· 综 述 ·

老年非瓣膜病心房颤动患者的抗凝治疗

马晓迎, 张 健*

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心, 北京 100050)

【摘 要】心房颤动已经成为严重威胁老年人健康的慢性疾病, 而老年房颤最常见的并发症即为脑卒中及其他血管栓塞事件, 其致残率及致死率高。但临床中老年房颤患者抗凝不足, 故老年房颤患者抗凝治疗甚为重要。

【关键词】心房颤动; 老年人; 抗凝

【中图分类号】 R541.7

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.03.055

Antithrombotic therapy for elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation

MA Xiao-Ying, ZHANG Jian*

(Center for Medical Healthcare, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) has become a chronic disease seriously threatening the health of the elderly, and its most common complications are systemic embolism and other vascular embolic events, with higher morbidity and mortality. However, anticoagulant therapy is underused in elderly adults with AF in the clinical practice, so it is of great importance to adopt antithrombotic therapy for them.

【Key words】 atrial fibrillation; elderly; anticoagulants

Corresponding author: ZHANG Jian, E-mail: zjian19@sina.com

心房颤动是临床上最常见的一种心律失常, 其患病率随年龄逐渐增加。据统计美国有 > 200 万的人群患有房颤, 而 65~85 岁的老年人群约占 70%。我国房颤流行病学研究结果显示, 中国房颤患病率为 0.77%, > 80 岁人群达 7.5%^[1]。房颤所导致的最常见的并发症即为栓塞性卒中, 其致死率、致残率高。中华医学会组织的国内 40 家医院房颤回顾性研究表明, 非瓣膜性房颤脑卒中的平均患病率为 24.15%, 而年龄 > 80 岁人群的患病率高达 32.86%^[2]。由于房颤-老年-卒中之间的密切关系, 因此对于年龄 > 65 岁的老年房颤患者的抗凝治疗至关重要。该综述着重从老年房颤患者血栓栓塞危险分层、抗凝治疗出血评估、抗凝现状及抗栓药物选择等几个方面进行阐述。

1 老年房颤患者血栓栓塞及抗凝治疗出血评估

房颤患者抗凝治疗方案的选择是根据患者的基线特征对其进行危险分层^[3]。年龄始终是各种危

险分层方案的一个重要因素。以往多采用相对简单的心衰、高血压、年龄、糖尿病和卒中 (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes and Stroke, CHADS₂) 2 评分, 2010 年欧洲心脏病协会 (European Society of Cardiology, ESC) 房颤指南调整为 CHA₂DS₂-VASc 评分, 将“年龄 > 75 岁”定义为房颤患者卒中的主要危险因素^[4], 随着积分增高, 患者房颤卒中风险增加。欧美国家广泛认为 CHA₂DS₂-VASc 评分更有助于精确、严格划分房颤患者血栓栓塞危险分层^[5,6], 但 CHA₂DS₂-VASc 评分是基于欧洲人资料, 亚洲与欧洲人的卒中类型存在差异, 且鉴于 CHA₂DS₂ 简单易行、操作性强等优点, 我国老年房颤诊治专家建议 (2011 年) 仍建议采用 CHADS₂ 评分方法^[7]。

抗凝治疗是预防房颤患者血栓栓塞事件的有效措施, 但与此同时出血的风险却增加。因此, 在确定老年患者是否适于进行抗凝治疗前应评估其获益风险比。

以往对房颤患者抗凝过程中出血风险的评估比较模糊,而在2010年ESC指南中,量化了出血风险评估即(HAS-BLED)方案^[8]。该评分是基于欧洲心脏调查房颤研究3978例患者的资料,积分>3分,1年内严重出血发生率为3.74%;积分=5分,则出血发生率高达12.5%。HAS-BLED方案包括高血压、肝功能异常(慢性肝病或胆红素升高2倍或转氨酶升高3倍)、肾功能异常(肾移植或透析或血清肌酐 $\geq 200\mu\text{mol/L}$)、脑卒中史、出血史或出血倾向、国际标准化比值(the international normalized ratio)波动、老年(年龄>65岁)、特殊伍用药物(伍用抗血小板药或非甾体类抗炎药)、嗜酒。上述各项均为1分,HAS-BLED评分最高为9分,其中积分 ≥ 3 分时提示出血风险为“高危”。

对房颤患者口服抗凝药物预防缺血性脑卒中(Stroke Prevention by Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation, SPORTIF)Ⅲ和Ⅳ两项临床试验中共7329例房颤患者的资料分析可知,HAS-BLED评分能很好地预测房颤患者出血的风险^[9],但是HAS-BLED评分是否可以推广应用到我国老年房颤患者,尚无相关研究。我国专家认为国内尚缺乏简单有效的出血风险评估方法,HAS-BLED评分具有一定的借鉴意义^[10]。

2 老年房颤患者抗凝现状

尽管有循证医学结果证实了抗凝治疗的有效性,国内外治疗指南也据此制定了相应的抗凝治疗策略,但目前抗凝不足/不充分的问题仍普遍存在,在老年人中尤其突出。据报道,我国房颤患者华法林使用率仅为2%,而住院患者中华法林使用率仅为6.6%^[11]。老年房颤患者是卒中的高发人群,是抗凝治疗的主体,但在临床实践中这部分人群的实际抗凝率更低。来自加拿大的1项研究显示<75岁患者中,抗凝率为75%,而在>80岁的患者中,实际抗凝率仅为33%^[12]。来自德国的蒙特利尔认知评估(Montreal Cognition Assessment, MOCA)量表研究同样显示,>75岁的患者存在抗凝治疗不足现象^[13]。我国尚缺乏有关老年房颤患者抗凝治疗现状的大规模临床研究。李娟等^[14]对广州军区武汉总医院老年病房中老年房颤抗凝率进行调查,仅为5.8%。

导致老年房颤患者抗凝治疗不足的原因是多方面的,包括家属及患者因素、临床医师决策等。因老年房颤患者在抗凝出血风险增高的同时,发生血栓栓塞时间的风险也随之增高,故接受抗栓治疗的临床获益可能更大^[15]。

3 抗栓药物选择

3.1 抗血小板药物

关于阿司匹林(aspirin)在老年房颤患者血栓事件中的预防作用有待于进一步探究。BAFTA观察了973例年龄 ≥ 75 岁的老年房颤患者,随机接受华法林(warfarin; INR2~3)或阿司匹林治疗,结果发现华法林预防卒中效果明显优于阿司匹林(1.8% vs 3.8%/年),而出血风险相似(1.9% vs 2.0%/年)^[16]。房颤氯吡格雷预防血管事件试验(Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial for Prevention of Vascular Events, ACTIVE)W(华法林)和ACTIVE A(阿司匹林)研究表明,阿司匹林(75~100mg/d)联合氯吡格雷(clopidogrel; 75mg/d)预防血栓栓塞事件明显高于单独使用阿司匹林(2.4% vs 3.3%/年),但是效果低于华法林,出血风险却同单独使用华法林相当^[17]。相关指南现也不再推荐卒中低风险患者应用抗血小板药物治疗,仅当患者拒绝使用口服抗凝药物(包括华法林或新型口服抗凝药物)时,才考虑给予其阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板药物治疗作为华法林的暂时替代治疗^[16]。

3.2 传统抗凝药物——华法林

60余年来,华法林一直广泛应用于临床,是房颤患者缺血性卒中预防的传统性抗凝药物。该药通过减少凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ与Ⅹ的活化等环节发挥抗凝作用。所有依赖于维生素K的凝血因子全部被抑制后才能发挥充分的抗凝作用。

相关研究显示在监测INR的情况下,中高危房颤患者长期应用华法林治疗可以有效降低缺血性卒中的风险,其疗效显著优于阿司匹林以及阿司匹林联合氯吡格雷^[15,16]。我国研究表明,华法林治疗可使房颤患者发生脑卒中的相对危险性降低64%,每年发生脑卒中的绝对危险性降低2.7%^[15]。这项荟萃分析同时发现,应用华法林治疗过程中中断用药或INR低于目标值的房颤患者应用华法林卒中风险升高。故而华法林应用于老年房颤患者时,需密切监测INR,使抗凝治疗维持在最佳的强度。

但关于老年房颤患者使用华法林时最佳的抗凝强度,现仍存有争议。2006年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏联合会(American Heart Association, AHA)/ESC房颤指南建议年龄 ≥ 75 岁的患者,服用华法林做为血栓栓塞事件的一级预防用药,因担心出血的风险增加,可以考虑将INR的靶目标定为1.6~2.5(Ⅱb,

C)。日本房颤治疗指南中,华法林抗凝时INR的靶目标建议为2.0~3.0,但对于年龄 ≥ 70 岁的患者建议INR为1.6~2.6^[1,18,19]。且近期日本1项房颤抗凝强度的研究,对115例 < 80 岁的房颤患者进行随机分组,分为华法林常规治疗强度组(INR2.2~3.5)及较低治疗强度组(INR1.5~2.1),结论为较低治疗强度的华法林对于老年房颤患者更为安全^[20]。但2010年ESC指南认为2006年房颤指南是基于各专家的意见,尚缺乏相关的循证医学证据,故该指南建议服用华法林抗凝INR的靶目标为2.0~3.0,老年人抗凝强度亦为2.0~3.0,不建议INR值 < 2.0 。根据BAFTA老年房颤治疗研究证实,对于老年房颤患者INR维持在2.0~3.0是安全和有效的。我国老年房颤诊治专家建议(2011年)指出,年龄 < 75 岁的房颤患者INR值最佳为2.0~3.0,但年龄 ≥ 75 岁的老年房颤患者,INR最好为1.6~2.5^[7]。且由阜外医院牵头进行了“非瓣膜性房颤患者预防血栓栓塞的研究”,比较标准强度的华法林(INR2.1~2.5)抗凝组、低强度华法林(INR1.6~2.0)抗凝组和阿司匹林组(200mg/d)预防血栓栓塞的效果以及出血并发症的差异,该研究结果显示,低强度华法林抗凝和标准强度华法林抗凝比较,血栓栓塞事件的发生率差异无统计学意义,低强度华法林抗凝治疗是有效而安全的^[21]。综上所述,针对于我国老年房颤患者使用华法林的抗凝强度,目前更倾向于低强度抗凝,INR波动在1.6~2.5为宜^[22]。

老年房颤患者使用华法林抗凝明显增高了出血风险,除了患者本身高龄外,尚有以下因素影响华法林的使用。(1)药物影响:如抗血小板药、非甾体类抗炎药等,最值得一提的是抗血小板药物,因老年人大多合并有冠心病,需要服用抗血小板药物如阿司匹林。有研究表明,服用阿司匹林和华法林是单独使用华法林抗凝出血风险的1.8倍;而阿司匹林、氯吡格雷和华法林联合抗凝是华法林单独使用抗凝出血风险的2.7倍^[23]。对长期房颤合并有冠状动脉及外周动脉疾病病情稳定且未放置支架的老年患者,相关研究表明联合抗血小板及华法林与单独使用华法林对比未能减少心血管事件的发生率^[3,24]。(2)食物影响:老年人咀嚼能力下降,饮食结构中绿色蔬菜等富含维生素K的食物摄入量减少,也造成了老年人对华法林相对敏感^[25]。(3)INR定期监测:老年人由于行动不便等因素不能按医嘱定期监测INR值,不能保证INR在最适宜的抗凝强度之间。

老年房颤患者使用华法林抗凝更应权衡利弊,从小剂量开始。国外1项研究发现,使用起始剂量为5mg/d的华法林对 > 70 岁老年房颤患者进行抗凝,均导致其中82%的女性及65%男性过度抗凝,所以老年人使用华法林抗凝时需要及时调整剂量,定期监测INR值。

3.3 新型的抗凝药物

3.3.1 达比加群酯(dabigatran etexilate) 此药是一种新型合成的直接凝血酶抑制剂。其结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻断了凝血瀑布的最后步骤及防治血栓形成。RE-LY研究证明了此药在非瓣膜性房颤患者中预防脑卒中和体循环栓塞的有效性^[26]。该研究表明,年龄 > 75 岁的老年房颤患者使用大剂量的达比加群酯(150mg, 2次/d)有较高的胃肠出血风险,但使用此药两种剂量(110mg, 2次/d和150mg, 2次/d)此药的老年房颤患者均比使用华法林的颅内出血风险低,目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)只批准了150mg剂量一种,且当患者肌酐清除率为15~30ml/min时,可将此药的剂量减至75mg, 2次/d。

3.3.2 利伐沙班(rivaroxaban) 此药是因子Xa直接抑制剂,供口服,ROCKET-AF研究证实了此药抗凝的有效性^[27]。研究结果显示在预防房颤患者卒中或体循环栓塞方面,利伐沙班组(20mg/d,肌酐清除率30~40ml/min,减量为15mg/d)和华法林组(INR2.0~3.0)相比较,患者缺血性脑卒中发生率大致相同,但是出血性脑卒中和颅内出血的发生率在此药明显降低。利伐沙班已被FDA和欧洲药品管理局(EMA)及多个国家批准用于预防非瓣膜病房颤导致的脑卒中。

3.3.3 阿哌沙班(apixaban) 阿哌沙班为新型口服抗凝药,ARISTOTLE试验研究了其抗凝有效性^[28]。研究结果显示与华法林(INR2.0~3.0)相比,年龄 > 75 岁的老年房颤患者使用小剂量阿哌沙班(2.5mg, 2次/d)治疗可以更为有效地预防房颤患者卒中或体循环栓塞事件的发生,且出血性并发症发生率与全因死亡率均降低。

3.4 新型抗凝药物的局限性

虽然上述新型抗凝药物有较高的临床价值,但尚有以下几点不足。

3.4.1 经济效益比 作为刚上市的新药,价位普遍高于传统抗凝药物如华法林。这对于我国经济不发达地区的患者来说,仍是沉重的经济负担。但是对

于那些有较高栓塞风险（如CHADS2评分 ≥ 3 分）且使用华法林不能较好地控制INR值在适宜抗凝强度的患者，使用达比加群（150mg，2次/d）则经济效益比最高^[29]。

3.4.2 肾功能损害 由于新型抗凝药物或多或少都要经过肾脏排泄（达比加群酯80%是从肾脏排泄），因此老年房颤患者应用此类药物前，必须评估肾脏功能。肾功能不全的患者应该每年监测2~3次，根据肾功能而调整药物剂量。

3.4.3 适用人群窄 目前关于新型口服抗凝剂的临床研究证据主要来自于非瓣膜病房颤患者，新型抗凝药物对瓣膜病房颤及人工瓣膜置换和瓣膜修补术后患者的应用价值尚有待探讨，这些患者的抗凝治疗仍应选择华法林。

3.4.4 缺乏特异的拮抗剂 传统的抗凝药物可选用凝血酶原复合物浓缩剂（prothrombin complex concentrate, PCCs）或者新鲜冰冻血浆以削弱抗凝作用。PCCs与冰冻血浆相比，具有注入时间短，较快降低INR值，减少容量负荷过重的并发症发生等优势。与此同时可使用维生素K。目前新型抗凝药物却没有特异的拮抗剂，达比加群的抗体仍然在研究中^[30]。值得一提的是，虽然上述新药无特异的拮抗剂，但是它们的半衰期普遍较短，停药后抗凝作用在短时间内可以消失。如给患者行血液透析2h可以清除大约60%的达比加群的抗凝作用，因为该药不像利伐沙班或阿哌沙班那样同纤维蛋白紧紧结合，更容易滤出^[23]。

总之，新型口服抗凝药物为房颤患者血栓栓塞并发症的预防提供了新选择，但是目前仍存在一些问題，需要进一步加强研究以及上市后的安全性监测，从而积累临床经验。老年房颤患者的抗凝治疗仍有许多未知领域，值得临床医师深入探讨。

【参考文献】

- [1] Society of Cardiovascular Disease, Chinese Medical Association. Retrospective investigation of patients with atrial fibrillation in some area of China[J]. Chin J Cardiovasc Dis, 2003, 31(12): 913-916. [中华医学会心血管病分会. 中国部分地区心房颤动住院病例回顾性调查[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12): 913-916.]
- [2] Hu DY, Sun YH, Zhou ZQ, *et al.* The risk factors of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Chin J Intern Med, 2003, 42(3): 157-161. [胡大一, 孙艺红, 周自强, 等. 中国人非瓣膜病心房颤动脑卒中危险因素的研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(3): 157-161.]
- [3] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2010, 31(19): 2369-2429.
- [4] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation[J]. Chest, 2010, 137(2): 263-272.
- [5] Olesen JB, Lip GY, Hansen ML *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study[J]. BMJ, 2011, 342: d124.
- [6] Aamodt AH, Sandset PM, Atar D, *et al.* Atrial fibrillation and stroke[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2013, 133(14): 1453-1457.
- [7] Chinese expert advice about diagnosis and treatment of atrial fibrillation in the elderly (2011)[J]. Chin Elderly Med J, 2011, 30(4): 894-908. [老年人心房颤动诊治中国专家建议(2011)[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(4): 894-908.]
- [8] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, *et al.* A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. Chest, 2010, 138(5): 1093-1100.
- [9] Lip GY, Frison L, Halperin JL, *et al.* Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED Score[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(2): 173-180.
- [10] Ma CS, Guo JH, Huang CX, *et al.* Interpretation of European and American update guidelines about atrial fibrillation—China Experts Recommend 2011[C]. Chinese Rhythm Branch of Biomedical Engineering Institute In 2011. [马长生, 郭继鸿, 黄从新, 等. 解读欧美心房颤动指南更新内容—中国专家建议2011[C]. 中国生物医学工程学会心律分会2011年会.]
- [11] Ma CS. The recent advances in the treatment of atrial fibrillation with antithrombotic agents[J]. J Clin Drug Treat, 2011, 9 (3) : 1-4. [马长生. 心房颤动抗栓药物治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(3): 1-4.]
- [12] Partington SL, Abid S, Ten K, *et al.* Pre-admission warfarin use in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: the appropriate use and barriers to oral anticoagulant therapy[J]. Thromb Res, 2007, 120(5): 663-669.
- [13] McBride D, Brüggjenjürgen B, Roll S, *et al.* Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice[J].

- Thromb Thrombolysis, 2007, 24(1): 65-72.
- [14] Li J, Li SP, Wu N, *et al.* The analysis of anticoagulation status in 80 cases of elderly with atrial fibrillation[J]. Chin J Difficult Complicated Cases, 2011, 10(2): 132-134. [李娟, 李曙平, 吴娜, 等. 老年心房颤动患者80例抗凝治疗现状分析[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(2): 132-134.]
- [15] Legrand M, Mateo J, Aribaud A, *et al.* The use of dabigatran in elderly patients[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(14): 1285-1286.
- [16] Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2011, 123(10): 1144-1150.
- [17] Albert NM. Use of novel oral anticoagulant for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications[J]. Heart Lung, 2014, 43(1): 48-59.
- [18] Lip GY, Huber K, Andreotti F, *et al.* Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. Eur Heart J, 2010, 31(11): 1311-1318.
- [19] JCS Joint Working Group. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS2008): digest version[J]. Circ J, 2010, 74(11): 2479-2500.
- [20] Shen AY, Yao JF, Brar SS, *et al.* Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(4): 309-315.
- [21] The Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Investigation Study of China. The efficacy and safety of antithrombotic therapy with warfarin in nonrheumatic atrial fibrillation[J]. Chin J Intern Med, 2006, 45(10): 800-803. [心房颤动抗栓研究协作组. 华法林对非瓣膜病心房颤动抗栓的安全性和有效性研究[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(10): 800-803.]
- [22] Ma CS. New ideas and new guidelines about anticoagulant therapy of atrial fibrillation[J]. Chin Circ J, 2011, 5(5): 325-327. [马长生. 心房颤动抗凝治疗的新观点和新指南[J]. 中国循环杂志, 2011, 5(5): 325-327.]
- [23] Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, *et al.* Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(16): 1433-1441.
- [24] Douketis JD. Combination warfarin-ASA therapy: which patients should receive it, which patients should not, and why[J]? Thromb Res, 2011, 127(6): 513-517.
- [25] Uyatt GH, Akl EA, Crowther M, *et al.* Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): 7S-47S.
- [26] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Newly identified events in the RE-LY trial[J]. N Engl J Med, 2010, 363(19): 1875-1876.
- [27] Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, *et al.* Dronedarone in high risk permanent atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(24): 2268-2276.
- [28] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 981-992.
- [29] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e152S-e184S.
- [30] Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, *et al.* Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor X a inhibitors[J]. Am J Hematol, 2012, 87(Suppl 1): S141-S145.

(编辑: 周宇红)