

بررسی اثربخشی و عوارض ژل موضعی کاپسایسین در درمان بیماری‌های دردناک و خارش دار پوستی : نورالری بعد از زونا، نوتالریا پارستیکا و لیکن سیمپلکس مزمن

دکتر علی اصلیان^۱، دکتر زهره نیلفروشان^۲

۱- استاد، ۲- دستیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

گرفته و سپس از نظر شدت علائم، شدت و نوع عوارض هر دو هفته یک بار و از نظر عود ، دو ماه پس از قطع دارو مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۳۱ بیمار (۷۷٪) طول مدت درمان چهار هفته‌ای خود را کامل کردند. میانگین شدت علائم بر اساس Visual Analogue Score در گروه کاپسایسین از $(\pm 2/4)$ قبل از درمان به $(\pm 0/9)$ بعد از درمان و در گروه دارونما از $(\pm 2/3)$ قبل از درمان به $(\pm 0/5)$ بعد از درمان کاهش یافت ($P < 0.005$).

نتیجه گیری: ژل موضعی کاپسایسین در درمان بیماری‌های خارش دار و دردناک پوستی مؤثر بوده و عوارض آن در حد قابل تحمل می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کاپسایسین، لیکن سیمپلکس مزمن، نوتالریا پارستیکا، نورالری بعد از زونا

مقدمه: درد و خارش از علائم شایع در بیماری‌های پوستی است که توسط اعصاب بدون میلین C با واسطه ماده P منتقل می‌شوند. کاپسایسین موضعی با تخلیه پایانه‌های عصبی از ماده P، در کنترل این علائم مؤثر است.

هدف: بررسی میزان اثربخشی و عوارض ژل موضعی کاپسایسین در بیماری‌های پوستی با خارش یا درد در مقایسه با دارونما .

روش اجرا: در یک کارآزمائی بالینی کنترل شده، ۴ بیمار (۲۱٪) بیمار مبتلا به درد بعد از زونا، ۱۰ بیمار مبتلا به لیکن سیمپلکس مزمن و ۹ بیمار مبتلا به نوتالریا پارستیکا)، با میانگین سنی ۴۸ سال به صورت تصادفی ساده تحت درمان با ۰.۰۷۵٪ کاپسایسین یا دارونما، به مدت چهار هفته و روزی چهار بار قرار

مقدمه

Calcitonin Gen Related Polypeptide (CGRP) می‌باشد (۲ و ۱)، که با عوامل مختلفی از جمله هیستامین و سروتونین مترشحه از سلولهای التهابی و یا به علت تحریک خودبخودی عصب یا به اصطلاح نوروپاتی اویله برانگیخته می‌شوند. کورتیکواستروئیدها و آنتی هیستامینها در تخفیف درد و خارش ثانویه به التهاب مؤثرند اما در موارد نوروپاتی اثرات مطلوبی ندارند. کاپسایسین موضعی با تحریک فیبرهای عصبی C سبب تخلیه آنها از ماده P شده و اگر

درد و خارش از شکایات شایع در بیماری‌های پوستی است. انتقال این حواس از طریق اعصاب نازک و بدون میلین C موجود در درم و اپی درم و با واسطه واسطه‌های مختلفی مثل ماده P، نوروکینین A(B) و (B)A و

مؤلف مسئول: دکتر زهره نیلفروشان - اصفهان، بلوار صفو، بیمارستان الزهرا، درمانگاه پوست

تصادفی بر روی چهل بیمار مبتلا به PHN (۲۱ مورد)، NP (۹ مورد) و LSC (۱۰ مورد) که از تاریخ ۷۹/۴/۱ لغایت ۷۹/۱۱/۱ به درمانگاههای پوست بیمارستانهای آموزشی اصفهان مراجعه نمودند، انجام شده است (باتوجه به فرمول برابری اثر دو دارو حجم نمونه برابر ۴۰ محاسبه گردید). بیماران به روش نمونه گیری آسان انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلاء نورالری بعد از زونا (تداوی یا شروع درد در محل ابتلاء زونا پس از یک ماه از شروع ضایعات جلدی) یا نوتالری یا پارستیکا (خارش سمت داخلی اسکاپولا بدون علائم پوستی) و یا لیکن سیمپلکس مزمم (پلاک خارش دار نواحی در دسترس، پس از رد سایر درماتوزهای با علائم مشابه و بر اساس مطالعات بافت شناسی)، داشتن حداقل سن ۱۰ سال، عدم وجود زخم یا اروزبیون، عدم عفونت یا نازکی شدید پوست محل در گیر، عدم در گیری نواحی مخاطی، عدم استفاده از سایر داروها به صورت موضعی یا سیستمیک از دو هفته قبل از ورود به مطالعه، عدم حاملگی یا شیردهی و نداشتن بیماریهای روانی یا عقب ماندگی ذهنی بود.

پس از انتخاب هر بیمار، ابتدا درمورد نوع دارو و منشأ گیاهی آن و عوارض احتمالی از قبیل سوزش، قرمزی، تاول یا سرفه و نیز احتمال عدم تأثیر دارو توضیحات مختصری داده شد و در صورت تمایل و اخذ رضایت نامه، فرم جمع آوری اطلاعات متشکل از نام و نام خانوادگی، سن، آدرس، شماره تلفن، شکایت اولیه، تعیین محل ضایعه و تعیین Visual Analogue Score (VAS) که یک معیار استاندارد جهت برآورد شدت درد یا خارش است (۱۳) تکمیل گردید.

پس از تحویل دارو، به بیمار توصیه شد که آن را چهار بار در روز به نواحی در گیر بمالد و بخوبی ماساژ دهد، به طوریکه دارو بر روی پوست خشک نشود. سپس دستهای را با آب سرد و صابون بشوید و از تماس آن با جسم و نواحی

چه در ابتدای مصرف سبب احساس سوزش می شود، اما با تداوم درمان (حداقل سه تا چهار بار در روز) سبب بهبود این علائم می گردد.

در نتیجه از زونا (PHN, Post Herpetic Neuralgia) در ماههای بعد از زونا، افزایش فیرهای عصبی کوچک حاوی ماده P و کاهش فیرهای عصبی بزرگ که اثر مهاری در انتقال درد دارند می باشد (۳) که حتی به علت شدت و تداوم ممکن است منجر به خودکشی گردد. درمانهای مختلفی برای PHN توصیه شده که عبارتند از: مسکن های معمولی، ضد افسردگی های سه حلقه ای، کاربامازپین، پرفنازین، هالوپریدول، فلوفنازین، آسپرین در کلروفرم، تکنیکهای شناختی مثل relaxation، هیپنو تیزم، بیوفیدیک، روشهای جراحی مثل بلوک عصبی - منطقه ای، تحریک ستون خلفی نخاع و تحریک تalamوس (۳-۶). میزان اثربخشی بسیاری از این داروها وابسته به دوز بوده و خالی از عوارض جانبی نیست. کاپسائین موضعی با حداقل عوارض، تا حدود ۸۰-۷۰٪ در بهبود این بیماران مؤثر بوده است (۸).

(NP,Notalgia Paresthetica) در نوتالری پارستیکا علت حملات خارش یا سوزش در لبۀ داخلی اسکاپولا تکثیر اعصاب حسی در درم، بدون هیچگونه تغییرات اولیه دیگر است (۹). کاپسائین موضعی تا حدود ۷۰٪ در بهبود علائم این بیماران مؤثر بوده است (۱۱ و ۱۰). علت خارش در پلاکهای لیکنیفیه و پوسته دار لیکن سیمپلکس مزمم (LSC,Lichen Simplex Chronicus) نورپاتی حسی ارگانیک باشد و به همین دلیل کاپسائین موضعی در تخفیف علائم این بیماران مؤثر است (۱۲).

روش اجرا

این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی دوسوکور و

باز کردن کدها مشخص گردید ۶ مورد (٪۳۰) از کسانی که ژل کاپساین دریافت کردند به علت سوزش بسیار شدید و ۳ مورد (٪۱۵) از کسانی که دارونما دریافت نمودند به علت عدم رضایت از درمان، قبل از پایان دو هفته اول، از مطالعه حذف شده‌اند. از ۳۱ بیماری که تا چهار هفته پس از شروع درمان پی گیری شدند، ۱۴ مورد (٪۷۰) از بیمارانی که ژل دریافت کردند و ۸ مورد (٪۴۰) از کسانی که دارونما گرفتند تا ۲ ماه پس از قطع درمان پی گیری شده و سایرین به تقاضای خود، توصیه به درمان دیگری گردیدند.

اگر میزان بهبودی را به صورت تخفیف یش از ٪۵۰ علامت اولیه تعریف کنیم (۱۴)، ٪۵۰ بیمارانی که ژل دریافت کردند و ٪۲۰ بیمارانی که دارونما دریافت نمودند بهبودی داشتند. مقایسه داده‌های مطالعه در دو گروه دو هفته و چهار هفته پس از شروع درمان تفاوت معنی‌داری از نظر شدت علامت نشان داد ($P < 0.05$). اثر بخشی ژل و دارونما به تفکیک دوره‌های درمانی در نمودار شماره ۱ آمده است.

تنها عارضه دارویی سوزش بود که در تمامی مواردی که ژل دریافت کردند مشاهده شد، به طوری که در ۶ مورد از ۲۰ بیمار (٪۳۰) قبل از پایان هفته اول منجر به قطع درمان گردید ولی در ۱۴ مورد (٪۷۰) با ادامه درمان تا هفته دوم این عارضه برطرف شد (جدول شماره ۲).

شدت عوارض در دو گروه ژل و دارونما به ترتیب $\bar{x} = 2.7$ و $\bar{x} = 3.3$ (±۰.۱۱/۰.۲۷) بود و تحت آزمون t مستقل تفاوت معنی‌داری از نظر شدت عارضه سوزش بین دو گروه ژل و دارونما مشاهده گردید ($P < 0.05$). سایر عوارض از قبیل قرمزی، تاول، عطسه یا سرفه در هیچ‌یک از بیماران مشاهده نشد. مواردی که با ژل کاپساین درمان شدند، پس از ۲ ماه از قطع درمان هیچ‌گونه عودی نداشتند.

مخاطی خودداری نماید. ضمناً از مصرف هر گونه داروهای مسکن در طول مدت درمان و تا دو ماه پس از قطع دارو اجتناب کند. بیماران در پایان هفته دوم و پایان هفته چهارم از شروع درمان و سپس دوماه پس از قطع آن ویزیت شدند. شدت علامت باقیمانده در جدول VAS مشخص گردید و نوع عوارض و شدت آن به صورت درجه‌بندی شده از صفر (بدون عارضه)، + (سوزش خفیف)، ++ (سوزش متوسط)، +++ (سوزش شدید) و ++++ (سوزش بسیار شدید) که منجر به قطع درمان می‌شد) مشخص شد. بیمارانی که به علت عوارض بسیار شدید و یا به علت عدم پاسخ کافی، توصیه به درمان دیگری شدند از پی گیریهای بعدی حذف گردیدند. کاپساین ۱۰۷۵ درصد و دارونما به صورت دو دسته لوله ۱۵ گرمی سی تایی و کاملاً یکسان، کدگذاری شده توسط شرکت دارویی داروپخش تهران تهیه شد. به هر بیمار بر حسب وسعت در گیری در هر جلسه یک تا دو لوله دارو که گذ آن در صفحه پرسشنامه ثبت می‌شد تحویل گردید. پس از پایان مطالعه کدها طی نامه‌ای توسط شرکت داروپخش باز شد.

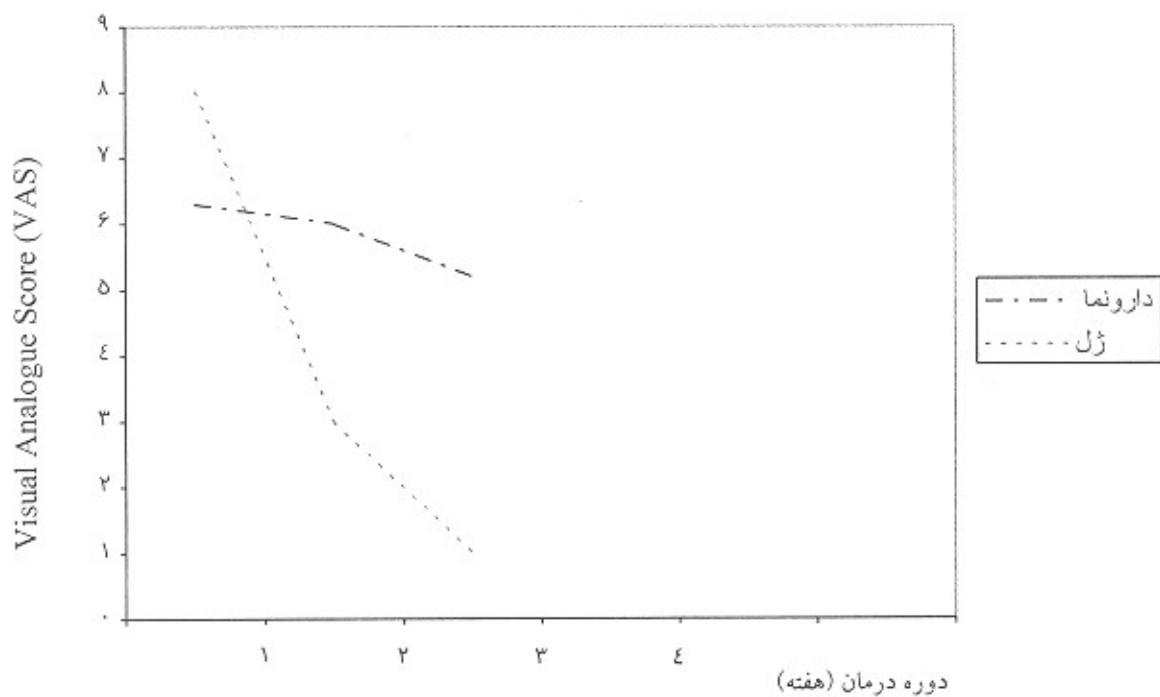
مقایسه درصد بهبودی دو گروه بیماران (کاپساین در برابر دارونما) با روش نرم‌افزاری SPSS و آزمون Mann-Whitney و مقایسه میانگین عوارض در این دو گروه با آزمون ANOVA Friedman انجام شد.

یافته‌ها

از چهل بیمار تحت بررسی، ۲۵ مورد زن و ۱۵ مورد مرد، کمترین سن ۱۰ سال و بیشترین سن ۷۷ سال با میانگین سنی ۴۸ سال بودند. توزیع فراوانی بیماران به تفکیک نوع بیماری و جنس در جدول شماره ۱ آمده است. پس از

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی به تفکیک نوع بیماری، جنس و داروی مصرفی

جمع	دارونما		ژل کاپساین ۰/۰۷۵ درصد		دارو جنس	نوع بیماری
	مرد	زن	مرد	زن		
۲۱	۴	۷	۵	۵		نورالزی بعد از زونا
۱۰	۳	۱	۱	۵		لیکن سیمپلکس مزمن
۹	۰	۰	۲	۲		نوتالژیا پارستیکا
۴۰	۷	۱۳	۸	۱۲		جمع



نمودار شماره ۱- میزان اثر بخشی ژل کاپسیکوم ۰/۰۷۵ درصد در مقایسه با دارونما بر اساس Visual Analogue Score به تفکیک دوره‌های درمانی

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی و شدت عوارض دارو، به تفکیک داروی مورد استفاده

دارونما		ژل کاپسایسین ۰/۰۷۵ درصد		نوع دارو	شدت عارضه
درصد	تعداد	درصد	تعداد		
٪۸۸/۲	۱۵	٪۰	۰	۰ (بدون عارضه)	
٪۱۱/۸	۲	٪۲۰	۴	۱+(خفیف)	
٪۰	۰	٪۱۵	۳	۲+(متوسط)	
٪۰	۰	٪۳۵	۷	۳+(شدید)	
٪۰	۰	٪۳۰	۶	۴+(بسیار شدید منجر به قطع درمان)	

همچنین کرم باستی با چشم، نواحی مخاطی و یا پوست رخمي تماس نداشته باشد. پاسخ درمانی در دردهای روماتیسمی پس از ۱-۲ هفته و در نورالرژیها پس از ۲-۴ هفته از شروع دارو حاصل می شود و اثراش به طور کلی متوسط ذکر شده است(۱۷).

عارض کاپسایسین موضعی عبارتنداز: سرفه یا عطسه (در صورت استنشاق ذرات خشک شده دارو بر پوست)، احساس گرمی یا سوزش که در ٪۸۰ بیماران دیده شده و در ٪۳۰ موجب خودداری از ادامه درمان می شود(۱۸)، هر چند در صورت تداوم مصرف این عارضه برطرف می گردد. اثرات تحریک کننده گی دارو را می توان با ترکیبات حاوی کازائین مثل شیر خشی نمود که البته از تأثیرات مثبت دارو خواهد کاست، زیرا احتمالاً به علت خواص لیپوفیلیک این مواد جانشین دارو می شوند(۱۹).

علت پاسخ به درمان در گروه دارونما احتمالاً سیر خودبخود بهبود یابنده در گروه PHN و علت احتمالی سوزش در گروه دارونما (در ٪۱۲ موارد)، آگاه کردن بیماران از عوارض جانبی دارو قبل از شروع درمان می باشد. مقالات بسیار متعددی در زمینه کاربرد کاپسایسین موضعی در بیماریهای خارش دار و دردناک پوستی و نیز در دردهای روماتیسمی موجود می باشد. کاپسایسین در درمان

بحث

کاپسایسین یک مشتق گیاهی از یک نوع فلفل قرمز (Cyanne pepper hot chilli) Frutescens می باشد و حاوی ۱-۰/۰٪ ماده مؤثر Solonaceae تیره کاپسایسین (capsacin) است(۱۵). کاپسایسین با تحریک فیبرهای عصبی C سبب تخلیه آنها از ماده P شده و اگر چه در ابتدای مصرف در تمامی موارد سبب احساس سوزش می شود اما با ادامه مصرف (حداقل سه تا چهار بار در روز) این عوارض طی چند روز ناپدید شده و اثرات مطلوب آن که توقف حس سوزش، خارش و درد است حاصل می گردد. ماده P علاوه بر آن که یک واسطه عصبی درد و خارش است، خواص دیگری هم دارد و از جمله باعث کموناکسی لنفوسيتها به محل التهاب، تحریک فاگوسیتوز، اتساع عروق و نیز به صورت in vitro سبب آزاد شدن IgA می شود(۱۶).

کاپسایسین اغلب به صورت کرم ۰/۰۷۵-۰/۰۲۵٪ سه تا چهار بار در روز مصرف می شود. البته کرمهای قویتر با غلظت ۲-۲٪ هم ساخته شده که فقط در سینه بالای ۱۲ سال و روزی دو بار تجویز می شود(۱۵). کرم باید به طور کامل روی پوست ماساژ داده شود تا خشک نگردد و موضع نباید کمپرس گرم شده یا با آب گرم شسته شود.

چهار هفته و روزی چهار بار بررسی کردند. از ۲۳ بیماری که طول مدت درمان خود را کامل نمودند، ۷۸٪ پاسخ خوب و ۵۰٪ پاسخ عالی داشتند (۲۶).

به طور خلاصه این مطالعه دو سوکور کنترل شده اثر ۷۱٪/۰.۷۵٪ کاپسایسین تولید شده در کارخانه داروسازی داروپخش را در بعضی بیماریهای خارش دار و دردناک پوستی تأیید می کند و نتایج آن با سایر مطالعات قبلی تطابق دارد. ۷۱٪ موضعی کاپسایسین در تخفیف علائم این بیماران مؤثر بوده، بدون آن که عوارض جانبی جدی سایر داروها یا روشهای درمانی را داشته باشد.

حداکثر شدت عوارض کاپسایسین در هفته اول درمان و خصوصاً در سه تا چهار روز اول است. در این مدت بی حس کننده های موضعی از قبیل کرم EMLA می توانند در کاهش عارضه سوزش کمک نمایند، به این ترتیب می توان انتظار داشت تعداد مواردی که منجر به قطع درمان می شود کمتر گردد.

قدر دانی

از جناب آقای دکتر کرباسی، مدیر محترم مرکز تحقیقات و مهندسی داروپخش، و سایر پرسنل این شرکت که داروها را به صورت لوله های یکسان و کد گذاری شده در اختیار ما قرار دادند تشکر می نماییم.

منابع

- 1- Archer CB. The skin and the nervous system. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al(eds). Textbook of dermatology. London: Blackwell Science Ltd, 1998: 2773-74.
- 2- Lotti T, Teofoil P, Tsampav D. Treatment

درد حاد زونا (البته پس از بهبودی ضایعات پوستی) (۱۹)، نورالری بعد از زونا، نوروپاتی دیابتی، نوروپاتیهای بعداز عمل جراحی و قطع اندامها، درماتیت آتوپی (۲۰)، نوتالریا پارستیکا، خارش در مبتلایان به اورمی و همودیالیزی (۲۱)، لیکن سیمپلکس مزمن، سوریازیس (۲۲) و حتی در درمان زگیل کف پا (۲۳)، دردهای روماتیسمی (از جمله استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید) (۲۴) و سردردهای خوشهای (۸) بکار رفته است.

Wallengren در سال ۱۹۹۵ اثر کرم ۰.۰۰۲۵٪ کاپسایسین را به مدت چهار هفته در ۲۰ بیمار مبتلا به نوتالریا پارستیکا، به صورت یک مطالعه دو سوکور در مقایسه با دارونما بررسی نمود. میزان بهبودی در گروه کاپسایسین ۷۰٪ و در گروه دارونما ۳۰٪ بود و تا دو هفته پس از قطع درمان و حتی تا ماهها بعد هیچگونه عودی نداشتند. عارضه سوزش در ۱۲ بیمار مشاهده شد و در یک مورد منجر به قطع دارو گردید (۱۱).

Berstein در سال ۱۹۸۷ این مطالعه را به صورت دو سوکور و در مقایسه با دارونما روی ۳۲ بیمار مبتلا به PHN به مدت شش هفته انجام داد و ۵۴٪ بهبودی در گروه کرم ۰.۰۰۷۵٪ کاپسایسین در برابر ۶٪ بهبودی در گروه دارونما مشاهده نمود (۲۵).

Watson و همکارانش در سال ۱۹۸۸ اثر کرم ۰.۰۰۲۵٪ کاپسایسین را در PHN روی ۲۲ زن و ۱۱ مرد به مدت

of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 232-35.

3- Euison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of

- surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clinical Oncol* 1997;15:2974-80.
- 4- Straus SE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999: 2445-46.
- 5- Gulick R. Herpesvirus infections. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, et al (eds). *Cutaneous medicine & surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1081.
- 6- Watson CP. Postherpetic neuralgia. *Neurol Clin* 1989; 7: 231-48.
- 7- Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin: A review of its pharmacologic properties and therapeutic potential in postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drug Aging* 1995;7:317-28.
- 8- Hautkapp M, Roizen MF, Toledano A. Review of the effectiveness of capsaicin for painful cutaneous and neural dysfunction. *Clin J Pain* 1998; 14:97-106.
- 9- Springall DR, Kranth SS, Kirkham N. Symptoms of notalgia paresthetica may be explained by increased dermal innervation. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 555-61.
- 10- Leibsohn E. Treatment of notalgia paresthetica with capsaicin. *Cutis* 1992; 49: 335-36.
- 11- Walengren J, Klinker M. Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 287-89.
- 12- Kanter GR, Resnik KS. Treatment of lichen simplex chronicus with topical capsaicin cream. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:161 .
- 13- Aithen RCB. Measurement of feeling using visual analgesic scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62:989-93.
- 14- Robbins WR, Staats PS, Levine J, et al. Treatment of intractable pain with topical large dose capsaicin: Preliminary report. *J Anesth Analg* 1998; 86: 579-83.
- 15- Parfitt K. Capsaicin. In: Parfitt K (ed). *Martindale, the complete drug reference*. USA: Pharmaceutical Press. 1999: 1559.
- 16- Jancso N, Jancso-Gobar A, Szolcsanyi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 1967; 31: 138-51.
- 17- Kongsiri AS, Carlucci CC, Stiller MJ. Topical non glucocorticoid therapy. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill 1999: 2717-75.
- 18- Yosipovitch G. Adverse reactions of topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 503-04.
- 19- Frucht PJ, Feldman SI. The use of capsaicin in herpes zoster ophthalmicus neuralgia. *Acta Ophthalmol* 1997; 75:

- 311-13.
- 20- Weisshaar E, Heyer G, Forster C, et al. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 306-11.
- 21-Cho YL, Liu HN, Huang TP, et al. Uremic pruritus: Roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 538-43.
- 22-Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al. A double blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 433-42.
- 23-Norton SA. Useful plants of dermatology: Capsicum and capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 626-28.
- 24-Gratton N, Cusson IR. Topical capsaicin and joint pain: A therapeutic break through. *Junion Med Can* 1995; 127: 2-4.
- 25-Bernstein JE, Bickers DR, Dahl MV, et al. Treatment of post herpetic neuralgia with topical capsaicin: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 93-96.
- 26-Watson CPN, Evans RJ, Watt VR. Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 1988; 33: 333-40.