

• 论 著 •

妈富隆与米非司酮在更年期功血的治疗疗效分析

张 妍

(辽宁省沈阳市第九人民医院妇产科 110024)

摘要:目的 研究妈富隆与米非司酮治疗更年期功能失调性子宫出血(后简称功血)的疗效和安全性。方法 选择该院 2015 年 1—9 月确诊的更年期功血患者 131 例,采用隐匿数字随机法分为 2 组,妈富隆组 65 例和米非司酮组 66 例,比较 2 组治疗前、疗程结束时子宫内膜厚度、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平;所有患者停药后随访 6 个月评价疗效,并记录用药期间不良反应。结果 2 组治疗后子宫内膜厚度显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。妈富隆组治疗后子宫内膜厚度显著低于米非司酮组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。妈富隆组治疗后 E2、FSH、LH 水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。米非司酮组治疗后 E2、FSH、LH 水平较治疗前,差异无统计学意义($P > 0.05$)。妈富隆组治疗后 E2、FSH、LH 水平显著低于米非司酮组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。妈富隆组总有效率为 92.31%,米非司酮组总有效率为 83.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。妈富隆组复发率为 4.62%,米非司酮组复发率为 6.06%,差异有统计学意义($P > 0.05$)。妈富隆组不良反应发生率为 9.23%;米非司酮组不良反应发生率为 6.06%,差异有统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗前后肝肾功能指标、血糖、体质量均无显著变化。结论 妈富隆与米非司酮治疗更年期功血安全性基本相同,但妈富隆疗效优于米非司酮。

关键词:妈富隆; 米非司酮; 更年期功血; 疗效; 安全性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)08-1111-04

Efficacy of Marvelon and mifepristone in treating peri-menopause dysfunctional uterine bleeding

ZHANG Yan

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shenyang Municipal Ninth People's Hospital, Shenyang, Liaoning 110024, China)

Abstract: Objective To investigate the effect and safety of Marvelon and mifepristone in treating peri-menopause dysfunctional uterine bleeding. Methods A total of 131 patients with peri-menopause dysfunctional uterine bleeding in our hospital from January to September 2015 were selected and divided into the Marvelon group(65 cases) and mifepristone group(66 cases) by using the hidden digital random method. The endometrial thickness and the levels of estradiol(E2), follicle-stimulating hormone(FSH) and luteinizing hormone(LH) before and after treatment were compared between the two groups; All patients were followed up for 6 months after drug withdrawal. The curative effects were evaluated and the adverse reactions were recorded during medication. Results The endometrial thickness after treatment in the two group was significantly lower than that before treatment($P < 0.05$); the endometrial thickness after treatment in the Marvelon group was obviously lower than that in the mifepristone group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The E2, FSH and LH levels after treatment in the Marvelon group were significantly decreased compared with before treatment, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The E2, FSH and LH levels in the mifepristone group had no statistical difference between before and after treatment($P > 0.05$). The E2, FSH and LH levels after treatment in the Marvelon group were significantly lower than those in the mifepristone group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The total effective rate was 92.31% in the Marvelon group and 83.33% in the mifepristone group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The recurrence rate was 4.62% in the Marvelon group and 6.06% in the mifepristone group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions was 9.23% in the Marvelon group and 6.06% in the mifepristone group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The hepatorenal function indexes, blood glucose and body weight in the two groups had no obvious changes between before and after treatment. Conclusion The safety of Marvelon and mifepristone for treating peri-menopause dysfunctional uterine bleeding is basically same, but the effect of Marvelon is superior to that of mifepristone.

Key words: Marvelon; mifepristone; peri-menopause dysfunctional uterine bleeding; curative effect; security

功能失调性子宫出血(后简称功血)的是指在排除内外生殖器及全身器质性病变后,由于下丘脑-垂体-卵巢轴神经内分泌调节机制失常所致的子宫异常出血^[1-3]。功血可分为排卵性和无排卵性 2 种,其中更年期功血约占发病总数的 59.26%^[4]。到目前为止,更年期功血发病机制未完全阐明,轻者影响正常生活和工作,重者还可引起贫血、继发感染、子宫内膜癌等疾病,严重出血患者还可发生失血性休克^[5],严重影响

更年期女性身体健康和心理健康。故本病的治疗一直是妇科领域的研究热点,探讨本病治疗药物的疗效和安全性具有重要的现实意义和积极的社会意义。本研究对妈富隆与米非司酮治疗更年期功血的疗效和安全性进行比较,为临床治疗药物的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1—9 月确诊的更年期功血

患者 131 例,采用隐匿数字随机法分为 2 组,妈富隆组 65 例,米非司酮组 66 例;患者的临床表现为子宫不规则出血,其中伴有贫血症状 17 例,伴潮热、汗出、情绪波动、心悸、失眠等围绝经期综合征症状表现的 23 例。患者均行诊断性刮宫术、全身

检查和妇科检查,排除子宫内膜病变、血液系统疾病、生殖器肿瘤、甲状腺疾病、生育系统发育畸形等可能引起子宫异常出血情况。2 组患者年龄、病程、病情严重程度等差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料

组别	n	平均年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	平均病程 ($\bar{x}\pm s$,月)	平均出血时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	病情严重程度[n(%)]		
					轻度	中度	重度
妈富隆组	65	51.7±4.8	10.3±5.2	15.3±2.7	19(29.23)	35(53.85)	11(16.92)
米非司酮组	66	52.1±3.9	10.7±4.8	15.9±2.9	20(30.30)	34(51.52)	12(18.18)
t/χ^2		0.302	0.810	0.925		0.336	
P		0.731	0.262	0.137		0.718	

1.2 纳入及排除标准 本研究经本院医学伦理委员会批准。入选标准:(1)符合曹 2004 年《中华妇产科学》第 2 版中关于更年期功血诊断标准^[6];(2)患者知情同意并签署同意书;(3)年龄 45~55 岁。排除标准:(1)合并严重贫血,血红蛋白(Hb)<60 g/L 者;(2)对本次研究药物过敏者;(3)入组前 3 个月使用过性激素药物者;(4)合并肝、肾、造血系统及心血管系统等原发性疾病,合并精神障碍性疾病患者;(5)资料不全或存在影响疗效和安全性评价者。剔除标准:符合入选标准,但因各种原因未按要求方法用药者。

1.3 治疗方法 所有患者均行诊断性刮宫术,同时给予止血、抗感染、纠正贫血等对症治疗。术后 3 d 妈富隆组给予妈富隆(荷兰奥斯欧加农公司,内含地索高诺酮 150 μg ,炔雌醇 30 μg)治疗,初始剂量根据出血情况每 8~24 h 口服 1 片,出血停止后逐渐减量,3 d 减量 1/3,至维持剂量每天 1 片,出血停止后连服 21 d 为一个周期,停药;下次月经来潮 5 d 再次口服妈富隆每天 1 片,连服 21 d,3 个周期为一个疗程。米非司酮组给予米非司酮(上海医药集团有限公司华联制药厂,规格:25 mg)治疗,每天 1 片,连续服用 3 个月。

1.4 观察指标 治疗前、疗程结束时检测子宫内膜厚度、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平、肝肾功能、血糖及体质量等;记录患者控制出血时间、完全止血的时间及药物有关不良反应。疗程结束后随访 6 个月,观察有无复发。

1.5 疗效评价 治愈:出血控制后,连续 3 个月月经周期、经量正常,停药后 6 个月无复发。有效:出血控制后,连续 3 个月月经周期、经量基本正常,但出时间仍在 7 d 以上,停药 6 个月无复发。无效:用药期间阴道出血时间、出血量较治疗前无显著变化。复发:用药期间出血停止或显著减少,停药后 6 个月

内再次出现阴道不规则出血。总有效率=治愈率+有效率。

1.6 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效比较 组内比较:2 组治疗后子宫内膜厚度显著低于治疗前,妈富隆组治疗后 E2、FSH、LH 水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。米非司酮组治疗后 E2、FSH、LH 水平较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。组间比较:2 组治疗前子宫内膜厚度、E2、FSH、LH 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。妈富隆组治疗后子宫内膜厚度显著低于米非司酮组,E2、FSH、LH 水平显著低于米非司酮组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。妈富隆组总有效率为 92.31%,米非司酮组总有效率为 83.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。妈富隆组复发率为 4.62%,米非司酮组复发率为 6.06%,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2~4。

表 2 2 组治疗前后子宫内膜厚度变化及止血效果 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	子宫内膜厚度(mm)		控制出血 时间(d)	完全止血 时间(d)
		治疗前	疗程结束后		
妈富隆组	65	14.2±2.8	4.1±1.2*	0.8±0.2	1.6±0.3
米非司酮组	66	14.4±2.6	6.7±1.5*	1.5±0.3	2.9±0.4
t		0.518	5.462	2.952	4.838
P		0.631	0.019	0.040	0.031

注:和治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后激素水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	E2(pmol/L)		FSH(U/L)		LH(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
妈富隆组	65	331.6±82.9	123.7±23.8*	54.2±10.8	23.5±6.7*	38.4±6.2	23.1±4.3*
米非司酮组	66	332.0±89.7	330.6±90.2	54.7±12.3	52.8±11.6	38.5±7.1	38.8±7.5
t		0.093	11.076	0.190	10.834	0.129	8.805
P		0.926	0.000	0.793	0.000	0.726	0.001

注:和治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 4 2 组患者疗效

组别	n	治愈[n(%)]	有效[n(%)]	无效[n(%)]	复发[n(%)]	总有效率(%)
妈富隆组	65	47(72.31)	13(20.0)	2(3.08)	3(4.62)	92.31
米非司酮组	66	40(60.61)	15(22.73)	7(10.61)	4(6.06)*	83.33#

注:与妈富隆组比较,* $\chi^2=0.762$; * $P=0.381$,# $\chi^2=3.368$,# $P=0.038$ 。

2.2 安全性比较 妈富隆组患者服药期间发生食欲不振、恶心等胃肠道反应 2 例,乳房胀痛 2 例,头晕头痛 2 例,不良反应发生率为 9.23%;米非司酮组患者服药期间发生食欲不振、恶心等胃肠道反应 3 例,头痛 1 例,不良反应发生率为 6.06%;治疗前后 2 组患者肝肾功能指标、血糖、体质量无显著变化,以上不良反应患者均未影响治疗,2 组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

更年期功血的发病机制目前虽未完全阐明,但多数观点认为其与下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调、性激素分泌失调有关^[7-9]。更年期女性由于卵巢功能衰退,卵泡数目显著减少,对促性腺激素敏感性降低,因此雌激素分泌量显著减少,对下丘脑-垂体的反馈作用减弱,FSH、LH 水平升高,导致下丘脑-垂体-卵巢轴调节失常引起功血。同时更年期女性性激素分泌失调时,由于缺乏孕酮对抗和腺体分泌化,子宫内膜在长期单一雌激素刺激下会渐进性增生^[10],出现子宫内膜肥厚,腺体增多,腺腔扩大,宫内膜血运增多,腺上皮异常增生,螺旋小动脉迂曲缠绕,再加之雌激素引起的酸性黏多糖聚合和凝胶作用,降低了间质内血管通透性,造成内膜局部组织缺血、坏死、脱落引起出血^[11];但在酸性黏多糖聚焦的作用下,内膜脱落会受到阻碍,导致内膜脱落呈非同步性,从而引起子宫内膜长时间不规则性出血^[12]。

更年期功血的治疗原则首先是快速止血,避免患者失血量过多造成贫血、休克;其次是调整月经周期和避免复发。目前治疗更年期功血的方法较多,有药物治疗、诊断性刮宫、置入宫内节育器等。诊断性刮宫只能暂时清除增生的子宫内膜,但对患者下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调、性激素分泌失调并未改善。米非司酮是一种孕激素受体拮抗剂,具有抗孕激素和糖皮质激素作用,服用后可促进子宫内膜萎缩。近年来,国内已有研究将其应用于更年期功血治疗中,证明疗效和安全性较好。但也有研究认为米非司酮虽可达到止血的目的,但也存在突破性出血的可能^[13]。因此,十分必要探寻更加安全有效的药物。妈富隆是一种复合型甾体避孕药,内含去氧孕烯和炔雌醇,去氧孕烯具有较强的孕激素受体亲和力,可使无排卵增生期子宫内膜转变为分泌期^[14],患者口服后迅速补充孕激素,以此来拮抗雌激素,具有使子宫内膜萎缩的作用^[15],可在短时间内控制出血并完全止血。从妈富隆组患者治疗前后子宫内膜厚度测量显示,治疗前为(14.2±2.8)mm,治疗后为(4.1±1.2)mm,较治疗前显著降低,这与治疗前和米非司酮组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。炔雌醇可降低子宫内膜血管通透性,刺激内膜的再生性修复并促进创面凝血。因此,妈富隆组患者控制出血时间和完全止血时间均短于米非司酮组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

妈富隆可促进卵巢与 FSH 的敏感性,从而抑制 FSH 分泌,降低 E2、LH 水平。从 2 组患者治疗前后相关激素水平检

测显示,妈富隆组患者治疗后 E2、FSH、LH 水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);而米非司酮组治疗前后 E2、FSH、LH 水平无显著变化,说明妈富隆在降低相关激素水平方面作用显著。疗程结束停药后随访 6 个月,妈富隆组总有效率为 92.31%,米非司酮组总有效率为 83.33%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明妈富隆治疗更年期功血疗效优于米非司酮。同时 2 组患者治疗前后肝肾功能指标、血糖、体质量无显著变化,不良反应主要是食欲不振、恶心,乳房胀痛,头晕头痛,不良反应发生率分别为妈富隆组 9.23%,米非司酮组 6.06%,差异无统计学意义($P>0.05$),说明妈富隆与米非司酮治疗更年期功血安全性基本相同。

综上所述,妈富隆在降低更年期功血患者 E2、FSH、LH 水平,改善下丘脑-垂体-卵巢轴失调方面作用优于米非司酮,而且止血迅速,安全性较高,可作为更年期功血患者首选治疗药物。

参考文献

- [1] 孙敏玲. 妈富隆和米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床疗效及对性激素浓度的影响[J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(3): 417-420.
- [2] 王春霞, 王祖龙, 李永伟. 妈富隆联合宫立停煎剂治疗青春期功血疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 731-732.
- [3] 杨静, 徐雯, 朱垚, 等. 妈富隆治疗青春期功能失调性子宫出血的 meta 分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22(5): 292-295.
- [4] 叶连红, 任京春, 王萍. 米非司酮治疗更年期功能失调性子宫出血的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2004, 20(3): 155-156.
- [5] 马加兰. 米非司酮治疗更年期功能性子宫出血效果观察[J]. 山东医药, 2015, 55(16): 73-74.
- [6] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2393.
- [7] 赵秀英. 中西医结合治疗更年期功能性子宫出血 105 例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(2): 138-139.
- [8] 李效兰. 中西医结合治疗更年期功能性子宫出血 40 例[J]. 西部中医药, 2013, 26(1): 93-94.
- [9] 郑建新. 三种黄体酮治疗功能性子宫出血的临床效果及药物经济学评价[J]. 中国生化药物杂志, 2014(3): 185-186.
- [10] 吴小丽. 固冲止崩汤联合妈富隆治疗更年期功能性子宫出血的临床疗效[J]. 陕西中医, 2016, 37(4): 408-410.
- [11] 户瑞丽. 不同剂量米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3): 665-666.
- [12] 袁威令. 甲基睾丸素联合米非司酮治(下转第 1115 页)

仅表现为沿受累支气管的阻塞性炎性反应而其他肺野较干净。肺门、纵隔淋巴结肿大共 49 例,其中 16 例伴有钙化。增强后肿大淋巴结环状强化者 32 例,轻度均匀强化者 3 例,伴钙化者无强化或轻度强化。

3 讨 论

支气管结核是指发生在气管、支气管的黏膜、黏膜下层、平滑肌、软骨及外膜的结核病,其病变来源主要有:(1)结核杆菌随痰在支气管内种植;(2)邻近纵隔淋巴结结核浸润、破溃入支气管;(3)血源性播散^[4]。其早期病变可逆,表现为黏膜充血水肿、淋巴细胞浸润、形成结核结节等,此阶段经有效治疗可治愈。未经有效治疗者结核结节增大,形成结核性肉芽肿,出现结核性溃疡和干酪坏死,最终引起管壁增厚,管腔变形、狭窄,甚至阻塞性肺不张^[5]。因此,早期发现、早期正规治疗对该病至关重要。现在,支气管结核的诊断主要靠纤维支气管镜检查,但是纤维支气管镜检查观察视野有限且存在一定风险,结果缺乏特异性,误诊率高达 45%~60%,其临床应用也有诸多限制。随着 CT 技术的快速发展,尤其是后处理技术的应用,支气管病变的检查变得安全、高效,患者接受度高,其辅助临床诊断支气管结核的作用也越来越显著。

本研究根据需要,综合运用了 MPR、MinIP、CPR、VR、CTVE 等后处理技术。由于大多数支气管,尤其是双肺上叶的支气管,走行方向常与扫描方向垂直,故轴位扫描常只能看到支气管的局部改变,而 MPR、CPR 等可从任意方向观察支气管管壁及管腔的改变,可以显示病变支气管的整体及腔内微小结节,还可对支气管病变范围进行精确量化。CTVE 除可以任意观察支气管内部情况,还可以观察纤维支气管镜不能通过的狭窄部位远端的支气管内改变情况^[6]。因此,CT 后处理技术对支气管病变的显示有独特优势。

从本研究看,支气管结核主要 CT 表现为长段受累的支气管管壁增厚、管腔狭窄、闭塞。支气管结核在纤维支气管镜下主要表现分 4 型,CT 据此也有不同表现:(1)早期浸润型,支气管黏膜充血水肿,黏膜下结核结节形成,黏膜增厚粗糙,CT 可表现为管壁平整光滑的增厚,也可表现正常,CT 表现正常者常需要纤维支气管镜才能诊断。本组患者没有支气管 CT 表现正常者,可能与数量较少或本院为结核病专科医院,来院者皆病情较重有关。(2)溃疡型,黏膜底部肉芽肿形成,其表面糜烂、溃疡,CT 表现为管腔狭窄,内壁呈锯齿状或波浪状改变。(3)增生型,肉芽结节状或瘤状凸出,部分可见干酪坏死,CT 可见支气管腔内结节状凸起并引起不同程度狭窄、闭塞。(4)瘢痕狭窄型,随黏膜瘢痕程度,管腔可有不同程度狭窄。同一患者,可有一种至多种以上表现。支气管结核患者肺内常伴各

种阻塞性改变,最常见者为阻塞性炎性反应,本组有 38 例出现阻塞性炎性反应,其中 1 例阻塞性肺炎是除支气管病变外,其在肺内的唯一表现。此外,双肺常见各种结核病变,包括上述阻塞性病变背景中斑片、结节状病变及钙化、空洞等。

本病支气管狭窄伴肺门淋巴结肿大、阻塞性肺炎、肺不张时,常误诊为支气管肺癌,两者需要仔细鉴别:(1)支气管结核狭窄段支气管常较支气管肺癌长,长段支气管受累是支气管结核的特征性表现。(2)前者无显著管壁外软组织,增强无显著强化,而后者可见管壁外软组织且强化显著。(3)对于一侧肺不张而对侧肺野较干净的患者,鉴别诊断有时较困难,如果不张肺内可见较多钙化、坏死及空洞则支持支气管结核。(4)前者纵隔、肺门淋巴结以环状强化为主,常伴钙化,而后者淋巴结多为均匀强化,钙化少见。(5)前者其他肺叶、肺段常可见斑片、结节状病变,尤其是病变支气管同侧肺内常可见播散灶,而支气管肺癌除阻塞性改变及转移外,肺内其他病变通常较少见。

多层螺旋 CT 后重建技术在无创显示支气管管壁、管腔病变及病变范围等方面优势显著,患者接受度高,可用于肺结核患者支气管结核筛查,为进一步纤维支气管镜检查及介入治疗定位,也可用于支气管结核患者治疗后疗效随访,有较大的诊断价值及临床指导意义。

参考文献

- [1] Kashyap S, Mohapatra PR, Saini V. Endobronchial tuberculosis[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2003, 45(4): 247-256.
- [2] 黄明刚, 齐敏, 雷晓燕, 等. 支气管内膜结核的纤维支气管镜与影像学对照研究[J]. 实用放射学杂志, 2005, 21(7): 698-701.
- [3] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 581-587.
- [4] 毕玉田, 洪新, 王耀丽, 等. 胸片正常的支气管内膜结核的诊断与治疗[J]. 重庆医学, 2004, 33(9): 1356-1357.
- [5] 贾鸿飞, 王保平, 赵未来. 支气管内膜结核的 CT 诊断[J]. 实用医学影像杂志, 2007, 8(6): 355-356.
- [6] 李树平, 田建明, 王培军, 等. 气管支气管内膜结核的多层螺旋 CT 及其三维重组表现[J]. 放射学实践, 2005, 20(5): 386-389.

(收稿日期:2016-12-15 修回日期:2017-01-26)

(上接第 1113 页)

疗更年期功能性子宫出血的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2014, 21(4): 516-518.

[13] 徐苓. 功能失调性子宫出血的药物疗法[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(4): 199-200.

[14] Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on fre-

quent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon[J]. Hum Reprod, 2006, 21(1): 295-302.

[15] 陈会艳. 去氧孕烯炔雌醇片治疗更年期功能失调性子宫出血的分析[J]. 河北医药, 2013, 35(13): 2028.

(收稿日期:2016-11-19 修回日期:2017-01-10)