

Nové perspektívy v liečbe bipolárnej afektívnej poruchy

MUDr. Iveta Fiziková¹, MUDr. Milena Drímalová, CSc.²

¹Psychiatrická nemocnica prof. Matulaya, Kremnica

²Psychiatrická klinika JLF UK, Martin

Bipolárna afektívna porucha je zložitou poruchou, zahrňujúcou rôzne stupne meniacej sa nálady, správania a myslenia v priebehu života. Na spomalenie progresie bipolárnej afektívnej poruchy je dôležitá včasná intervencia. Pacienti nereagujú na identickú liečbu rovnako. Od nových liečebných postupov sa očakáva, že vyrieši túto klinickú výzvu a zároveň bude efektívnejšia, lepšie tolerovaná a pôsobí rýchlejšie ako súčasne dostupná liečba. Uvedená práca je komplexným prehľadom nových perspektív v terapeutických cieľoch bipolárnej afektívnej poruchy.

Kľúčové slová: neurobiológia, výskum, liečba.

New perspectives in the treatment of bipolar affective disorder

Bipolar affective disorder is a complex illness encompassing varying degrees of fluctuating disturbances of emotions, behavior and thought over the course of life. An early intervention is very important in slowing down the progression of bipolar affective disorder. Not all patients react to the identical treatment in the same way. From new therapies are expected to address these clinical challenge, and also will be a more effective, better tolerated, and acts faster than currently available treatments. This paper is a complex review of new perspectives on therapeutic targets in bipolar affective disorder.

Key words: neurobiology, research, treatment.

Psychiatr. prax; 2013; 14(1): 16–18

Úvod

Poruchy nálady medzi ktoré patrí bipolárna afektívna porucha (BAP) sú závažné, chronické psychické poruchy spojené s pretrváváním niektorých symptómov a s častými recidívami. Presné neurobiologické mechanizmy zapojené v patofyziológii afektívnych porúch sú naďalej predmetom bádania. Klinické a genetické štúdie podporujú názor, že poruchy nálady sú heterogénnou poruchou so širokou škálou klinických príznakov (4, 9).

V patofyziológii BAP sa v súčasnosti dostáva do popredia význam mitochondriálnej dysfunkcie. Hypotéza mitochondriálnej dysfunkcie pri BAP bola opakovane potvrdená viacerými neurobiologickými zmenami CNS: poškodením buniek na podklade oxidačného stresu, zmenami energetického metabolizmu a signálnych kaskád, prevahou apoptotických procesov, poruchou neurotransmitterových systémov, zmenami neuroplasticity. Významnými sa javia aj nepriaznivé epigenetické vplyvy. Ovplyvnenie týchto oblastí by mohlo viesť k efektívnejšej a komplexnejšej liečbe BAP (8, 20).

Dôležitý je i genetický vplyv na jednotlivé skupiny symptómov BAP. To môže parciálne vysvetľovať, prečo nie u všetkých pacientov s poruchami nálady dosiahneme dostatočnú terapeutickú odpoveď pri použití rovnakej medicíny (9).

Súčasná liečba je obvyčajne zameraná na zmiernenie príznakov a prevenciu opakovania epizód a menej i na ovplyvnenie kognitívnych funkcií, reziduálnych príznakov a zlepšenie celkovej kvality života. Spokojnosť so svojim

životom definovaná pracovnou výkonnosťou, rodinnou a finančnou situáciou a ďalšími súčasťami bežného života je dôležitá pre následnú adhérenciu pacienta. Od nových terapeutických možností sa očakáva, že vyriešia aj tieto klinické problémy a zároveň budú účinnejšie (3, 9).

Cieľom uvedenej práce je prezentovať prehľad najnovších štúdií o BAP zameraných na inovatívny spôsob liečby a to využitím nových substancií s antimanickým alebo antidepresívnym účinkom, s odlišným mechanizmom a miestom pôsobenia a súčasne ich parciálne porovnať s aktuálne dostupnou liečbou. Uvedené látky sú zatiaľ používané v predklinických a klinických štúdiách u pacientov s poruchami nálady a na animálnych modeloch.

N-acetylcysteín (NAC) a oxidačný stres pri BAP

Mozgové bunky sú citlivejšie na oxidačné poškodenie v porovnaní s inými bunkami. Dôvodom je, že mozog spotrebuje až 20 % z celkového množstva kyslíka v tele, hoci predstavuje len 2 % z celkovej telesnej hmotnosti (13).

V analýzach periférnych krvných buniek pacientov s BAP sa preukázala znížená koncentrácia antioxidantných enzýmov, zvýšená lipidová peroxidácia, zvýšená koncentrácia voľných dusíkových radikálov a zvýšený rozpad DNA a RNA (9, 17).

Antioxidačná obrana u subjektov s BAP je znížená najmä na podklade nízkej koncentrácie glutatiónu – najviac vyskytujúceho sa antioxidantného enzýmu vo všetkých tkanivách (8).

Liečba prekurzorom glutatiónu N-acetylcysteínom viedla k zvýšeniu antioxidantnej bariéry. Hypotézu potvrdzuje napríklad randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebom kontrolovaná štúdia 75 pacientov s BAP. N-acetylcysteín (1 g 2x denne) pridaný k obvyklej liečbe počas 24 mesiacov, preukázal významný antidepresívny efekt v porovnaní s placebom. U väčšiny pacientov v sledovanom súbore boli dosiahnuté stredné hodnoty v škále depresie MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale). V porovnaní s placebom neboli zistené významnejšie nežiaduce účinky. Autori štúdie vysvetľujú dosiahnutý antidepresívny efekt na podklade zníženia oxidačného stresu (9).

Kreatinín a zmeny energetickej homeostázy mozgu pri BAP

Kreatinín umožňuje transport mastných kyselín z cytosolu do mitochondrií v procese tvorby energie, čím má kľúčovú úlohu v udržiavaní energetickej homeostázy mozgu. Znížená koncentrácia mozgovej kreatinín kinázy bola zistená v hippokampe animálnych modelov s mániou rovnako ako u pacientov s BAP počas manickej epizódy (16). Machaido-Viera a kolektív vo svojej práci prezentovali hypotézu, podľa ktorej u subjektov s BAP dopĺňanie kreatinínu môže upraviť narušený energetický metabolizmus mozgu. V otvorenej štúdií súbore 10 farmakorezistentných pacientov s depresiou (2 z nich s BAP), 3 – 5 mg kreatinín monohydrátu za deň k obvyklej liečbe viedlo k výraznému zlepšeniu depresívnej symptomatiky.

U pacientov s BAP bola súčasne pozorovaná i prechodná hypomanická symptomatika. Vzhľadom na uvedené sú vhodné ďalšie štúdie, ktoré by objasnili úlohu kreatinínu v patofyziológii BAP (9, 16).

Inhibítory glykogénsyntázy kinázy-3 (GSK-3), proteínkinázy C (PKC) a zmeny signálnych kaskád pri BAP

GSK-3 je multifunkčná a vysoko aktívna serín/ treonín kináza (izoformy alfa a beta), ktorá reguluje rôzne signálne dráhy. Nachádza sa hlavne v cytosole, prítomná je i v jadre a v mitochondriách. Vo všeobecnosti zvýšená aktivita GSK-3 má proapoptotický účinok, znížená aktivita GSK-3 bráni apoptóze. GSK-3 hrá dôležitú úlohu aj ako regulátor tvorby glykogénu, procesu génovej transkripcie, synaptickej plasticity a v udržiavaní bunkovej štruktúry. Podľa viacerých hypotéz má GSK-3 schopnosť regulovať i správanie vplyvom na betakatenín, glutamátové receptory, cirkadiánne rytmy a sérotonínergickú neurotransmisiu (9).

Z aktuálne dostupnej farmakoterapie BAP má vplyv na GSK-3 len lítium. Prostredníctvom inhibície GSK-3 (izoformy beta) indukuje neurotrofický a neuroprotektívny účinok u hlodavcov. Pri valproáte a karbamazepíne inhibícia aktivity GSK-3 v neurónoch nebola jednoznačne potvrdená (9).

Prezentované výsledky naznačujú, že využívaním inhibítorov GSK-3 u pacientov s BAP sa môže dosiahnuť významný antimanický a antidepresívny efekt. Limitujúcim faktorom je aktivácia aj signálnych dráh, ktoré vyvolávajú nežiaduce účinky či toxicitu preukázanú na animálnych modeloch. Zároveň doteraz nebol klinicky skúšaný žiadny selektívny inhibítor GSK-3, ktorý by prechádzal hematoencefalickou bariérou. Ďalším výskumom je preto potrebné stanoviť potenciálnu spoľahlivosť a terapeutickú relevantnosť tejto skupiny inhibítorov v liečbe BAP (9, 15).

Proteínkináza C (PKC) je zložkou mitochondriálnej signálnej kaskády. Viaceré štúdie sa zhodujú v účasti PKC na patofyziológii BAP a v priaznivom efekte inhibítorov PKC v liečbe BAP. Podkladom týchto záverov je funkcia PKC ako dôležitého regulátora neuronálnej excitability, uvoľňovania neurotransmiterov, génovej transkripcie a plasticity (19).

Funkciu PKC má schopnosť upravovať **lítium** a **valproát**. Viaceré práce dokázali, že i tamoxifén má efekt pri kontrole aktivity PKC. Tento účinok je hodnotený ako veľmi významný. **Tamoxifén** známy najmä antiestrogénovým vplyvom, pôsobí pri vysokých koncentráciách ako silný inhibítor PKC. Vo všetkých skúmaných prípadoch sa použitím tamoxifénu manifestovala výrazná antimanická účinnosť. Pozorovaný antimanický efekt nesúvisel so sedáciou, riziko depresie nebolo zvýšené.

Existuje predpoklad, že antimanická efektivita tamoxifénu môže mať prepojenie s antiestrogénovým pôsobením (9, 19).

Ako dostatočne relevantné inhibítory PKC sa preukázali aj **omega-3 masné kyseliny** a **verapamil**. V niekoľkých dvojito zaslepených, randomizovaných štúdiách sa prejavila významná antimanická účinnosť kombinácie verapamilu s lítium (12, 20).

Pred zaradením selektívnych inhibítorov PKC do klinickej praxe je nutné presnejšie overiť ich efektivitu väčšími kontrolovanými štúdiami, zameranými na liečbu BAP.

Purinergický systém a zmeny neurotransmisie pri BAP

Purinergická neurotransmisia sa prostredníctvom adenosín trifosfátu (ATP) a adenosínu podieľa na regulácii procesov učenia, spánku, motorickej aktivity, chuti do jedla, pamäti a sociálnych interakcií. Podstatný je i vplyv purínov na dopamín, kyselinu gama-aminomaslovú a sérotonín, ktoré sú dôležité v patofyziológii afektívnych porúch. V predklinických štúdiách adenosín vykazoval antikonvulzívnu účinnosť a efekt podobný účinku antidepresív (2).

Pri animálnych modeloch agonisty adenosínu mali sedatívny, antikonvulzívny, antiagresívny a antipsychotický efekt. Použitím antagonistov adenosínu (napríklad kofeín) sa manifestovala úzkosť, nespavosť a iritabilita. Agonisty adenosínových 1 receptorov majú vplyv na zníženie aktivačného účinku kofeínu, antagonisty A1 receptorov vyvolávajú účinok podobný kofeínu (2, 9).

Dysfunkcia purinergického systému uplatňujúca sa v patofyziológii afektívnych porúch bola opísaná vo viacerých prácach. Ako potenciálne významný pre liečbu BAP sa javí účinok purínového modulátora **alopurinolu**. Alopurinol vykazoval významnú antimanickú aktivitu pri podávaní k bežnej liečbe (2, 9).

Na objektivizáciu účinku alopurinolu v liečbe BAP sú nevyhnutné ďalšie práce, ktoré by sa zamerali na účinnosť alopurinolu v rámci monoterapie (9).

Inhibítory histón deacetylázy a epigenetické zmeny pri BAP

Histón deacetyláza (HDAC) je enzým, ktorý má vplyv na stav acetylácie histónov a ďalších dôležitých bunkových proteínov. HDAC bol opísaný ako možný strategický terapeutický cieľ širokej škály ľudských ochorení (7). Použitie upravených nízko molekulárnych inhibítorov HDAC viedlo k úprave transkripčnej nerovnováhy neurónov, úprave narušenej imunitnej odpovede, modulácii funkcie

cytoskeletu a zvýšenej degradácie bielkovín. Efekt bol pozorovateľný pri rôznych experimentálnych modeloch mozgových ochorení (9). Významná je i schopnosť regulovať nepriaznivé epigenetické vplyvy, získané v ranom období života. Táto vlastnosť je podstatná i v terapii BAP. Kontrolou epigenetických vplyvov dochádza k efektívnejšej regulácii kognitívnych a behaviorálnych procesov zapojených v patofyziológii BAP (7, 9).

Zaujímavosťou je dispozícia valproátu pôsobiť ako inhibítor HDAC. Uvedená schopnosť sa pravdepodobne prejavuje v tymostabilizačnom pôsobení valproátu, súčasne sa nedá vylúčiť i prepojenie s jeho nežiaducimi účinkami (teratogenita, syndróm polycystických ovárií) (7).

Melatonínergický systém a mitochondriálna dysfunkcia pri BAP

Podľa viacerých hypotéz, melatonín chráni mitochondrie pred poškodením a tým zabezpečuje dostatočný membránový potenciál a tvorbu energie (ATP). Supersenzitivita melatonínu na supresiu svetla bola opísaná u jedincov s poruchami nálady a ich zdravých potomkov (1).

Agomelatin – agonista melatonínových 1 a 2 receptorov a antagonist sérotonínových 5HT_{2c} receptorov je známy schopnosťou resynchronizácie narušeného cirkadiánneho rytmu. Podstatný je aj vplyv na zvýšenie koncentrácie noradrenalínu, dopamínu a efekt na bunkovú proliferáciu a neurogenézu vo ventrálnej časti gyrus cinguli. Pre uvedené vlastnosti je významný v liečbe veľkej depresie (MDD – major depressive disorder), najmä s neurovegetatívnou symptomatikou. V súčasnosti sa skúma efektivita agomelatinu v liečbe bipolárnej depresie.

Machado-Viera a kolektív, prezentuje výsledky otvorenej 6-týždňovej štúdie, pri ktorej sa posudzoval účinok agomelatinu (25 mg/deň) u 21 pacientov s bipolárnou depresiou. U 81 % pacientov bolo po šiestich týždňoch zaznamenané signifikantné zlepšenie depresívnej symptomatiky. U 47 % pacientov došlo k zmierneniu depresívnych príznakov už v prvom týždni (1, 9).

Tieto výsledky sú sľubné pre ďalšie placebo kontrolované štúdie zamerané na liečbu depresívnej epizódy bipolárnej afektívnej poruchy agomelatinom (9).

Antagonisty tachykinínového neuropeptidového systému a monoamínový systém pri BAP

Niekoľko predklinických a klinických prác skúmalo potenciálne dôležitú úlohu tachykinínových neuropeptidov v liečbe afektívnych porúch. Zaoberali sa neuropeptidmi ako

substancia P, neurokinín B a ich príslušnými receptormi (NK1, NK2, NK3). Mechanizmus účinku uvedených neuropeptidov je sprostredkovaný aktiváciou kaskády G-proteín – fosfolipáza C – inozitol trifosfát (IP3) a diacylglycerol (DAG). Aktiváciou uvedenej dráhy dochádza k priamemu prepojeniu s monoamínovým systémom v rôznych oblastiach mozgu, ktoré sú zodpovedné za reguláciu nálady a spracovanie emócií (9).

V klinických štúdiách zaoberajúcich sa liečbou depresie použitím rozdielnych antagonistov neurokinínových receptorov boli zaznamenané heterogénne výsledky. Pri troch rôznych antagonistoch NK1 receptorov (MK869, L759274, CP122721) bola zistená redukcia depresívnej symptomatiky v porovnaní s placebom. Pri antagonistoch MK869 a CP122721 bolo pozorovaných menej nežiaducich účinkov v porovnaní s aktívnym komparátorom (paroxetine, fluoxetine) (6).

Pri predklinických modeloch, antagonisti tachikinínu (najmä NK2 receptorov), vyvolali efekt podobný účinku antidepresív. Pri súčasnom podávaní s antidepresívami skupiny SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) došlo k zosilneniu účinku SSRI. V budúcnosti, v rámci rozvoja nových možností liečby BAP je potrebné konkrétnejšie objasniť účinok týchto látok, najmä NK1 a NK2 antagonistov, ktoré sa ukazujú ako mimoriadne významné (9).

Antagonisty glutamatergického systému a zmeny neuroplasticity a neurotransmisie pri BAP

Porucha glutamatergickej aktivity má vplyv na vznik nerovnováhy v neuroplasticite a bunkovej odolnosti. Predpokladá sa, že môže mať kľúčovú úlohu v patofyziológii afektívnych porúch. Predklinické a klinické štúdie skúmajú rôzne glutamatergické modulátory, pôsobiace na ionotropné a metabotropné glutamátové receptory (9, 10).

Antagonisty ionotropných glutamátových receptorov

V predklinických štúdiách sa podávanie antagonistov N-metyl-D-aspartátových receptorov (NMDA) manifestovalo efektom podobným účinku antidepresív. Zaujímavý bol napríklad efekt **dizocilpinu**, pri ktorom sa pozoroval významný antidepresívny vplyv v monoterapii i v kombinácii so štandardnými antidepresívami. Podobne i pri **ketamíne** bol zaznamenaný antidepresívny účinok, ktorý sa vyznačoval i mimoriadne rýchlym nástupom. Okrem uvedeného, ketamín vykazoval i anxiolytickú efektívnosť (9, 11).

V pilotných klinických štúdiách, ketamín podstatne zmiernil symptómy ťažkej depresívnej

fázy do 72 hodín po podaní ketamínovej infúzie. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej skríženej štúdií, po podaní jednej infúzie ketamínu (0,5 mg/kg v trvaní 40 minút) sa u viac ako 70 % pacientov s ťažkou rezistentnou depresiou manifestoval významný a relatívne trvalý antidepresívny účinok (trvajúcí 1 – 2 týždne) (11).

V predklinických štúdiách podávanie **am-palexu** – potenciátora AMPA receptorov, indukovalo účinok podobný efektu antidepresív a to už v priebehu prvých dní od začatia liečby. Efekt je pravdepodobne sprostredkovaný vplyvom na synaptickú aktivitu, nervovú a behaviorálnu plasticitu. Medzi nové perspektívne lieky na liečbu BAP sa zaraďuje i **riluzol**. Riluzol zvyšuje spätné vychytávanie glutamátu a aktivuje syntézu neurotrofinov. Du a kolektív prezentuje zaujímavý výsledok predklinickej štúdie, kde riluzol znižoval amfetamínom navodenú hyperlokomóciu. Na podklade tejto aktivity Du a kolektív predpokladá možnú antimanickú efektívnosť riluzolu. V klinických štúdiách je riluzol pripisovaný významný antidepresívny účinok pri MDD i depresívnej fáze BAP. Výhodou je aj dobrá tolerancia. Nevyhnutné sú však ďalšie, placebom kontrolované štúdie (5, 9).

Antagonisty metabotropných glutamátových receptorov (mGLUR)

Rodina glutamátových metabotropných receptorov má 8 receptorových podtypov, ktoré sa rozdeľujú do 3 skupín. U 2 skupín bol zistený potenciálne významný efekt v liečbe afektívnych porúch. Pri animálnych modeloch antagonisti 1. skupiny receptorov (mGLuR1 a mGLuR5) viedli k zlepšeniu príznakov pri MDD a BAP. Výrazný bol účinok najmä antagonistu mGLuR 5 v liečbe bipolárnej mánie (14).

Modulátory 2. skupiny glutamátových receptorov sa pri animálnych modeloch prejavili účinkom podobným efektu antidepresív. Mimoriadne účinná bola suplementácia **citidínu** k valproátu, počas ktorej bolo pozorované podstatné zlepšenie bipolárnej depresie (9, 18).

Záver

Bipolárna afektívna porucha je závažným, etiologicky heterogénnym ochorením. V patofyziológii BAP sa uplatňuje viacero faktorov. Uvedená práca prezentuje výsledky predklinických a klinických štúdií zaoberajúcich sa vývojom nových perspektívnych liekov na liečbu afektívnych porúch. Tieto zlúčeniny sa často odlišujú miestom a mechanizmom pôsobenia v porovnaní so súčasťou liečbou. Zamerali sme sa na oblasti, ktoré majú významný vplyv v pa-

tofyziológii BAP – mitochondriálna dysfunkcia, neurotransmiterové zmeny či redukcia nepriaznivých epigenetických vplyvov.

Literatúra

1. Banasr M, Soumier A, et al. Agomelatine a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 1087–1096.
2. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 2007; 87: 659–797.
3. Dragašek J, Šutovský S. Psychosociálne fungovanie u pacientov so schizofréniou. *Psychiatr.prax*. 2012; 13(3): 98–103.
4. Dragašek J. Stimulácia blúdivého nervu v liečbe farmakorezistentnej depresie. *Psychiatr. prax*. 2010; 11(2–3): 52–55.
5. Du J, Suzuki K, et al. The anticonvulsants lamotrigine, riluzole and valproate differentially regulate AMPA receptors membrane localisation: relationship to clinical effects in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 793–802.
6. Ebner K, Sartori SB. Tachykin receptors as therapeutic in stress-related disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15: 1647–1674.
7. Grayson DR, Sharma RP. Is there a future for histone deacetylase inhibitors in the pharmacotherapy of psychiatric disorders. *Mol Pharmacol*. 2010; 77: 126–135.
8. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000; 2: 180–190.
9. Machado-Vieira R, Salvadore G, et al. New therapeutic targets for mood disorders. *ScientificWorld Journal*. 2010; 13(10): 713–26.
10. Machado-Vieira R, Manji HK, et al. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. *Neuroscientist*. 2009; 15(5): 525–539.
11. Maeng S, Zarate CA, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol. Psychiatry*. 2008; 63: 349–352.
12. Mallinger AG, Thase ME, et al. Verapamil augmentation of lithium treatment improves outcome in mania unresponsive to lithium alone: preliminary findings and a discussion of therapeutic mechanisms. *Bipolar Disord*. 2008; 10: 856–866.
13. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11: 851–876.
14. Palucha A, Pilc A, et al. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacol Ther*. 2007; 115: 116–147.
15. Quiroz JA, Gray NA, et al. Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 2551–2565.
16. Segal M, Avital A, et al. Serum creatine kinase level in unmedicated nonpsychotic, psychotic, bipolar and schizoaffective depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17: 194–198.
17. Selek S, Savas HA, et al. The course on nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord*. 2008; 107: 89–94.
18. Shaltiel G, Maeng S, et al. Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit Glu R6(GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania. *Mol Psychiatry*. 2008; 13: 858–872.
19. Yildiz A, Guleryuz S. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 255–263.
20. Zarate CA, Manji HK. Bipolar disorder: candidate drug targets. *Mt Sinai J Med*. 2008; 75: 226–247.

MUDr. Iveta Fiziková
Psychiatrická nemocnica
prof. Matulaya Kremnica
Československej armády 234/139
967 12 Kremnica
iveta.fizikova@gmail.com

