

Терапія депресій: очікування лікаря та пацієнта

Депресія та її симптоми є загальновідомими психічними розладами, які значно впливають на якість життя пацієнтів. Через хибне сприйняття майже 60% осіб із депресією не звертаються по медичну допомогу. Багато хто вважає, що стигма розладу психічного здоров'я не є прийнятною в суспільстві і може перешкоджати як особистому, так і професійному життю. Сьогодні існують вагомі докази ефективності антидепресивних засобів, але індивідуальна відповідь на лікування може відрізнятися. Про актуальні проблеми діагностики й терапії депресії розповідає Тамара Василівна Панько, к. мед. н., провідний науковий співробітник ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків).

Актуальність проблеми депресивних розладів

Депресивні розлади характеризуються високим рівнем поширеності. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі на депресію страждають близько 350 млн осіб, при цьому за період із 2005 по 2015 рр. їхня кількість збільшилася на 18%.

Недостатня ефективність терапії та реабілітації зумовлена низкою причин, зокрема клінічною гетерогенністю психопатологічних феноменів, патоморфозом депресій під впливом соціально-стресових факторів, недостатньою інформованістю лікарів загальної практики щодо діагностики. Навіть у розвинених країнах тільки 50% пацієнтів із депресією отримують необхідне лікування (Sartorius, 2015).

На жаль, депресія має виразні медико-соціальні наслідки, як-то схильність до рецидивування, резистентність, суїцидальна поведінка, зниження соціального функціонування та якості життя хворих, а також є відчутним соціально-економічним тягарем для суспільства (рання смерть, непрацездатність, значні витрати на лікування та соціальне забезпечення).

Слід зазначити, що захворюваність на депресивні розлади та їх поширеність в Україні порівняно зі світовими та європейськими показниками є незначною, що пов'язано з низькою частотою звернень та стигматизацією (МОЗ України, 2017).

Для депресії вельми характерною є висока коморбідність із соціальними тривожними розладами, як-от (Kasper, 2014):

- соціальна фобія — до 70%;
- обсессивно-компульсивні розлади — до 65%;
- панічні розлади — до 65%;
- посттравматичний стресовий розлад — 48%;
- генералізований тривожний розлад (42%).

До того ж нині безліч соматоневрологічних патологій, серед яких інсульт, інфаркти, психосоматичні розлади тощо, супроводжуються депресією. Щодо рецидивування депресії, поодинокий епізод зустрічається не так часто — приблизно у 12% хворих, тоді як рецидивний перебіг характерний для 84% і часто супроводжується формуванням так званої депресивної поведінки. Хронічний перебіг відзначається у 2% пацієнтів, смерть унаслідок суїциду — у 2% (Broadaty et al., 2014).

Проблеми розпізнавання депресії

Незважаючи на те що депресія є поширеним станом, який може розвинути у будь-якої людини на різних етапах життя, як і раніше, її не завжди розпізнають та не завжди лікують. Отже, депресію часто не діагностують належним чином. Цей діагноз встановлюють лише у 21% пацієнтів, що звернулися по медичну допомогу, інші — соматичні, неврологічні, кардіологічні — у 19%, імовірну депресію або депресивний синдром — у 34%. У 26% випадків депресія залишається не діагностованою (за її наявності). Своєю чергою лікування отримують менш ніж 50% хворих, а адекватну терапію — лише 10,7% (Montgomery, 2007; ВООЗ, 2017).

Навіть коли необхідні послуги є доступними, багато осіб із депресивними розладами уникають лікування або відстрічують його через страх перед упередженням ставлення чи дискримінацію з боку оточення. Зазначена ситуація у поєднанні з низьким рівнем державного фінансування стала причиною значних прогалин у діагностиці й лікуванні депресії та призвела до того, що лише невелика частка осіб, що потерпають від депресії, отримують належну допомогу, яка відповідає їхнім потребам. Вочевидь, це спричиняє суттєві негативні наслідки.

Нині уніполярні та біполярні депресії завдають значних збитків у різних сферах життя людини. Розлади настрою, крім руйнівної дії на соціальну, професійну та сімейну сфери, лягають тяжким психофізичним тягарем на самого пацієнта, його родичів, практику охорони здоров'я та державу. При цьому, як і раніше, дуже важко зробити союзниками психіатрів, лікарів загальної практики та хворих (Pike, 2019).

Депресію діагностують запізно через низку причин. Зокрема, депресії зустрічаються у значної частки пацієнтів соматичної мережі, де їх розпізнавання нерідко ускладнене через атиповість клінічної картини та «маскування» під ті чи інші соматичні захворювання. Крім того, супутня депресія часто чинить несприятливий вплив на перебіг соматоневрологічної патології, підсилюючи її та ще більше приховуючи симптоми депресії, що призводить до погіршення прогнозу.

До того ж пацієнти з депресією у загальної соматичній практиці зазвичай намагаються уникати консультації психіатра чи психотерапевта, тому тривало спостерігаються у лікарів-інтерністів.

Несвоєчасна діагностика депресивних розладів зумовлена недостатнім рівнем усвідомлення пацієнтами хвороби та недостатньою мотивацією щодо відвідування лікаря, низьким виявленням, діагностичними помилками та відсутністю лікування, браком досвіду лікарів загальної практики щодо діагностики депресій (особливо атипових варіантів), а також стигматизацією (Mitchel et al., 2009; Hegerl et al., 2010).

Насторожити лікаря та спонукати запідозрити депресію має:

1. Наявність численних, часто суперечливих та мінливих скарг, що не відповідають конкретному соматоневрологічному захворюванню.
2. Невідповідність між скаргами, які висуває пацієнт, та даними, які було отримано при огляді та за допомогою додаткових методів обстеження.
3. Ранні вранішні пробудження (на 2-3 години раніше, ніж зазвичай) із відчуттям розбитості та браку відпочинку після сну, туги.
4. Очевидний позитивний ефект навіть при випадковому застосуванні психоактивних речовин (транквілізаторів, антидепресантів, седатиків, антипсихотиків, антиконвульсантів).

Алгоритм діагностики типових та маскованих депресій

Передусім необхідна детальна оцінка скарг пацієнта — як тих, що пред'являють активно, так і зібраних при цілеспрямованому опитуванні. Також потрібен ретельний збір анамнезу з урахуванням початку захворювання, періодичності загострень, наявності циркадності, відомостей щодо приймання психоактивних речовин чи алкоголю з метою поліпшення стану.

Важливою є оцінка ефективності попередніх курсів терапії (не тільки антидепресантами, але й препаратами для лікування неврологічних, кардіологічних та інших захворювань), а також проведення (за потреби) додаткових об'єктивних інструментальних обстежень, аналіз особистісних характеристик пацієнта та використання психодіагностичних шкал для виявлення симптомів депресії, як-то шкала Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D), шкала для самооцінки Цунга, шкала загального клінічного враження для оцінки тяжкості стану (CGI).

Очікування лікарів та пацієнтів від терапії

Під час терапії лікар очікує від пацієнта з депресивним розладом усвідомлення наявності психічного розладу, а від його родини — підтримки, оскільки антидепресивну терапію слід застосовувати тривалий час. Також клініцист прагне до успішного вибору антидепресивного лікування, швидкого настання терапевтичної відповіді та відсутності побічних явищ обраного препарату.

Своєю чергою найближчими цілями пацієнта є швидке отримання допомоги, повернення стану «такого, як до хвороби». Він сподівається, що вже через 2-3 дні після початку лікування має відбутися поліпшення стану (особливо це стосується первинних пацієнтів), що буде призначено препарат, який не спричинятиме побічних дій, а працездатність та загальне самопочуття повністю відновляться до моменту виписки зі стаціонара, або його одужання має бути чітко окресленим у часі в амбулаторних умовах. Щодо довгострокових цілей, хворий очікує на поліпшення родинних стосунків, організацію сімейного життя, збільшення кількості соціальних зв'язків, покращання фізичного здоров'я, пошук партнера, підвищення інтелектуальних/творчих здібностей, отримання роботи (Battle et al., 2010).

Рекомендації щодо терапії депресії

Діагностика депресивних розладів має бути якомога ранньою. Також необхідно враховувати чи первинний це епізод депресії, чи повторний. Слід оцінити ефективність попереднього лікування, якщо таке мало місце, та ризик самогубства. Всі пацієнти від початку мають бути поінформовані стосовно тривалості лікування, ознак синдрому відміни, а також про те, що антидепресанти не викликають звикання (NHS, 2017).



T.V. Панько

Доцільним є проведення моніторингу стану пацієнта й побічних ефектів антидепресантів. Слід обговорити із хворим терапевтичну тактику та вибір препарату, а також імовірні користь, ризик і доступність лікування. До того ж варто розглянути можливість використання інших терапевтичних інтервенцій під активним наглядом лікаря. Необхідно враховувати психосоціальні фактори, що призводять до розвитку депресії, можуть підтримувати її або сприяти виходу з неї. Врешті-решт, доцільно надавати пацієнтові інформацію щодо важливості не тільки фармакологічного лікування, але й активного способу життя, дотримання режиму сну, збалансованого харчового раціону.

Спеціалісти Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT) вважають за ключову мету при терапії великого депресивного розладу повне відновлення функціонування пацієнта. Лікування має дві складові, такі як (Lam et al., 2016):

- початкова фаза (8-12 тижнів);
- продовження підтримувальної терапії (>6-24 місяців).

Метою терапії впродовж початкової фази є досягнення ремісії симптомів та відновлення функціонування. При цьому спрямованість дій полягає у встановленні терапевтичного альянсу, навчанні підтримці самоконтролю, виборі й наданні лікування та оцінці прогресу стану пацієнта. Своєю чергою завданням підтримувальної терапії є повернення до повноцінного функціонування та якості життя, а також запобігання рецидиву депресії.

Таким чином, дії мають бути спрямовані на подальше навчання та самоконтроль хворого, реабілітацію, лікування супутньої патології, спостереження за можливим рецидивом стану тощо.

Що відбувається при депресії?

Депресії відрізняються між собою не тільки клінічними проявами, але й ступенем зниження активності серотонінових, норадреналінових та дофамінових рецепторів (Іванець та співавт., 2015). Зокрема, при зниженні активності норадренергічних та дофамінергічних нейронів зазвичай спостерігаються погіршення настрою та відповідне ослаблення позитивних емоцій із переважанням туги, пригніченості, апатії, а також зниження інтересів, песимістичне бачення майбутнього з формуванням так званих тужливих, апатичних, ангедонічних депресій.

У разі зниження активності серотонінергічних та норадренергічних нейронів підсилюються негативні емоції: смуток, хандра, роздратування, занижена самооцінка, відчуття невпевненості у собі та провини, занепокоєння, страх, нервозність. Такі депресії зазвичай називають нючними, самокатувальними, тривожними, дисфоричними. На зменшення активності норадренергічних нейронів людина відповідає психомоторною загальмованістю із розвитком астеничних, адинамічних депресій.

Нарешті, зниження активності як серотонінових, так і норадреналінових та дофамінових рецепторів проявляється послабленням позитивних і посиленням негативних емоцій із переважанням туги/тривоги, тривоги/апатії з відповідним розвитком тужливо-тривожних та тривожно-апатичних депресій, а також соматичних й іпохондричних депресивних станів (Stahi, 2008).

Арсенал антидепресантів

Залежно від механізму дії, антидепресанти поділяють на трициклічні, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІ33С), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (CІ33СН), антидепресанти з іншим механізмом дії.

Вибір препарату має ґрунтуватися на таких характеристиках, як:

- показання;
- структура клінічних проявів депресії;
- спектр фармакологічного діапазону;
- час терапевтичної відповіді;
- спектр медикаментозних взаємодій.

У сучасних умовах підвищується потреба в антидепресантах із більш потужним та керованим ефектом. Підсилити ефективність антидепресантів вдалося шляхом розширення їх нейрохімічного профілю, що стало підґрунтям синтезу нового покоління препаратів — СІЗЗСН, перевагою яких є мультитаргетний механізм дії.

Велаксин® — препарат із мультитаргетною дією

Одним із представників групи СІЗЗСН є препарат Велаксин® (венлафаксин у капсулах; виробник ВАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС», Угорщина), що впливає на три системи нейромедіаторів: серотонін (відповідає за фон настрою), норадреналін (сприяє активації та концентрації уваги) й дофамін (підвищує мотивацію). Завдяки широкому терапевтичному діапазону доз інгібування зворотного захоплення моноамінів відбувається не одночасно, а послідовно, залежно від концентрації активної молекули лікарського засобу. Показаннями до призначення Велаксину є профілактика та лікування великих депресивних епізодів, генералізованих і соціальних тривожних розладів (соціальної фобії).

Відповідно до концепції ступеневого впливу на нейромедіаторні системи, Велаксин® послідовно чинить серотонінергічні, норадренергічні та дофамінергічні ефекти. При включенні нових нейрохімічних «мішеней» спостерігається розширення спектра його клінічної ефективності. Зокрема, у дозі 75–125 мг Велаксин® виявляє серотонінергічну дію. Це означає, що препарат у дозуванні до 150 мг/добу дозволяє корегувати легкі депресивні розлади, які супроводжуються гіпотимією та тривогою, обсесями і компульсією.

При підвищенні дози Велаксину до 225 мг залучаються норадренергічні ефекти. Зазначене дозування дозволяє купірувати депресивні стани із психомоторною загальмованістю та неухвальною. Подальше збільшення дози до 375 мг приводить до появи дофамінергічного ефекту, і цей діапазон дозволяє усувати психотичні прояви (дезорганізацію, дезорієнтацію, марення тощо). Відповідно, перші два ефекти широко застосовуються в амбулаторній практиці, тоді як останній підходить для використання в умовах стаціонара (Аведисова, 2006).

Також до переваг Велаксину слід віднести його форму випуску — у капсулах, що забезпечує пролонговану дію та, відповідно, рівномірніший вплив на рецептори у ЦНС, а також меншу ймовірність розвитку небажаних явищ при титруванні дозування та випадковому пропуску приймання препарату (Begre et al., 2010; Беккер, Биков, 2018).

Згідно з даними досліджень, Велаксин® оцінено як один із «найшвидших» антидепресантів: він демонструє лікувальний ефект вже через два тижні застосування та дозволяє досягти ремісії вже на етапі купірувальної терапії. У деяких роботах вказано на можливість отримання позитивних результатів через сім діб, а іноді навіть із 4-го дня лікування. В індивідуально підбраному дозуванні від 75 до 225 мг/добу Велаксин® сприяє значному клінічному поліпшенню за шкалами CGI та HAM-D, що відповідає швидкому настанню терапевтичної відповіді (Hollander et al., 2000; Аведисова, 2008; Huang et al., 2013).

Антидепресивний ефект Велаксину зберігається та збільшується при подальшому прийманні препарату, що свідчить про тенденцію досягнення й підтримання ремісії.

За даними дослідження, в якому порівнювали швидкість настання та характер ремісії при застосуванні Велаксину та СІЗЗС, при лікуванні венлафаксином ремісія у 80% випадків наставала на 3–4-му тижні терапії, тоді як при використанні СІЗЗС це відбувалося значно пізніше (у 50% випадків на 5–6-му тижні). Отже, Велаксин® забезпечує швидше повернення пацієнтів із депресією до нормального життя. Також при нагляді за хворими у стані функціональної ремісії протягом року рецидиви при застосуванні Велаксину мали місце лише у 3% випадків, тоді як при терапії СІЗЗС — у 20% (Аведисова, 2008).

Фармакологічні взаємодії венлафаксину

Одночасне застосування венлафаксину з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) протипоказане. На фармакокінетику літію препарат не впливає. При супутньому прийманні венлафаксину з галоперидолом можливе підсилення ефектів останнього. При одночасному застосуванні з діазепамом фармакокінетика препаратів та їх основних метаболітів суттєво не змінюється. Якщо ж приймати венлафаксин разом із клозапіном, можливе підвищення його рівня у плазмі крові та розвиток побічних ефектів (наприклад, епілептичних нападів).

Приймання венлафаксину підсилює вплив етанолу на психомоторні реакції. На відміну від багатьох інших антидепресантів, дозу венлафаксину можна не знижувати

при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP2D6 або у пацієнтів із генетично зумовленим зниженням активності CYP2D6. Якщо приймати венлафаксин разом із варфарином, можливе підсилення антикоагулянтного ефекту останнього.

Вибір належної терапії депресивних розладів певною мірою зумовлений швидкістю настання терапевтичного ефекту та ремісії. Це визначає можливість препарату як на етапі купірування, так і при підтримувальній терапії та профілактиці подальших загострень. Слід розрізняти досягнення відповіді на терапію (≤50% зменшення показника за HAM-D та значуще поліпшення за CGI) і ремісії (виразність симптоматики за HAM-D <7 балів та/або за шкалою Монтгомері — Асберг <10 балів). Варто пам'ятати, що оптимальна дія препарату полягає у досягненні ремісії вже на етапі купірувальної терапії.

Клінічний випадок

Пацієнт Л., 63 роки.

Скарги. Головний біль, запаморочення, нестійкість при ходьбі, загальмованість рухів, слабкість, швидка стомлюваність і «через все це» — поганий настрій. При цілеспрямованому опитуванні: зниження апетиту та кола зацікавленості, напруження, роздратованість, відчуття безперспективності майбутнього, порушення концентрації уваги, труднощі у прийнятті рішень, відчуває себе тягарем для родини тощо.

Анамнез життя. Ранній розвиток без особливостей, освіта середня спеціальна, удівець, має дорослого сина. Спадковість нервово-психічними захворюваннями не обтяжена. У соматоневрологічному статусі — розсіяна симптоматика, грубої вогнищевої не виявлено. Артеріальний тиск — 150/90 мм рт. ст.

Анамнез хвороби. Вважає себе хворим із 2018 р., коли зазначені скарги з'явилися, але ще не були такими виразними. У жовтні 2018 р. із приводу транзиторної ішемічної атаки перебував у стаціонарі, де неврологічна симптоматика нівелювалась у процесі лікування. Виписаний із позитивною динамікою, але всі скарги залишилися.

Листопад 2018 р. — консультація психіатра. Призначено есциталопрам по 10 мг уранці, на тлі застосування якого стан не поліпшувався до січня 2019 р., коли хворий через погане самопочуття був направлений до Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України (м. Харків).

Психічний статус. Контакт із хворим дещо ускладнений через загальмованість мислення та мови. Настрій знижений, обличчя сумне, гіпомімічне, рухи тіла загальмовані. Стурбований тим, що йому не можна допомогти, отже, він не вилікується. Схильний до фіксації на власному стані, занурений у переживання, песимістичний.

Діагноз основний. Помірний депресивний епізод.

Діагнози супутні. Енцефалопатія змішаного генезу (дисметаболична, дисциркуляторна, нейродегенеративна), гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня, гіпертрофія лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця, атеросклероз аорти, серцева недостатність II ступеня, цукровий діабет 2-го типу.

Лікування. У день госпіталізації до стаціонара скасовано приймання есциталопраму, призначено венлафаксин (Велаксин®) та супутню терапію (як-то метформін, ацетилсаліцилова кислота, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту).

Схема приймання Велаксину:

- 1–14-й дні — 75 мг/добу. Зі слів хворого, стан дещо поліпшився, приблизно на 10–15% за опитувальником відповіді на лікування антидепресантами (ATRQ);
- 15–28-й дні — 37,5 мг вранці та 75 мг увечері, стан поліпшився на 40% за ATRQ;
- із 29-го дня — 150 мг/добу, стан поліпшився на 70–75% до кінця 2-го місяця за шкалою ATRQ.

Велаксин® по 150 мг/добу пацієнт приймав чотири місяці, після чого дозу поступово знижували кожні два тижні на 37,5 мг. Загальна тривалість приймання препарату становила сім місяців. Після завершення застосування Велаксину емоційний стан хворого повністю стабілізувався: відновилися активність, когнітивні функції, комунікативність.

Висновки

Діагностика й терапія депресивних розладів мають бути максимально ранніми. Своєчасна діагностика потребує знання поширеності та клінічних особливостей зазначеної патології. При призначенні лікування варто враховувати попередній досвід застосування антидепресивних засобів, а також супутню терапію та фармакологічні взаємодії.

При лікуванні депресивних розладів необхідно брати до уваги і депресивну симптоматику, і супутню соматоневрологічну патологію. Як фармакотерапію може бути рекомендовано венлафаксин (Велаксин®), що досить швидко купірує симптоми депресії, тривоги та має сприятливий профіль безпеки.

Підготувала **Олександра Демецька**

Подвійний антидепресивний ефект¹

Пролонгована форма — 1 капсула на добу²

Більш ефективний ніж СІОЗС при лікуванні депресії³

- Лікування великих депресивних епізодів
- Профілактика великих депресивних епізодів
- Генералізовані тривожні розлади (ГТР)
- Соціальні тривожі розлади (соціальна фобія)

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин. 3. Bauer M, Tharmanathan P et al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.

Склад та форма випуску: капс. пролонг. дії 37,5 мг блістер №28; капс. пролонг. дії 75 мг блістер №28; капс. пролонг. дії 150 мг блістер №28. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, супутнє застосування з інгібіторами моноаміноксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. Побічні реакції. Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01–03. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS

~ 225 мг на добу

ДОФАМІН
DA

НОРАДРЕНАЛІН
NA

~ 150 мг на добу

ВЕЛАКСИН®

Венлафаксин XR

СЕРОТОНІН
5-HT

< 150 мг на добу



Подвійний антидепресивний ефект¹

Пролонгована форма — 1 капсула на добу²

**Більш ефективний ніж СИОЗС
при лікуванні депресії³**

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин.
3. Bauer M, Tharmanathan P al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.

Показання. Лікування великих депресивних епізодів; профілактика великих депресивних епізодів; генералізовані тривожні розлади (ГТР); соціальні тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01-03. **Виробник:** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, сим-позіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

