

**In What Patients Should I Use Fixed LABA/LAMA Combination in COPD?**

엄수정

동아대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과

Long-acting  $\beta$ -agonist/long acting muscarinic antagonist (LABA/LAMA) combinations are associated with a greater improvement in lung function, St. George's Respiratory Questionnaire score, transitional dyspnea index and lesser exacerbations than monotherapies. In addition, there are no statistically significant differences between LABA/LAMA combinations and monotherapies in terms of safety outcomes. LABA/LAMA combinations are more effective than inhaled corticosteroid/LABA in preventing exacerbations in COPD patients with severe air flow limitation and previous history of exacerbations. Therefore, LABA/LAMA combinations should be considered first for patients with severe symptom, deteriorated quality of life and frequent exacerbations.

Key Words: Pulmonary disease, Chronic obstructive, Long-acting  $\beta_2$ -agonists, Long-acting muscarinic antagonist, Fixed dose combination

Corresponding author: Soo-Jung Um, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

Tel: +82-51-240-2769, Fax: +82-51-240-5852, E-mail: sjum@dau.ac.kr

**1. 서론**

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 환자의 약물치료 목표는 증상을 완화시키고 악화를 줄이는 것이다<sup>1</sup>. 흡입용 기관지 확장제는 치료 목표 달성을 위한 가장 중요한 약물치료제이다. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 지침에서는 흡입용 지속성 베타항진제(Long-Acting  $\beta_2$ -Agonist, LABA)와 흡입용 지속성 무스카린대항제(Long-Acting Muscarinic Antagonist, LAMA)가 중증도 이상의 COPD 환자 초기 치료와 그 후 지속적 치료에 포함되어야 한다고 권고하고 있다<sup>1</sup>. 한 종류의 기관지 확장제 치료로 증상이 호전되지 않으면 LABA와 LAMA 병용 요법이 필요하며, 단독 요법보다 이득이 있다고 알려져 있다<sup>2</sup>. 현재 하나의 흡입기에 LABA, LAMA를 고정된 용량으로 병합한 치료제가 사용 중이다. 네 가지 고정용량 LABA/LAMA 병합 제제(LABA/LAMA Fixed Dose Combination, LABA/LAMA FDC)가 시판 중으로 처방할 수 있으며, 한 가지는 곧 출시 예정이다. 본 고찰에서는 출판된 임상 자료를 바탕으로 LABA/LAMA FDCs의 유용성을 살펴보고 어떤 환자에 적용할 수 있을지 살펴보고자 한다.

**2. LABA/LAMA FDC의 등장 배경**

한 종류의 기관지 확장제 치료로 COPD 환자의 증상이 잘 조절되지 않는 경우가 많다. 일차 의료기관에서 치료 중인 COPD 환자들을 대상으로 24시간 동안의 증상 변화를 관찰한 연구에 의하면 절반 이상의 환자가 이미 한가지

이상의 약물치료 중이었음에도 증상이 잘 조절되지 않았다<sup>3</sup>. 중등증 이상의 증상이 있는 COPD 환자에서 한 종류의 기관지 확장제보다는 작용기전이 다른 여러 기관지 확장제를 동시에 투여하면, 더욱 효과적으로 주관적 증상과 객관적 지표가 향상될 수 있음은 이미 알려져 있다<sup>4</sup>. 따라서 LABA/LAMA FDC의 등장은 매우 자연스러우며 현재 네 종류(Umeclidinium bromide/Vilanterol trifenate, Anoro<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup> GlaxoSmithKline plc, London, UK; Glycopyrronium bromide/Indacaterol maleate, Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>, Novartis International AG, Basel, Switzerland; Acclidinium bromide/Formoterol fumarate dihydrate, Brimica<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>, Almirall, S.A., Barcelona, Spain; Tiotropium bromide/Olodaterol, Stiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>, Boehringer-Ingelheim, Ingelheim, Germany)의 LABA/LAMA FDC가 국내 시판 중이다(Table 1). 이와 같은 병합 제제들은 새로운 분말흡입기인 Breezhaler<sup>®</sup>, Ellipta<sup>®</sup>, Genuair<sup>®</sup>, Respimat<sup>®</sup>에서 LABA와 LAMA가 혼합되어 분무된다. 더 나아가 한 가지 성분에 의해 LABA와 LAMA의 역할을 하는 새로운 범주의 약제도 개발 중이다.

### 1) 병합요법의 생리학적 기전

베타 항진제와 무스카린 길항제는 다른 기전으로 기관지를 확장시킨다. 베타 항진제는 기관지 평활근의 베타수용체와 결합하여 cAMP를 증가시키고 이는 protein kinase A를 비활성화형에서 활성화 형으로 변환시켜 평활근 이완을 통한 직접적인 기관지 확장 효과를 나타낸다. 한편 무스카린 길항제는 신경전달물질인 아세틸콜린이 무스카린 수용체와 결합하는 것을 방해하는 간접적인 방법으로 기관지 확장 효과를 가져온다. 기관지 수축은 M1, M3-수용체에 의해 매개되고 M2-수용체의 활성화는 아세틸콜린 분비를 감소시킨다. 아세틸콜린은 M3-수용체와 결합하여 protein kinase C와 세포 내 칼슘을 증가시켜 기관지를 수축시킨다.

베타수용체는 주로 소 기도에 존재하며<sup>5</sup> M3-수용체는 하부 기관지를 비롯하여 주로 기도 중심부에 존재한다고 알려져 있다<sup>6</sup>. 따라서 베타 항진제와 무스카린 길항제 병용 요법은 기도 전반에 걸쳐 기관지 확장효과를 극대화할 수 있다<sup>7</sup>. 또한 기도 평활근에서 아드레날린 경로와 콜린성 경로 사이의 보완적인 상호 작용이 실험실 연구에 의해 제시되기도 하였다. 무스카린 길항제에  $\beta_2$ -항진제를 첨가하면 교차 결합  $\beta_2$ -아드레날린수용체에 의한 콜린성 신경 전달 물질의 조절이 발생하여 아세틸콜린 방출이 더욱 감소되며 이는 무스카린 길항제에 의한 기관지 평활근 이완을 증폭시켰다<sup>8</sup>. 아세틸콜린은 기관지 평활근의 post junctional M2-수용체를 통해 adenylyl cyclase를 조절하여 cAMP를 감소시키고 기도 평활근 수축을 야기할 수 있다. M2-수용체에 무스카린 길항제가 결합하면 이 경로를 차단하고  $\beta_2$ -아드레날린수용체에 결합하는  $\beta_2$ -항진제를 통한 cAMP 증가를 허용하게 된다<sup>9</sup>.

### 2) 병합요법의 임상적 근거

티오토로피움과 포모테롤, 살메테롤, 인다카테롤 등의 병용 요법 연구에서 티오토로피움 단독 요법보다 지속성

**Table 1.** Currently available fixed dose LABA/LAMA combination inhalers

Drug	Approved dose	Trade name/device	
Umeclidinium bromide (UME) /Vilanterol trifenate (VIL)	62.5/25 $\mu$ g QD	Anoro <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup>	DPI
Glycopyrronium bromide (GLY) /Indacaterol maleate (IND)	50/110 $\mu$ g QD 15.6/27.5 $\mu$ g BID	Ultibro <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> Xoterna <sup>®</sup> /Breezhaler <sup>®</sup>	DPI
Acclidinium bromide (ACL) /Formoterol fumarate (EFO)	400/12 $\mu$ g BID	Brimica <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> Duaklir <sup>®</sup> /Genuair <sup>®</sup>	DPI
Tiotropium bromide (TIO) /Olodaterol (OLO)	2.5/2.5 $\mu$ g 2puff QD	Stiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> Vahelva <sup>®</sup> /Respimat <sup>®</sup>	SMI

The order of description is according to approved date.

\*Trade name in South Korea.

LABA: long-acting  $\beta_2$ -Agonist, LAMA: long-acting muscarinic antagonist, DPI: dry powder inhaler, SMI: soft mist inhaler.

베타항진제를 동시 투여했을 때 폐 기능 향상, 호흡곤란 완화, 완화제 사용 횟수 감소 등의 효과가 있었다<sup>4,7,10-12</sup>. 이와 같은 연구들은 LABA/LAMA FDC의 사용 근거가 되었다.

### 3. LABA/LAMA FDC 효과

#### 1) 폐 기능

15개 무작위대조시험을 메타 분석한 결과를 보면 병용 요법은 각각의 단일 요법보다 항상 폐기능 향상효과가 컸다<sup>13</sup>. Acclidinium/Eformoterol 병용 요법은 각각의 단일 요법보다 통계적으로 유의한 trough FEV<sub>1</sub> 향상효과가 있었다(+33.39 mL, 95% CI 13.40~53.38, p<0.001). Glycopyrronium/Indacaterol (+89.44 mL, 95% CI, 76.04~102.85, p<0.001), Tiotropium/Olodaterol (+54.75 mL, 95% CI, 45.70~63.80, p<0.001), Umeclidinium/Vilanterol (+83.66 mL, 95% CI, 65.65~101.67, p<0.001) 병용 요법도 각각의 단일 요법과 비교할 때 유의하게 trough FEV<sub>1</sub>을 향상시켰다. 병용 요법에 대한 23개 무작위대조시험을 분석한 다른 메타 연구에서도 LABA/LAMA 병용 요법이 위약이나 각각의 단일제 보다 폐 기능 향상효과가 월등하다고 하였다<sup>14</sup>. 네 가지 약제 간의 차이는 뚜렷하지 않으므로 환자의 선호도나 부작용을 고려해서 선택하면 될 것이다.

#### 2) 호흡곤란(Transitional Dyspnea Index, TDI) 및 삶의 질 지표(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)

모든 LABA/LAMA 병용 요법은 각각 단일 요법과 비교할 때 약하지만 통계적으로 의미 있는 TDI 상승 효과가 있었다. 반응군과 비 반응군의 교차비는 Acclidinium/Eformoterol, Glycopyrronium/Indacaterol, Umeclidinium/Vilanterol에서 각각 단독 치료와 비교하면 1.3을 초과하였다<sup>13</sup>. SGRQ 향상도 모든 병합 제제가 각각의 단일제보다 효과적이었다. 단독 치료에 비해 반응군의 교차비가 1.2에서 1.3 정도로 통계학적으로 유의하였으나(p<0.01), Acclidinium/Eformoterol의 경우는 통계적 유의성에 도달하지 못하였다(p>0.05)<sup>13</sup>.

#### 3) 악화 감소

COPD 환자에서 악화의 정의는 호흡기 증상의 변화 정도가 일상적인 변화보다 증가하여 치료의 변화에 이르는 경우로 정의된다. 경증은 속효성 기관지확장제 흡입 횟수 증가로 호전되는 경우, 중등증은 항생제나 전신성 스테로이드를 투여 받아야 하는 경우, 중증은 병원에 입원해야 하는 경우로 분류한다<sup>1</sup>. 악화 감소는 COPD의 가장 중요한 치료 목표이며 많은 임상연구들이 약제들의 악화 감소 효과를 연구하여 보고하였다. Glycopyrronium/Indacaterol과 Salmeterol/Fluticasone을 비교한 52주 무작위대조시험 결과가 2016년도에 발표되었다. FEV<sub>1</sub>은 예측치의 25% 이상, 60% 미만으로 비교적 중증의 기류제한이 있으면서 과거 악화가 1회 이상, mMRC 2점 이상인 중증 환자가 대부분인 연구였다. Glycopyrronium/Indacaterol는 Salmeterol/Fluticasone와 비교할 때 모든 악화 감소 효과가 우월하였으며(3.59 vs. 4.03, rate ratio 0.89, 95% CI 0.83 to 0.96, p=0.003), 중등증 혹은 중증 악화만 따로 분석하여도 우월한 감소 효과를 보였다(0.98 vs. 1.19, rate ratio 0.83, 95% CI 0.75 to 0.91, p<0.001)<sup>15</sup>. Glycopyrronium/Indacaterol과 Tiotropium 비교 연구에서는 Glycopyrronium/Indacaterol이 Tiotropium보다 모든 악화를 14% 감소시키는 효과가 있었으나 이 효과는 주로 경증 악화에서 우월하게 나타났고 중등도 이상의 악화 감소에는 우월성을 입증하지 못하였다<sup>16</sup>. 최근에 시행된 16개 무작위대조시험 결과를 분석한 네트워크 메타 분석에 의하면, LABA/LAMA FDC가 중등증 및 중증 악화예방 효과가 위약(HR 0.66; 95% CI 0.57~0.77)과 LABA (HR 0.82; 95% CI 0.73~0.93)보다 우수하였으나 LAMA (HR 0.92; 95% CI 0.84~1.00)보다는 우수하지 않 수 없다고 보고하였다<sup>14</sup>. 따라서 LABA/LAMA의 악화 예방 효과는 대부분 약제(위약, LABA, LAMA, ICS/LABA)보다 우월하지만 중등증 이상의 악화 예방효과가 Tiotropium보다 우월한지에 대해서는 연구가 더 필요하다.

4) 심혈관 부작용

기관지확장제 병용 요법이 단독 요법보다 효과적인 것은 이미 발표된 결과를 보면 알 수 있다. 병합 요법을 선택할 때 단독 요법과 비교한 부작용, 특히 심혈관계 부작용의 정도가 치료 결정의 중요한 요소일 것이다. 현재까지 병용 요법은 단독 요법에 비해 유의한 심혈관계 부작용 증가는 없는 것으로 보고되고 있다<sup>17-21</sup>.

4. LABA/LAMA FDC의 적용

COPD 환자 치료의 중심이 되는 것은 기관지확장제이므로 모든 환자에게 기관지확장제 치료는 중요하다. 현재까지 임상 결과들에 의하며 LABA/LAMA FDC가 단독 요법보다 폐기능 향상, 증상 호전의 측면에서 높은 효과를 보였으므로 처방을 주저할 이유는 없다. 심혈관계 부작용 또한 단독 치료와 비교하면 차이가 없거나 오히려 부작용이 줄어드는 경우도 있어서 약제 선택의 장애가 되지 않는다. 현재의 국내 외 지침은 폐기능 즉 FEV<sub>1</sub>과 CAT 점수, 호흡곤란 정도로 표현되는 환자 증상의 정도, 악화 병력에 따라서 치료전략을 수립하기를 권고하고 있다. 2014년도에 개정된 대한 결핵 및 호흡기 학회 지침서에는 증상이 심하고 FEV<sub>1</sub>이 60% 이상인 “나” 그룹에서는 기관지확장제 단독 요법을 우선적으로 선택하고, 증상이 조절되지 않거나 악화가 발생하는 경우 LABA/LAMA FDC로 단계 올림 치료를 하도록 권고하고 있다. 한편 FEV<sub>1</sub>이 60% 미만, 과거에 자주 악화되었거나 악화로 입원한 병력이 있는 “디” 군 환자에서는 처음부터 복합제 처방 혹은 단일제 처방 후 단계 올림 치료 중에 선택하도록 권고하고 있다. 최근 개정된 GOLD 지침에서는 잦은 악화 혹은 악화로 입원한 적이 있는 그룹 D 환자에서는 특별한 이유가 없으면 LABA/LAMA FDC를 우선적으로 고려하도록 대폭 수정된 권고안을 발표하였다. 또한 악화의 위험성이 낮은 그룹 B 환자에서도 증상이 심한 경우 처음부터 복합제를 사용하도록 권고하고 있다. 요약하면 증상이 심하면서 잦은 악화를 경험한 환자나 심한 호흡곤란을 호소하는 환자에게는 초기 치료로, 이외의 경우는 단계 올림 치료로 LABA/LAMA FDC를 권고하고 있다(Figure 1).

5. ICS (Inhaled Corticosteroid)/LABA와 LABA/LAMA

ICS/LABA는 COPD 치료의 주된 역할을 해왔으나 개정된 지침에서는 더 이상 초기 치료로 권고하지 않고 있다. ICS를 LABA와 병용하면 LABA 단독보다 COPD 환자의 악화를 줄인다<sup>22</sup>. 하지만 LABA/LAMA FDC인 Glycopyrronium/Indacaterol과 ICS/LABA인 Fluticasone/Salmeterol을 52주간 투여하여 비교한 연구에서 Glycopyrronium/Indacaterol이 Fluticasone/Salmeterol보다 유의하게 악화를 감소시켰다<sup>15</sup>. 2017년 이전의 GOLD 지침에서는 그룹 C, D 즉 악화 위험성이 높은 환자에게만 ICS/LABA가 초기 치료로 허용되었으나 실제로는 ICS 처방이 광범위하게 이루어지고 있었고 이에 따른 폐렴과 골다공증 등 부작용의 우려가 있었다. 이런 상황에서 개정된 GOLD지침에서는 ICS/LABA가

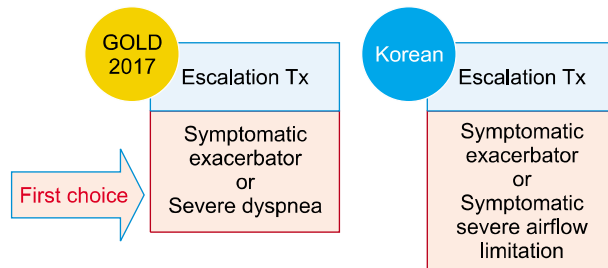


Figure 1. Summary of GOLD and Korean COPD guidelines for long acting beta agonist and muscarinic antagonist combination treatment. Symptomatic means CAT ≥10 or MRC ≥2. Exacerbator means at least 2 exacerbations in the previous year or hospitalized experience. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Tx: treatment.

초기 치료에서 배제됨으로써 일선 진료의 들에게 COPD 치료가 기관지 천식과는 다르다는 인식을 심어주고 ICS 남용을 막고자 하는 의도가 있다고 생각된다. ICS/LABA는 중복 증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome, ACOS) 환자들에게는 여전히 유효하며 혈액 내 호산구 수치가 ICS 처방의 생화학적 지표로서 유용하게 사용될 수 있다. 하지만 이러한 고려도 반드시 악화의 위험도가 높은 환자 즉 잦은 악화나 악화로 입원한 병력이 있는 환자에서만 고려할 수 있다는 것이 중요하다. 아직까지는 ICS 반응군을 예측하는 효과적인 지표는 없으므로 치료제 선택의 어려움이 있을 수 있다. 향후 지속적인 연구가 필요한 분야라고 생각한다.

## 6. 결론

LABA/LAMA는 COPD 환자의 폐기능을 향상시키고 증상을 호전시키며 악화를 예방한다. 이러한 효과는 각각의 단일제와 비교해도 통계적으로 유의하게 나타났다. 개정된 진료 지침에서는 증상이 심하거나 악화의 위험성이 높은 환자에게 기관지확장제 단일 요법보다는 LABA/LAMA 치료를 우선적으로 고려하도록 하고 있고, ICS/LABA는 악화의 위험이 높은 환자 중 일부 환자에서 사용하는 것으로 역할이 축소되었다. 향후 ICS/LABA가 효과적인 환자군을 규명할 연구가 필요할 것이다.

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, Management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2016.
2. Malerba M, Morjaria JB, Radaeli A. Differential pharmacology and clinical utility of emerging combination treatments in the management of COPD--role of umeclidinium/vilanterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:687-95.
3. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014;15:122.
4. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
5. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:541-7.
6. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1559-68.
7. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-67.
8. Brichetto L, Song P, Crimi E, Rehder K, Brusasco V. Modulation of cholinergic responsiveness through the [beta]-adrenoceptor signal transmission pathway in bovine trachealis. *J Appl Physiol* (1985) 2003;95:735-41.
9. Spina D. Pharmacology of novel treatments for COPD: are fixed dose combination LABA/LAMA synergistic? *Eur Clin Respir J* 2015;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.26634.
10. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
11. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
12. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010;104:995-1004.
13. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation With LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181-96.
14. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations

- in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:15-25.
15. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
  16. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
  17. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
  18. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1068-79.
  19. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
  20. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014;145:981-91.
  21. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014;14:178.
  22. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.