

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРИАЗ З УРАХУВАННЯМ ІНДИКАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Е. М. Солошенко, Н. В. Жукова, О. М. Стулій

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. На підставі проведених клініко-лабораторних досліджень у 121 хворого на розповсюджений псоріаз і виявлених порушень метаболічних процесів запропоновано спосіб терапії, що включає, крім традиційних фармакологічних засобів, використання засобів, що корегують метаболічні процеси організму.

Ключові слова: розповсюджений псоріаз, індикаторні показники метаболічних процесів, терапія, Кардонат.

ВСТУП

Незважаючи на велику кількість запропонованих методів лікування хворих на поширені дерматози, вони залишаються недостатньо ефективними, нерідко викликають небажані побічні реакції та ускладнення, бо часто не враховується наявність метаболічних порушень в організмі [5, 11, 12, 13]. Особливо це стосується псоріазу, який розглядається як первинно-хронічний дерматоз мультифакторної природи, що розвивається внаслідок взаємодії генетичних та надпорогових негативних внутрішніх і зовнішніх чинників [1, 2, 9].

Традиційно лікування хворих на псоріаз проводять із застосуванням системної та зовнішньої терапії [2, 10]. Із системної терапії, як правило, використовують десенсибілізуючі засоби (препарати кальцію, 30% розчин Тіосульфату натрію, 25% розчин Сульфату магнію); антигістамінні препарати; вітаміни різних груп (вітамін А, в тому числі ароматичні ретіноїди, а також вітаміни В, С, Е, Д); засоби, що поліпшують периферичний кровотік (Ксантинолу нікотинат, Пентоксифілін); гепатопротектори; психотропні препарати;

транквілізатори; антидепресанти. Враховуючи встановлену роль імунних порушень в патогенезі псоріазу, особливо Т-клітинної ланки імунної системи, в комплексну терапію хворих нерідко включають різні імуномодулятори. В тяжких випадках перебігу псоріазу з метою пригнічення клітинного мітозу відомо застосування імунодепресантів (Метотрексат, Азотіопрін, Циклоспорин А), які, поряд з очікуваним позитивним ефектом, нерідко дають ускладнення у формі порушень функцій печінки та нирок, а також перебігу патологічного процесу. В якості системної терапії часто застосовують кортикостероїдні препарати, які не менш часто ускладнюють перебіг псоріазу [2, 10].

Деякі автори пов'язують клінічний перебіг псоріазу із системою адаптації, вказуючи на провідну роль системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз і рекомендують призначення адаптогенів – Дибазолу та Екстракту елеутерококу [3].

В останні роки лікування хворих на поширений псоріаз в погресуючій стадії проводять за стандартами, стосовно яких предбачається призначення, поряд з зовнішньою терапією, також гіпосенсибілізуючих засо-

бів, транквілізаторів, вітамінів, адаптогенів, імунокоректорів та препаратів мікроциркуляторної дії [8]. Але всі перелічені способи терапії не являються досить ефективними, оскільки вони не корегують метаболічні розлади, які ускладнюють перебіг псоріазу.

Мета роботи – підвищення ефективності терапії хворих на розповсюджений псоріаз в прогресуючій і стаціонарній стадіях.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під наглядом знаходилось 121 хворих на розповсюджений псоріаз в прогресуючій стадії, у яких збирали анамнез, проводили біохімічні та імунологічні дослідження. Клітинний імунітет вивчали за вмістом CD 3+, CD4+, CD8+, CD19+ лімфоцитів. Інтенсивність фактору апоптозу та вміст ендотелеїну-1 (ET-1) досліджували за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва Biomedica (Австрія), фактор некрозу пухлин альфа людини (TNF- α) - за допомогою тест-систем виробництва ВАТ «Протеїновий контур» (Росія). Вміст імуноглобулінів А, М, G та загального імуноглобуліна Е в сироватці крові виявляли за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва Тов. НВЛ «Гранум» (Україна), вміст алергенспецифічних Ig E - за допомогою тест-систем виробництва НВТ «Мікроген» (Росія).

Індикаторні показники метаболічних процесів (амінотрансфераза аланінова та аспарагінова, білірубін, гаммаглутаматтрансфераза, лужна фосфатаза, кретинфосфокіназа (КФК), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), глюкоза, мочевина, креатинін, загальний білок, альбуміни, холестерин, тригліцериди, магній, фосфор, залізо) досліджували з використанням наборів реагентів фірми „Соне - Lab” (Фінляндія) та „Roche” (Швеція) на біохімічному автоматичному поліаналізаторі „Собас міра” фірми „Гофман-Лярош” (Австрія, Швейцарія).

Ліпіди загальні, ліпіди дуже низької, низької та високої щільності, фосфоліпіди, а також ненасичені естерифіковані жирні кислоти (НЕЖК) виявляли традиційними методами [4, 6, 7, 9].

Проводили клінічні дослідження крові, цукру крові, сечі, калу на яйця глистів. При необхідності хворих направляли на флюорографію і консультації суміжних фахівців (стоматолог, отоларинголог, гастроентеролог, невропатолог, ендокринолог). Санували спалахи фокальної інфекції та супутньої патології.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою пакетів прикладних програм Statistika 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клітинного імунітету у обстежених хворих на псоріаз свідчить, що як на прогресивну, так і на стаціонарну стадії вміст Т-лімфоцитів (CD 3), Т-лімфоцитів хелперів (CD 4), Т-цитотоксичних клітин (CD 8) вірогідно підвищено у порівнянні з практично здоровими особами (табл.1). Щодо фактору апоптозу (FASx), який характеризує запрограмовану загибель клітин, то встановлено, що у хворих на прогресивну стадію запрограмована загибель клітин вірогідно підвищена, в той час, як у хворих на стаціонарну стадію цей показник вірогідно не відрізняється від відповідного показника осіб контрольної групи. При дослідженні вмісту поліпептиду ендотелеїну-1 (ET-1), що складається із 21 амінокислотного залишка, то у хворих на прогресивну стадію псоріазу виявлено його вірогідне підвищення. Можна припустити, що підвищений вміст ET-1 вказує як на порушення ендотелія судин при псоріазі, так і на ускорення темпу диференційовки тканин та темпу апоптозу.

При дослідженні гуморального імунітету встановлено вірогідне підвищення вмісту В-лімфоцитів (CD 19), Ig А при бляшковому псоріазі, а також Ig G як при бляшковому псоріазі, так і при бляшковому псоріазі, що асоційований з псориатичною артропатією. В той же час підвищення вмісту загального Ig E реєструється переважно при великобляшковому та краплевидному псоріазі, при цьому, якщо підвищення вмісту В-лімфоцитів відмічається при прогресивній і стаціонарній стадіях, то підвищення вмісту Ig G і загального Ig E - лише в стаціонарній стадії (табл.1).

Таблиця 1
Показники клітинного імунітету та гуморального імунітету у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від способу терапії

Показники	Кардонат (I)		Традиційний комплекс (II)		Традиційний комплекс+Кардонат (III)		Контрольна група, n = 26
	До лікування, n = 21	Після лікування, n = 18	До лікування, n = 34	Після лікування, n = 22	До лікування, n = 66	Після лікування, n = 66	
T-лімфоцити CD3, пкг/мл	2352,60±106,35 ¹²	2148,81±84,61 ^{3,41}	2496,03±12,47 ¹	2486,25±22,94 ⁵	2497,95±3,75 ¹	2593,28±19,59	869,30±16,65
T-лімфоцити хелпери CD4, пкг/мл	680,60±156,32 ¹	643,35±137,29 ¹	803,90±17,11 ¹²	718,62±59,36 ¹	748,40±63,36 ¹	682,59±74,68 ¹	325,27±11,18
T-лімфоцити супресори CD8, пкг/мл	842,40±141,91 ¹	794,67±91,37 ¹³	910,60±11,36 ¹	964,76±61,53 ¹⁵	864,05±19,02 ¹	791,01±69,11 ¹	284,92±14,38
V-лімфоцити CD19, пкг/мл	680,60±35,26 ¹	719,60±27,51 ¹⁴	690,30±10,95 ¹	726,29±15,86 ¹⁵	657,55±51,97 ¹	632,44±33,61 ¹	238,68±17,48
Фактор апоптозу FASx, пкг/мл	7,30±2,86 ¹	6,26±1,85 ³	10,70±0,36 ¹	9,85±0,69 ¹⁵	7,30±0,14 ¹	7,21±0,54 ¹	3,63±0,78
Ендотелієн-1, пкг/мл	16,40±4,67 ¹	17,48±3,71 ¹	19,35±0,07 ¹	18,72±0,28 ¹²	19,60±1,76 ¹	19,84±3,49 ¹	8,04±2,06
Імуноглобуліни A, г/л	2,11±0,57	1,97±0,41	2,41±0,49 ¹	2,24±0,56	2,35±0,61	2,06±0,46	1,68 ± 0,07
Імуноглобуліни G, г/л	12,22±2,12	10,83±2,58	11,69±3,84	11,38±2,97	13,23±2,38 ¹	12,51±2,51	9,89 ± 0,41
Імуноглобуліни M, г/л	1,11±0,28	1,17±0,23	1,22±0,28	1,24±0,16	1,76±1,21	1,51±0,82	0,95 ± 0,05
Імуноглобуліни E, г/л	79,38±5,21 ¹	89,72±10,36 ¹⁴	103,87±12,33 ¹²	76,25±9,82 ¹⁵	92,35±10,45 ¹²	59,06±6,46 ¹	38,1 ± 1,65

Примітка: 1 – між групою й контролем; 2 – між групою до й після лікування; 3 – між I і II після лікування; 4 – між I і III після лікування; 5 – між II і III після лікування

Дослідження індикаторних показників метаболічних процесів свідчить про підвищення вмісту загального білка, мочевины, фермента гамаглутамттранспептидази на фоні зниження рівня кінцевого продукту азотистого обміну – креатініну, що може вказувати на інгібіцію катаболічних процесів, пов'язаних з трансформацією білка в організмі та порушенням мочевиновідновлювальної функції печінки (табл. 2, 3). При вивченні обміну триптофану виявлені зміни вмісту ключових його метаболітів в сироватці крові хворих на псоріаз в прогресивну стадію перебігу, які супроводжуються значним підвищенням вмісту триптофану, серотоніну, мелатоніну, індиану, 5-ОІУК на фоні зниження триптофан 2, 3- доксігенази. Підвищення вмісту індиану у хворих на прогресивну стадію псоріазу у порівнянні з вмістом умовно здорових осіб може свідчити про порушення структурно-метаболічних процесів, пов'язаних з діяльністю шлунково-кишкового тракту, на фоні змін його мікробіоценозу. У хворих в прогресивну і стаціонарну стадії зареєстровано підвищення 2,4 дінітрофенілальдогідрозонів, гаммаглутаматтранспептидази (уГТ), НЕЖК у порівнянні з відповідними показниками практично здорових осіб, що вказує на порушення метаболізму білків, зокрема, їх окислювальних форм.

При дослідженні жирового обміну виявлені вірогідні зміни у бік підвищення загальних ліпідів у хворих лише на прогресивну стадію у порівнянні з відповідними показниками осіб контрольної групи. Між тим, підвищений вміст фосфоліпідів реєструється як в прогресивну, так і в стаціонарну стадії (табл.4).

Виявлені порушення метаболічних процесів у хворих на розповсюджений псоріаз стали основою для обґрунтування включення в комплексну терапію додатково засобів, що корегують метаболічні процеси організму. В якості такого фармакологічного засобу використовували вітчизняний препарат Кардонат, в склад якого входить ефективна формула амінокислот та коферментів (100 мг L –карнітину, 50 мг лізину, 1 мг коферменту В 12, по 50 мг коферментів В1 і В6).

Для оцінки терапевтичної ефективності розробленого методу терапії всі хворі на псоріаз були розподілені на три групи, що були репрезентативні за діагнозом, статтю і віком. Хворим першої групи призначали традиційну терапію, яка складалася із фармакологічних засобів, що становлять «золотий стандарт» терапії псоріазу – препаратів гіпосенсибілізуючої, мікроциркуляторної та транквілізуючої дії, адаптогенів, імунокоректорів, вітамінів. Хворим другої групи призначали тільки Кардонат по 1 капсулі 3 рази на день протягом 20 днів, а хворим третьої групи – традиційну терапію та Кардонат. Додатково з першого дня лікування і до настання клінічної ремісії під контролем лабораторних досліджень хворі получали місцеву терапію. Як показали дослідження індикаторних показників метаболічних процесів в динаміці, повна нормалізація лабораторних показників в період клінічної ремісії не наступала, але відмічалась тенденція до їх корекції. Не зважаючи на те, що призначення хворим на розповсюджений псоріаз в прогресуючій стадії додатково до традиційного комплексу Кардонату не сприяє повній нормалізації метаболічних процесів в організмі, між тим відмічається тенденція до корекції лабораторних показників і до скорочення термінів наступу клінічної ремісії.

Таким чином, в процесі виконання роботи запропоновано спосіб терапії хворих на розповсюджений псоріаз в прогресуючій і стаціонарній стадіях, що включає використання фармакологічних засобів, які пригнічують проліферацію, корегують імунологічні зсуви і запальні процеси. Спосіб терапії відрізняється тим, що, поряд з традиційною терапією, додатково призначають Кардонат, який корегує метаболічні процеси в організмі. Ефективність пропонуемого способу терапії хворих на розповсюджений псоріаз підтверджуються як даними скорочення перебігу прогресивної та стаціонарної стадій на 5 - 8 днів з настанням клінічної ремісії (табл. 5), так і результатами лабораторних досліджень (таблиці 1, 2, 3, 4).

Таблиця 2

Індикаторні показники метаболічних процесів у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від способу терапії

Показники	Кардонаг (I)		Традиційний комплекс (II)		Традиційний комплекс+Кардонаг (III)		Контрольна група, n = 12
	До лікування, n = 21	Після лікування, n = 18	До лікування, n = 34	Після лікування, n = 22	До лікування, n = 66	Після лікування, n = 66	
Трансаміназа аланінова, у/л	37,51±4,23 ¹	43,38±3,86 ^{1,34}	23,85±2,10	22,00±1,55	31,09±2,03 ¹	24,77±7,98	25,0±2,50
Трансаміназа аспарагінова, у/л	7,69±0,80 ¹	9,50±0,91 ^{1,3}	11,07±0,67 ^{1,2}	17,50±3,54 ¹	19,02±8,72	15,31±8,81	25,0±2,50
Білрубін, мкмоль/л	12,37±6,29	14,22±3,98	15,12±6,01	14,66±4,48	11,98±9,18	11,34±5,08	12,43±6,24
Гамалютамат транспептидаза, у/л	109,81±66,31	125,00±56,57 ¹	58,31±8,23 ^{1,2}	94,33±6,17 ¹	63,51±7,81 ¹	65,42±6,01 ¹	42,50±4,20
Лужна фосфатаза, у/л	98,34±41,07 ¹	77,50±8,55 ^{1,3}	107,92±51,33 ¹	137,00±39,60	82,37±65,21 ¹	68,25±38,29 ¹	175,0±9,50
Глюкоза, мкмоль/л	5,03±1,16	5,20±0,92	4,07±0,53	4,83±0,68	5,01±2,11	4,31±1,04	4,37±2,12
Лактатдегідрогеназа, у/л	353,09±17,47 ¹	310,00±12,16 ^{1,34}	412,71±19,13 ¹	423,33±25,68 ^{1,5}	196,23±16,43	205,17±10,66	150,40±48,3
Сечовина, мкмоль/л	3,53±0,81 ¹	3,60±0,71 ¹	3,94±0,93	3,70±0,46 ¹	4,89±0,98	5,22±2,99	5,50±0,90

Примітка: 1 – між групою й контролем

2 – між групою до й після лікування

3 – між I і II після лікування

4 – між I і III після лікування

5 – між II і III після лікування

Таблиця 3

Індикаторні показники метаболічних процесів у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від способу терапії

Показники	Кардонат (I)		Традиційний комплекс (II)		Традиційний комплекс+Кардонат (III)		Контрольна група, n = 12
	До лікування, n = 21	Після лікування, n = 18	До лікування, n = 34	Після лікування, n = 22	До лікування, n = 66	Після лікування, n = 66	
	Креатинін, мкмоль/л	76,48±29,67	71,50±24,75	67,14±8,92 ²	47,33±3,51 ¹	52,79±26,13 ²	
Загальний білок, г/л	69,63±8,16	71,60±4,10	70,02±9,67	73,90±6,51	81,06±32,24	63,99±20,98	67,8±3,4
Магній, мкмоль/л	0,84±0,26	0,63±0,09 ¹⁵	0,76±0,08 ¹	0,65±0,21 ¹	0,82±0,13 ¹	0,88±0,11	1,01±0,03
Фосфор, мкмоль/л	0,97±0,67	0,98±0,40 ⁵	1,07±0,79	1,28±0,64	1,05±0,13 ²	1,86±0,15	1,21±0,05
Холестерин, мкмоль/л	4,83±0,67	5,05±0,75	4,06±1,81	4,93±1,04	5,07±1,91	4,34±1,32	5,62±1,75
Тригліцериди, мкмоль/л	0,79±0,26	0,86±0,19	1,31±0,68	1,25±0,18	1,02±0,68	0,97±0,30	1,11±0,13
Альбуміни, г/л	43,11±32,17	40,30±21,67	39,28±26,44	39,30±24,12	26,90±17,67 ¹	16,90±1,92 ¹	47,25±1,7
Залізо, мкмоль/л	9,76±3,57 ¹	10,30±2,05 ¹	14,67±9,79	17,10±5,85	16,01±8,44	15,12±5,23	16,75±1,13

Примітка: 1 – між групою й контролем

2 – між групою до й після лікування

3 – між I і II після лікування

4 – між I і III після лікування

5 – між II і III після лікування

**Інтегральні показники ліпідного обміну
у хворих на псоріаз при різних стадіях процесу**

Показники	Прогресивна стадія	Стаціонарна стадія	Контрольна група
Ліпіди загальні (ммоль/л)	n = 82 6,49±1,08 ³	n = 14 5,96±1,18	n = 24 4,72±0,76 ¹
Ліпіди дуже низької щільності (ммоль/л)	n = 44 0,45±0,13	9 0,41±0,12	n = 24 0,65±0,56
Ліпіди низької щільності (ммоль/л)	n = 44 2,95±0,81	n = 9 2,82±0,94	n = 24 2,85±0,35
Ліпіди високої щільності (ммоль/л)	n = 44 1,39±0,87	n = 9 1,14±0,85	24 1,4±0,7
Фосфоліпіди (ммоль/л)	n = 39 2,93±1,22 ³	n = 5 3,03±1,47 ³	n = 18 0,71±0,11 ¹²
Тригліцериди (ммоль/л)	n = 44 1,01±0,28	n = 9 0,92±0,27	n = 24 1,08±0,74
Холестерин (ммоль/л)	8 n = 3 5,36±0,89	n = 14 5,02±1,05	n = 24 4,55±0,92

Примітка: 1 – вірогідно відрізняється від показників хворих на прогресивну стадію, 2 – вірогідно відрізняється від показників хворих на стаціонарну стадію, 3 – вірогідно відрізняється від показників контрольної групи.

**Кількість ліжко-днів у хворих на розповсюджений псоріаз
в залежності від способу терапії**

Терапія	Ліжко-дні
Кардонат	28,20±10,94
Традиційний комплекс	25,03±9,65
Традиційний комплекс + Кардонат	20,07±6,39

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано спосіб терапії хворих на розповсюджений псоріаз в прогресуючій і стаціонарній стадіях, що включає використання традиційних фармакологічних засобів, який відрізняється тим, що додатково призначають Кардонат, який корегує метаболічні процеси в організмі.

2. Ефективність пропонуємого способу терапії хворих на розповсюджений псоріаз підтверджуються даними скорочення перебігу псоріазу на 5 - 8 днів, а також тенденцією до корекції результатів лабораторних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алпатова И. А. Диагностика и профилактика экологически зависимых заболеваний кожи / Под ред. проф. А. И. Горовой. – Днепропетровск: Пороги, 2003. – 133 с.
2. Беляев Г. М., Рыжко П. П. Псориаз, Псориатическая артропатия. – Санкт-Петербург: «Орел», 1996. – 290 с.
3. Беляев Г. М. Стресс, адаптация, псориаз. Планирование научных исследований по проблеме этого заболевания //Дерматологія та венерологія. – 2002. – № 2 (16). – С. 11-14.
4. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. – Одесса: Экология, 2005. – 607 с.
5. Лыкова С. Г., Немчанинова О. Б., Петренко О. С. Некоторые аспекты взаимосвязи псориаза и метаболического синдрома // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2003. – № 4. – С. 34 – 37.
6. Методы биохимических исследований /Под ред. проф. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 270 с.
7. Практикум по биохимии / Под ред. С.Е.Северина, Т.А Соловьевой. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161.
8. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / Бондаренко Г. М., Губенко Т. В., Гутнев О. Л., Мавров Г. І., Мавров І. І. та інші; за ред. І. І. Маврова //«Довідник лікаря Дерматолог*Венеролог». –К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – С.101-108.
9. Руководство к лабораторным работам по биологической химии / Под ред. Т. Т. Березова. – М.: Медицина, 1976. – С. 118–256.
10. Рыжко П.П., Федота А. М., Воронцов В. М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз. – Харьков: Фолио, 2004. – 334 с.
11. Солошенко Э. Н. Лекарственный анафилактический и псевдоаллергический шок: патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, подходы к терапии // Международный медицинский журнал. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 114 – 118.
12. Солошенко Э. Н., Шарма Е. Ю. Частота лекарственной аллергии у больных распространенными дерматозами // Современные проблемы в дерматологии, косметологии и управлении здравоохранения. – Х., 1996 – Вып. 8. – С. 58.
13. Солошенко Э. Н., Жукова Н. В. Об ассоциации псориаза и метаболического синдрома //Международный медицинский журнал. – 2006. – Т. 12, № 3. – С.134 – 138.

**СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
РАСПРОСТРАНЕННЫМ
ПСОРИАЗОМ С УЧЕТОМ
ИНДИКАТОРНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ**

**Э. Н. Солошенко,
Н. В. Жукова,
О. Н. Стулий**

Резюме. На основании проведенных клинико-лабораторных исследований у 121 больного распространенным псориазом и выявленных нарушений метаболических процессов разработан способ терапии, который отличается тем, что дополнительно к традиционным лекарственным средствам назначают препараты, которые корректируют метаболические процессы в организме.

Ключевые слова: распространенный псориаз, индикаторные показатели метаболических процессов, терапия, Кардонат.

**THE MODERN
APPROACHES TO
THE THERAPY OF
PATIENTS WITH SPREAD
PSORIASIS CONSIDERING
METABOLIC PROCESSES
INDICES**

**E.N. Soloshenko,
N.V. Zhukova,
O.N. Stuliy**

Resume. The method of therapy is worked out based on the clinical and laboratory investigations in 121 patients with spread psoriasis and metabolic processes disturbances revealed. The method is distinguished by prescription of drugs correcting metabolic processes in organism additionally to traditional drugs.

Key words: spread psoriasis, metabolic processes indices, therapy, Cardonate.