

# 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗成人重度支气管哮喘的临床观察

韩忠\*, 李华, 王齐, 陈家亮(海南医学院第一附属医院呼吸内科, 海口 570102)

中图分类号 R562.2<sup>5</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3233-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.18

**摘要** 目的:观察噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗成人重度支气管哮喘的临床疗效及安全性。方法:选取我院2013年3月—2016年3月收治的重度支气管哮喘成年患者共110例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各55例。对照组患者给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂,每次2吸,bid;观察组患者在对照组基础上加用噻托溴铵粉吸入剂18 μg,qd。两组患者均治疗6个月。比较两组患者的临床疗效,治疗前后的哮喘控制测试表(ACT)评分、呼吸功能指标和哮喘急性发作次数,以及不良反应发生情况。结果:观察组患者的显效率和总有效率分别为54.55%、96.36%,均显著高于对照组的32.73%、78.18%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者的ACT评分、各呼吸功能指标和哮喘急性发作次数比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的ACT评分显著高于治疗前,1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>占用力肺活量的比值和最大呼气流量均显著大于治疗前,最大呼气流量变异率显著低于治疗前,且观察组各指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后1、3、6个月时,两组患者的哮喘急性发作次数均显著少于治疗前,且观察组发作次数均显著少于同期对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者的不良反应发生率为20.00%,与对照组的14.55%比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗成人重度支气管哮喘可有效降低病情严重程度,改善患者呼吸功能,减少哮喘急性发作次数,临床疗效好且安全性较高。

**关键词** 噻托溴铵;布地奈德福莫特罗;重度支气管哮喘;胆碱能受体拮抗剂

## Clinical Observation of Tiotropium Bromide Combined with Budesonide Formoterol in the Treatment of Severe Bronchial Asthma in Adults

HAN Zhong, LI Hua, WANG Qi, CHEN Jialiang (Dept. of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

- [3] 徐嘉,黄孝华,张贵阳,等.丙酸氟替卡松联合盐酸氮卓斯汀治疗110例成人中-重度变应性鼻炎的疗效分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2014,28(5):405-407.
- [4] 石瑛.试析盐酸氮卓斯汀喷雾剂联合丙酸氟替卡松喷雾剂治疗变应性鼻炎的效果[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(99):130-131.
- [5] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.变应性鼻炎诊断和治疗指南:2015年,天津[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,50(12):17-18.
- [6] Kurono Y. Clinical points in using antihistamine for the patients with allergic rhinitis based on PG-MARJ 2016[J]. *Alerugi*, 2016, 65(8):982-986.
- [7] 王咏丽,佟欣,袁建军,等.盐酸氮卓斯汀与曲安奈德治疗变应性鼻炎的临床观察[J].中国药房,2014,25(24):2256-2258.
- [8] 王斌,王骛,刘锋,等.丙酸氟替卡松喷雾剂对儿童过敏性鼻炎血清VCAM-1、IL-4、IL-12表达水平的研究[J].医学研究杂志,2013,42(1):40-43.
- [9] Prenner BM. A review of the clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu, a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, in clinical studies conducted during different allergy seasons in the US [J]. *J Asthma Allergy*, 2016, 34(9):135-143.
- [10] 程雷.变应性鼻炎的鼻用抗组胺药物治疗[J].中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2013,28(2):64-65.
- [11] 陆汉强,蒋华平,戎彩霞,等.变应性鼻炎患者在鼻激发试验后鼻通气功能的评估及意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(23):2038-2040.
- [12] Derendorf H, Meltzer EO, Hermann R, et al. Clinical development of an advanced intranasal delivery system of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate[J]. *Drugs Today: Barc*, 2014, 50(1):15-31.
- [13] Harrow B, Hofmeister J, Gevers LN, et al. Can improved treatment of allergic rhinitis improve workplace productivity? The role of intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate (dymista) [J]. *Value Health*, 2014, 17(7):598-604.
- [14] Mery HA, El-Mosallamy SS, Hassan NY, et al. Simultaneous determination of Fluticasone propionate and Azelastine hydrochloride in the presence of pharmaceutical dosage form additives[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2016, 56(160):50-57.
- [15] Wei C. The efficacy and safety of H<sub>1</sub>-antihistamine versus montelukast for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83(11):989-997.

\*副主任医师,硕士。研究方向:肺癌、呼吸道疾病。电话:0898-66528130。E-mail:hzhong2013@aliyun.com

(收稿日期:2016-12-01 修回日期:2017-03-07)  
(编辑:胡晓霖)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of tiotropium bromide combined with budesonide formoterol in the treatment of severe bronchial asthma in adults. METHODS: A total of 110 adult patients with severe bronchial asthma were selected from our hospital during Mar. 2013-Mar. 2016 were divided into control group and observation group according to random number table, with 55 cases in each group. Control group was given Budesonide formoterol powder for inhalation, 2 inhalations each time, bid; observation group was additionally given Tiotropium bromide powder for inhalation 18  $\mu\text{g}$ , qd, on the basis of control group. Both groups were treated for 6 months. Clinical efficacies as well as ACT scores, respiration function indexes and the times of acute attack of asthma before and after treatment, the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The efficiency rate and total response rate of observation group were 54.55% and 96.36%, which were significantly higher than 32.73%, 78.18% in control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in ACT scores, respiration function indexes or the times of acute attack of asthma between 2 groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, ACT scores of 2 groups were significantly higher than before treatment; FEV1, FEV1/FVC and PEF were significantly greater than before treatment, PEFR was significantly lower than before treatment; and the indexes in observation group was significantly better than control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). 1, 3, 6 months after treatment, the times of acute attack of asthma in 2 groups were significantly less than before treatment, and that in observation group was significantly less than control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The incidence of ADR in observation group was 20.00%, and there was no statistical significance compared to 14.55% of control group ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Tiotropium bromide combined with budesonide formoterol in the treatment of severe bronchial asthma in adults can effectively relieve the severity of disease, improve respiration function, reduce the times of acute attack of asthma, and have good therapeutic efficacy and safety.

**KEYWORDS** Tiotropium bromide; Budesonide formoterol; Severe bronchial asthma; Cholinergic receptor antagonist

支气管哮喘是呼吸内科常见疾病类型之一,患者可见气道平滑肌持续痉挛、腺体分泌亢进及肺通气功能进行性下降,如未及时治疗可导致病情进展为呼吸困难甚至呼吸衰竭<sup>[1]</sup>。目前,临床治疗支气管哮喘首选糖皮质激素+长效 $\beta_2$ 受体激动药雾化吸入,但该方案难以有效控制重度支气管哮喘患者的相关症状和体征,其急性发作频率仍居高不下<sup>[2]</sup>。近年来,胆碱能受体拮抗剂逐渐应用于成人支气管哮喘的临床治疗中,并取得了令人满意的效果<sup>[3]</sup>。本研究分别以布地奈德福莫特罗(糖皮质激素+长效 $\beta_2$ 受体激动药的复方制剂)单用和联合噻托溴铵(胆碱能受体拮抗剂)雾化吸入治疗成人重度支气管哮喘,探讨联合用药的临床疗效及安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《支气管哮喘防治指南》中的诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)年龄18~76岁;(3)支气管舒张试验(BDT)为阳性结果;(4)患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)入组前1个月内应用过 $\beta$ 受体激动药、糖皮质激素或胆碱能受体拮抗剂者;(2)既往有支气管及肺部手术史者;(3)肺部器质性疾病患者;(4)对本研究所用药物有禁忌证者;(5)精神系统疾病患者;(6)妊娠或哺乳期妇女。

### 1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选取我院2013年3月—2016年3月收治的重度支气管哮喘成年患者共110例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各55例。对照组患者中男性34例,女性21例;年龄27~68岁,平均年龄为(51.81 $\pm$ 6.44)岁;病程3~10

年,平均病程为(6.32 $\pm$ 1.14)年;观察组患者中男性37例,女性18例;年龄29~67岁,平均年龄为(52.10 $\pm$ 6.49)岁;病程3~11年,平均病程为(6.41 $\pm$ 1.17)年。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞典 AstraZeneca AB,注册证号:H20090773,规格:160  $\mu\text{g}$ :4.5  $\mu\text{g}$ /吸),每次2吸,bid;观察组患者在对照组基础上加用噻托溴铵粉吸入剂(德国 Boehringer Ingelheim International GmbH,注册证号:H20100194,规格:18  $\mu\text{g}$ )18  $\mu\text{g}$ , qd。两组患者治疗时间均为6个月。

### 1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)观察两组患者临床疗效。疗效判定标准<sup>[5]</sup>——显著:相关症状体征显著缓解或消失,最大呼气流量(PEF)增加 $>25\%$ ;有效:相关症状体征有所缓解,PEF增加 $15\% \sim 25\%$ ;无效:相关症状体征未改善,PEF增加 $<15\%$ 。显效率=显效例数/患者总例数 $\times 100\%$ ;总有效率=(显效例数+有效例数)/患者总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较两组患者治疗前后的哮喘控制测试表(ACT)评分。该表总分25分,分值越低提示哮喘病情越严重<sup>[6]</sup>。(3)检测两组患者治疗前后的呼吸功能指标。采用日本捷斯特 HI-801 型全自动肺功能仪检测1秒用力呼气容积(FEV1)和FEV1占用力肺活量的比值(FEV1/FVC);采用上海科卡 PEF-2 型全自动峰速仪检测 PEF 和最大呼气流量变异率(PEFR)。(4)随访记录两组患者治疗后1、3、6个月时每月哮喘急性发作次数,计算平均值。(5)观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 $\chi^2$ 检验,后者采用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的显效率和总有效率分别为54.55%、96.36%,均显著高于对照组(分别为32.73%、78.18%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	<i>n</i>	显效,例	有效,例	无效,例	显效率,%	总有效率,%
对照组	55	18	25	12	32.73	78.18
观察组	55	30	23	2	54.55*	96.36*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后ACT评分比较

治疗前,两组患者的ACT评分比较,差异无统计学

表3 两组患者治疗前后呼吸功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of respiratory function indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FEV <sub>1</sub> ,L		FEV <sub>1</sub> /FVC,%		PEF,L/s		PEFR,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	1.88±0.43	2.38±0.58*	59.34±5.60	77.26±6.95*	4.14±0.27	5.72±0.48*	34.21±7.93	12.23±2.86*
观察组	55	1.94±0.46	3.15±0.72**	60.10±5.69	90.04±7.80**	4.19±0.30	6.60±0.56**	33.85±7.85	7.47±1.63**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.4 两组患者治疗前后哮喘急性发作次数比较

治疗前,两组患者的哮喘急性发作次数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后1、3、6个月,两组患者的哮喘急性发作次数均显著少于治疗前,且观察组发作次数均显著少于同期对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者哮喘急性发作次数比较( $\bar{x} \pm s$ ,次/月)

Tab 4 Comparison of the times of acute attack of asthma between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ , time/month)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月
对照组	55	17.50±1.80	10.33±1.10*	9.56±0.88*	6.42±0.69*
观察组	55	17.41±1.76	7.89±0.75**	6.41±0.65**	2.70±0.28**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.5 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者的不良反应总发生率为20.00%,与对照组的14.55%比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups

组别	<i>n</i>	皮疹,例	潮红,例	便秘,例	口干,例	总发生率,%
对照组	55	2	1	2	3	14.55
观察组	55	3	1	3	4	20.00

意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的ACT评分显著高于治疗前,且观察组评分显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后ACT评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of ACT scores between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	55	7.33±1.80	15.76±3.21*
观察组	55	7.25±1.76	21.54±5.09**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后呼吸功能指标比较

治疗前,两组患者的FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF和PEFR比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC和PEF均显著大于治疗前,PEFR显著低于治疗前,且观察组各指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

## 3 讨论

近年来,受我国居民生活饮食习惯改变、工作节奏加快以及环境污染等因素影响,支气管哮喘的发病率逐年增高,已达6%~8%<sup>[6]</sup>。目前,有关支气管哮喘具体的发病机制尚未彻底阐明,而呼吸道感染及气道异常高反应性是被广泛认可的致病因素<sup>[7]</sup>。大量临床研究显示,糖皮质激素+长效 $\beta_2$ 受体激动药雾化吸入方案治疗成人支气管哮喘在改善哮喘症状体征、延缓病情进展及提高患者生活质量方面效果确切<sup>[8]</sup>。其中,糖皮质激素雾化吸入能够通过拮抗呼吸道炎症细胞浸润而发挥高效抗炎作用,同时亦有助于缓解气道持续痉挛状态,避免哮喘急性发作,从而达到提高患者日常生活质量的目的<sup>[9]</sup>。 $\beta_2$ 受体激动药则可紧密结合气道平滑肌 $\beta_2$ 受体,降低炎症细胞脱颗粒水平,阻断炎症介质分泌,促进纤毛摆动,从而缓解支气管痉挛状态,改善临床症状<sup>[10]</sup>。布地奈德福莫特罗是糖皮质激素+长效 $\beta_2$ 受体激动药的复方制剂,雾化吸入后可快速有效发挥平喘和抗炎的双重作用<sup>[11]</sup>。但近年来报道显示,糖皮质激素+长效 $\beta_2$ 受体激动药雾化吸入用于重度支气管哮喘成年患者难以获得令人满意的治疗效果,其症状控制率不足70%,其中10%~15%的患者可由重度症状进入持续期<sup>[12-13]</sup>,因此改进治疗方案势在必行。

近年来,全球哮喘防治倡议(GINA)指南认为对成人重度支气管哮喘,在推荐方案(糖皮质激素+长效 $\beta$ 受体激动药)的基础上增加糖皮质激素用量或加用免疫球蛋白E(IgE)拮抗剂具有一定的增效作用;但是,大剂量激素的持续应用,使毒副作用明显增加,加之IgE拮抗剂价格较昂贵,故难以在临床推广应用<sup>[14]</sup>。本研究采用的噻托溴铵是一种高选择性胆碱能受体拮抗剂,药效维持时间在24 h以上,且不良反应较以往胆碱能受体拮抗剂明显降低<sup>[15]</sup>。已有研究显示,噻托溴铵可高效结合呼吸道M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>型胆碱能受体,从而扩张支气管平滑肌,阻滞腺体及细胞黏液的合成、分泌等;同时,其还有助于降低呼吸道阻力,提高肺通气功能和顺应性;与应用 $\beta_2$ 受体激动药相比,长期应用胆碱能受体拮抗剂后,患者气道受体敏感性无明显下降<sup>[15-17]</sup>。此外,胆碱能受体拮抗剂与 $\beta$ 受体激动药联合应用可同时舒张大小支气管、延长 $\beta$ 受体激活时间,对提高症状缓解效果、改善远期预后具有重要作用<sup>[18]</sup>。

本研究结果表明,观察组患者的显效率和总有效率均显著高于对照组,ACT评分和呼吸功能指标亦显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示加用胆碱能受体拮抗剂治疗成人重度支气管哮喘有助于减轻哮喘症状、提高病情控制效果和患者呼吸功能。观察组患者治疗后1、3、6个月的哮喘急性发作次数均显著少于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示加用胆碱能受体拮抗剂治疗成人重度支气管哮喘在降低急性发作频率、改善远期疗效方面优势明显。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),则说明加用胆碱能受体拮抗剂并未导致不良反应发生风险上升。

综上所述,噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗成人重度支气管哮喘可有效降低病情严重程度,改善患者呼吸功能,减少哮喘急性发作次数,临床疗效好且安全性较高。但本研究样本量较小、观察时间较短,所得结论尚待大样本、多中心试验进一步验证。

## 参考文献

[1] 刘禹,李志伟,杨旭,等.哮喘气道中性粒细胞性炎症表型的临床意义[J/CD].中华肺部疾病杂志:电子版,2015,8(2):170-173.

[2] 徐莉,杨永青.支气管哮喘患者血浆TNF- $\alpha$ 、IL-6和NT-proBNP的临床意义[J].临床肺科杂志,2013,18(2):292-293.

[3] 刘泽英,刘双,杨京华.噻托溴铵治疗中重度成人支气管哮喘30例临床观察[J].心血管病杂志,2014,33(2):248-250.

[4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南:支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案[J].中华

结核和呼吸杂志,2008,31(3):177-185.

[5] 朱元珩,陈文彬.呼吸病学[M].北京:人民卫生出版社,2010:877-891.

[6] 朱红树.布地奈德和特布他林联合雾化吸入治疗支气管哮喘35例[J].中国药业,2012,21(3):72-73.

[7] 李晓,沈瑛,刘翱.采用心率变异性分析抗胆碱能药物治疗前后哮喘患者自主神经的变化[J/CD].中华肺部疾病杂志:电子版,2013,6(6):40-45.

[8] 马锦芳,郑劲平,曹照龙,等.沙丁胺醇吸入粉雾剂与气雾剂治疗支气管哮喘的随机对照多中心研究[J].中国新药与临床杂志,2015,34(2):115-119.

[9] 王法霞,赖克方,陈如冲,等.哮喘患者吸入表面激素减量后哮喘症状变化与诱导痰嗜酸性粒细胞比例的关系[J/CD].中华肺部疾病杂志:电子版,2014,7(5):490-493.

[10] 姜洪娟,张玄,迟翔宇,等.糖皮质激素吸入治疗对支气管哮喘患者血清蛋白质组的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(4):274-278.

[11] 蔡文姬,孙晓艳,丁会.孟鲁斯特联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗老年妇女哮喘的临床研究[J].中国妇幼保健,2014,29(3):466-468.

[12] Hojo M, Iikura M, Hirashima J, et al. A comparison of long-term anti-inflammatory effect of two ICS/LABA combination inhalers: fixed-dosed maintenance therapy with budesonide/formoterol and salmeterol, fluticasone[J]. *Al-lergol Int*, 2014, 63(1): 103-111.

[13] Voshaar T, Kostev K, Rex J, et al. A retrospective database analysis on persistence with inhaled corticosteroid therapy: comparison of two dry powder inhalers during asthma treatment in Germany[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012, 50(4): 257-264.

[14] 宋娟,姚欣,吴丹丹,等.沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵吸入对难治性哮喘的疗效观察[J].南京医科大学学报(自然科学版),2014,34(8):1108-1110.

[15] Tashkin DP, Chipps BE, Trudo F, et al. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses[J]. *J Asthma*, 2014, 51(6): 603-609.

[16] 姚添淇,吴莹莹,杨小猛,等.过敏性哮喘模型脱敏治疗前后小鼠肥大细胞的变化与其细胞因子的检测[J].中国免疫学杂志,2014,30(6):779-783.

[17] 舒雪,高蔚.噻托溴铵联合布地奈德治疗轻中度哮喘的临床疗效评价[J].临床肺科杂志,2012,17(3):561-562.

[18] 朱孔宝,马勇.噻托溴铵联合丙卡特罗治疗支气管哮喘疗效观察[J].社区医学杂志,2012,10(3):36-37.

(收稿日期:2016-10-12 修回日期:2017-03-03)

(编辑:胡晓霖)