

Лерканидипин при артериальной гипертензии

Борджи К.

Отдел Клинической медицины и прикладной биотехнологии «Де Кампаначи». Университет Болоньи, Болонья, Италия

Lercanidipine in arterial hypertension

Borghi C.

Clinical Medicine and Applied Biotechnology Department «D. Campanacci». Bologna University. Bologna, Italy

Лерканидипин — липофильный дигидропиридиновый (ДГП) антагонист кальция (АК) с продолжительным рецепторным периодом полужизни. Замедленное начало действия позволяет предотвратить развитие рефлекторной тахикардии, характерной для других ДГП АК. Лерканидипин обеспечивает равномерный и продолжительный антигипертензивный эффект при приеме 1 раз в сутки. Он обладает эквивалентной антигипертензивной активностью по отношению ко многим другим препаратам, являясь эффективным при монотерапии, так и в комбинации с другими средствами. Эффективность лерканидипина была продемонстрирована у различных возрастных групп пациентов, имеющих дополнительные факторы риска. Лерканидипин хорошо переносится: побочные эффекты, типичные для ДГП АК, возникают в самом начале лечения. На фоне приема лерканидипина частота отеков голеней, приводящих к последующей отмене терапии, ниже, чем при лечении амлодипином и нифедипином-GITS. В доклинических и клинических исследованиях было показано, что лерканидипин обладает антиатеросклеротическим действием и уменьшает гипертрофию левого желудочка. Эффективность и хорошая переносимость лерканидипина делают его препаратом выбора для лечения артериальной гипертензии у различных клинических групп пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, лерканидипин.

Lercanidipine is a lipophilic dihydropyridine (DHP) calcium antagonist (CA) with a long receptor half-life. The slow action onset prevents reflex tachycardia, typical for other DHP CAs. Taken once a day, lercanidipine provides an even, sustained antihypertensive action. Its antihypertensive activity is equivalent to many other medications, and lercanidipine is effective as monotherapy or in combination. Its effectiveness has been demonstrated in various age groups, as well as in patients with additional risk factors. Lercanidipine is well tolerated, and adverse effects, typical for DHP CAs, are observed early in the treatment. Lercanidipine therapy is associated with lower incidence of pedal oedema and subsequent treatment withdrawal, compared to amlodipine and nifedipine GITS. In preclinical and preliminary clinical trials, lercanidipine demonstrated anti-atherosclerotic effects and left ventricular hypertrophy reduction. Its effectiveness and tolerability profile make lercanidipine a suitable choice for treating various clinical groups of patients with arterial hypertension.

Key words: Arterial hypertension, calcium antagonists, lercanidipine.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), один из коварных спутников старения населения, является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [37,78]. По оценкам 2002г АГ была связана с 7,1 млн. преждевременных смертей. Значение АГ как основной проблемы здравоохранения в мировом масштабе продолжает нарастать [78]. АГ является признанным фактором сердечно-сосудистого риска (ССР) [17,24], нередко сочетающимся с другими факторами риска

(ФР), такими как курение, ожирение (Ож), гиподинамия [78] и сахарный диабет (СД) [1].

Хорошо известно, что антигипертензивные препараты (АГП) предотвращают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и смертность. Риск развития инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) уменьшается на ~ 40% и ~ 15% соответственно, при достижении стойкого снижения диастолического артериального давления (ДАД) на 5-6 мм рт.ст. [20]. Лечение АГ направлено на снижение долгосрочного

риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и включает в себя изменение образа жизни, медикаментозную антигипертензивную терапию и лечение сопутствующих заболеваний [24]. Все основные классы АГП: диуретики, антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) эффективно снижают АД. Таким образом, выбор препарата может определяться особенностями пациентов (профиль ФР, сопутствующие заболевания), переносимостью лекарств, их стоимостью и растущим признанием необходимости комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД [18].

Антагонисты кальция

АК являются гетерогенной группой хорошо изученных АГП, включающей в себя фенилалкаламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем) и ДГП. В целом ряде проспективных исследований, сравнивающих АК с другими АГП, было показано, что они как класс обладают сопоставимыми с Д, β -АБ и ИАПФ эффектами в отношении ССЗ и смертности, а также снижают частоту инсульта у пожилых пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) [32,12,2].

ДГП действуют главным образом как вазодилататоры и являются производными короткодействующих средств первого поколения (нифедипин, фелодипин), вызывающих нежелательную рефлекторную тахикардию. Создание модифицированных форм привело к увеличению продолжительности действия препаратов и уменьшению нежелательных эффектов; тем не менее, первым ДГП с длительным периодом полувыведения был амлодипин. Последним достижением стало появление препаратов с пролонгированным рецепторным периодом полужизни [46] (рисунок 1). В этой статье приводятся сведения о клинической эффективности и потенциальных преимуществах одного из представителей новой группы препаратов — лерканидипина.

Фармакология

Фармакокинетика

Период плазменного полувыведения лерканидипина составляет 8–10 ч [5], однако это время не связано с продолжительностью его антигипертензивного действия. Высокий коэффициент мембранного распределения обеспечивает продолжительное действие на рецепторном и мембранном уровнях [33] и обуславливает возможность приема препарата 1 раз в сут. Всасывание перорального лерканидипина достигает максимума через 2 ч после его приема. Он демонстрирует высокий уровень связывания с белками плазмы и быстро накапливается в клеточных мембранах артериол. Препарат метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 3A4, и его метаболиты выводятся с мочой и калом [5]. Не следует забывать,



Примечание: GITS — гастро-интестинальная терапевтическая система

Рис. 1 Эволюция АК ДГП ряда с улучшением клинической эффективности и переносимости.

что, как и другие ДГП, лерканидипин может взаимодействовать с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами P450 (CYP) 3A4 [5].

Фармакодинамика

Доклинические исследования показали, что лерканидипин обладает высокой селективностью по отношению к сосудистой стенке, вызывая расслабление гладкой мускулатуры за счет конкурентного связывания с кальциевыми каналами L-типа [29,77]. Он обладает выраженной липофильностью и накапливается в клеточных мембранах, что объясняет медленное начало действия и длительный расслабляющий эффект на гладкую мускулатуру [29,70,33]. Антигипертензивный эффект лерканидипина достигается, в первую очередь, за счет периферической и коронарной вазодилатации [71]. Лерканидипин обладает большей сосудистой селективностью и менее выраженным отрицательным инотропным действием *in vitro*, чем другие ДГП, такие как лацидипин, амлодипин, фелодипин и нитрендипин [29,3]. При назначении в терапевтических дозах лерканидипин не вызывает выраженной рефлекторной тахикардии и другие проявления симпатической активации у пациентов с АГ [52,6,14,27,28]. Лерканидипин (10 мг/сут.) приводит к плавному антигипертензивному эффекту без неблагоприятных гемодинамических и симпатических эффектов [52,42,49,47].

Помимо общей антигипертензивной активности, лерканидипин обладает нефропротективным эффектом, что было показано у крыс со спонтанной АГ [65], и расширяет как афферентные, так и эфферентные артериолы [64,63]. Лерканидипин также эффективен у пациентов с АГ и атеросклерозом, накапливаясь в клеточных мембранах при высоком уровне холестерина (ХС) [33]. В исследованиях *in vitro*, на животных и в клинических испытаниях

были детально изучены антиокислительные эффекты лерканидипина, влияющие на вазодилатацию и уменьшающие окисление липопротеинов низкой плотности [10,23,35,56,73,74]. Кроме того, на фоне приема лерканидипина пациентами с АГ при наличии или отсутствии СД была отмечена регрессия гипертрофии левого желудочка [26,69]. Лерканидипин также оказывал пролонгированное вазодилатирующее действие на микроциркуляторное русло у 19 пациентов с АГ, что может свидетельствовать о его защитном действии на органы-мишени [15].

Клинические исследования

Эффективность при мягкой и умеренной артериальной гипертензии

Эффективность лерканидипина (10-20 мг/сут.) была продемонстрирована в ряде неконтролируемых исследований, включивших > 20 тыс. пациентов с мягкой и умеренной АГ [9,68,30,58,41]. Через 3 и 6 мес. от начала терапии систолическое (САД) и ДАД снижалось на 19-26 и 13-15 мм рт.ст., соответственно.

В ряде исследований лерканидипин сравнивался с другими АГП (таблица 1). В двойных слепых, перекрестных исследованиях лерканидипин (10-20 мг/сут.) обладал сопоставимой эффективностью по сравнению с амлодипином (10 мг/сут.) [22,53], фелодипином (10-20 мг/сут.) [62], нифедипином замедленного высвобождения (40-80 мг/сут.) либо нифедипином в виде гастроинтестинальной терапевтической системы (GITS, 30-60 мг/сут.) [25,27,62]. При сравнении с другими АГП лерканидипин (10-20 мг/сут.) показал эффективность, эквивалентную ателнололу (50-100 мг/сут.) [48], каптоприлу (50-100 мг/сут.) [66], гидрохлортиазиду (12,5-25 мг/сут.) [51], лозартану (50-100 мг/сут.) [36], телмисартану (80 мг/сут.) [67] и кандесартану [4]. В этих исследованиях лерканидипин снижал уровни САД и ДАД, демонстрируя эффективный ответ и/или нормализацию АД уже в первые 4 нед. терапии (таблица 1).

Эффективность в отдельных группах пациентов

Пожилые пациенты

Лерканидипин эффективен у пожилых пациентов с мягкой и умеренной АГ. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 144 пожилых больных АГ (возраст 60-85 лет) лерканидипин (4-недельная терапия в дозе 10 мг/сут.) снижал САД и ДАД в большей степени, чем плацебо – 15 vs. 7 мм рт.ст. и 10 vs. 6 мм рт.ст., соответственно ($p<0,01$) для ДАД, а также увеличивал число реагировавших на терапию больных – 59% vs. 38% ($p<0,05$) [50]. В открытом исследовании с участием 756 пациентов лерканидипин (10-20 мг/сут. на протяжении 8 нед.) аналогичным образом снижал АД у лиц <65 лет и >

65 лет [55]. Результаты 3 открытых исследований пациентов ≥ 60 лет свидетельствуют о том, что лерканидипин приводит к достоверному снижению САД, ДАД и пульсового АД (ПАД) в данной популяции [13,44,61].

В двух крупных контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что по антигипертензивному эффекту лерканидипин (5-10 мг/сут. или 10-20 мг/сут.) аналогичен лацидипину (2-4 мг/сут.), амлодипину (5-10 мг/сут.) и нифедипину-GITS (30-60 мг/сут.) у пожилых с АГ (таблица 1) [39,16]. У пожилых пациентов с ИСАГ лерканидипин превосходил по эффективности плацебо в отношении снижения САД и числа пациентов с реакцией на терапию или нормализовавшимся АД через 4 и 8 нед. лечения ($p<0,001$ для всех сравнений) [6]. В исследовании с аналогичным дизайном у 290 пациентов с ИСАГ было показано, что лерканидипин (10 мг/сут.) и лацидипин (2 мг/сут.) сопоставимо снижают САД – 24 vs. 22 мм рт.ст. спустя 16 нед. лечения [47].

Сопутствующие заболевания

В нескольких крупных, неконтролируемых исследованиях было показано, что лерканидипин эффективен у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями либо дополнительными ФР. В частности, в исследовании ELYPSE (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad) изучалась терапия лерканидипином в условиях повседневной клинической практики. У 9059 пациентов мягкая и умеренная АГ сочеталась с целым рядом дополнительных ФР, таких как ожирение, гиперхолестеринемия (ГХС), курение и СД [9]. Трехмесячная терапия лерканидипином эффективно снижала АД в данной разнородной группе больных. Аналогичные результаты были получены в ходе обсервационного 6-недельного исследования у 32345 пациентов с мягкой и умеренной АГ и сопутствующими заболеваниями, такими как нарушения липидного обмена, СД, коронарная болезнь сердца и сердечная недостаточность [45]. В открытом исследовании с участием 3175 пациентов с АГ и различными степенями ССР было обнаружено, что лерканидипин эффективен при любых уровнях риска и наиболее – при максимальном [8]. Другое исследование, в которое вошли 2793 больных АГ и избыточной массой тела (МТ), показало, что этот фактор ССР не оказывает негативного влияния на эффективность лерканидипина [7].

Эффективность монотерапии лерканидипином (10 или 20 мг/сут.) также была продемонстрирована в рандомизированном, двойном слепом исследовании у 40 пациентов с АГ и СД 2 типа (СД-2). При этом не было отмечено негативного влияния препарата на углеводный обмен [75]. В другом открытом исследовании, с участием 34 аналогичных пациентов, лерканидипин (10 мг/сут.) назначался вместо

Таблица 1

Эффективность и переносимость лерканидипина в сравнении с другими АГП у пациентов с мягкой и умеренной АГ

Исследование	Дизайн исследования / продолжительность (недели)	N / Возраст (лет)	Дозы (мг/сут.)	САД/ДАД исходно (мм рт.ст.)	САД/ДАД в конце исследования (мм рт.ст.)	Ответ АД на терапию (нормализация АД) через 4 нед. (%)	Общая эффективность	НЯ
Сравнение с антагонистами кальция								
Pedrinelli R, et al. 2003 [53]	пс, пк / 2	22 / 48±5	Л 20 А 10	Л 146±16 / 93±13 А 148±17 / 95±11	Л 138±9 / 86±9 ^a А 137±13 / 84±9 ^a	НД	Л=А	Л<А (отеки голеней и стоп) ^b
De Giorgio LA, et al. 1999 [22]	дс, пк / 4	20 / 55±9	Л 20 А 10	Л 162±20 / 101±5 А 166±19 / 104±6	Л 141±24 / 88±10 ^d А 152±16 / 94±9 ^d	Л 86 (86) (33) А 56	Л=А	Л=А
Romito R, et al. 2003 [62]	дс, п / 8 ^e	325 / 31-74	Л 10 НГ 30 Ф 10	Л 155±11 / 99±3 НГ 155±12 / 99±3 Ф 155±12 / 99±3	Л 141±13 / 87±7 ^f НГ 142±10 / 86±7 ^f Ф 138±10 / 85±7 ^f	Л=НГ=Ф	Л=НГ=Ф	Л=НГ<Ф ^g
Policicchio D, et al. 1997 [54]	дс, п / 8 ^e	130 / 18-70	Л 10 НЗВ 40	Л 163±12 / 101±5 НЗВ 163±14 / 101±4	Л 151±13 / 91±9 ^h НЗВ 151±14 / 91±8 ^h	НД	Л=НЗВ	Л=НЗВ
Fogari R, et al. 2003 [27]	дс, п / 48 ^e	60 / 30-65	Л 10 НГ 30	Л 159±11 / 101±6 НГ 159±10 / 101±5	Л 137/85 ^a НГ 21/15 ^a	НД	Л=НГ	НД ⁱ
Fogari R, et al. 2000a [26]	дс, п / 12 ^e	60 / 36-70	Л 10 НГ 30	Л 163±5 / 98±4 НГ 162±6 / 97±4	Л 144±5 / 86±4 ^a НГ 144±5 / 86±3 ^a	НД	Л=НГ	Л<НГ (отеки голеней и стоп) ⁱ
Сравнение с другими АГП								
Morisco C, et al. 1997 [48]	дс, п / 8 ^e	217 / 18-70	Л 10 АТ 50	Л 157±11 / 100±3 АТ 157±11 / 100±4	Л 145±12 / 90±8 ^d АТ 142±13 / 88±7 ^d	Л 71 (65) АТ 78 (76)	Л=АТ	Л=АТ
Sangiorgi GB, et al. 1997 [66]	дс, п / 12 ^e	115 / 18-80	Л 10 К 50	Л 161±10 / 100±3 К 159±10 / 100±3	Л 147±10 / 89±7 ^d К 148±11 / 91±7 ^d	Л 75 (81) К 73 (74)	Л=К	Л=К
Notarbartolo A, et al. 1999 [51]	дс, п / 24 ^e	52 / 18-70	Л 10 Г 12,5	Л 159±13 / 105±5 Г 158±14 / 103±5	Л 143±7 / 92±7 ^d Г 146±10 / 93±7 ^d	Л 65 (54) Г 58 (54)	Л=Г	Л<Г (липидный обмен)
James IGV, et al. 2002 [36]	дс, п / 16 ^e	562 / 18-75	Л 10 ЛО 50	Л 163±15 / 101±5 ЛО 162±13 / 101±5	Л 148±16 / 88±7 ЛО 144±15 / 88±8	Л ~ 80 (71) 16 нед. ЛО ~ 80 (65) 16 нед.	Л=ЛО	Л=ЛО
Sarafidis P, et al. 2004 [67]	НД / 16	20 / 53±9	Л 10 Т 80	Л 165±8 / 102±2 Т 166±8 / 103±5	Л 151±9 / 97±4 ^k Т 152±8 / 96±4 ^k	Л НД (20) (8 нед.) Т НД (20) (8 нед.)	Л=Т	НД ⁱ
Aranda P, et al. 2000 [4]	Открытое / 32	338 / 55	Л 10 КА 16	Л 162±11 / 97±9 КА 161±10 / 96±7	Л 135/82 ^m КА 133/82 ^m	НД	Л=КА	Л=КА
Сравнительные исследования у пожилых пациентов								
Cherubini A, et al. 2003 [16]	дс, п / 24 ^e	324 / ≥ 65	Л 5 ЛА 2 НГ 30	Л 167±11 / 98±5 ЛА 168±12 / 98±4 НГ 167±11 / 97±4	Л 140/80 ^f ЛА 142/81 ^f НГ 138/79 ^f	Л/НГ>ЛА (24 нед.) ⁿ	Л=ЛА= НГ	Л=ЛА/НГ ^o
Leonetti G, et al. 1999 [38]	дс, п / 26-104 ^e	828 / ≥ 60	Л 10 ЛА 2 А 5	Л 170±10 / 97±6 ЛА 170±10 / 97±6 А 171±11 / 97±7	Л 140/83 ^p ЛА 141/83 ^p А 141/82 ^p	Л=ЛА=А	Л=ЛА=А	Л=ЛА<А ^q

Примечание: ^a p<0,001 по сравнению с исходным уровнем; ^b p=0,006; ^c 57 ± 10 лет в другой группе лечения; ^d Значения для первого 4-нед. периода лечения (p<0,01 по сравнению с исходным уровнем); ^e Дозы удваивались через 4 нед. при неудовлетворительной реакции (2 нед. в исследовании [16], 8 нед. в исследовании [36]); ^f p<0,01 по сравнению с исходным уровнем; ^g p<0,05; ^h Значения для первых 4 нед. лечения (p<0,001 по сравнению с исходным уровнем); ⁱ Сохраняющаяся активация симпатической нервной системы на фоне постоянного приема НГ (p<0,05 по сравнению с исходным уровнем); ^j Отеки голеней и стоп достоверно чаще в группе НГ (p<0,001 vs. Л). ^k Значения для первых 8 нед. лечения (p<0,001 по сравнению с исходным уровнем); ^l Ни один из препаратов не влиял на ИР; ^m Значения для первых 6 нед. лечения. ⁿ p<0,001 между группами лечения по числу ответивших на терапию больных и пациентов с нормализацией АД. ^o Частота нежелательных явлений была ниже на фоне приема Л; ^p Значения через 6 мес. (p<0,01 по сравнению с исходным уровнем); АТ или анаприл (+ Д, при необходимости) добавлялись через 8 нед. у 22-29% пациентов с неудовлетворительной реакцией на лечение; ^q Большая частота отеков, связанной с отеками симптоматики и досрочного прекращения терапии из-за развития отеков на фоне А, по сравнению с Л и ЛА (p<0,001).

Сокращения: А — амлодипин; АТ — атенолол; Г — гидрохлортиазид; дс — двойное слепое; К — каптоприл; КА — кандесартан; Л — лерканидипин; ЛА — лацидипин; ЛО — лозартан; НГ — нифедипин-GITS; НД — нет данных; НЗВ — нифедипин замедленного высвобождения; п — параллельное; пк — перекрестное; пс — простое слепое; Т — телмисартан; Ф — фелодипин.

терапии β -АБ при отсутствии контроля АД на комбинации ИАПФ и β -АБ. Лерканидипин достоверно снижал средний уровень АД и гликозилированного гемоглобина, что авторы объяснили уменьшением сосудистого сопротивления [19]. Кроме того, лерканидипин (10 мг/сут.) уменьшал инсулинорезистентность (ИР) в той же степени, что и телмисартан (80 мг/сут.), в исследовании у 20 пациентов с мягкой и умеренной АГ [67].

Лерканидипин (10 мг/сут.) не ухудшал степень протеинурии у 42 больных АГ, СД и хронической почечной недостаточностью (ХПН), у которых контроль АД не был достигнут при ранее назначенной терапии ИАПФ или БРА [59]. В рандомизированном, двойном слепом исследовании у 277 пациентов с АГ, СД и микроальбуминурией лерканидипин (10-20 мг/сут. на протяжении 9-12 мес.) достоверно снижал АД и уменьшал скорость экскреции альбумина. Аналогичный результат был продемонстрирован для терапии рамиприлом в дозе 5-10 мг/сут. [21]. Не так давно было показано, что лерканидипин (10 мг/сут. в течение 6 мес.) вызывает достоверное снижение АД, уровня ХС и триглицеридов у пациентов с АГ и ХПН ($n=203$), ранее лечившихся ИАПФ или БРА. При этом увеличивается клиренс креатинина, а степень протеинурии снижается, что подтверждает важную роль лерканидипина в улучшении функции почек [60].

Назначение после неэффективной терапии или в комбинации с другими препаратами

В два исследования, где изучали лечение лерканидипином в условиях повседневной клинической практики, были включены пациенты (66% и 69%), слабо отвечающие на прием других АГП или имеющих нежелательные явления [9,68]. В одном из этих исследований лерканидипин назначали в качестве монотерапии, приводя к значимому снижению АД на протяжении > 3 месяцев ($p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем). При этом 64% пациентов достигли уровня ДАД < 90 мм рт.ст. [9]. В другом исследовании лерканидипин обладал сопоставимой эффективностью при назначении в качестве монотерапии либо в комбинации с другими АГП [68].

Эффективность лерканидипина в качестве дополнительной терапии была продемонстрирована в ряде открытых исследований. В частности, у 756 больных АГ лерканидипин (10 мг/сут.) снижал АД на протяжении > 8 нед. в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии [55]. Лерканидипин (10 мг/сут.) был также эффективен в сочетании с ИАПФ или БРА [30,59] и снижал АД в большей степени, чем комбинация β -АБ и ИАПФ [19], у пациентов с СД и АГ. В одном из исследований с участием 80 больных АГ, рефрактерной к монотерапии, включая β -АБ, ИАПФ и Д, дополнительная терапия лерканидипином (10 мг/сут.) либо нитрендипином (10 мг/сут.) достоверно снижала АД

через 4 нед. лечения. Через 12 нед. приема препаратов АД нормализовалось у $\sim 90\%$ пациентов в каждой группе [57].

Ряд других АГП может успешно дополнять монотерапию лерканидипином. Среди лиц с недостаточной реакцией на 4- или 8-недельную монотерапию лерканидипином комбинация лерканидипина и гидрохлортиазида либо телмисартана увеличивала число пациентов с нормализацией АД [54,67]. Сходным образом, комбинация лерканидипина и кандесартана оказалась эффективной у 70% пациентов, не среагировавших на 6-недельную монотерапию каждым препаратом в отдельности [4].

Переносимость препарата и приверженность терапии

Комбинированный анализ 20 рандомизированных, двойных слепых исследований показал, что с 1 по 52 нед. лечения нежелательные явления (НЯ) возникали у 11,8% из 1317 пациентов, принимавших лерканидипин (10-20 мг/сут.), по сравнению с 7,0% принимавших плацебо ($n=227$) [38]. Большинство НЯ регистрировались в течение первых 4 нед. лечения, с незначительными различиями между плацебо и лерканидипином (стартовая доза 10 мг/сут., с последующим титрованием). НЯ на фоне приема лерканидипина в дозе 10 мг/сут. включали гиперемию лица — 1,1% vs. 0,4% на фоне приема плацебо, отеки голеней — 0,9% vs. 1,3%, сердцебиение — 0,6% vs. 0,4%, головную боль — 2,3% vs. 1,3%, головокружение — 0,4% vs. 0,4% и слабость — 0,4% vs. 0,4%. Частота НЯ у пожилых пациентов составила 5,70%, что не отличалось от данного показателя у более молодых больных (6,60%) [38]. Анализ 14 плацебо-контролируемых, двойных слепых исследований (1850 пациентов с АГ и стабильной стенокардией, получавших лечение в течение не < 18 нед.) подтвердил, что НЯ на фоне приема лерканидипина (10-20 мг/сут.), как правило, были слабо или умеренно выражены [34]. Побочные эффекты терапии включали головную боль (5,6%), отеки (2,4%), тахикардию (2,1%), гиперемию лица (2,0%), сердцебиение (1,7%), ринит (1,3%) и гипокалиемию (1,2%), в то время как при приеме плацебо отмечались головная боль (3,8%), гипокалиемия (1,3%) и гиперурикемия (1,1%).

Лерканидипин хорошо переносился во всех неконтролируемых и контролируемых исследованиях, представленных в таблице 1. Он не вызывал достоверных изменений частоты сердечных сокращений, и большинство НЯ возникали в результате вазодилатации в самом начале лечения. Переносимость лерканидипина не уступала таковой для амлодипина, фелодипина и нифедипина-GITS (таблица 1).

В частности, объективная оценка показала, что на фоне приема лерканидипина реже возникают отеки голеней и стоп, по сравнению с нифедипи-

ном-GITS [27] и амлодипином (рисунок 2) [39,40,53]. Частота отеков также была небольшой в условиях общей врачебной практики, среди 8981 пациентов с АГ, лечившихся лерканидипином в комбинации с другими АГП: частота отеков была минимальной при сочетании лерканидипина и ИАПФ [43]. Переносимость лерканидипина и других ДГП сравнивалась в ходе открытого исследования у 125 больных АГ, вызванные препаратом НЯ. Лерканидипин (10-20 мг/сут. в течение 4 нед.) приводил к достоверному снижению частоты отеков, гиперемии лица, головной боли, кожных высыпаний и головокружения при переходе на него с терапии амлодипином, нифедипином-GITS, фелодипином и нитрендипином ($p < 0,001$) [11]. Было отмечено, что частота отеков 2,4% на фоне приема лерканидипина (10-20 мг/сут.), по данным объединенного анализа [34] существенно ниже таковой при терапии другими ДГП (6-29%) [34,76].

Частота отмены лерканидипина, согласно опубликованным данным, невелика и сопоставима с плацебо [6,9,68]. По-видимому, это связано с его хорошей переносимостью. Так, прекращение терапии из-за развития отеков реже отмечается для лерканидипина, чем для амлодипина [39,40] и нифедипина-GITS [62].

Программы ведения пациентов и комплексного лечения заболевания

В последнее время целый ряд официальных кардиологических и медицинских организаций пересмотрел свои рекомендации по АГ [17,24,78], обновив подходы к диагностике, оценке риска и

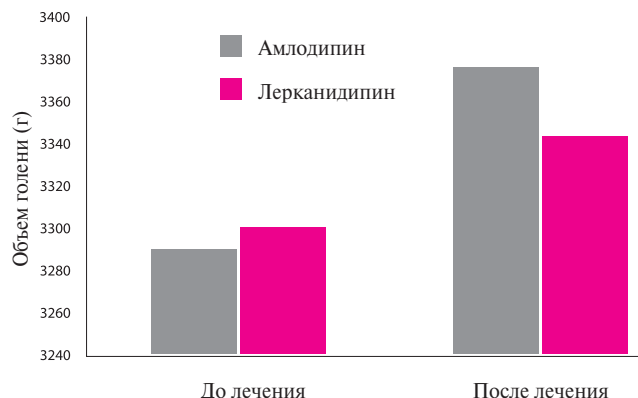
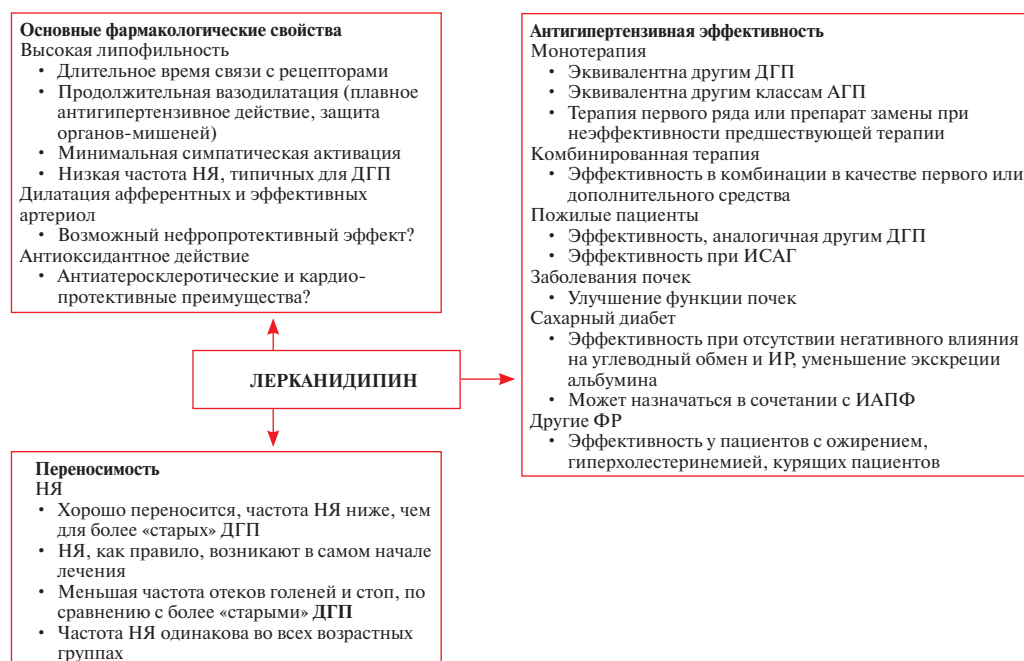


Рис. 2 Амлодипин достоверно чаще вызывал отеки стоп и голеней, чем лерканидипин, после 2-недельной терапии у пациентов с мягкой и умеренной АГ ($p = 0,006$) [53].

немедикаментозной терапии заболевания. Согласно всем рекомендациям, медикаментозное лечение следует начинать при уровне САД/ДАД $> 140/90$ мм рт.ст.; у пациентов высокого риска — при более низких значениях АД. Терапия первого ряда может включать в себя любой из 5 основных классов препаратов [72], в связи с тем, что все они сопоставимы по своим антигипертензивным свойствам [24].

Преимущества Д заключаются в их низкой стоимости и доказанном снижении частоты конечных точек [20,2,17]. В то же время, результаты исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) не подтверждают главенствующей роли Д в отношении профилактики коронарных событий и улучшения выживаемости



Примечание: НЯ — нежелательные явления; АГП — антигипертензивные препараты; ДГП — дигидропиридиновый препарат; ИР — инсулинорезистентность; ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия.

Рис. 3 Клиническая характеристика лерканидипина при АГ (по данным процитированной литературы).

мости [2]. Д имеют ряд нежелательных метаболических эффектов и могут ухудшать сексуальную функцию у мужчин, что ограничивает возможности постоянного приема этих препаратов [72]. Принимая во внимание эквивалентность антигипертензивного эффекта всех классов препаратов, решение о назначении того или иного из них может основываться на вероятных НЯ и индивидуальном профиле риска конкретного пациента с учетом таких факторов как возраст, поражение органов-мишеней и сопутствующие заболевания. Метаболически нейтральным АК может отдаваться предпочтение у различных групп больных АГ, включая пожилых лиц с ИСАГ, пациентов со стенокардией, СД, поражением периферических сосудов, атеросклерозом сонных артерий, а также беременных женщин [24].

Комбинированная терапия показана у > 50% пациентов с АГ [72]. АК могут назначаться в сочетании с любым из других 4 классов препаратов [18]. Комбинированная терапия, как правило, необходима пожилым пациентам и больным СД [18,1]. В этих группах пациентов, а также у лиц с дополнительными факторами ССР, АК могут быть препаратами выбора. Третье поколение препаратов, таких как лерканидипин, лишено недостатков, характерных для других АК — нестойкое терапевтическое действие, рефлекторная активация симпатической системы, связанные с вазодилатацией побочные эффекты [37], что может улучшить приверженность терапии [76]. На рисунке 3 представлены обобщенные клинические характеристики лерканидипина,

включая его свойства, результаты опубликованных исследований и данные последних клинических рекомендаций.

Заключение

Лерканидипин обладает плавным началом действия, что позволяет избежать рефлекторной тахикардии, а также равномерным и продолжительным антигипертензивным эффектом. Доклинические и клинические исследования показали, что лерканидипин обладает защитными свойствами в отношении почек, сердечно-сосудистой системы и органов-мишеней. Антигипертензивное действие лерканидипина эквивалентно таковому для большинства АГП. Препарат одинаково эффективен у молодых и у пожилых пациентов, а также при наличии дополнительных ФР, например, при нарушении функции почек и/или СД-2. Препарат можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами в соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ. Лерканидипин хорошо переносится пациентами всех возрастных групп; типичные для ДГП НЯ возникают преимущественно в первые 4 нед. лечения. На фоне приема лерканидипина отмечается более низкая частота отеков голеней и стоп и, связанная с ними, последующая отмена терапии, чем при лечении амлодипином и нифедипином-GITS. Эффективность и безопасность лерканидипина делают его препаратом выбора при терапии АГ у различных групп пациентов.

Литература

1. [ADA] American Diabetes Association; Arauz-Pacheco C, Parrott MA, et al. 2004. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 27(Suppl 1):S65–7.
2. ALLHAT Officers and Coordinators. 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288:2981–97.
3. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A, et al. 1999. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol*, 51:709–14.
4. Aranda P, Aranda FJ, Bianchi JL, et al. 2000. Therapeutic efficacy and tolerability of lercanidipine versus candesartan, alone or in combination, in mild-moderate essential hypertensives. *J Hypertens*, 18(Suppl 2):S152.
5. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. 2003. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs*, 63:2449–72.
6. Barbagallo M, Barbagallo SG. 2000. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging (Milano)*, 12:375–9.
7. Barrios V, Calderon A, Navarro A, et al. 2004a. Lercanidipine effectiveness and tolerability profile is not influenced by overweight or body fat increase. The LERZAMIG study. *J Hypertens*, 22(Suppl 2):S258–9.
8. Barrios V, Calderon A, Navarro A, et al. 2004b. Lercanidipine is an effective and well tolerated drug in essential hypertension, independently of the cardiovascular risk. The Laura study. *J Hypertens*, 22(Suppl 2):S235.
9. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. 2002. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood Press*, 11:95–100.
10. Bellosta S, Bernini F. 2000. Lipophilic calcium antagonists in antiatherosclerotic therapy. *Curr Atheroscler Rep*, 2:76–81.
11. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, et al. 2003. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press*, Suppl 1:14–21.
12. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. 2000. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*, 356:366–72.
13. Calvo C, Hermida RC, Navarro A. 2002. Treatment of elderly hypertensive patients. preliminary results from the zanycal study [abstract]. *Am J Hypertens*, 15:110A.
14. Cavallini A, Terzi G. 2000. Effects of antihypertensive therapy with lercanidipine and verapamil in cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomised, double-blind pilot study. *Curr Ther Res*, 61:477–87.
15. Cesarone MR, Incandela L, Ledda A, et al. 2000. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and in vascular patients with hypertension. *Angiology*, 51: S53–63.
16. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. 2003. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly

- hypertensive patients: the ELderly and LERcanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr*, 37:203–12.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42:1206–52.
 18. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al. 2003. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens*, 21:1779–86.
 19. Cleophas TJ, van Ouwerkerk BM, van der MJ, et al. 2001. Diabetics with hypertension not controlled with ACE inhibitors: alternate therapies *Angiology*, 52:469–75.
 20. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. 1990. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 335:827–38.
 21. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, et al. 2004. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIALstudy (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab*, 17: 259–66.
 22. De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P, et al. 1999. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res*, 60: 511–20.
 23. Digiesi V, Fiorillo C, Cosmi L, et al. 2000. Reactive oxygen species and antioxidant status in essential arterial hypertension during therapy with dihydropyridine calcium channel antagonists. *Clin Ter*, 151:15–8.
 24. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 21:1011–53.
 25. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. 2000. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomised, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 61:850–62.
 26. Fogari R, Mugellini A, Corradi L, et al. 2000. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*, 18(Suppl 2):s65.
 27. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. 2003. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens*, 16:596–9.
 28. Grassi G, Seravalle G, Turri C, et al. 2003. Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension*, 41:558–62.
 29. Guarneri L, Angelico P, Ibba M, et al. 1996. Pharmacological in vitro studies of the new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine. *Arzneimittelforschung*, 46:15–24.
 30. Guillen VFG, Abellan J, Llisterri JL, et al. 2003. Efficacy and safety of lercanidipine in combination with enalapril in HBP. Preliminary results of ZANYCONTROL study group. *Am J Hypertens*, 16:115A.
 31. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. 2000. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 356:359–65.
 32. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. 1999. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, 354:1751–6.
 33. Herbet LG, Vecchiarelli M, Sartani A, et al. 1998. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl*, 2:10–7.
 34. Hollenberg NK. 2002. Observations on the safety of lercanidipine: adverse event data from placebo-controlled trials. *Am J Hypertens*, 15: 58A–9.
 35. Incandela L, Belcaro G, Cesarone MR, et al. 2001. Oxygen-free radical decrease in hypertensive patients treated with lercanidipine. *Int Angiol*, 20:136–40.
 36. James IGV, Jones A, Davies P. 2002. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 16:605–10.
 37. Kostis JB. 2003. Treatment of hypertension in older patients: an updated look at the role of calcium antagonists. *Am J Geriatr Cardiol*, 12: 319–27.
 38. Leonetti G. 1999. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: current experience with lercanidipine. *High Blood Press*, 8:92–101.
 39. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al. 2002. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens*, 15:932–40.
 40. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S, et al. 2003. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens*, 21:1003–10.
 41. Luque M, Ruilope LM, Tamargo J, et al. 2004. Drug surveillance study in patients with mild to moderate hypertension treated with lercanidipine: the ZANYTEN study. *Am J Hypertens*, 20(Suppl 4):S163.
 42. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC, et al. 2001. Antihypertensive effects of 6 calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. *Curr Ther Res*, 62:236–53.
 43. Mallion JM, Allaert FA, Scart-Gres C, et al. 2004. Variations in the frequency of lower limb oedema in patients receiving lercanidipine in adjunction to their antihypertensive treatment. *J Hypertens*, 22(Suppl 2):S269.
 44. Martell N, Lopez-Eady MD, Castro P, et al. 2004. Modifications of the pulse pressure in elderly hypertensives treated with lercanidipine. *J Hypertens*, 22(Suppl 2):S121.
 45. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C, et al. 2004. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens*, 22(Suppl 2):S236.
 46. Messerli FH. 2002. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens*, 15:94S–7.
 47. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. 2003. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens*, 17: 799–806.
 48. Morisco C, Trimarco B. 1997. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 29:S26–30.
 49. Motero J, Marques E, Eugenio JM, et al. 2002. Comparative study of the antihypertensive efficacy of lercanidipine in the treatment of mild to moderate high blood pressure in patients under and over 65 years old [abstract]. *J Hypertens*, 20(Suppl 4):S162.
 50. Ninci MA, Magliocca R, Malliani A. 1997. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 29:S40–4.
 51. Notarbartolo A, Rengo F, Scafidi V, et al. 1999. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and apolipoprotein

- profile of patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res*, 60: 228–36.
52. Omboni S, Zanchetti A; On behalf of the Multicenter Study Investigators. 1998. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. *J Hypertens*, 16:1831–8.
53. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Nuti M, et al. 2003. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens*, 21:1969–73.
54. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. 1997. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 29:S31–5.
55. Poncelet P, Ribstein J, Goullard L, et al. 2004. Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 53: 123–30.
56. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, et al. 2002. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther*, 72:302–7.
57. Rengo F, Romis L. 1997. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 29:S54–8.
58. Robles NR, Canelada JA, Iglesias M, et al. 2003. Evaluation of lercanidipine in the general practice setting. *Ann Med Interna*, 20: 282–6.
59. Robles NR, Pastor L, Manjon M, et al. 2004. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure. *Nefrologia*, 24:338–43.
60. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. 2005. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: The ZAFRA study. *Ren Fail*, 27:73–80.
61. Roma J, Sobrino J, Soler-Amigo J, et al. 2004. Treatment with lercanidipine during six months in hypertensive elderly patients (more than sixty years). *J Hypertens*, 20(Suppl 4):S391.
62. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. 2003. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 5:249–53.
63. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. 2000a. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 35:775–9.
64. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. 2002. Effects of dihydropyridine-type Ca^{2+} antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 39:39–48.
65. Sabbatini M, Vitaioli L, Baldoni E, et al. 2000b. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 294:948–54.
66. Sangiorgi GB, Putignano E, Calcara L, et al. 1997. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 29(Suppl 2):s36–9.
67. Sarafidis P, Lasaridis A, Hatzistavri L, et al. 2004. The effect of telmisartan and lercanidipine on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int*, 18: 60–6.
68. Schwinger RHG, Schmidt-Mertens A. 2002. The new lipophilic calcium channel blocker lercanidipine combines high antihypertensive efficacy with low side effects. *Dtsch Med Wochenschr*, 127(Suppl 1):s13.
69. Seravalle G, Stella ML, Foglia G, et al. 2002. Temporal profile of antihypertensive drug-induced regression of cardiac and vascular structural alterations in hypertension [abstract]. *J Hypertens*, 20:S190.
70. Sironi G, Montagna E, Greto L, et al. 1996a. Antihypertensive effects of lercanidipine in experimental hypertensive rats and dogs. *Arzneimittelforschung*, 46:145–52.
71. Sironi G, Montagna E, Greto L, et al. 1996b. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. *Arzneimittelforschung*, 46:256–61.
72. Stergiou GS, Salgami EV. 2004. New European, American and International guidelines for hypertension management: agreement and disagreement. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2:359–68.
73. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. 2003. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension*, 41:950–5.
74. Versari D, Virdis A, Ghiadoni L, et al. 2004. Lercanidipine restores nitric oxide availability in the forearm of essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 15(Part 2):42A.
75. Viviani GL. 2002. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 40:133–9.
76. Weir MR. 2003. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 5:330–5.
77. Wirtz S, Herzig S. 2004. Molecular mechanisms of vasoselectivity of the 1,4-dihydropyridine lercanidipine. *Br J Pharmacol*, 142:275–84.
78. [WHO] World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 21:1983–92.

Поступила 10/08-2009