Состояние органов-мишеней у больных с хронической сердечной недостаточностью постинфарктного генеза в процессе комплексной терапии с включением β-адреноблокаторов

И. П. Рубеш, Л. А. Некрутенко, А. В. Туев, Ю. В. Ларина, А. В. Агафонов
ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Росздрава. Пермь, Россия

Target organs in patients with post-infarction chronic heart failure: dynamics during complex therapy including beta-adrenoblockers

I.P. Rubesh, L.A. Nekrutenko, A.V. Tuev, Yu.V. Larina, A.V. Agafonov
Academician E.A. Vagner Perm State Medical Academy. Perm, Russia

Цель. Изучить влияние карведилола и метопролола тартрата на состояние эндотелиального монослоя, показатели ремоделирования миокарда, крупных сосудов и почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) постинфарктного генеза.
Материал и методы. Обследованы 50 больных в возрасте 60,6±1,05 лет, в т.ч. 33 мужчины (66 %) со стабильным течением постинфарктной ХСН II-III функциональных классов (ФК). Продолжительность синдрома составила 5,22±0,67 лет. У 41,7 % пациентов диагностирована ХСН II ФК, а у 58,3 % – III ФК. Клиническое обследование проводилось в динамике – до и после 4-месячной терапии с использованием β-адреноблокаторов: в основной группе (n=25) – карведилола, в контрольной группе – метопролола тартрата (n=25). Суточную дозу препаратов титровали пошагово; она составила для карведилола 43,11±1,84 мг/сут., для метопролола – 128,75±8,63 мг/сут. Структурно-функциональную характеристику миокарда изучали по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); структуру сосудистой стенки оценивали, измеряя величину комплекса интима-медиа в общих сонных артериях (КИМ ОСА). Функцию эндотелиального монослоя и состояние почек определяли по уровню микроальбуминурии (МАУ).
Результаты. На фоне проведенной 4-месячной терапии с применением карведилола отмечено значимое уменьшение уровня МАУ на 47,4 % и величины КИМ ОСА на 10,6 %; при использовании метопролола тартрата эти показатели имели только тенденцию к снижению. Результаты ЭхоКГ свидетельствовали о достоверном уменьшении левых отделов сердца.
Заключение. Карведилол положительно влияет на функциональные показатели эндотелия, способствует процессам обратного ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и почек, что делает перспективным его использование при ХСН с целью органопротекции.
Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, адреноблокаторы, органы-мишени, эндотелиальная дисфункция.

Aim. To study the effects of carvedilol and metoprolol tartrate on endothelium mono-layer and remodeling of myocardium, large vessels and kidneys in patients with post-infarction chronic heart failure (CHF).
Material and methods. The study included 50 patients (33 males, 66 %) with stable post-infarction chronic heart failure (CHF), Functional Class (FC) II-III. Mean CHF duration was 5,22±0,67 years. In 41,7 % patients, FC II CHF was diagnosed, in 58,3 % – FC III CHF. Clinical examination was performed at baseline and after 4 months of beta-adrenoblocker therapy. Main group (n=25) was administered carvedilol, control group – metoprolol tartrate (n=25). Daily dose was titrated gradually; in carvedilol group, it was 43,11±1,84 mg/d, in metoprolol group – 128,75±8,63 mg/d. Myocardial structure and function were assessed by echocardiography (EchoCG), vessel wall structure – by measuring intima-media thickness in common carotid arteries (CCA IMT). Endothelium mono-layer and kidney function were assessed by measuring microalbuminuria (MAU) level.
Results. Four-month carvedilol therapy was associated with a substantial decrease in MAU (-47,4 %) and CCA IMT (-10,6 %); in metoprolol group, these changes were not significant. EchoCG results demonstrated a significant left cardiac chamber reduction.
Conclusion. Carvedilol improved endothelial function, facilitated reverse remodeling of myocardium, vessel wall and kidneys. Therefore, carvedilol therapy might be recommended for target organ protection in CHF.
Key words: Chronic heart failure, adrenoblockers, target organs, endothelial dysfunction.

©Коллектив авторов, 2008
e-mail: jeneric@mail.ru
Факс: 8(342)239–30–89

Несмотря на достижения последних десятилетий в области изучения хронической сердечной недостаточности (ХСН), этот синдром, по-прежнему, остается самым частым, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением многих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Более десяти лет, прошедшие с тех пор, как Bonneaux L, et al 1994 обосновали концепцию надвигающейся эпидемии ХСН, подтвердили этот пессимистический прогноз. Сегодня проблеме декомпенсации сердечной деятельности уделяется повышенное внимание, что связано с тремя основными причинами: неуклонным ростом частоты распространения ХСН; сохраняющимися высокими смертностью и инвалидизацией, несмотря на достигнутые успехи в терапии; крайне высокой стоимостью лечения больных в фазе декомпенсации.

По данным мировой статистики, распространенность ХСН достигла 2–4 %, а в России таких больных 8,1–12 млн. человек [8,15]. Прогноз для жизни пациентов, по-прежнему, остается неблагоприятным. В США за последние 20 лет абсолютная смертность увеличилась на 135 %, выживаемость в течение первого года сопоставима с таковой у онкологических больных (26–29 %), а пятилетняя выживаемость не превышает 50 %. ХСН занимает также ведущие позиции в структуре инвалидности. Обращает внимание проблема роста затрат на лечение декомпенсации сердечной деятельности: экономический ущерб во многих государствах составляет до 1–2 % бюджетных средств здравоохранения. Таким образом, очевидно, что лечебно-диагностические мероприятия при ХСН требуют существенной оптимизации.

Не вызывает сомнений тот факт, что наряду с нейрогуморальной активацией [3,10], важнейшим патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию СН, является дисфункция эндотелиального монослоя [2]. Нарушение работы основного "дирижера" ССС – эндотелия – запускает и замыкает сердечно-сосудистый континуум, который приводит к повреждению основных органов-мишеней, коими являются головной мозг, миокард, крупные сосуды, почки и система микроциркуляции (МЦ) [1,9]. Это, в свою очередь, определяет прогноз для жизни больных ХСН. В связи с этим первостепенное значение приобретают диагностика и коррекция признаков повреждения этих стратегически важных органов.

В настоящее время включение β-адреноблокаторов (β–АБ) в состав комплексной терапии недостаточности кровообращения является облигатным, и "голосовать сердцем" пациентам уже не приходится [4,5,14]. В частности, результаты крупных многоцентровых исследований: COPERNICUS (**C**arvedi**l**ol **P**rospe**c**tive **R**a**n**domi**s**ed **Cu**mulative **S**urvival trial), CAPRICORN (**Ca**rvedilol **P**ost-infarct su**rv**i**v**al **Co**ntrol in left ventricular dysfunction), MERIT-HF (**Me**toprolol CR/XL **R**andomised **I**ntervention **T**rial in **H**eart **F**ailure), CIBIS-II (**C**ardiac **I**nsufficiency **BI**soprolol **S**tudy II) продемонстрировали безопасность, терапевтическую и прогностическую ценность таких β-АБ, как карведилол и метопролола сукцинат [7,11]. Однако о влиянии этих препаратов на состояние эндотелиального монослоя и органов-мишеней в настоящее время известно мало.

Цель работы – в сравнительном аспекте изучить влияние карведилола и метопролола тартрата на состояние эндотелиального монослоя, качество жизни (КЖ), толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), показатели ремоделирования миокарда, крупных сосудов и почек у больных ХСН постинфарктного генеза.

Материал и методы

Обследованы 50 пациентов, средний возраст – 60,6±1,05 лет, в т.ч. 33 мужчины (66 %) со стабильным течением постинфарктной недостаточности кровообращения II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Продолжительность ХСН составила 5,22±0,67 лет. У 41,7 % больных диагностирована ХСН II ФК, а у 58,3 % – III ФК. Перед включением в исследование достигали возможной стабилизации состояния больных с помощью применения стандартной схемы лечения: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики, спиронолактон и, по показаниям, сердечные гликозиды, которая в дальнейшем являлась

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	I группа (карведилол)	II группа (метопролол)	p
Количество больных	25	25	
Средний возраст, годы	58,7±1,7	62,47±1,17	0,18
Пол Мужской, % (n) Женский, % (n)	32 % (n=8) 68 % (n=17)	36 % (n=9) 64 % (n=16)	0,66
Средняя продолжительность ХСН, годы	5,43±0,94	5,0±0,96	0,74
Количество ИМ	1,67±0,17	1,87±0,12	0,16
Средний ФК ХСН	2,6±0,09	2,57±0,09	0,82
ИМТ, кг/м^2	26,38±0,89	26,1±0,74	0,92
ФВ ЛЖ, %	45,81±2,8	50,65±3,67	0,44

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Результаты оценки структурно-функционального состояния органов-мишеней у больных ХСН постинфарктного генеза и здоровых лиц

Показатель	Пациенты с ХСН	Здоровые	p
МАУ, мг/л	123,25±13,91	15,7±3,24	0,000*
Величина КИМ ОСА, мм	1,1±0,03	0,69±0,01	0,000*
Артерии/вены сетчатки	0,45±0,014	0,61±0,017	0,000*
КСР ЛЖ, см	4,13±0,14	3,74±0,12	0,004*
КСО ЛЖ, см	83,79±6,61	39,35±3,27	0,000*
КДР ЛЖ, см	5,49±0,11	5,37±0,18	0,57
КДО ЛЖ, см	151,66±6,91	130,41±4,26	0,012*
ММ ЛЖ, г	304,64±14,86	162,7±4,42	0,000*
ИММ ЛЖ, г/м^2	168,13±7,84	91,5±4,05	0,000*
ФВ ЛЖ, %	48,23±2,31	69,83±0,54	0,000*

Примечание: *p<0,05; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс ММ; ФВЛЖ – фракции выброса левого желудочка.

базисной терапией и не менялась на протяжении всего исследования. Пациенты были рандомизированы на две группы:

I – основная группа (ОГ) – 25 больных, которые наряду с базисной терапией получали неселективный β-АБ с периферическим вазодилатирующим и антиокислительным действием карведилол. Доза препарата титровалась пошагово с 6,25 мг/сут. до максимально переносимой дозы, составившей 12,5–50 мг/сут. (43,11±1,84 мг/сут.).

II – группа сравнения (ГС) – 25 пациентов получали в качестве β–АБ селективный метопролола тартрат. Доза метопролола на фоне основной программы лечения также титровалась с 12,5 до 50–200 мг/сут. (128,75±8,63 мг/сут.).

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Группа практически здоровых лиц по гемодинамическим показателям включала 25, а по параметрам состояния остальных органов-мишеней (сосуды, почки, головной мозг, эндотелий) – 28 человек.

Клиническое обследование проводили в динамике – до и после программной 4-месячной терапии. Состояние почки как органа-мишени и функция эндотелиального монослоя определялись по уровню микроальбуминурии (МАУ) методом иммуноферментного анализа. Для количественного определения уровня альбумина в моче использовались тест-полоски "Micral-test" (фирма "ROCH"). Уровень МАУ определяли как среднее двух измерений в течение 1 недели. Структурно-функциональную характеристику миокарда как органа-мишени изучали по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате "Philips Envisor HDC". Оценка ремоделирования сосудистой стенки осуществлялась измерением величины комплекса интима-медиа (КИМ) в дистальном участке общих сонных артерий (ОСА) методом дуплексного сканирования в В-режиме. Состояние сосудов головного мозга (ГМ) косвенно оценивали по соотношению диаметров артерий и вен сетчатки при исследовании глазного дна. КЖ изучали, используя опросник Миннесотского университета (MLHFQ) для больных с ХСН. Для определения ТФН применялась проба с 6-минутной ходьбой (6мх) по горизонтальной поверхности.

Статистический анализ материала выполнен при помощи программных пакетов "STATISTICA 6" и "Biostat". При обработке материала использованы преимущественно непараметрические методы. Для анализа различий повторных измерений применяли парный критерий Уилкоксона, для сравнения показателей двух групп – критерий Манна-Уитни. Связь признаков оценивали при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента Спирмена. Различия между выборками считались статистически достоверными при значении α-ошибки < 0,05. Данные представлены в виде M±m.

Результаты

Исходные клинические данные продемонстрировали признаки повреждения органов-мишеней в условиях постинфарктной ХСН со значимым разли-

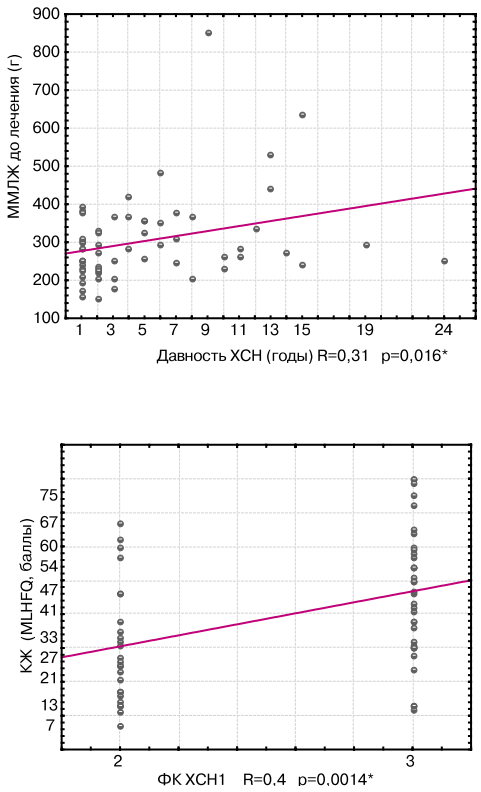

Рис. 1. Влияние тяжести и продолжительности ХСН на состояние органов-мишеней.

Таблица 3

Динамика структурно-функциональных показателей состояния органов-мишеней до лечения и после 4-месячной терапии с использованием карведилола и метопролола тартрата

Показатель	Группы обследованных	Исходно	На фоне 4-месячной терапии	p_2
МАУ, мг/л	карведилол; метопролол; p_1	129,83±20,5; 116,67±19,07; 0,52	61,33±11,47; 81,33±12,51; 0,14	0,000014* 0,066
Величина КИМ ОСА, мм	карведилол; метопролол; p_1	1,08±0,05; 1,13±0,04; 0,47	0,95±0,04; 1,09±0,04; 0,019*	0,00086* 0,17
Артерии/ вены сетчатки	карведилол; метопролол; p_1	0,46±0,02; 0,45±0,02; 0,52	0,58±0,02; 0,49±0,02; 0,13	0,00002* 0,15
ЛП, см	карведилол; метопролол; p_1	4,25±0,1; 4,17±0,08; 0,48	4,0±0,09; 4,11±0,07; 0,42	0,00006* 0,33
ПЖ, см	карведилол; метопролол; p_1	2,5±0,08; 2,6±0,09; 0,28	2,5±0,09; 2,51±0,08; 0,62	0,84 0,11
МЖП, см	карведилол; метопролол; p_1	1,33±0,05; 1,3±0,05; 0,8	1,21±0,04; 1,24±0,04; 0,54	0,0014* 0,17
ЗСЛЖ, см	карведилол; метопролол; p_1	1,24±0,04; 1,19±0,03; 0,7	1,16±0,05; 1,17±0,03; 0,45	0,0008* 0,23
КСР ЛЖ, см	карведилол; метопролол; p_1	4,25±0,2; 4,01±0,21; 0,37	4,03±0,17; 3,95±0,2; 0,6	0,0021* 0,34
КСО ЛЖ, $см^3$	карведилол; метопролол; p_1	88,17±9,15; 79,42±9,64; 0,37	76,76±7,38; 75,33±8,64; 0,6	0,0021* 0,34
КДР ЛЖ, см	карведилол; метопролол; p_1	5,53±0,17; 5,44±0,15; 0,7	5,33±0,15; 5,39±0,13; 0,97	0,0021* 0,44
КДО ЛЖ, $см^3$	карведилол; метопролол; p_1	155,22±10,55; 148,1±9,05; 0,7	141,95±8,8; 143,84±7,87; 0,97	0,0021* 0,44
ММЛЖ, $г/м^2$	карведилол; метопролол; p_1	318,07±25,63; 291,21±15,12; 0,69	270,49±20,93; 271,72±11,72; 0,41	0,003* 0,063
ИММЛЖ, $г/м^2$	карведилол; метопролол; p_1	171,85±12,52; 164,42±9,6; 0,72	147,73±10,43; 153,64±7,24; 0,22	0,0062* 0,063
Контрактильность миокарда, %	карведилол; метопролол; p_1	23,81±1,78; 27,39±2,35; 0,43	24,94±1,7; 27,56±2,3; 0,47	1,0 0,58
ФВ ЛЖ, %	карведилол; метопролол; p_1	45,81±2,81; 50,65±3,67; 0,44	47,87±2,66; 51,01±3,67; 0,48	0,27; 0,58

Примечание: *$p<0,05$; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; КСР – конечный систолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс ММ; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

чием изучаемых показателей от таковых у практически здоровых (таблица 2).

Отмечено, что в обеих группах показатели ремоделирования миокарда, величина КИМ ОСА и соотношение диаметров артерий и вен сетчатки коррелировали в первую очередь с продолжительность СН, тогда как КЖ и ТФН в большей степени зависели от тяжести ХСН и количества перенесенных инфарктов миокарда (ИМ) (рисунок 1).

На фоне 4-месячной терапии с применением карведилола отмечено значимое уменьшение уровня МАУ на 47,4 % и величины КИМ ОСА на 10,6 %, в то время как при использовании метопролола тартрата эти показатели имели лишь тенденцию к снижению (таблица 3).

Динамика показателей ЭхоКГ в основной группе характеризовалась достоверным уменьшением левых отделов сердца. В группе сравнения значимых признаков обратного ремоделирования миокарда не наблюдалось (таблица 3).

При использовании карведилола динамика состояния сосудов ГМ, оценивавшаяся по соотношению диаметров артерий и вен сетчатки, характеризовалась достоверным увеличением этого показателя, т. е. в процессе терапии диаметр спазмированных артерий увеличился, а вены сузились, вероятно, вследствие уменьшения венозного застоя на глазном дне (таблица 3). При анализе этого показателя ГС за 4-месячный период достоверные изменения состояния сосудов глазного дна отсутствовали.

В процессе лечения в ОГ достигнуто значимое улучшение КЖ пациентов со снижением количества баллов по MLHFQ на 18,06 % (p=0,000027). В обеих группах произошло повышение ТФН: среднее расстояние, пройденное при выполнении теста 6мх, увеличилось на 60,78 % (p=0,000002) в ОГ и на 27,52 % (p=0,026) в ГС. В соответствии с изменениями в состоянии больных наметилась отчетливая положительная динамика в отношении ФК ХСН. Во время рандомизации в ОГ больных ФК был равен 2,6±0,09, а в ГС – 2,57±0,09. На фоне 4-месячной терапии он составил 2,1±0,11 в ОГ (p=0,0003) и 2,2±0,1 – в ГС (p=0,0005) (рисунок 2).

Обсуждение

В настоящее время известно, что β-АБ прочно заняли свое место в лечении больных СН [4,12,14]. Длительная терапия β-АБ при ХСН посредством адренергической блокады тормозит и вызывает регрессию патологического ремоделирования сердца; улучшает функцию миокарда за счет ряда положительных “биологических” эффектов, уменьшения тахикардии, торможения апоптоза и кардиотоксического действия катехоламинов; снижает электрическую нестабильность миокарда и активность других нейрогормональных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3,6]. По результатам таких исследований, как COPERNICUS, MERIT-HF и CIBIS-II, основная цель которых – изучение влияния адренергической блокады на прогноз для больных ХСН, неселектив-

ный β-АБ карведилол и селективные метопролол и бисопролол, обладая различным механизмом действия, практически в равной степени хорошо зарекомендовали себя в лечении таких пациентов (снижение общей смертность на 34–35 %) [11,13]. В этой связи закономерно встает вопрос, какой из этих препаратов предпочесть – селективный или же неселективный? Полученные данные свидетельствуют о том, что карведилол обладает более выраженным органопротективным действием, чем метопролола тартрат, тем самым существенно улучшая КЖ больных ХСН. Принимая во внимание механизм действия карведилола, можно предположить, что он вызывает более выраженную адренергическую блокаду, а, соответственно, более эффективен в защите пораженных органов-мишеней от нежелательных влияний гиперсимпатикотонии при СН:

• первостепенно важна α_1-адреноблокада, поскольку эти рецепторы опосредуют периферическую вазоконстрикцию с последующим повышением постнагрузки и потребности миокарда в кислороде; особое значение α_1-адрено блокада имеет в системе периферического кровообращения, предотвращая ишемию почек, ГМ и других органов-мишеней;

• карведилол является мощным β_1-АБ, обладающим в 12 раз большим сродством к β_1-рецепторам, чем селективный метопролол;

• карведилол не повышает плотность β_1-адренорецепторов; напротив, он может ее понижать, но при этом повышать чувствительность оставшихся рецепторов к норадреналину;

• карведилол блокирует β_2-адренорецепторы, которые именно при ХСН могут составлять до 40 % от общего количества β-адренорецепторов в пораженном сердце;

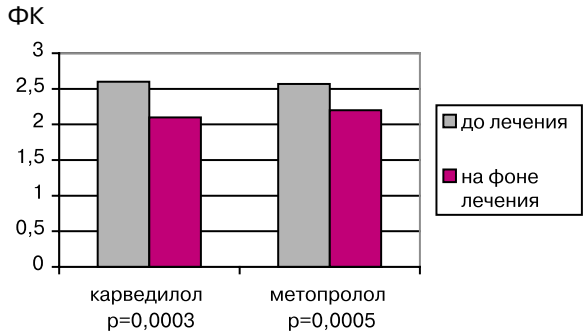

Рис. 2 Динамика ФК ХСН на фоне лечения.

• благодаря β_2-адренорецепторам происходит пресинаптическое высвобождение норадреналина; в этой связи карведилол, в отличие от метопролола тартрата, способен снижать высвобождение норадреналина и адренергический ток в сердце или концентрацию данного нейрогормона в периферической плазме;

В этой связи карведилол, обладая способностью блокировать β_1-, β_2- и α_1-адренорецепторы, а, также являясь антиокислителем, имеет существенные преимущества перед кардиоселективным метопрололом.

Выводы

Карведилол в составе программной терапии ХСН положительно влияет на функциональные показатели эндотелия, способствует процессам обратного ремоделирования миокарда, сосудистой стенки, почек и ГМ, что делает перспективным использование его с органопротективной целью. Описанные изменения протекают на фоне значимого улучшения КЖ и повышения ТФН, что также следует учитывать при выборе адекватной терапии.

Литература

1. Е. Н. Денисов, Р. З. Бахтияров, Н. В. Маслова Роль ремоделирования сосудов в механизмах развития хронической сердечной недостаточности. РКЖ 2006; 2: 28–31.

2. В. С. Зодионченко, И. В. Погонченкова, О. И. Нестеренко и др. Состояние эндотелия и оксид азота при сердечной недостаточности. РКЖ 2005; 1(51): 80–7.

3. Ю. М. Лопатин Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции. Серд недост 2002; 1(11): 20–1.

4. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) 2007.

5. В. И. Подзолков, К. К. Осадчий β-адреноблокаторы: взгляд XXI века. РМЖ 2006; 10: 737–42.

6. Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатьев и др. Клиническая фармакокинетика β-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии. Сердце 2006; 3(27): 162–5.

7. С. Н. Терещенко В-адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению. Cons med 2005; 5: 392–7.

8. И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Серд недостат 2006; 1(35): 4–7.

9. А. Н. Шишкин, Е. Н. Бирюкова, Т. В. Гупалова Микроальб уминурия у больных сердечной недостаточностью. Нефрология 2002; 6(4): 70–3.

10. Bristow M. B-adrenergic receptor blocade in chronic heart failure. Circulation 2000; 101: 558–69.

11. COPERNICUS investigators resource. F. Hoffman–La Roche Ltd, Basel, Switzerland, 2000.

12. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarc tion in patients with left–ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385–90.

13. Devereaux PJ, Scott Beattie W, Choi PTL, Badner NH, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative b–blockers in non–cardiac surgery? Systematic review and meta–analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005; 331: 313–21.

14. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. A rationale for the use of B-blockers as standard treatment for heart failure. Am Heart J 2000; 139(3): 511–21.

15. Tendera M. Epidemiology, treatment and quidelines for the treatment of heart failure in Europe. Eur Heart J 2005; 7: 5–10.

Поступила 10/01–2008