

# Совершенствование подходов к применению антагонистов кальция: фокус на лерканидипин

**В.В.Фомин, С.В.Моисеев**

**ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России**

**Резюме.** В статье представлены подходы к повышению качества лечения артериальной гипертензии за счет выработки рациональной тактики применения антагонистов кальция, в том числе снижения частоты нежелательных явлений, достигаемой при назначении антагонистов кальция.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антагонисты кальция, лерканидипин.

## Improvement of approaches to using calcium antagonists: focus on lercanidipine

**V.V.Fomin, S.V.Moiseev**

**I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia**

**Summary.** The paper presents approaches to increasing the quality of hypertension treatment, by elaborating the rational tactics of using calcium antagonists, as well as to reduce the frequency of adverse reactions caused by the use of the latter.

**Key words:** hypertension, calcium antagonists, lercanidipine.

### Сведения об авторах

**Фомин Виктор Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профболезней медико-профилактического факультета, декан лечебной факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dean-lech@yandex.ru

**Моисеев Сергей Валентинович** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профболезней медико-профилактического факультета, зам. дир. по научной и инновационной деятельности НОК-центра здоровьесберегающих технологий ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Длительно действующие дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) в настоящее время справедливо занимают позиции препаратов 1-го ряда, используемых для длительной антигипертензивной терапии (АГТ), что отражено в рекомендациях экспертов, в том числе Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (АГ) [1]. Результаты масштабных контролируемых клинических исследований, проводившихся с конца 1980-х по 2000-е годы, четко позиционировали длительно действующие дигидропиридиновые АК как первоочередные препараты для лечения изолированной систолической АГ, в частности у пожилых при наличии распространенного атеросклероза, а также при АГ высокого/очень высокого риска, при которой лекарственные комбинации, включающие АК, позволяют в наибольшей степени управлять параметрами центральной гемодинамики (эти данные стали очевидными после публикации результатов исследования ASCOT-CAFÉ) [2].

В целом значение длительно действующих дигидропиридиновых АК как одного из необходимых компонентов комбинаций, используемых при АГ высокого/очень высокого риска, убедительно обосновано результатами исследований Syst-Eur (одно из последних, в котором антигипертензивный препарат – АГП – сравнивали с истинным плацебо) [3], INSIGHT [4], ASCOT-BPLA [5], ACCOMPLISH [6]. В настоящее время тенденция к росту частоты назначения длительно действующих дигидропиридиновых АК четко совпадает с увеличением числа пациентов, у которых удается эффективно контролировать артериальное давление (АД). Так, данные крупного регистра FLAHS [7], включавшего жителей Франции в воз-

расте старше 35 лет, свидетельствуют о том, что в 2002 г. 24%, а в 2012 г. – уже 30% из них получали АГТ, при этом число выписываемых препаратов составило в 2002 г.  $1,4 \pm 0,7$ , в 2012 – уже  $1,8 \pm 0,9$ . За 10 лет частота назначения АК возросла с 24 до 34%, – соответственно, частота достижения контроля АД по данным домашних измерений увеличилась с 38% в 2002 г. до 50% в 2012 г.

Понятно, что, как и любые другие АГП, длительно действующие дигидропиридиновые АК не могут быть полностью лишены нежелательных эффектов, к числу которых относятся пароксизмальная гиперемия лица с ощущением жара, головная боль, тахикардия и отеки лодыжек [8] – последние являются ведущей причиной самостоятельного отказа пациентов от применения этих препаратов [9]. В связи с этим улучшение переносимости стало одним из основных векторов научных исследований, направленных на разработку и внедрение в клиническую практику новых длительно действующих дигидропиридиновых АК: их успешным итогом можно считать появление лерканидипина, не провоцирующего тахикардию и отличающегося минимальной среди всех представителей данного класса АГП частотой провокации периферических отеков [10].

Переносимость лерканидипина стала объектом целенаправленного изучения в ряде клинических исследований. Одно из них [11] включало женщин в перименопаузальном периоде, как известно, характеризующемся наибольшей частотой нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением АК, в частности отеков. Пациентки были рандомизированы к приему лерканидипина (10 мг/сут) или амлодипина (5 мг/сут), в последующем еще в течение 4 нед они

принимали удвоенную дозу этих препаратов (понятно, что при увеличении дозы риск любых НЯ возрастал). Переносимость препаратов оценивали с помощью специального опросника; отеки лодыжек определяли при осмотре, кроме того, измеряли динамику объема ног в области лодыжек, определяя объем воды, вытесняемой из сосуда при их погружении туда. Прирост объема ног, отмеченный к концу исследования, оказался достоверно большим у принимавших амлодипин по сравнению с теми, кто получал лерканидипин ( $60,4 \pm 8,6$  мл vs  $5,3 \pm 8,1$  мл;  $p < 0,001$ ). У принимавших амлодипин достоверно чаще по сравнению с принимавшими лерканидипин обнаруживались отеки при физическом обследовании ( $33,3\%$  vs  $9,8\%$ ;  $p = 0,011$ ), кроме того, принимавшие амлодипин пациенты существенно чаще предъявляли жалобы на отечность лодыжек и тяжесть в ногах.

Лерканидипин прицельно сравнивали с основными представителями дигидропиридиновых АК – амлодипином, фелодипином и нифедипином-GITS [12–14]. Исследование LEAD [12], продолжавшееся 8 нед, предполагало возможность доведения дозы каждого из указанных препаратов до максимальной. При одинаковой эффективности с точки зрения влияния на АД частота периферических отеков, зарегистрированных у принимавших лерканидипин, оказалась более чем в 2 раза меньше по сравнению с теми, кто получал фелодипин. В другом клиническом исследовании [13] лерканидипин был поставлен в заведомо наименее благоприятные условия, поскольку частота связанных с его применением НЯ оценивалась у пациентов, которые первоначально получали другие дигидропиридиновые АК, которые впоследствии, после периода применения лерканидипина, назначали повторно. Таким образом, дизайн исследования предполагал, что лерканидипин способен уменьшать частоту периферических отеков, уже возникших при применении нифедипина-GITS, амлодипина или фелодипина. Действительно, перевод на лерканидипин приводил к уменьшению числа больных, у которых наблюдались периферические отеки, при повторном назначении исходно использовавшегося АК частота данного НЯ вновь возрастала. Исследование SONORT [14] продемонстрировало превосходство лерканидипина по переносимости над амлодипином при сопоставимом влиянии этих препаратов на АД у пожилых больных АГ.

Целенаправленная оценка эффективности и безопасности лерканидипина у пожилых пациентов представляет особый интерес прежде всего потому, что многие из них страдают изолированной систолической АГ, являющейся одним из первоочередных показаний к назначению длительно действующих АК; данная группа больных отличается также плохой переносимостью любой АГТ.

М.Barbagallo и соавт. (2000 г.) [15] применили лерканидипин у пациентов в возрасте старше 60 лет, у которых систолическое АД (САД) составляло не менее 160 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) – менее 95 мм рт. ст. После отмычного периода и периода приема плацебо все пациенты были рандомизированы к приему плацебо или лерканидипина (10 мг/сут) в течение 4 нед; если существенного снижения АД не наблюдалось, то в течение последующих 4 нед дозу препарата удваивали. К концу исследования САД под действием лерканидипина снизилось на 32,4%, а у 62% больных была констатирована нормализация АД. Применение лерканидипина не сопровождалось развитием НЯ, в том числе заметным изменением ча-

стоты сердечных сокращений, эпизодами ортостатической гипотензии и клинически значимыми отклонениями в данных электрокардиографии и лабораторных исследований. В другом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании [16], посвященном сопоставлению эффективности лацидипина (2–4 мг/сут) и лерканидипина (10–20 мг/сут) у больных изолированной систолической АГ, было установлено, что эти препараты примерно в равной степени снижают САД и ДАД, в том числе при измерении его в ортостазе. Стабильность антигипертензивного действия лерканидипина и лацидипина подтверждалась результатами амбулаторного суточного мониторирования АД – ни один из препаратов не оказывал существенного влияния на проводящую функцию сердца и частоту сердечных сокращений. Тем не менее лерканидипин переносился несколько лучше, чем лацидипин: достоверно меньше пациентов самостоятельно прекратили его прием.

Сопоставление переносимости лерканидипина с другими АК стало объектом специального проведенного метаанализа [17]. Анализ 8 контролируемых клинических исследований, результаты которых были представлены в основных медицинских поисковых базах данных, показал, что, не уступая другим представителям класса длительно действующих дигидропиридиновых АК по эффективности, лерканидипин уменьшает риск возникновения периферических отеков на 66% по сравнению с I поколением данного класса препаратов. Пациенты, получавшие лерканидипин, на 76% реже выбывали из клинических исследований в связи с появлением периферических отеков и на 49% реже в связи с любыми НЯ.

Ряд клинических исследований был посвящен изучению влияния лерканидипина на АД у больных АГ в условиях реальной клинической практики. В исследовании ELYPSE [18], продолжавшемся в течение 3 мес, 9059 больных АГ 1–2-й степени (средний возраст  $63 \pm 11$  лет), которым, по мнению врача, были показаны дигидропиридиновые АК, были переведены на прием лерканидипина, 14% из этих пациентов ранее продемонстрировали НЯ, связанные с приемом других АГП. Уже на 1-м месяце приема лерканидипина было зарегистрировано достоверное снижение как САД, так и ДАД, составивших  $141,4 \pm 11,3/83,1 \pm 6,9$  мм рт. ст. против исходных  $160,1 \pm 10,2/95,6 \pm 6,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Несмотря на то, что лерканидипин относится к дигидропиридиновым АК, была отмечена также и четкая тенденция к снижению ДАД. К завершению исследования у 64% больных ДАД составило менее 90 мм рт. ст.; у 32% АД достигло целевых величин ( $< 140/90$  мм рт. ст.). Только у 6,5% пациентов были отмечены НЯ, из которых по частоте лидировали головная боль (2,9%), отеки лодыжек (1,2% – существенно реже, чем при применении других дигидропиридиновых АК), чувство жара (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Частота отмены лерканидипина, связанная с его нежелательными эффектами, была очень низкой и составила менее 1%.

М.Burnier и соавт. (2007 г.) [19] обобщили опыт применения лерканидипина у 2199 ранее не леченных больных АГ 504 амбулаторными врачами, практикующими в Швейцарии. Стартовая доза препарата составляла 10 мг/сут, по решению врача она могла быть увеличена в 2 раза. Эффективность и переносимость лерканидипина оценивали на 4 и 8-е сутки лечения. 63% пациентов продемонстрировали достижение целевого ( $< 140/90$  мм рт. ст.) АД на монотерапии лерканидипином, который также показал свою

эффективность в качестве дополнительного препарата или при замене им других АК. Частота отмены лерканидипина из-за развития НЯ не превысила 2%.

Приведенное клиническое исследование, как и ряд других, свидетельствует о том, что увеличение дозы лерканидипина не приводит к росту частоты возникновения нежелательных эффектов. Так, S.Omboni и соавт. (1998 г.) [20], сопоставив влияние на АД лерканидипина в дозе 2,5, 5 и 10 мг/сут, не выявили дозозависимого увеличения частоты отеков, приливов и тахикардии. Лерканидипин в дозе 5 и 10 мг/сут продемонстрировал достоверный по сравнению с плацебо антигипертензивный эффект, устойчивость которого подтверждалась результатами автоматического точного мониторинга АД.

Результаты исследования LAURA [21] интересны прежде всего с точки зрения обоснования применения лерканидипина для лечения АГ высокого/очень высокого риска. В это исследование были включены 3175 больных АГ (средний возраст  $63 \pm 10$  лет, 49% мужчин и 51% женщин), которым на 6 мес был назначен лерканидипин в дозе 10 мг/сут, в дальнейшем ее увеличивали до 20 мг/сут. 722 пациента из числа включенных в это исследование характеризовались высоким, а 820 – очень высоким сердечно-сосудистым риском. В целом по группе включенных в исследование LAURA пациентов исходное АД составляло  $159,5 \pm 11,7/95,2 \pm 7,4$  мм рт. ст. (его величины достигали максимума у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском), к концу исследования оно существенно снизилось, в среднем до  $136,0 \pm 9,7/79,7 \pm 6,8$  мм рт. ст. Степень снижения АД в группе с высоким риском составила  $-24,4/16,1$  мм рт. ст., в группе с очень высоким сердечно-сосудистым риском –  $-27,4/17,4$  мм рт. ст. Как и в других клинических исследованиях, частота НЯ, сопряженных с приемом лерканидипина, оказалась низкой.

Показано, что при АГ, ассоциированной с метаболическим синдромом, применение лерканидипина сопровождается достоверным уменьшением гликемии и триглицеридемии [22]. В целом лерканидипин характеризуется существенными перспективами с точки зрения дальнейшего изучения плейотропных эффектов длительно действующих дигидропиридиновых АК. J.Wu и соавт. (2009 г.) [23] продемонстрировали, что лерканидипин блокирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток и тормозит образование реактивных форм кислорода, стимулируемое тромбоцитарным фактором роста. Эти данные также свидетельствуют об антиишемическом и антиатеросклеротическом эффекте лерканидипина. Также показано [24], что лерканидипин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию и снижает экспрессию в стенке аорты воспалительной матриксной металлопротеиназы-2 у крыс с реноваскулярной АГ. Снижение плазменной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 удалось констатировать также и у больных АГ, в том числе страдающих сахарным диабетом типа 2 [25]. Способность лерканидипина управлять активностью тканевых факторов роста и воспаления, безусловно, во многом обосновывает его эффективность с позиции защиты органов-мишеней, в частности предупреждения их патологической гипертрофии и фиброза. Установлено также снижение индекса массы миокарда левого желудочка, регистрируемое под действием терапии лерканидипином у больных АГ и гипертрофией левого желудочка [26].

Лерканидипин – дигидропиридиновый АК, у которого можно утверждать наличие нефропротективного эффекта. У больных диабетической нефропатией на стадии хронической почечной недостаточности (креатининемия более 1,4 мг/дл у мужчин и более 1,2 мг/дл у женщин и/или клиренс эндогенного креатинина менее 70 мл/мин), получающих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), но не принимающих диуретики, присоединение лерканидипина позволяет добиться существенного снижения АД, при этом 26,7% больных достигают целевого АД ( $<130/85$  мм рт. ст.). При применении лерканидипина величины креатининемии и клиренса эндогенного креатинина оставались стабильными, не нарастала также и протеинурия [23]. Проводимое в том же клиническом центре аналогичное по дизайну исследование ZAFRA [24] показало, что при диабетической нефропатии с хронической почечной недостаточностью присоединение к блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы лерканидипина позволяет добиться значительного снижения АД, креатининемия при этом существенно не изменилась, однако было отмечено достоверное нарастание клиренса эндогенного креатинина, что свидетельствует о позитивном влиянии этого АК на фильтрационную функцию почек. Эти данные позволяют рассматривать лерканидипин как один из наиболее предпочтительных препаратов для комбинации с ИАПФ или БРА при хронической болезни почек, в том числе при эпидемиологически и социально значимых ее вариантах, к числу которых относится диабетическая нефропатия. У представителей данной категории пациентов лерканидипин, позволяя достичь более строгого контроля АД, одновременно способствует оптимизации фильтрационной функции почек, не приводя к нарастанию альбуминурии, в отличие от некоторых других дигидропиридиновых АК, применение которых в режиме монотерапии без ИАПФ или БРА может сопровождаться появлением тенденции к увеличению экскреции альбумина с мочой.

Лерканидипин – длительно действующий дигидропиридиновый АК, первоначально вызывавший интерес только как препарат, превосходящий других представителей данного класса по переносимости. Действительно, многочисленные клинические исследования подтвердили, что применение лерканидипина сопряжено со значительно меньшей по сравнению с другими дигидропиридиновыми АК частотой периферических отеков, которые лидируют в структуре причин отказа пациентов от использования этих препаратов. Следует подчеркнуть, что улучшение переносимости лерканидипина было достигнуто без утраты его эффективности; по способности снижать АД он не уступает нифедипину-GITS, амлодипину, фелодипину и лацидипину. Более того, продолжают накапливаться доказательства способности лерканидипина тормозить прогрессирование органов-мишеней АГ. Уже сегодня можно говорить о том, что лерканидипин может претендовать на роль дигидропиридинового АК, которым можно заменить других представителей этого класса в случае их непереносимости, а также на роль универсального стартового АГП. Дальнейшие клинические исследования, безусловно, продемонстрируют новые составляющие положительного влияния лерканидипина на долгосрочный прогноз больных АГ.

## Литература

1. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
4. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9227): 366–72.
5. Dablof B, Sever P, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumeziazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (28): 2417–28.
7. Girerd X, Hanon O, Pannier B et al. Trends in the use of antihypertensive drugs in France from 2002 to 2012: FLAHS surveys. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2013. pii: S0003-3928(13)00061-9. doi: 10.1016/j.ancard.2013.04.011. [Epub ahead of print].
8. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse events of calcium antagonists. *Drug Saf* 1996; 15 (2): 91–106.
9. Ioulios P, Charalampous M, Effrosini P. The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: a review of the literature and the possible etiopathogenetic mechanisms. *Dermatol Online J* 2003; 9 (5): 6.
10. Pruijm MT, Maillard MP, Burnier M. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (6): 1159–66.
11. Lund-Jobansen P, Strandén E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 1003–10.
12. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. 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)* 2003; 5 (4): 249–53.
13. Borgbi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E. Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press Suppl* 2003; 1: 14–21.
14. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15 (11): 932–40.
15. Barbagnallo M, Barbagnallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging (Milano)* 2000; 12 (5): 375–9.
16. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudunas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009; 31 (2): 1652–63.
17. Millar-Craig M, Scaffu B, Greenough A et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (11): 799–806.
18. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press* 2002; 11 (2): 95–100.
19. Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with arterial hypertension: results of Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (14): 2215–23.
20. Omboni S, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2,5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens* 1998; 16 (12 Pt 1): 1831–8.
21. Barrios V, Escobar C, Navarro A et al. LAURA Investigators. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (11): 1364–70.
22. Cicero AF, Gerocarni B, Rosticci M, Borgbi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 113–7.
23. Wu JR, Liou SF, Lin SW et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009; 59 (1): 48–56.
24. Martinez ML, Rizzi E, Castro MM et al. Lercanidipine decreases vascular matrix metalloproteinase-2 activity and protects against vascular dysfunction in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 599 (1–3): 110–6.
25. Martinez ML, Lopes LF, Coelho EB et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 (1): 117–22.
26. Campo C, Saavedra J, Segura J et al. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. *Minerva Med* 2005; 96 (5): 365–71.
27. Robles NR, Pastor L, Manjón M et al. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure. *Nefrologia* 2004; 24 (4): 338–43.
28. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.