ритма, увеличение продолжительности и депрессии интервала QT — дополнительные показатели электрической нестабильности миокарда);
 - выраженная гипертрофия ЛЖ (АГ, ГКМП).
- Взаимосвязь СН и желудочковых аритмий может быть представлена следующим образом:
- связь нарушений гемодинамики и частоты (выраженности) аритмий при ХСН;
 - влияние улучшения гемодинамики на сокращение желудочковых аритмий при ХСН;

— необходимость антиаритмического лечения больных с ХСН;

— возможность влияния антиаритмических препаратов на депрессию насосной функции ЛЖ и прогрессирование ХСН;

— анализ результатов длительного применения антиаритмических средств при ХСН.

Частота желудочковых расстройств ритма III и выше градаций (30 желудочковых экстрасистол и более в час, парные желудочковые экстрасистолы или «пробежки» желудочковой тахикардии) у пациентов с ХСН высока. Так, более 90% больных ИБС и ДКМП с проявлениями ХСН II-IV ФК имеют выраженные желудочковые аритмии. Желудочковые аритмии III-IV градаций (в том числе, «пробежки» желудочковой тахикардии) достоверно преобладают у пациентов с тяжелой ХСН (ФВ < 40%) и давлением «заклинивания» легочной артерии выше 25 мм рт. ст.

Потенциально злокачественные желудочковые экстрасистолы, возникающие с частотой более 10 в минуту у больных, имеющих органические заболевания сердца со снижением сократимости левого желудочка.

В практическом плане несомненное значение имеет анализ факторов риска внезапной аритмической смерти, их проявления и методы выявления у пациентов СН.

Факторами риска внезапной аритмической смерти чаще являются электрическая нестабильность миокарда, дисфункция ЛЖ, ишемия миокарда. Их проявления заключаются в появлении угрожающих желудочковых аритмий, снижении вариабельности ритма, удлинении Q-T, уменьшении сократимости миокарда с симптомами нарастающей СН, ангинозном синдроме.

Методами выявления подобных ситуаций являются длительная регистрация ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочные тесты, ЭхоКГ, электрофизиологическое исследование сердца.

Желудочковые аритмии высоких градаций — важнейшие признаки электрической нестабильности. Другие маркеры этого состояния — нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма с преобладанием симпатической активности со снижением вариабельности синусового ритма и барорецепторной чувствительности; увеличение продолжительности и депрессии интервала Q-T; появление поздних желудочковых потенциалов, регистрируемых с помощью ЭКГ высокого разрешения.

Рефрактерность к лекарственному антиаритмическому лечению связана с тяжестью поражения миокарда — низкой ФВ, выраженной СН — III-IV ФК, обширным постинфарктным кардиосклерозом, постинфарктной аневризмой ЛЖ, использова-

нием ряда медикаментозных средств.

Пять основных классов лекарств рекомендованы и должны использоваться в лечении пациентов с ХСН: иАПФ, БАБ, диуретики, антагонисты альдостерона и сердечные гликозиды.

1. *Ингибиторы АПФ* являются основным средством лечения ХСН. За счет снижения блокады РААС и предотвращения электролитных нарушений они сокращают риск желудочковых аритмий у больных с ХСН и дисфункцией ЛЖ.

Ингибиторы АПФ (каптоприл) уменьшают число желудочковых экстрасистол у больных с ХСН на 29%. Эналаприл снижает вероятность «пробежек» желудочковой тахикардии на 54% через год и на 48% — через 2 года терапии.

По данным Л.И. Ольбинской и соавт. (2001), через 48 нед. непрерывного лечения больных с ХСН II-III ФК (NYHA) с постинфарктным кардиосклерозом и ФВ < 45% рамиприлом (тритаце) зарегистрировано уменьшение количества желудочковых аритмий высоких градаций, парных желудочковых экстрасистол — на 53,2% и эпизодов желудочковой тахикардии — на 63,6%.

Эффект иАПФ связывают не столько с антиаритмическим действием, сколько с нормализацией нейрогуморального статуса и устранением электролитных нарушений.

Бета-блокаторы наиболее эффективны в лечении ХСН: бисопролол (исследование CIBIS-II), метопролол сукцинат (форма с замедленным выведением препарата; исследование MERIT-HF) и карведилол (исследование COPERNICUS). В этих исследованиях БАБ снижали риск смерти в пределах 34-35%, уменьшение риска внезапной смерти оказалось еще большим: при применении бисопролола — на 41% и метопролола с замедленным выведением препарата — на 44%, что косвенно подтверждает антифибрилляторную активность этих препаратов при ХСН.

Таким образом, БАБ должны применяться у всех больных с ХСН, не имеющих для этого противопоказаний, особенно важно их использование для уменьшения риска внезапной сердечной смерти и купирования желудочковых аритмий.

3. *Применение диуретиков*, особенно при развитии чрезмерного диуреза и электролитных нарушений, опасно появлением или нарастанием жизнеопасных нарушений ритма. Поэтому рекомендуется назначение невысоких доз диуретиков, что исключает массивную потерю жидкости и электролитов, и их сочетание с иАПФ и/или антагонистами альдостерона, которые сокращают гормональные и электролитные сдвиги.

4. *Повышенное внимание следует уделять антагонистам альдостерона*. Их назначение дополнитель-

но к другим нейрогормональным модуляторам (иАПФ, БАБ) в России явно недостаточно.

По данным исследования ЭПОХА–ХСН, спиронолактон назначается менее чем 10% больных с ХСН (В.Ю. Мареев, 2003).

Результаты исследования RALES указывают, что 12,5-50 мг спиронолактона у пациентов с ХСН III-IV ФК позволяют на 27% снизить риск смерти от любых причин и на 25% уменьшить риск внезапной сердечной смерти (Pitt B. et al., 1999).

Применение малых доз спиронолактона, по рекомендациям Европейского общества кардиологов и Российского общества специалистов по сердечной недостаточности, совместно с иАПФ, у больных со значительной ХСН является обязательным.

Таким образом, применение антагонистов альдостерона в комбинации с иАПФ и БАБ позволяет снизить риск аритмических осложнений и улучшить прогноз больных с ХСН и дисфункцией ЛЖ.

5. *Применение дигоксина* у больных ХСН рекомендовано в невысоких дозах (до 0,025 мг/сут) при концентрациях препарата в плазме крови, не превышающих 0,9 нг/мл. Результаты исследования DIG при использовании дигоксина в таких дозах позволили снизить риск смерти больных ХСН на 6,3%. При увеличении доз и концентрации дигоксина в плазме до 1,2 нг/мл это позитивное действие препарата утрачивается, а при увеличении концентрации дигоксина выше 1,2 нг/мл его применение сопровождается достоверным (на 11,8%) ростом частоты случаев смерти больных с ХСН (Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y. et al., 2003).

В настоящее время можно считать установленным, что при комплексном лечении хронической СН необходимо учитывать назначение антиаритмических препаратов, направленных на устранение опасных для жизни желудочковых аритмий и уменьшение числа случаев внезапной (аритмической) смерти.

Антиаритмическая терапия при СН представляет большие трудности, что связано с отрицательным инотропным действием многих достаточно эффективных антиаритмических препаратов. Имеет значение также выраженная дисфункция ЛЖ (фракция выброса меньше 30-35%), в условиях которой препараты оказывают аритмогенное (проаритмическое) действие.

Антиаритмические препараты I и III классов (по классификации E. Vaughan Williams), эффективные при желудочковых аритмиях, оказывают кардиодепрессивное действие (дизопирамид, флекаинид, энкаинид, пропафенон, этацин и др.). Подавляя желудочковые аритмии у больных, перенесших инфаркт миокарда, достаточно эффективные препараты I класса нередко увеличивают смертность (ме-

та-анализ результатов контролируемых исследований; Тео К.К. et al., 1993; Hennekens С.Н., 1996).

Подтверждена довольно высокая антиаритмическая активность классического препарата III класса — амиодарона (кордарона) — 55% и соталолола (обладающего свойствами антиаритмического препарата III класса и β -адреноблокатора) — 50% при СН III-IV ФК и желудочковых аритмиях IV градации и выше.

Подавление желудочковой экстрасистолии при лечении амиодароном достигает 90-95%, соталолом — 75%.

Добавление БАБ к амиодарону приводит к снижению риска аритмической смерти в 1,8 раза и риска смерти от всех причин — в 1,4 раза.

Использование препаратов антиаритмического действия у больных с ХСН должно начинаться с малых доз с медленным титрованием, что позволяет уменьшить риск побочных эффектов. Восьмикратное снижение доз препаратов по сравнению со средними терапевтическими позволяет избежать депрессии насосной функции сердца и прогрессирования ХСН.

Медленное титрование в течение нескольких недель позволяет достигать минимальных терапевтических доз (50-100 мг/сут. для метопролола и 160-320 мг/сут. для соталолола), причем это способствует не снижению, а даже увеличению фракции выброса при длительной терапии β -адреноблокаторами и амиодароном.

Общими показаниями к назначению антиаритмической терапии при ХСН являются:

- неблагоприятное прогностическое значение аритмии (злокачественные и потенциально злокачественные аритмии);
- негативное влияние аритмии на гемодинамику;
- плохая субъективная переносимость аритмии.

Отрицательные результаты исследований CAST и SWORD с антиаритмическими препаратами I и III классов, которые повышали риск смерти больных, перенесших ОИМ и имевших дисфункцию ЛЖ, привели к пересмотру положения о несомненной пользе ряда антиаритмиков. Основной опасностью антиаритмических препаратов является их способность к проаритмическому действию, проявляющемуся в виде «пробежек» ЖТ с изменяющейся проводимостью типа «torsades des pointes».

Своеобразным «золотым стандартом» антиаритмического лечения с определенными оговорками остается амиодарон (кордарон). Уникальные его свойства, кроме селективного удлинения процессов реполяризации и потенциала действия, заключаются в блокаде α - и особенно — β -рецепторов. В настоящее время при ХСН амиодарон используют в невы-

соких дозах — 200–300 мг/сут, что уменьшает число побочных явлений, наблюдаемых довольно часто при использовании дозы 600 мг/сут и выше. Эффективность кордарона обусловлена не его чисто антиаритмическими свойствами, которые даже выше у некоторых новых антиаритмиков III класса (дофетилид, нибентан и др.), а заметным сокращением числа осложнений антиаритмической терапии.

Диапазон электрофизиологических эффектов амиодарона гораздо шире «чистых» антиаритмических препаратов III класса, которыми являются d-соталол, дофетилид, ибутилид.

По сути, амиодарон обладает электрофизиологическими свойствами препаратов всех четырех основных классов антиаритмических препаратов по классификации E. Vaughan Williams с дополнениями B. Singh — D. Harrison (1998).

При анализе результатов исследования GESICA (Doval H.C. et al, 1994; Nul D.R. et al., 1997) обнаружено, что амиодарон улучшает выживаемость преимущественно в подгруппе больных с исходной тахикардией (ЧСС в мин 90 и более). Под влиянием терапии амиодароном общая смертность снизилась, в среднем, на 45%, частота внезапной смерти — на 54%, смертность от прогрессирующей ХСН — на 40%. Однако, отмечалась тенденция к увеличению смертности при лечении амиодароном в подгруппе больных с исходной частотой СС менее 76 в мин.

По сводным данным пяти рандомизированных исследований, у больных с ХСН добавление амиодарона (200–400 мг/сут) приводит к достоверному снижению смертности — в среднем, на 17%. Однако, отмечено довольно частое возникновение побочных эффектов — в среднем, 29,4% (1997), вынуждающее отменять препарат.

Таким образом, при ХСН амиодарон является полезным у пациентов с мерцанием предсердий или высоким риском его развития, у больных с пароксизмом мерцания, у ряда пациентов с ХСН III–IV ФК, низкой ФВ ЛЖ, значительной дилатацией левого предсердия.

Основные побочные эффекты амиодарона достаточно часты и серьезны:

- снижение функции щитовидной железы;
- гипертиреозидизм;
- периферические нейропатии;
- инфильтраты в легких;
- брадикардия;
- ухудшение функции печени.

Суммарно эти опасные побочные реакции развивались у 16,1% больных с ХСН или после ОИМ в сравнении с 3,5% в группе плацебо.

Опасность появления многочисленных экстракардиальных побочных эффектов амиодарона сохраняется, к сожалению, и при применении невысоких доз (200–300 мг). Положительное влияние амиодарона на прогноз постинфарктных больных является, главным образом, при одновременном использовании БАБ, которые остаются основной группой препаратов для снижения риска внезапной смерти и сердечно-сосудистой смерти при постинфарктной дисфункции ЛЖ.

Следует заключить, что, несмотря на многие позитивные качества, назначение амиодарона больным с ХСН III–IV ФК иногда может способствовать ухудшению прогноза и даже увеличению риска смерти.

Относительно безопасным антиаритмическим препаратом III класса является соталол, обладающий, как и амиодарон, дополнительным механизмом действия — блокадой β_1 - и β_2 -рецепторов. По-видимому, блокада β -рецепторов играет важную роль в эффектах этих препаратов, особенно у больных с ХСН.

Медленное титрование соталола (как любого БАБ), начиная с дозы 80 или 40 мг/сут), и использование его в дозах не более 160 мг/сут позволяет снизить риск проаритмий (Ю.Н. Беленков и соавт., 1996).

У пациентов с ХСН необходимо очень медленно титровать дозы антиаритмиков и БАБ. Лечение метопрололом начинают с 6,25 мг/сут, соталолом — с 40 мг/сут, что, в среднем, в 8 раз меньше обычных терапевтических доз. Подобная тактика лечения больных ХСН с желудочковыми аритмиями способствует снижению ЧСС, улучшению ФК ХСН и качества жизни пациентов уже в 1-й месяц лечения. В эти сроки уже проявляется антиаритмическое действие соталола, что практически важно, так как антиаритмический эффект кордарона отмечается только после 3 мес. лечения, а гемодинамический — к концу первого года лечения.

При СН антиаритмические препараты, по-видимому, за исключением амиодарона, соталола и, возможно, дофетилида, следует назначать только при опасных для жизни нарушениях ритма.

По электрофизиологическим свойствам дофетилид относится к антиаритмическим препаратам III класса.

В многоцентровом исследовании DIAMOND—MI (Kober L., 1998) показано, что относительный риск общей смертности и смертности от сердечных причин в группе пациентов, леченных дофетилидом, был достоверно ниже, чем в контрольной группе, он снижал потребность в госпитализации больных с СН.

В многоцентровом исследовании DIAMOND-CHF лечение дофетилидом привело к достоверному уменьшению числа госпитализаций в связи с ХСН, отмечено частое восстановление синусового ритма у пациентов с мерцательной аритмией. По-видимому, дофетилид является эффективным средством для лечения и профилактики мерцания предсердий у пациентов с тяжелой ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Большое значение придается синдрому удлинения интервала Q-T, сочетанию удлиненного интервала Q-T стандартной ЭКГ и угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий типа «пируэт» (torsades des pointes).

Желудочковые тахикардии типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков. Удлинение интервала Q-T может возникать при очаговых и диффузных формах ИБС, КМП, диффузных мио- и перикардитах и др., а также при длительном приеме диуретиков, использовании хинидина, новокаинамида и др.

Увеличение депрессии интервала Q-T в ночные и ранние утренние часы повышает риск внезапной смерти у больных ИМ, ХСН. При этом синдроме нередко отмечается выявление дефицита магния. В лечении используются БАБ и препараты магния (магний оротат по 2 табл. 3 раза в день, магнерот).

Мерцательная аритмия также заметно повышает риск смертности за счет нарастания ФК ХСН и тромбоэмболий.

Ускоренный желудочковый ритм при тахисистолической форме мерцания предсердий может способствовать желудочковой дисфункции, гипокинезии и дилатации камер сердца (обратимая аритмогенная кардиомиопатия).

При мерцательной аритмии у пациентов с ХСН следует решить ряд вопросов:

- вариант мерцательной аритмии — пароксизмальный, постоянный;
- возможность и целесообразность восстановления синусового ритма;
- возможность пролонгирования синусового ритма;
- выбор метода лечения мерцательной аритмии (инструментальная или медикаментозная кардиоверсия, поддерживающая гемодинамику медикаментозная терапия).

При пароксизмальной форме мерцательной аритмии показана попытка кардиоверсии электроимпульсным или медикаментозным способом на фоне антитромботической терапии. Специальной терапии заслуживает постоянная форма мерцательной аритмии (длительность — более 7-10 дней).

Известно, что большая часть ВСС (включая

жизнеопасные желудочковые аритмии) приходится на ранние утренние и частично — на ночные часы. Это связывают с повышением концентрации в крови норадреналина, увеличением ЧСС, АД, повышением агрегации тромбоцитов, снижением фибринолитической активности крови. Из этого следует, что медикаментозные средства нужно назначать с учетом «прикрытия» этих наиболее уязвимых часов.

Выделяются три основные группы признаков ВСС:

- нарушения ритма и проводимости (жизнеопасные желудочковые аритмии, нарушения А-V и внутрижелудочковой проводимости);
- нарушения функции ЛЖ (снижение ФВ, СИ, кардиомиопатия);
- сохраняющаяся ишемия миокарда (депрессия или подъем сегмента ST при проведении мониторинга ЭКГ по Холтеру, стресс-теста при ЭхоКГ и др.).

К числу современных методов прогнозирования ВСС относятся ЭКГ ВР —ППЖ (ЭКГ высокого разрешения с определением поздних потенциалов желудочков), анализ состояния функции ВНС (вегетативной нервной системы) по параметрам вариабельности сердечного ритма и барорефлекса, вариабельность интервала Q-T, отношения QT/RR (значение чувствительности депрессии интервала Q-T больше, чем увеличение длительности интервала Q-T).

В последние годы появился весьма активный метод лечения жизнеопасных аритмий при СН — постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Снижение риска смерти при постановке ИКД наблюдается, прежде всего, у больных, получавших одновременно терапию БАБ.

Несмотря на положительное влияние на риск внезапной смерти, ИКД не является альтернативой антиаритмической терапии, а служит дополнением к ней, существенную роль при этом играет назначение БАБ.

Постановка ИКД позволяет снижать риск смерти от всех причин и внезапной (аритмической) смерти у больных с ИБС и сниженной ФВ ЛЖ даже при отсутствии желудочковых аритмий. Оптимальным является сочетание ИКД с терапией БАБ.

Результаты исследования SCD-HeFT (Bardy G.H., 2004) подтвердили, что постановка ИКД должна рассматриваться лишь как один из компонентов комплексного лечения больных ХСН. При сочетании ИКД с приемом БАБ снижение риска смерти у больных с ХСН достигало 32%, а при изолированной имплантации дефибриллятора снижение риска становилось минимальным (8%) и недостаточным.

При лечении антиаритмическими препаратами жизнеопасных нарушений ритма, обусловленных ХСН, следует, по-видимому, руководствоваться принципами известного аритмолога Р.Н. Фогорас (1999):

— избегать назначения антиаритмических препаратов всегда, когда это возможно.

— установить «агрессивность» лечения в соответствии с целью лечения.

— подвергнув больного риску, связанному с использованием антиаритмических препаратов, необходимо принять все меры предосторожности для снятия этого риска.

Поступила 12/11-2004

ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU – ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения – подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии о препаратах
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Доклады на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии ведущих специалистов – полный текст в электронном виде.
- Описания новинок медицинской техники и оборудования

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!

Справочник MEDI.RU можно получить:

- в сети Интернет (www.medi.ru)
- заказав бесплатный компакт-диск MEDI.RU CD
- переписав MEDI.RU на жесткий диск компьютера с компакт-диска, который есть у Ваших коллег, или скачав сжатый архив из Интернет

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос по электронной почте cd@medi.ru
по почте 121248, Москва, Кутузовский просп. д. 14А, MEDI.RU
по телефону / факсу (478) 303-3400 (из Москвы – бесплатно)

Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:
Фамилию ИО, специальность, место работы, должность, точный почтовый адрес для отправки CD, телефон, e-mail (если есть)
Запрос может содержать список лиц _____
Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.