



УДК 616.48-002.2:616.329-092-08

ШИПУЛИН В.П.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев
Кафедра внутренней медицины № 2

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Резюме. Статья посвящена проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В настоящее время исследуется большое количество новых препаратов, способных усовершенствовать лечение кислото-зависимых заболеваний, однако самыми лучшими кислотоснижающими средствами пока что остаются ингибиторы протонной помпы. В связи с этим для практикующих врачей вопрос, какому препарату из группы ингибиторов протонной помпы следует отдать предпочтение, был и остается актуальным. С учетом низкого потенциала лекарственных взаимодействий пантопразол может считаться средством выбора для кислотоснижающей терапии, особенно у пожилых пациентов, обычно принимающих достаточно большое количество препаратов; а также у больных, использующих препараты с узким терапевтическим окном.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

В настоящее время проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в научной и практической гастроэнтерологии остается одной из наиболее актуальных. Несмотря на то что имеющиеся научные данные и практические рекомендации предоставляют врачу достаточно понятный алгоритм ведения пациентов с ГЭРБ, в клинической практике остается ряд проблем, которые не позволяют назвать вопрос ведения таких пациентов решенным. Во-первых, ГЭРБ достаточно часто является состоянием, сопутствующим другому кислотозависимому заболеванию — хроническому гастриту, пептической язве, поэтому правильно определить алгоритм ведения отдельно взятого больного — это уже в известной степени творчество. Точно так же проблема существует и в отношении полиморбидных пациентов с ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, где причиной рефлюкса могут выступать в том числе и принимаемые медикаменты. И наконец, нередко встречаются сложные для диагностики и лечения рефрактерные случаи, когда изжога не купируется при использовании стандартных схем лечения. Как же поступать в подобных случаях? И как на фоне обилия средств от изжоги, которые предлагает нам фармацевтическая промышленность, избежать полипрагмазии, плохого комплайенса и высоких затрат на лечение?

Постараемся ответить на эти вопросы, используя патогенетический подход и имеющиеся данные доказательной медицины.

Согласно глобальному определению, данному Монреальским консенсусом 2006 года, ГЭРБ — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс желудочного содержимого вызывает симптомы, причиняющие беспокойство и/или осложнения [18]. В контексте этого

определения достаточно понятна характеристика рефлюкса как перманентного состояния, которое требует как модификации ситуации, вызвавшей его и связанной с образом жизни или состоянием здоровья, так и медикаментозной коррекции.

Общеизвестно, что ГЭРБ является следствием моторных расстройств, приводящих к увеличению частоты рефлюксных событий и ухудшению клиренса пищевода [1]. ГЭРБ развивается тогда, когда поражаются антирефлюксные механизмы в области желудочно-пищеводного соединения. Патологические изменения включают в себя дефекты антирефлюксного барьера, удлинение пищеводного клиренса кислоты, снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, замедление скорости опорожнения желудка.

Патофизиология ГЭРБ является мультифакторной и достаточно сложной. В то время как нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС) приводит к повышенному воздействию кислоты на пищевод, сама этиология нарушения тонуса НПС остается не всегда ясной. Поэтому постараться модифицировать образ жизни и питания — первоочередная задача врача и пациента с целью максимально исключить возможные факторы, способствующие рефлюксу. Анализ современных рекомендаций по диете и изменению стиля жизни показывает, что все сводится к следующим моментам:

1. Поднятие изголовья кровати, что может быть достигнуто путем подкладывания 15–20-сантиметровых блоков под ножки кровати. Данная рекомендация осо-

© Шипулин В.П., 2015

© «Гастроэнтерология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

бенно важна при ночной изжоге или ларингеальных симптомах, но не повредит и в других ситуациях.

2. Диетические модификации могут быть полезны, но запрет на многие вкусные и привычные для пациента продукты сопровождается, как правило, плохим комплайенсом. Более практично предложить пациенту избегать ключевой группы рефлюксиндуцирующих продуктов (жирная пища, шоколад, пряности, избыточное употребление алкоголя), которые снижают давление в области НПС, а затем предложить пациенту селективно избегать тех продуктов, которые вызывают у него изжогу. Такой подход показал себя наиболее эффективным [11]. Например, большое количество напитков (кола, красное вино, апельсиновый, яблочный, гранатовый сок) имеют очень низкий pH (2,5–3,9) и могут обострять симптоматику.

3. Стараться избегать принятия горизонтального положения после еды и приема пищи перед сном. Обе рекомендации минимизируют рефлюкс [12].

4. Избегать туго затянутых поясов и даже обтягивающей одежды, что уменьшает рефлюкс за счет ослабления нагрузки на слабый сфинктер [13].

5. Ожирение является фактором риска ГЭРБ, эрозивного эзофагита и аденокарциномы пищевода [8]. Однако улучшение симптоматики вследствие снижения массы тела происходит не всегда. Тем не менее с учетом всех возможных положительных эффектов от снижения веса данная модификация должна быть рекомендована [11, 14].

6. Стимулирование саливации с помощью жевательной резинки или леденцов также может быть полезным при легкой или умеренной изжоге. Саливация способствует нейтрализации кислого рефлюксата, увеличивая таким образом степень пищеводного клиренса кислоты [13].

7. Ограничение употребления алкоголя и отказ от курения. Курение вредно как минимум с позиции уменьшения саливации [13].

Несмотря на то что указанные подходы используются в клинической практике, их эффективность не была достаточно оценена в клинических испытаниях. Систематический обзор опубликованной литературы свидетельствует о том, что доказательства существуют только в отношении снижения веса и поднятия изголовья кровати [13].

В настоящее время наиболее распространенным и эффективным лечением пептического эзофагита или симптоматической ГЭРБ является уменьшение желудочной секреции с помощью антисекреторных препаратов. К ним, как известно, относятся H_2 -блокаторы рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [12]. Доза препарата титруется в зависимости от тяжести заболевания в каждом случае индивидуально. Целью лечения является повышение внутрижелудочного pH более 4,0 на протяжении того периода суток, когда вероятность рефлюкса наибольшая [9]. Чем выше степень патологической экспозиции кислоты в пищеводе (время, когда внутрипищеводный pH снижается ниже 4,0), тем большая степень

кислотосупрессии требуется. Следует понимать, что такой вид лечения не предотвращает рефлюкс, он уменьшает кислотность рефлюксата. Но на сегодняшний день данный подход признан наиболее эффективным как с точки зрения купирования симптомов, так и с позиции заживления дефектов слизистой оболочки пищевода. Эффективность различных ИПП и H_2 -антагонистов в лечении эзофагита установлена во множестве клинических исследований [1, 11, 14]. Так, установлено, что H_2 -антагонисты обеспечивают уровень заживления эзофагита на 10–24 % выше плацебо. Однако такое преимущество сохраняется независимо от уровня заживления эзофагитов на фоне плацебо. Тогда как для тяжелых эзофагитов этот уровень чрезвычайно низок. Таким образом, H_2 -блокаторы неэффективны при тяжелых эзофагитах, равно как повышение дозы этих препаратов или продление курса лечения не обеспечивают улучшения состояния пациентов, у которых сохраняется изжога после 6 недель лечения стандартными дозами H_2 -блокаторов [10]. ИПП более эффективны, чем H_2 -блокаторы, с терапевтической выгодой 57–74 % по сравнению с плацебо. Кроме того, ИПП быстрее купируют изжогу и обеспечивают более быстрое заживление слизистой пищевода, чем H_2 -блокаторы, об этом также свидетельствует метаанализ [3]. Более того, ИПП показывают дозозависимый эффект излечения эзофагита тяжелой степени.

Если непосредственной причиной рефлюкса является дисфункция НПС, то воздействие на его тонус с помощью прокинетиков, казалось бы, и должно стать основной мишенью для лечения. Но так ли это? Установлено, что метоклопрамид неэффективен в качестве монотерапии или дополнительной терапии у пациентов с пищеводными синдромами ГЭРБ или с подозрением на экстрапищеводные синдромы. На сегодняшний день уровень доказательности эффективности прокинетиков при ГЭРБ — D, то есть доказана их неэффективность [12, 14]. Еще в 2002 году они были названы «препаратами, не оправдавшими надежд» [2]. Точно так же правомочным является высказывание I. Modlin в 1996 году о том, что «... H_2 -блокаторы — это воспоминание о прошлом, а ИПП — понимание настоящего...».

В настоящее время исследуется большое число новых препаратов, способных усовершенствовать лечение кислотозависимых заболеваний. Некоторые из них (калийконкурентные блокаторы кислоты и антагонисты рецепторов гастринина) уже проходят клинические испытания, в то время как некоторые другие (такие как антигастриновая вакцина, лиганды H_3 -рецепторов и антагонисты рецепторов к гастрин-рилизинг пептиду) все еще в доклинической фазе и требуют множества исследований. Особо привлекательным представлялся быстрый эффект калийконкурентных блокаторов — полная блокада секреции с первой дозы. Однако вторая фаза испытаний одного из представителей этого класса — линапразана (AZD0865) не показала преимуществ перед ИПП. Кроме того, быстрое развитие толе-

рантности к этим препаратам, скорее всего, поставит их в ряд вспомогательных средств для совместного использования с ИПП с целью предотвращения гипергастринемии [4, 6, 16].

Таким образом, в нашей практике самыми лучшими кислотоснижающими препаратами пока что остаются ИПП [16]. Среди присутствующих на фармацевтическом рынке представителей этой группы практическому врачу приходится выбирать препарат, который будет назначен пациенту с конкретной целью — подавить секрецию кислоты. Поэтому достаточно давно был поставлен вопрос, который актуален для практикующих врачей и по сей день: какому препарату из группы ИПП следует отдать предпочтение? Или они одинаковы? Было проведено достаточно много клинических исследований, сравнивающих эффективность различных ИПП, и в основном данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований показали, что все имеющиеся ИПП при кислотозависимых заболеваниях в сопоставимых дозах одинаково эффективно приводят к купированию симптомов и заживлению дефекта слизистой пищевода [14, 15, 17].

Ссылаясь на опыт США, следует отметить, что рекомендации Национального института исследования клинических преимуществ не отмечают различий между ИПП, кроме цены и преимущественных показаний. В этом контексте выбор практическим врачом того или иного ИПП должен основываться на клинической важности в целом небольших различий между ними [7]. Точно так же ни один из консенсусов, ни одна из практических рекомендаций по диагностике и лечению ГЭРБ не отдает предпочтения какому-то конкретному препарату из группы ИПП, в том числе и последние рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации 2013 года [14].

Принимая во внимание равную позицию ИПП в современных практических рекомендациях, при выборе кислотоснижающей терапии у конкретного пациента важно учитывать также индивидуальные особенности метаболизма (ферментная система цитохрома P450), коморбидность и, соответственно, сопутствующую терапию, риски межлекарственных взаимодействий.

Соответственно, идеальным кислотоснижающим средством для пациентов с ГЭРБ, получающих поли-терапию, видится препарат, максимально нейтральный в плане рисков лекарственного взаимодействия. Среди ИПП пантопризол стал одним из наиболее популярных препаратов в практике гастроэнтерологов, в том числе в связи с особенностями избирательной активации в кислой среде и наиболее сильной связью с цистеинами протонной помпы париетальных клеток, благодаря чему он был назван наиболее гастроспецифичным ИПП.

Среди всех ИПП наиболее полно изучены профили взаимодействия омепразола и пантопризола. Во многих исследованиях доказано, что омепразол имеет значительный потенциал взаимодействия с препаратами,

метаболизирующимися с участием CYP2C19 (высокий аффинитет) и CYP3A4 (средний аффинитет).

В противовес омепразолу пантопризол имеет значительно более низкий потенциал взаимодействия с указанными ферментными системами. Профили взаимодействия других относительно новых молекул ИПП (лансопризол и рабепразол, эзомепразол, декслансопризол) изучены гораздо меньше.

С учетом низкого потенциала лекарственных взаимодействий пантопризол может считаться средством выбора для кислотоснижающей терапии, особенно у пожилых пациентов, обычно принимающих достаточно большое количество препаратов, а также у больных, использующих препараты с узким терапевтическим окном [19]. В связи с этим, с точки зрения эффективности и безопасности, а также учитывая фармакоэкономический аспект (соотношение «цена/качество»), для лечения ГЭРБ мы считаем рекомендованным и перспективным применение препарата Зованта (пантопризол), выпускаемого в дозах 40 и 20 мг.

Одним из наиболее важных, на наш взгляд, практических аспектов является то, что течение ГЭРБ обычно сопровождается развитием рецидивов сразу после прекращения медикаментозной терапии, при этом почти у 80 % пациентов при рецидиве через 6–12 мес. отмечается эзофагит [5]. Поэтому большинству пациентов с данным заболеванием необходимо проведение длительной лекарственной терапии. Результаты систематического обзора исследований с изучением эффективности медикаментозной терапии в предотвращении развития рецидивов эзофагита свидетельствуют о хороших результатах терапии ИПП [5]. Однако в клинической практике назначение ИПП на постоянный прием, да еще в стандартной дозе, не всегда воспринимается как врачами, так и пациентами, поэтому более распространенным вариантом поддерживающего лечения является прием ИПП «по требованию».

Необходимость поддерживающей терапии у пациентов с ГЭРБ зависит от проявлений болезни, и наиболее достоверными являются данные, касающиеся эрозивного эзофагита. Пациенты, не получающие продолжительной кислотоснижающей терапии, имеют высокий риск рецидива эрозивной ГЭРБ. Несколько рандомизированных исследований показали, что частота рецидивов эрозивного эзофагита у пациентов с ГЭРБ значительно понизилась при использовании терапии ИПП [5, 12, 14]. Такими же достоверными были сравнительные рандомизированные исследования блокаторов H₂-рецепторов гистамина и либо лечебных, либо поддерживающих доз ИПП (обычно половина дозы). У пациентов, применяющих блокаторы H₂-рецепторов гистамина, риск возникновения рецидива в два раза выше [10, 14, 16]. Поэтому в отношении препаратов ответ однозначен — это ИПП. Роль ежедневной поддерживающей терапии при неэрозивной болезни менее ясна. Пациенты с эзофагеальными синдромами ГЭРБ без эзофагита, которые первоначально

но отвечали на терапию ИПП, имеют меньшую вероятность возвращения симптомов при использовании ИПП, чем при терапии блокаторами H_2 -рецепторов гистамина или плацебо [12]. Вопрос о том, необходимо ли проводить продолжительную терапию ИПП или терапию «по требованию», также изучался, и пациенты с неисследованной ГЭРБ (без эндоскопии) или с эзофагеальным синдромом ГЭРБ без эзофагита чувствовали себя хорошо при режиме «по требованию». На основании вышесказанного сделан вывод, что терапия «по требованию» — подходящая стратегия у пациентов с эзофагеальным синдромом ГЭРБ без эзофагита в случае, если контроль симптомов объективный. И наоборот, среди пациентов с эрозивным эзофагитом в анамнезе, которые проходят основной курс (8–12 недель) ИПП, а потом получают непрерывную поддерживающую терапию либо терапию «по требованию», риск рецидива эрозивной болезни остается высоким у тех, кто находится на терапии «по требованию». Связано это во многом с тем, что пациенты все-таки склонны какое-то время потерпеть и попытаться обойтись без препарата, прежде чем его принять, а этого времени может быть достаточно для повреждения слизистой пищевода. В связи с этим в настоящее время рекомендовать для таких пациентов терапию «по требованию», с одной стороны, является неправильным, ибо врач в таком случае заведомо подвергает пациента риску рецидива. С другой стороны, вышеописанные доказательства позволяют сказать, что продолжительная терапия ИПП рекомендована, чтобы поддерживать вылеченную слизистую, и что непродолжительная терапия, вероятно, может привести к возвращению изжоги. Однако нет достоверных данных, чтобы предположить, что продолжительная антисекреторная терапия изменяет природное течение рефлюксной болезни. Также нет данных относительно опасности перемежающихся эрозий или остаточных симптомов. Следовательно, главным определяемым риском, связанным со снижением дозы или с отменой терапии ИПП, является повышение степени выраженности симптомов. Из этого следует, что решение касательно необходимости (и дозирования) поддерживающей терапии в большей мере принимается, исходя из влияния остаточных симптомов на качество жизни пациента, чем из критериев контроля болезни. Практически это означает, что большинство пациентов, начиная лечение ИПП, будут получать эту терапию перманентно.

Кроме рецидива симптомов и/или эрозивной болезни, риск, связанный с отменой терапии, включая возможное развитие пищевода Барретта, оказывается минимальным. Таким образом, для поддерживающего лечения пациентов с эзофагитом рекомендовано долгосрочное использование ИПП. Долгосрочная терапия должна быть проведена в самой низкой эффективной дозе, которая обеспечивает контроль симптомов (уровень доказательности А) [11, 14]. Это означает, что применение для поддерживающей терапии препаратов пантопразола, в частности препарата Зованта (40 мг), является оправданной и высо-

коэффициентной опцией. В случае неэрозивной или неисследованной ГЭРБ приемлема терапия «по требованию» в индивидуально подобранном режиме, который избавляет пациента от изжоги независимо от причин, которые ее вызвали.

Таким образом, в настоящее время наиболее рациональным и патогенетически оправданным видом лечения ГЭРБ является применение ИПП, поскольку соляная кислота желудочного сока — это основной фактор, приводящий к возникновению как симптомов, так и осложненной желудочно-пищеводного рефлюкса. Кислотность — это наиболее удачная терапевтическая мишень при ГЭРБ, а ее подавление с помощью ИПП является на сегодняшний день наиболее эффективной и достаточной стратегией лечения. Перспективным с этой точки зрения является использование пантопразола (Зованта) для лечения рефлюкс-эзофагита, а также для поддерживающего долгосрочного лечения и профилактики рецидива.

Список литературы

1. Bell N.J., Hunt R.H. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut*. — 1992. — 33. — 118.
2. Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — № 14 (1). — P. 5-7.
3. Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M., Hunt R.H. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis // *Gastroenterology*. — 1997. — 112. — 1798.
4. Dent J., Kahrilas P.J., Hatlebakk J., Vakil N., Denison H., Franze'n S., Lundborg P. A randomized, comparative trial of a potassium competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — 103. — 20-26.
5. Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — 4. — CD003245.
6. Gedda K., Briving C., Svensson K., Maxvall I., Andersson K. Mechanism of action of AZD0865, a K^+ -competitive inhibitor of gastric H^+ , K^+ -ATPase // *Biochem. Pharmacol.* — 2007. — 73. — 198-205.
7. Guidance of the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia: NICE, UK // *Technology Appraisal Guidance*. — 2000. — № 7.
8. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — 143. — 199.
9. Hunt R.H. Importance of pH control in the management of GERD // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — 159. — 649.
10. Kahrilas P.J., Fennerty M.B., Joelsson B. High-versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: A prospective, controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — 94. — 92.
11. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Gastroenterology*. — 2008. — 135. — 1383.

12. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. — 2008. — 135. — 1392.

13. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — 166. — 965.

14. Katz P. et al. ACG Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — 108. — 308-328.

15. Marian S. McDonagh, Pharm D. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors Final Report // *Oregon Evidence-based Practice Center, July 2006.* — P. 96.

16. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? // *Recent Advances in Gastrointestinal Pharmacology and therapeutics.* — 2006. — P. 11-59.

17. Thomson ABR. Are the orally administered PPI equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2000. — 2. — 482-493.

18. Vakil N. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — № 10. — P. 1900-1920.

19. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update // *Drug. Saf.* — 2014. — 37. — 201-211.

Отримано 18.02.15 ■

Шипулін В.П.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Кафедра внутрішньої медицини № 2

ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Резюме. Стаття присвячена проблемі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. У даний час досліджується велика кількість нових препаратів, здатних удосконалити лікування кислото залежних захворювань, проте найкращими кислотознижувачими засобами поки що залишаються інгібітори протонної помпи. У зв'язку з цим для практикуючих лікарів питання, якому препарату з групи інгібіторів протонної помпи слід віддати перевагу, було й залишається актуаль-

ним. З урахуванням низького потенціалу лікарських взаємодій пантопразол може вважатися засобом вибору для кислотознижувачої терапії, особливо в літніх пацієнтів, які зазвичай приймають досить велику кількість препаратів; а також у хворих, які використовують препарати з вузьким терапевтичним вікном.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, лікування, інгібітори протонної помпи, пантопразол.

Shipullin V.P.

National Medical University named after A.A. Bohomolets, Department of Internal Medicine № 2, Kyiv, Ukraine

PRACTICAL ASPECTS OF PATHOGENETIC THERAPY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Summary. The article deals with gastroesophageal reflux disease (GERD). Currently, there is being investigated a large number of new drugs, which can improve the treatment of acid-related diseases, but the best acid-reducing drugs yet are proton pump inhibitors (PPIs). In connection with this, the issue what drugs from the IPPs group should be preferred was and remains relevant for practitioners.

Given the low potential of drug interactions, pantoprazole may be considered the drug of choice for acid-reducing therapy, especially in elderly patients, usually taking quite a lot of drugs; as well as in patients using drugs with a narrow therapeutic window.

Key words: gastroesophageal reflux disease, treatment, proton pump inhibitors, pantoprazole.