

tion/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24):e44-e164.

- [7] No authors listed. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146):9-13.

- [8] No authors listed. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169):2001-2007.

- [9] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22):1651-1658.

收稿日期:2015-10-09

利尿剂在降压治疗中的应用

袁静 郭艺芳 综述

(河北省人民医院,河北 石家庄 050000)

Application of Diuretics in Antihypertensive Treatment

YUAN Jing, GUO Yifang

(Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

文章编号:1004-3934(2015)06-0668-05

中图分类号:R544.1;R983+.1

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.004

摘要: 利尿剂应用于降压治疗已逾半个世纪。多项临床研究证实,此类药物降压效果好,价格低廉,且能降低心、脑血管事件的发生率和总死亡率。因此,国内外相关权威指南均肯定了利尿剂在降压领域的地位。现主要从利尿剂的分类、利尿剂的降压机制、利尿剂常见的不良反应及处理等方面对利尿剂进行总结。

关键词: 利尿剂;降压治疗;高血压

Abstract: Diuretics has been applied to the treatment of hypertension for more than half a century. A number of clinical studies have confirmed that diuretics is a very effective antihypertensive drug, and it can reduce the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events and total mortality. This article mainly summarized the classification and antihypertensive mechanism of diuretics, and discussed its common adverse reactions and how to deal with them.

Key words: diuretics; antihypertensive treatment; hypertension

利尿剂用于治疗高血压的历史已经超过 50 年。由于其良好的疗效和性价比,增强其他抗高血压药物的效力,并且可降低高血压相关的病残率和病死率,因此,国内外相关权威指南均肯定了利尿剂在降压领域的地位。现就以下几方面对利尿剂的使用进行总结。

1 利尿剂的分类

1.1 袢利尿剂

袢利尿剂主要作用于髓袢升支粗段髓质部,阻断 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共同转运体,抑制氯化钠的主动重吸收,导致外髓部的渗透梯度难以形成,影响尿液的浓缩过程,因此利尿作用强大,属于强效利尿剂。临床上常

用的药物有:呋塞米、布美他尼、托拉塞米。

1.2 噻嗪类利尿剂

该类物质作用于远曲小管始端,阻断 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 同向转运体,减少氯化钠和水的重吸收而利尿,属中效利尿剂。根据化学结构不同该类物质又分为噻嗪型(thiazide-type)和噻嗪样(thiazide-like)。噻嗪型的基本化学结构由苯并噻二嗪环和磺酰胺基组成,包括氢氯噻嗪和苄氟噻嗪。噻嗪样化学结构不同于噻嗪类,但含有磺酰胺基,包括氯噻酮、吲达帕胺和美托拉宗。

1.3 保钾利尿剂

保钾利尿剂分为两类,一类抑制远曲小管和集合

管的 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 共同转运体,抑制 Na^+ 再吸收和减少 K^+ 分泌,其作用不依赖醛固酮。代表药物有氨苯蝶啶和阿米洛利。另一类为醛固酮受体拮抗剂,可与醛固酮受体结合,竞争性拮抗醛固酮的排 K^+ 保 Na^+ 作用,代表药物有螺内酯和依普利酮。该两类药物利尿作用弱,属弱效利尿剂。

2 噻嗪类利尿剂的降压机制

其降压机制仍在深入探讨之中。据目前所知,可将其作用机制分为初始效应和长期效应。初期即给药的 1~2 周内,尤其是给药后 48 h 内,主要通过竞争性结合远曲小管始端 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 同向转运体的 Cl^- 结合位点,减少 Na^+ 和 Cl^- 重吸收,促进 Na^+ 、 Cl^- 和水的排出。此时机体血容量、细胞外液量、心排血量和血压明显下降,但总外周阻力代偿性增加。在血压下降的同时,交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 激活。此后随着交感神经系统兴奋和 RAAS 激活,6~8 周后血容量、心排血量逐渐恢复至服药前水平。此时继续增加其剂量利尿作用增强,但降压效果并不增加,提示降压作用基本与利尿作用无关。其降压效果主要是通过降低外周血管阻力实现,但具体机制仍不完全清楚。可能与因排 Na^+ 降低血管平滑肌内 Na^+ 浓度,并可能通过 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换使胞内 Ca^{2+} 减少,降低血管平滑肌对缩血管物质的亲和力和反应性及增强对舒血管物质敏感性有关。此外有研究发现氢氯噻嗪可以直接抑制血管平滑肌细胞内的碳酸酐酶,使细胞内 pH 升高,从而使 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道开放,使细胞膜超极化。它还具有部分阻滞电压依赖性钙通道的作用,从而使细胞内 Ca^{2+} 含量减少,血管平滑肌舒张。它还能降低血管平滑肌细胞内 RhoA 和 Rho 激酶 (Rho kinase) 的表达,通过 Rho/Rho kinase 通路减弱血管紧张素 II 和去甲肾上腺素的缩血管效应。它还可下调心肌、肾脏组织的血管紧张素 II 受体。此外 RAAS 有关基因的多态性也可影响氢氯噻嗪的降压作用,如 AGT-6 基因 GG 型、醛固酮合成酶 (CYP11B2) 基因 CC 型, CYP11B2 基因 CC 型联合 ACE 基因 DD 型对氢氯噻嗪的降压反应优于其他基因型。

3 利尿剂在高血压治疗中的地位

噻嗪类利尿剂至今已经走过 50 余年的循证历程,首个具有里程碑意义的临床研究是 1967 年的美国退伍军人管理局协作研究 (VA-I、VA-II、VA-III),它是首个进行安慰剂对照的降压治疗临床试验,证实噻嗪类能够降低舒张压增高的男性高血压患者的主要心血管事件危险。2002 年进行的降压与降脂治疗预防

心脏病发作 (ALLHAT) 研究奠定了噻嗪类利尿剂的一线治疗地位,该试验表明噻嗪类利尿剂在预防心脑血管事件方面与血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、钙通道阻滞剂 (CCB) 无差异,在预防脑卒中方面优于 ACEI,且有价格优势,应作为降压一线治疗用药。一项 meta 分析^[1] 共纳入 42 项随机临床试验中的 192 478 例高血压患者,比较 7 种降压方案 (包括安慰剂) 对心血管预后的疗效。结果表明,小剂量利尿剂在预防心血管事件、充血性心力衰竭、脑卒中、心血管死亡等方面显著优于安慰剂,而 β 受体阻滞剂、ACEI、CCB 和 α 受体阻滞剂在上述终点事件的获益并不优于利尿剂。因此该研究指出小剂量利尿剂可作为预防心脑血管疾病最有效的一线治疗之一。

新近颁布的 PATHWAY-3 研究^[2] 以肥胖高血压患者为对象,比较了单用阿米洛利、单用氢氯噻嗪或联合应用半量阿米洛利与半量氢氯噻嗪对糖代谢的影响以及降压作用。结果显示,半量联合应用保钾利尿剂和排钾利尿剂对血糖和血钾无明显影响,且其降压作用更为显著。

利尿剂拥有大量翔实的循证医学证据,因此多项权威指南均推荐利尿剂作为高血压治疗的一线用药。新近,备受瞩目的 2014 年美国成人高血压新指南 (JNC 8)^[3] 正式颁布。几乎同期,美国还先后颁布了另外两部高血压指南,一是美国心脏协会 (AHA)、美国心脏病学会 (ACC) 与国家疾病控制中心 (CDC) 共同制定的降压治疗科学建议 (AHA/ACC/CDC 科学建议)^[4],另一部是美国高血压协会 (ASH) 与国际高血压协会 (ISH) 联合颁布的社区高血压管理临床实践指南 (ASH/ISH 指南)^[5]。这三部指南均肯定了噻嗪类利尿剂在降压治疗中的基石地位。JNC 8 指南认为,对于非黑人高血压患者,噻嗪类利尿剂、CCB、ACEI 与血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 均可作为一线药物。在黑人高血压患者中利尿剂则具有更为重要的临床地位。ASH/ISH 指南推荐年龄 ≥ 60 岁的老年高血压患者首选噻嗪类利尿剂与 CCB 治疗。AHA/ACC/CDC 科学建议更认为噻嗪类利尿剂适合于多数高血压患者的初始与维持治疗。2010 年中国高血压指南^[6] 建议在以下人群中优先使用噻嗪类利尿剂:心力衰竭、老年高血压、高龄老年高血压、单纯收缩期高血压;袝利尿剂适用于心力衰竭、肾功能不全患者;而心力衰竭、心肌梗死后患者更适合选择醛固酮受体拮抗剂。2013 年欧洲高血压协会和欧洲心脏病学会 (ESH/ESC) 高血压指南^[7] 则指出,5 大类降压药 (噻嗪类利尿剂、CCB、ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂) 均可作

为抗高血压的初始及维持用药。

4 利尿剂降压的优势人群

利尿剂适用于大多数无禁忌证的高血压患者的初始和维持治疗,尤其适合难治性高血压、老年高血压、盐敏感性高血压、心力衰竭合并高血压等。

4.1 难治性高血压

盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点试验-降压支 (ASCOT-BPLA) 是一项至今为止规模最大、在高血压并且至少合并其他三项危险因素的人群中评价不同降压治疗方案长期有效性的临床研究。其难治性高血压亚组分析共包括 1 411 例患者,在已有 3 种降压药基础上,加用螺内酯(平均剂量为 25 mg)降压,中位数治疗时间为 1.3 年,结果治疗前后血压降低 21.9/9.5 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa),并显著提高达标率。

依照现行国内外高血压指南,治疗无明显合并症的顽固性高血压的一线药物主要包括 A (ACEI 或 ARB)、C (CCB)、D (利尿剂)。由 A + C + D 所组成的三药联合方案适合于多数顽固性高血压患者。经过这一方案足量充分治疗后若血压仍不达标,可以考虑加用 α 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂或醛固酮拮抗剂。新近颁布的 PATHWAY-2 研究^[8] 旨在探讨经 A + C + D 充分治疗后血压仍不能达标的难治性高血压患者,分别加用多沙唑嗪、比索洛尔、螺内酯或安慰剂,哪种治疗方案能够更为有效地控制血压,结果表明,将螺内酯作为第四种降压药物较其他药物能够更显著地降低血压水平,进而提高降压达标率。这一研究证实了螺内酯在顽固性高血压治疗中的重要作用,对于指导顽固性高血压的药物治疗具有良好的实用意义。

AHA 2008 年发表的难治性高血压诊断、评估和治疗的声明指出:未应用利尿剂或利尿剂剂量不足是难治性高血压的原因之一,增加利尿剂剂量是控制难治性高血压的主要手段,难治性高血压患者液体容量负荷重,利尿剂尤其是长效利尿剂对血压控制至关重要。

4.2 老年高血压

老年收缩期高血压 (SHEP) 研究是一项大规模、多中心、随机双盲的安慰剂对照试验。该研究入选了 4 736 例年龄 ≥ 60 岁的老年收缩期高血压患者,平均随访 4.5 年,目的是评价氯噻酮对脑卒中及其他重要临床事件的预防作用。结果发现氯噻酮治疗可显著降低脑卒中、非致死性心力衰竭和心肌梗死的发生率。

老老年高血压研究 (HYVET 研究) 是迄今为止评

估 80 岁以上高龄高血压患者降压治疗的最大规模临床研究。共纳入 3 845 例高龄高血压患者,平均年龄 83.5 岁。结果证实以吲达帕胺缓释片为基础,必要时加用培哚普利的降压方案,在降压的同时显著降低了高龄高血压患者的全因死亡率和致死性脑卒中,并显著降低致死性和非致死性心力衰竭,且严重不良事件发生率明显降低。由于高龄患者接受降压治疗后总死亡率明显降低, HYVET 研究提早结束。

利尿剂适合用于老年人,因为相对年轻人而言,一方面老年人对盐更加敏感,而利尿剂可以促进水钠排泄。另外一方面,老年人 RAAS 反应能力下降,低肾素型高血压多见,利尿剂对低肾素型高血压效果更好。

4.3 盐敏感性高血压

盐敏感性 (salt sensitivity) 指相对高盐摄入导致的血压升高,是存在于部分个体的一种血压对盐的遗传易感性。盐敏感被认为是由于肾小球的滤过能力减低和/或肾小管钠再吸收的比率增加所导致。调查显示,中国一般人群中盐敏感者占 15% ~ 42%,而高血压人群中 50% ~ 60% 为盐敏感者,有高血压家族史的成人中盐敏感者为 65%,青少年中为 45%。黑人、老年人、停经女性、糖尿病、肥胖和代谢综合征患者中盐敏感者比例较高。盐敏感性高血压是高血压的一种特殊类型,同时也是难治性高血压的重要原因之一。荟萃分析显示高盐饮食显著增加心血管事件总体风险 17%,增加脑卒中发生风险达 23%,是心血管事件的独立危险因素。高盐饮食可激活局部组织 RAAS,引起心、脑、肾和血管等靶器官损害。因此,对于盐敏感性高血压患者首先应给予限盐饮食,并适当补钾、补钙。在药物治疗方面,利尿剂、CCB 可作为首选药物,同时由于高盐饮食可激活局部组织 RAAS,因此也可联合应用 RAAS 拮抗剂。在中国现行临床实践中,此类药物远未受到应有重视,其临床使用率较低。导致这一现状的重要原因之一是人们对其不良反应的过度担忧。任何药物均有相应的不良反应,噻嗪类利尿剂同样如此。长期大剂量使用时可能会对电解质与糖脂代谢产生一定影响,但应用中小剂量 (相当于氢氯噻嗪 12.5 ~ 50 mg/d) 时其安全性与耐受性良好。

4.4 心力衰竭合并高血压

心力衰竭是高血压的常见并发症,不管是急性心力衰竭或是慢性心力衰竭失代偿期均伴有水钠潴留,利尿剂具有利尿排钠作用,可将患者体内多余的水分排出体外,有效缓解患者症状。大量的临床试验证实,心力衰竭是利尿剂的强适应证。

在高血压伴心力衰竭的患者,特别是轻微液体潴留的患者,各国指南均推荐噻嗪类利尿剂作为首选。如果单独使用噻嗪类利尿剂不能控制液体潴留,则改用或加用袢利尿剂。噻嗪类利尿剂和袢利尿剂作用部位不同,合用可以增加利尿效果,但二者合用往往不能进一步降低血压。

RALES 研究发现,在 ACEI 与袢利尿剂治疗基础上加用螺内酯(25 mg/d),可进一步改善中重度心力衰竭(NYHA III ~ IV)患者的症状,降低病死率,延长生存期。EPHESUS 研究入选了 6 642 例高危心力衰竭患者(急性心肌梗死后 3 ~ 14 d,左室射血分数 $\leq 40\%$)伴或不伴心力衰竭临床症状。在标准心力衰竭治疗基础上,加用依普利酮(起始剂量为 25 mg/d,最高剂量增至 50 mg/d),结果发现全因死亡率、心血管病死亡或因心血管事件住院率依普利酮组明显下降,原因主要与依普利酮降低心源性猝死,减少心力衰竭恶化住院有关。因此,醛固酮拮抗剂在高血压合并心力衰竭,特别是 NYHA III ~ IV 级的心力衰竭治疗中具有重要的作用。

此外,对于低肾素型高血压、黑人高血压、肥胖人群的高血压患者应用利尿剂也具有较好的降压效果。

5 联合用药

单药治疗往往仅能使一小部分高血压患者血压达标,因此对于那些高危高血压患者初始治疗即可联合应用两种降压药物,以尽早控制血压。研究表明,联合应用小剂量利尿剂与其他降压药物(如 ACEI、ARB 或 CCB)较足剂量单药治疗降压效果明显,且不良反应少,临床获益多。

利尿剂能够加强其他抗高血压药物降压疗效,形成优势互补,这种强化作用依赖于利尿剂减少体液容量以及预防其他降压药应用后液体潴留作用。2013 年 ESH/ESC 指南指出,利尿剂与 ACEI、ARB 或 CCB 联合为理想的联合治疗方案。利尿剂与 CCB 联合方案更适于低肾素型高血压,如多数老年高血压患者。利尿剂与 β 受体阻滞剂联合应用可能增加糖尿病易感人群的新发糖尿病风险,因此应尽量避免这两种药物的联合。如果两种药物联用时血压仍不达标,那么这些患者需换用另外两种药物或联合应用 3 种药物,此时推荐选用有效剂量的 RAAS 抑制剂(ACEI 或 ARB)、CCB 及利尿剂联用。新近发表的 JNC 8 指南、AHA/ACC/CDC 科学建议和 ASH/ISH 指南均认为噻嗪类利尿剂与 ACEI、ARB 及 CCB 所组成的联合方案均是合理的,而前者应作为顽固性高血压的基础用药。由于高血压是一种终身疾病,需要长期用药治

疗,简化治疗方案是改善患者治疗依从性的有效措施。不管是 2013 年 ESH/ESC 指南、JNC 8 指南、AHA/ACC/CDC 科学建议还是 ASH/ISH 指南均认为固定剂量复方制剂既能改善降压效果,减少治疗相关性不良反应,又能简化治疗方案,因而适合于多数高血压患者的长期治疗。目前新型的单片复方制剂多为低剂量的噻嗪类利尿剂联合 ACEI 或 ARB。

6 不良反应及处理

6.1 电解质紊乱

利尿剂引起电解质紊乱的主要表现为低钾、低镁、低钠、高钙和低磷血症等。

6.1.1 低钾、低镁血症

利尿剂引起低钾血症多合并低镁血症,因 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的激活需要 Mg^{2+} ,当低血钾和低血镁同时存在时,如不纠正低血镁,即使补充钾,也不易纠正低钾血症。给予保钾利尿剂有助于同时纠正低钾和低镁血症。低钾血症和低镁血症是发生严重室性心律失常的一个重要危险因素,因此应给予足够的重视。

6.1.2 低钠血症

低钠血症常见于老年、女性、低体质量及长期应用大剂量利尿剂者。如发生低钠血症,应限水并增加饮食中钠盐的摄入,必要时停用利尿剂并输注等渗或高渗盐水。

6.1.3 高钙、低磷血症

噻嗪类利尿剂可使血钙水平轻微升高,因此合并高钙血症的患者慎用。利尿剂可使肾小管对磷的重吸收减少,引起继发性低磷血症,一般无需特殊治疗。

6.1.4 高钾血症

高钾血症常见于长期使用保钾利尿剂,严重的高钾血症可导致呼吸麻痹、心室扑动、心室颤动甚至心脏骤停,与排钾利尿剂合用可预防此并发症的发生。

6.2 高尿酸血症

利尿剂所致的高尿酸血症呈剂量依赖性,其发生机制与利尿剂竞争性抑制尿酸排泄,血容量不足以及肾小管尿酸重吸收增加有关。目前认为对无症状高尿酸血症无需治疗。如出现临床症状,应多饮水,口服碳酸氢钠碱化尿液,必要时同时给予苯溴马隆等药物促进尿酸排出。已患痛风者不宜使用利尿剂。有研究显示,ARB 类药物可以纠正噻嗪类利尿剂产生的高尿酸血症,可能与促进远端肾小管对尿酸的排泄有关。因此,噻嗪类利尿剂与 ARB 类药物联合使用,可减少高尿酸血症的发生。

6.3 体位性低血压

体位性低血压常见于老年人、血容量不足或同时

应用血管扩张药物者。建议晨起服用利尿剂,并指导患者避免快速直立,必要时减少利尿剂用量或停用利尿剂。

6.4 糖代谢障碍

噻嗪类利尿剂可诱发糖耐量异常甚至糖尿病。其可能的机制有应用利尿剂后所致的低钾血症;噻嗪类利尿剂可能会导致肝脏及内脏组织中脂肪沉积,导致胰岛素抵抗;利尿剂可能会增加炎症反应或氧化应激,从而改变脂肪细胞活性,影响脂代谢。在使用噻嗪类利尿剂同时,给予补钾或合用保钾利尿剂,糖代谢异常可在一定程度得到改善。如使用利尿剂期间出现糖尿病,推荐加用或改用 ACEI、ARB 类药物。

6.5 内分泌功能紊乱

长期大剂量使用保钾利尿剂螺内酯,8%~10% 的患者可出现内分泌紊乱,如男性乳房发育,女性可出现月经不调等症状。小剂量使用可减少此不良反应的发生。

6.6 耳毒性

大剂量应用中效尤其是强效利尿剂时,患者可出现眩晕、耳鸣、听力下降及耳聋等耳毒性症状,呈剂量依赖性,且与输注速度有关,肾功能不全者尤易发生。同时使用氨基糖苷类抗生素,耳毒性的危险大大增加。因此应避免大剂量且快速应用中强效利尿剂。

利尿剂治疗的大多数并发症与使用的剂量和持续时间相关。在利尿剂使用前和使用过程中定期监测水电解质、肾功能和血糖,有助于及时发现并纠正利尿剂所致不良反应。

总之,利尿剂应用历史悠久,拥有翔实的循证医学证据,降压疗效确切,明显改善高血压预后,各国指南均一致推荐利尿剂是高血压单一或联合治疗的首

选用药。尤其适合于难治性高血压、老年高血压、高血压合并心力衰竭、高血压合并脑卒中的人群。在临床应用过程中,避免单独大剂量长期应用,监测和及时处理不良反应,在保留利尿剂降压优势和心血管获益的前提下有效避免其不良反应的发生。

[参 考 文 献]

- [1] Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis [J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2534-2544.
- [2] O'Riordan M. Half-Dose Combo of Common Diuretics a "Win-Win" for Hypertension: PATHWAY-3 [EB/OL]. <http://www.medscape.com/viewarticle/850422>.
- [3] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520.
- [4] Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention [J]. *Hypertension*, 2014, 63(4): 878-885.
- [5] Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(1): 3-15.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-93.
- [7] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28): 2159-2219.
- [8] O'Riordan M. The principal results of the Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY)-Optimal treatment of drug resistant hypertension-PATHWAY 2 [EB/OL]. <http://www.medscape.com/viewarticle/850271>.

收稿日期: 2015-10-09