

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za očne bolesti

Stručni članak
Professional article
UDK 617.7-007.681-085
617.7:616.12-008.331.1-085
DOI: 10.2298/MPNS1106310B

DODATNA TERAPIJA BRINZOLAMIDOM KOD PACIJENATA NA TERAPIJI TRAVOPROSTOM

ADJUNCTIVE THERAPY WITH BRINZOLAMIDE IN PATIENTS ON TRAVOPROST TREATMENT

Nikola BABIĆ, Veljko ANDREIĆ, Aleksandar MILJKOVIĆ, Vladimir ČANADANOVIĆ i Sava BARIŠIĆ

Sažetak – Cilj studije je bio da se utvrdi efikasnost sniženja intraokularnog pritiska i podnošljivost brinzolamid 1% (Azopt® 1%) suspenzije i travoprost 0,004% (Travatan®) rastvora kao kombinovane terapije kod pacijenata s primarnim glaukomom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom kod kojih je bilo potrebno dodatno sniženje intraokularnog pritiska. Kombinovana terapija brinzolamidom + travoprostom dovodi do statistički značajnog i održivog smanjenja intraokularnog pritiska od 17,39% ($p < 0,001$) posle četiri nedelje i 20,08% ($p < 0,001$) posle 12 nedelja. Promena intraokularnog pritiska u odnosu na početne vrednosti kretala se od -3,96 mmHg posle 4 nedelje do -4,48 mmHg posle 12 nedelje. Najčešći neželjeni efekat bio je poremećaj ukusa i zamagljenje vida. Brinzolamid 1%, u dvokratnoj dnevnoj dozi i dodatnoj terapiji travoprostom 0,004% u jednokratnoj dozi, znatno snižava intraokularni pritisak u odnosu na monoterapiju travoprostom. Oba leka su pokazala da su bezbedna i da ih pacijenti dobro podnose.

Cljučne reči: Glaukom otvorenog ugla; Očna hipertenzija; Kombinovana terapija; Glaukom; Intraokularni pritisak

Uvod

Osnovni cilj terapije glaukoma jeste očuvanje dovoljne vidne funkcije i kvaliteta života pacijenta koja će omogućiti obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti [1]. Kvalitet života je tesno povezano s vidnom funkcijom. Uopšteno, pacijenti s ranim do umerenim glaukomskim oštećenjem imaju dobru vidnu funkciju i mali gubitak kvaliteta života, ali uznapredovale forme glaukoma uzrokuju bitan gubitak kvaliteta života. Terapija bi trebalo da uspori ili zaustavi, a ponekad i regeneriše oštećenje vidnog živca i ganglijskih ćelija uzrokovanih glaukomskim procesom. Jedini način na koji se danas može usporiti ili zaustaviti glaukomijski proces jeste smanjenje intraokularnog pritiska (IOP) ispod nivoa koji će uzrokovati dalja oštećenja vidnog živca. Povećan IOP primarni je faktor rizika za ovo progresivno oštećenje i jedini faktor na koji se može terapijski delovati. Sniženje IOP je glavni vid terapije glaukoma kojim se dokazano smanjuje progresija bolesti [2,3]. Prva linija terapije primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG) sastoji se od jednog medikamenta, najčešće analoga prostaglandina, ali s vremenom monoterapija često ne uspeva da kontroliše IOP. Približno 50% svih pacijenata sa POAG u svetu zahteva dodatnu terapiju u naredne dve godine [4]. Kad pojedinačna terapija ne dovodi do željenog sniženja IOP, često se u terapiju dodaje drugi antiglaukomijski lek. Brojne studije dokazale su da je za postizanje ciljnog IOP često neophodna upotreba višestrukih lekova [5,6].

Analozi prostaglandina (PGA) su klasa snažnih hipotenzivnih supstancija koje smanjuju IOP mehanizmom povećanja uveoskleralnog oticanja [7,8]. Brojne studije [9–11] su dokazale da travoprost u jednokratnoj dozi efikasno snižava IOP kod pacijenata sa POAG i očnom hipertenzijom (OH), kao i da je istovremena upotreba analoga prostaglandina u jednokratnoj dnevnoj

dozi i β -blokatora u dvokratnoj dnevnoj dozi kao nefiksne kombinacije dovela do većeg smanjenja IOP nego bilo koji od primenjenih lekova pojedinačno kao monoterapija [12,13]. Zbog komplementarnog mehanizma dejstva, kod fiksne kombinacije analoga prostaglandina i brinzolamida lokalnog inhibitora ugljene anhidraze (CAI) koji smanjuje IOP smanjenjem produkcije očne vodice, očekuje se aditivni efekat u sniženju IOP kod pacijenata sa POAG i OH.

Danas je dostupno nekoliko klasa lekova za sniženje IOP koji se koriste kao dodatna terapija: β -blokatori, α -agonisti i inhibitori ugljene anhidraze (CAI). Primarna odluka za uvođenje dodatne terapije jeste njena efikasnost u snižavanju IOP s početnom terapijom. Fiksne kombinacije latanoprost i β -blokatora timolola pokazale su da je smanjenje IOP samo 1 mmHg više nego samostalna terapija latanoprostom, što sugerise da β -blokatori ne moraju biti dovoljno efikasni u sniženju IOP kao dodatna terapija PGA [14].

Brinzolamid je lokalni CAI koji smanjuje produkciju očne vodice i često je korišćen kao dodatni lek u terapiji β -blokatorima radi postizanja dodatnog sniženja IOP [15,16]. Brinzolamid dodatno snižava IOP za 13–16% kad se doda na terapiju β -blokatoru timololu. Brinzolamid ima dodatni efekat u sniženju IOP kada se koristi s latanoprostom [17]. Brinzolamid i latanoprost dokazano su efikasniji u sniženju IOP u održavanju kontrole IOP kroz 24 h nego ijedan od lekova primenjen samostalno [18]. Cilj rada bio je da se ispita efikasnost i bezbednost travoprost 0,004% (Travatan®) i brinzolamida 1% (Azopt® 1%) kao kombinovane terapije kod pacijenata s POAG i OH kod kojih je bilo potrebno dodatno sniženje IOP.

Materijal i metode

Prospektivnom studijom u trajanju od tri meseca obuhvaćeno je praćenje IOP kod pacijenata s pri-

Skraćenice

IOP	– intraokularni pritisak
POAG	– primarni glaukom otvorenog ugla
OH	– očna hipertenzija
CAI	– inhibitori ugljene anhidraze
PGA	– prostaglandin analog

marnim glaukom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom u toku lečenja kombinovanom terapijom travoprostom 0,004% i brinzolamida 1% na Klinici za očne bolesti KC Vojvodine.

U studiju je uključeno 40 pacijenata (80 očiju) sa POAG i OH koji su na terapiji travoprostom (najmanje šest nedelja), a koji su imali nezadovoljavajući efekat u sniženju IOP.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su svi pacijenti stariji od 30 godina života, bez obzira na pol i rasu, sa dijagnostikovanom očnom hipertenzijom ili primarnim glaukomom otvorenog ugla bez pseudoeksfolijacija (PEX) ili s njom i pigment disperznog sindroma. Za uključivanje u studiju uzeta je vrednost IOP na prethodnoj terapiji travoprostom (najmanje šest nedelja) izmerena u osam sati ujutro u intervalu od 22 do 36 mmHg u najmanje jednom ispitivanom oku, u tri merenja i prosečna vrednost je predstavljala startni ili bazični IOP. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: vidna oštrina veća od 0,6, c/d odnos PNO manji od 0,8, pacijenti koji nisu imali centralni gubitak u vidnom polju, gonioskopske vrednosti ugla veće od dva stepena po Shafferu, pacijenti bez istorije hroničnih zapaljenjskih bolesti oka i bolesti retine ili bilo koje anomalije prednjeg segmenta oka. Kriterijumi za isključenje iz studije bili su: pacijenti s bazičnom vrednošću IOP nakon šest nedelja na terapiji travoprostom većom od 36 mmHg (zbog bezbednosnih razloga), ako je vidna oštrina bila manja od 0,6, c/d odnos veći od 0,8, izražen centralni gubitak u vidnom polju, gonioskopske vrednosti ugla manje od dva stepena po Shafferu, istorija hroničnih zapaljenjskih bolesti oka, bolesti retine ili bilo koje anomalije prednjeg segmenta oka koje bi onemogućile adekvatno merenje IOP aplanacionom tonometrijom. Pacijenti s traumom oka, hirurijom oka u poslednjih šest meseci i laserskim tretmanom u poslednja tri meseca takođe su isključeni iz studije.

Svim pacijentima koju su zadovoljili kriterijum za uključivanje u studiju određivana je: vidna oštrina na daljinu pomoću Snellenovih tablica i izražena kao logaritam najmanjeg ugla rezolucije za svako oko kao najbolje korigovana vidna oštrina, izvršen je pregled prednjeg segmenta oka biomikroskopijom, urađena gonioskopija, izvršeno merenje IOP u 8 sati ujutro aplanacionim tonometrom po Goldmannu i urađen pregled očnog dna nekontaktnom lupom od 90 D.

Pacijentima je objašnjen tačan metod stavljanja kapi. Brinzolamid 1% kapi ordinirane su na 12 sati, to jest po 1 kap u ispitivano oko u 8 sati ujutro i 8 sati uveče (± 30 min), istovremeno uz terapiju kapima travoprost 0,004% koje su pacijenti stavljali samo jedanput dnevno, i to uveče u 9 sati (± 30 min), u ispitivano oko stavljajući jednu kap ispitivanog leka u konjunktivalnu vreću.

Svi pacijenti su kontrolisani nakon 1. meseca i nakon 3. meseca. U navedenim danima u 8 sati ujutro meren je IOP. Istovremeno su praćena eventualna lokalna neželjena dejstva leka u vidu zamagljenog vida, nelagodnosti i poremećaja ukusa i hiperemije vežnjače.

Rezultati

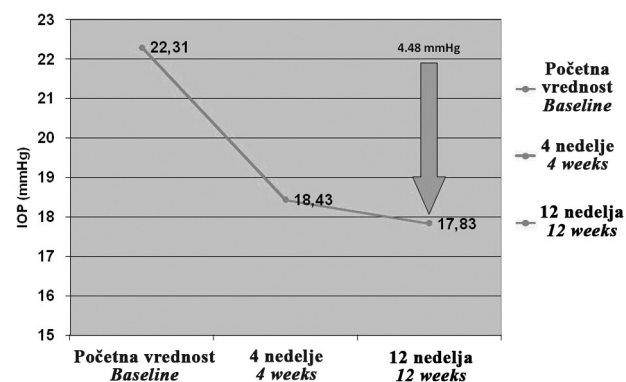
Četrdeset pacijenata uključeno je u studiju (80 očiju). Prosečna starost pacijenata bila je 59,8 godina (45–80). Dvadeset osam muškaraca i 12 žena bilo je uključeno u studiju. Primarni glaukom otvorenog ugla imala su 32 pacijenta (80%), a očnu hipertenziju i pseudoeksfolijativni glaukom imala su po četiri pacijenta (10%) (**Tabela 1**).

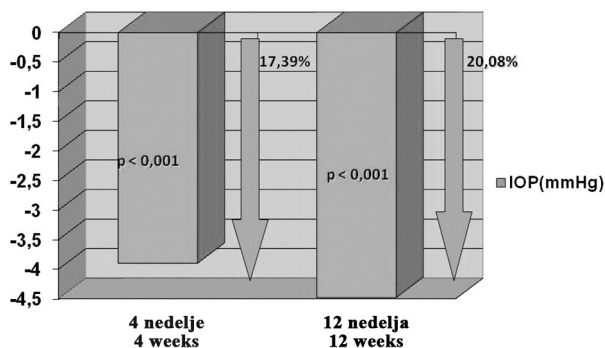
Tabela 1. Demografske karakteristike**Table 1.** Demographic characteristics

Godine života/Age	59,8 (40-80) god/yr
Pol/Gender	
Muški/Male	28 pac/pts (70%)
Ženski/Female	12 pac/pts (30%)
Dijagnoza/Diagnosis	POAG
OH	4 pac/pts (10%)
PEX	4 pac/pts (10%)

POAG - primarni glaukom otvorenog ugla/primary open-angle glaucoma; OH - očna hipertenzija/ocular hypertension; PEX - pseudoeksfolijativni glaukom/pseudoexfoliative glaucoma

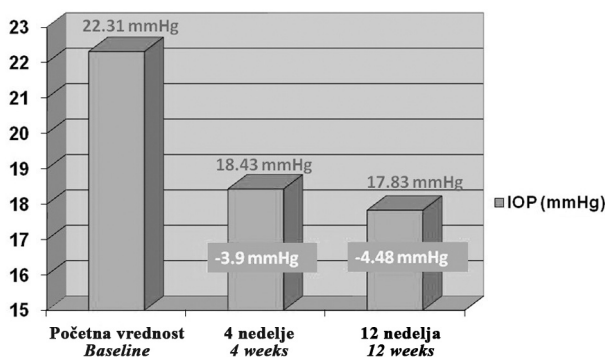
Startna vrednost IOP pre uvođenja dodatne terapije brinzolamidom bila je 22,31 mmHg. Dodatna terapija brinzolamida dovela je do statistički znatnog sniženja IOP u odnosu na startne vrednosti na terapiji travoprostom tokom svih kontrolnih merenja. Prosečan IOP posle 4 nedelje od dodatne terapije bio je 18,43 mmHg, dok je posle 12 nedelja prosečna vrednost IOP bila 17,83 mmHg (**Grafikon 1**). Terapija brinzolamidom + travoprostom dovodi do statistički značajnog, održivog smanjenja IOP od 17,39% ($p < 0,001$) posle 4 nedelje i 20,08% ($p < 0,001$) posle 12 nedelja (**Grafikon 2**). Razlika IOP u odnosu na bazične vrednosti kretala se od -3,9 mmHg u četvrtoj nedelji do -4,48 mmHg u dvanaestoj nedelji (**Grafikon 3**). Najčešći neželjeni efekat bio

**Grafikon 1.** Srednja vrednost IOP posle terapije Travatan+Azopt
Graph 1. Mean values of IOP after Travatan+Azopt treatment



Grafikon 2. Smanjenje IOP u odnosu na početne vrednosti (u %)

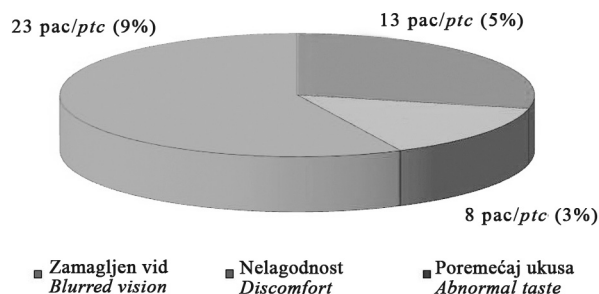
Graph 2. IOP change from baseline (in %)



Grafikon 3. Smanjene IOP u odnosu na početne vrednosti (u mmHg)

Graph 3. IOP change from baseline (in mmHg)

je promena ukusa, koju je imalo 23 pacijenta (9%). Zamagljenje vida imalo je 13 pacijenta (5%), dok je nelagodnost u očima zabeležena kod 8 pacijenata (3%) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Neželjena dejstva lekova

Graph 4. Drug-related side effects

Diskusija

Pacijenti s glaukomom često zahtevaju više od jednog leka za postizanje ciljnog IOP i adekvatnu kontrolu progresije bolesti, čak i kad je početna terapija s analogima prostagladina. Efikasnost u sniženju IOP primarna je varijabla za donošenje odluke o uvođenju dodatne terapije kod pacijenata koji su odgovorili na primarnu terapiju analoga prostagladina, ali ipak zahtevaju dodatno sniženje IOP. Da bi terapija bila uspešna, dodatni lek mora da obezbedi održivo sniženje IOP i bude dobro tolerisan kada se doda analogu prostagladina.

Kako analozi prostaglandina deluju drugačijim mehanizmom od dosad poznatih komercijalnih lekova, njihov efekat na IOP trebalo bi da bude visokoaditiv, posebno u kombinaciji s lekovima koji smanjuju produkciju očne vodice kao što je brinzolamid.

Prve studije o kombinaciji prostaglandina i CAI izvršene su s acetazolamidom. U ovim studijama dodatno sniženje IOP bilo je 14% kad su pacijenti na oralnim CAI lečeni i kapima prostaglandina [19]. Studija je dokazala da kad se dorzolamid doda na prostaglandin, dodatno sniženje IOP je za 15% (2,8 mmHg). Kad je prostaglandin dodat dorzolamidu, smanjenje IOP bilo je 24% (5,1 mmHg). Stoga, kombinacija analoga prostaglandina i CAI je efikasna u sniženju IOP uzimajući u obzir njihov komplementarni mehanizam dejstva. Nedavne retrospektivne studije poredile su hipotenzivni efekat dorzolamida, brimonidina i timolola kod pacijenata koji su neadekvatno kontrolisani s latanoprostom kao monoterapijom [20]. Travoprost se u brojnim studijama pokazao kao hipotenzivni agens s efikasnošću sličnom latanoprostu [21].

Bazirano na rezultatima ove studije, mi smo sproveli prospektivnu studiju o efikasnosti i podnošljivosti kombinacije travoprost+brinzolamid u terapiji pacijenata sa POAG i OH. Tromesečnom prospektivnom studijom praćena je efikasnost kombinovane terapije travoprost 0,004% i brinzolamidom 1% na sniženje IOP kod pacijenata sa POAG i OH koji nisu imali zadovoljavajuće sniženje IOP u toku monoterapije travoprostom. Istovremeno je praćena podnošljivost ove kombinovane terapije.

Rezultati studije pokazuju da kombinovana terapija travoprostom+brinzolamidom snižava IOP nakon 1. meseca i nakon 3. meseca. Razlika IOP u odnosu na bazične vrednosti kretala se od -3,9 mmHg u 4. nedelji do -4,48 mmHg u 12. nedelji, što je statistički značajno ($p < 0,001$). Prvog meseca sniženje IOP bilo je 17,9% u odnosu na početne vrednosti, a trećeg meseca 20,08% u odnosu na početne vrednosti. Rezultati naše studije slični su rezultatima dve prethodne studije o aditivnom efektu brinzolamida i travoprost, koje su našle smanjenje IOP za 16% u odnosu na bazične vrednosti mesec dana posle uvođenja terapije kod prve studije [22] i smanjenje od -3,0 mmHg u odnosu na startne vrednost u drugoj objavljenoj studiji [23]. Najčešći neželjeni efekat bio je promena ukusa, koju su imala 23 pacijenta (9%). Zamagljenje vida imalo je 13 pacijenata (5%) dok je nelagodnost u očima zabeležena kod 8 pacijenata (3%). Martinez i saradnici [24] pronašli su u svojoj studiji da je najveći broj neželjenih efekata bio hiperemija vežnjače (18,2%), dok je poremećaj ukusa imalo 9% ispitanika, a 4,5% pacijenata imalo je zamagljenje vida, što smo i mi imali kod naših pacijenata.

Zaključak

Brinzolamid 1% u dvokratnoj dnevnoj dozi kao dodatni lek s travoprostom 0,004% u jednokratnoj dnevnoj dozi znatno i održivo snižava intraokularni pritisak u odnosu na sam travoprost. Oba leka su pokazala da su bezbedna i da ih pacijenti dobro podnose.

Literatura

1. Terminology and guidelines for glaucoma. Treatment principles and options. European Glaucoma Society. Dogma. Savona, Italy. 3rd edition; 2008:117.
2. The AGIS Investigators. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
3. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary-open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:51-5.
4. Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A. Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a retrospective observational two-year chartreview of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. *J Glaucoma* 1998;7:95-104.
5. Kass M, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13.
6. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medication or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-53.
7. Winerb RN, Toris CB, Gabelt BA, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):53-64.
8. Lawlor D, Toris CB, Camras CB. Prostaglandin analogs. In: Morrison JC, Pollack IP. *Glaucoma science and practice*. New York: Thieme; 2003. p. 391.
9. Goldberg I, Cuhna-Vaz J, Jakobsen JE, Nordmann JF, Trost E, Sullivan KE, et al. Comparison of topical travoprost drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10:414-22.
10. Netland PA, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;4:472-84.
11. Fellman RL, Sullivan KE, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner DF, et al. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2002;109:998-1008.
12. Hommer A. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:43-62.
13. Diestelhorst M, Larsson LI. A 12-week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2004;88:53-62.
14. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H. Fixed combination Investigative Group. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one -year randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:915-22.
15. Shin DH. The Brinzolamide adjunctive therapy study group. A riple-masked, placebo-controlled adjunctive therapy study of the efficacy and safety of the tid-dosed Brinzolamide 1% compared to tid-dosed placebo when adjunctively to timolol 0.5%. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:S559.
16. Michaud JE, Friren B. International Brinzolamide Adjunctive Study Group. Comparison of the topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132:235.
17. Shoji N, et al. Intraocular pressure lowering effect of brinzolamide 1.0% as adjunctive therapy to latanoprost 0.005% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: an uncontrolled open label study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:503.
18. Nakamoto K, Yasuda N. Effect of concomitant use of latanoprost and brinzolamide on 24-hour variation of IOP in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:352.
19. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF. Additive ocular hypotensive affect of latanoprost and acetazolamide: a short-term study in patients with elevated intracular pressure. *Ophthalmology* 1997;104:1503-7.
20. O'Connor DJ, Martone JF, Mead A. Additive intraocular pressure lowering effect of various medications with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 2002;133:836-7.
21. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003;135:688-703.
22. Bournias TE, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide 2% and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. *Ophthalmology* 2009;116:1719-24.
23. Feldman RM, Tanna AP, Gross RL, Chuang AZ, Baker L, Reynolds A, et al. Comparison of the ocular hypotensive efficacy of adjunctive brimonidine 0.15% or brinzolamide 1% in combination with travoprost 0.004%. *Ophthalmology* 2007;114:1248-54.
24. Martinez de la Casa JM, Castillo A, Garcia-Feijoo J, Mendez-Hernandez C, Fernandez-Vidal A, Garcia-Sanchez J. Concomitant administration of travoprost and brinzolamide versus fixed combination latanoprost/timolol combined therapy: three-month comparison of efficacy and safety. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1333-9.

Summary

Introduction

This study was aimed at evaluating the safety and efficacy of brinzolamide 1% suspension (Azopt® 1%) and travoprost 0.004% (Travatan®) combined therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who are in need of additional intraocular pressure lowering.

Material and methods

This is a prospective, three-month, open-label, clinical study. Forty patients (80 eyes) with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension on Travatan® treatment and with unsatisfactory results in lowering intraocular pressure were included in the study. The qualifying intraocular pressure on previous treatment with Travatan® (at least 6 weeks) was 22-36 mmHg in at least one eye at 8 a.m. intraocular pressure measurements at three eligibility visits. The patients received brinzolamide 1% twice a day in addition to travoprost 0.004% given once a day in the evening for 3 months. The follow-up examinations assessing

the safety and efficacy of combined therapy of brinzolamide 1% and travoprost 0.004% were performed after 1 and 3 months.

Results

Adjunctive therapy with brinzolamide resulted in statistically significant reductions in intraocular pressure from the travoprost baseline at all visits. Treatment with brinzolamide/travoprost caused statistically significant sustained reduction in intraocular pressure with the reduction of 17.39% ($p < 0.001$) after 4 weeks and 20.08% ($p < 0.001$) after 12 weeks. The intraocular pressure change from the baseline ranged from -3.9 mmHg after 4 weeks to -4.48 mmHg after 12 weeks. The most frequently related adverse effect was abnormal taste and blurred vision.

Conclusion

Brinzolamide 1% (b.i.d.) used adjunctively with travoprost 0.004% (q.d.) lowers intraocular pressure significantly compared to travoprost alone. Both drugs were well tolerated and safe in the studied patients.

Key words: Glaucoma, Open-Angle; Ocular Hypertension; Drug Therapy, Combination; Glaucoma; Intraocular Pressure

Rad je primljen 13. V 2010.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:5-6:310-314.