DƯỢC và mỹ phẩm

SỐ 90 THÁNG 5.2018

TẠP CHÍ CỦA CỤC QUẢN LÝ DƯỢC - BỘ Y TẾ

MỘT SỐ NỘI DUNG MỚI

CỦA THÔNG TƯ SỐ 03/2018/TT-BYT NGÀY 09/02/2018 CỦA BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ QUY ĐỊNH VỀ THỰC HÀNH TỐT PHÂN PHỐI THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

MỤC LỤC

SỐ 90 (THÁNG 5/2018)

TIÊU ĐIỂM

6–9. MỘT SỐ NỘI DUNG MỚI CỦA THÔNG TƯ SỐ 03/2018/TT-BYT NGÀY 09/02/2018 CỦA BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ QUY ĐỊNH VỀ THỰC HÀNH TỐT PHÂN PHỐI THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

TIẾNG NÓI TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ

10–17. Đảm bảo cung ứng vắc xin phòng dại

18–19. Các bộ ngành trong quản lý, giám sát nguyên liệu sản xuất thuốc có nguy cơ bị lạm dụng

SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN, HIỆU QUẢ

20–25. Liệu pháp điều chỉnh rối loạn lipid máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn

26–27. Những dạng thuốc viên không được nhai, nghiền hay bẻ nhỏ

LỜI KHUYÊN THẦY THUỐC

28–30. Hy vọng mới cho bệnh nhân đái tháo đường type 1

32–33. Tại sao không được bẻ nhỏ viên thuốc?

34–35. Tác dụng của chất xơ đối với ngăn ngừa ung thư đại tràng

36–37. Điều trị mới trong việc chữa sâu răng

38. **GIỚI THIỆU SÁCH**

NHÂN VẬT

40–43. NGND, GS. Đặng Hanh Phúc: Người thầy tận tụy của nhiều thế hệ dược sĩ

DOANH NGHIỆP TỰ GIỚI THIỆU

44–45. Trồng cây thuốc quý: Làm giàu nhờ cây dược liệu

NAM DƯỢC TRỊ NAM NHÂN

46–47. Mơ leo vị thuốc nam chữa các bệnh tiêu hóa và bệnh ngoài da

48–49. **SOS - PHÒNG CẤP CỨU DU KÝ**

SỐNG KHỎE

50–51. Thực phẩm trị liệu: Gen dinh dưỡng đối với sức khỏe của chúng ta

52–53. Những nguyên nhân khiến bạn có một đôi mắt đỏ và cách cải thiện chúng

KIẾN THỨC VỀ MỸ PHẨM - LÀM ĐẸP

54–57. Các thành phần trong sản phẩm chăm sóc da thông thường có thể khiến bạn nổi mụn

58–59. Những kiến thức cần biết về kem chống nắng

CỬA SỔ NHÌN RA THẾ GIỚI

60–61. Tình trạng béo phì của trẻ em ở Anh có liên quan đến nguy cơ giảm tuổi thọ

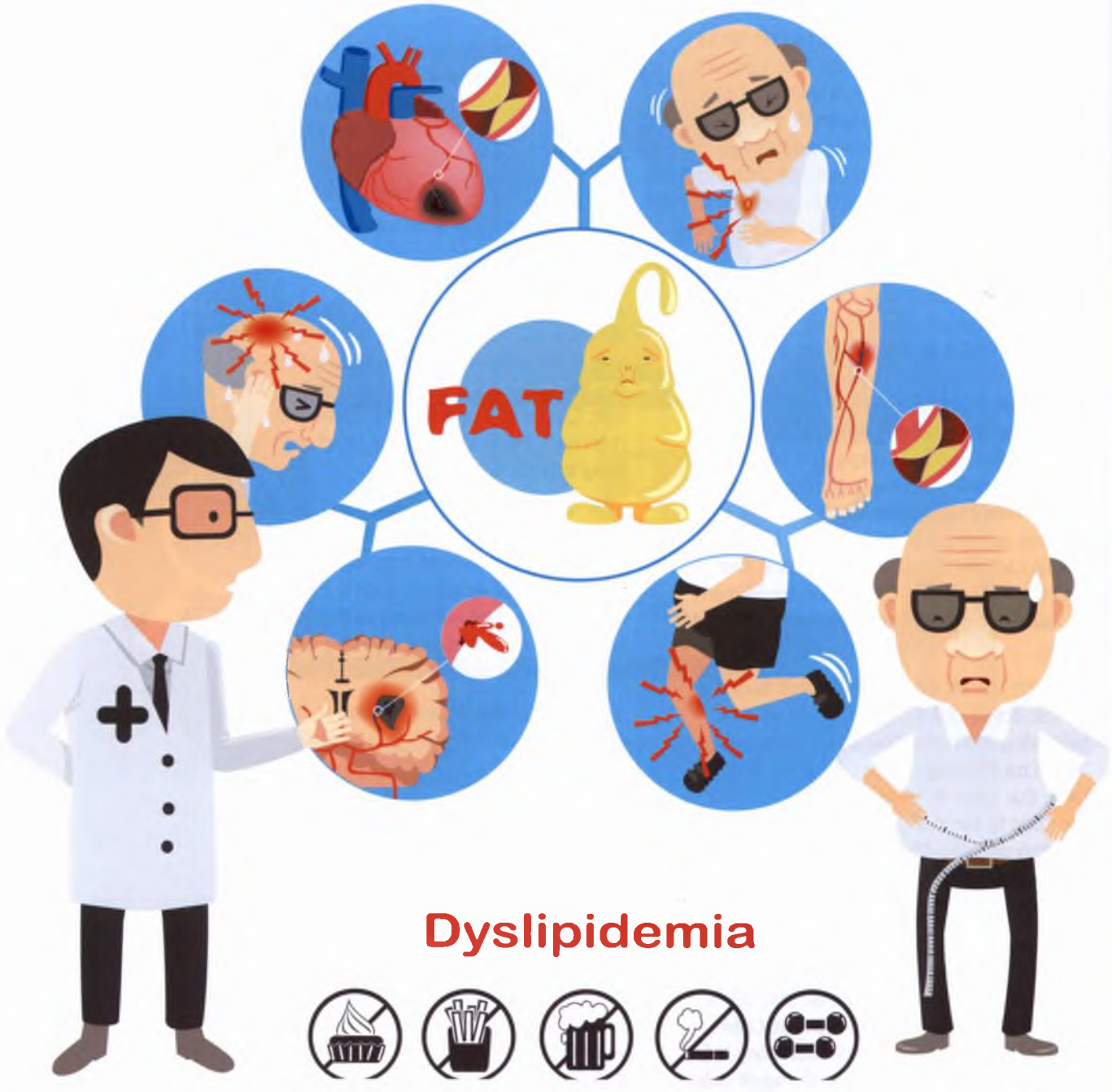
62–64. Bệnh viện tự sản xuất thuốc – mô hình mới tại Hoa Kỳ

65–66. **TIN Y DƯỢC TRONG NƯỚC**

TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA
13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội

LIỆU PHÁP ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN LIPID MÁU Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN

Người dịch: **ĐỖ THỊ ANH ĐÀO, LƯƠNG ANH TÙNG**



TÓM TẮT

STATIN LÀM GIẢM NGUY CƠ BỆNH TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆN H THẬN MẠN CHƯA CÓ CHỈ ĐỊNH LỌC MÁU. TUY NHIÊN, TÁC DỤNG NÀY GIẢM ĐI CÙNG VỚI SỰ TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH THẬN VÀ Ở NGƯỜI BỆNH ĐƯỢC GHÉP THẬN.

BẰNG CHỨNG HIỆN TẠI CHO THẤY CÁC STATIN CÓ THỂ KHÔNG LÀM GIẢM NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN TIẾN TRIỂN CẦN LỌC MÁU.

BẰNG CHỨNG ĐỐI VỚI CÁC FIBRAT Ở MỨC ĐỘ HẠN CHẾ HƠN. CÁC THUỐC NÀY TỎ RA CÓ TÁC DỤNG LÀM GIẢM LIPID VÀ CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN MỨC ĐỘ TỪ NHẸ ĐẾN TRUNG BÌNH.

CÓ RẤT ÍT BẰNG CHỨNG VỀ LỢI ÍCH CỦA VIỆC BẮT ĐẦU SỬ DỤNG STATIN Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC LỌC MÁU.

GIỚI THIỆU

Bệnh thận mạn được đặc trưng bởi giảm mức lọc cầu thận (GFR) và xuất hiện đáng kể protein trong nước tiểu. Tình trạng này làm gia tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch, với nguy cơ tăng trên 10 lần ở nhóm bệnh nhân được lọc máu so với quần thể chung. Ghép thận làm giảm nguy cơ này, tuy nhiên bệnh tim mạch vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở những bệnh nhân được ghép.

Các rối loạn lipid máu đặc trưng ảnh hưởng đến bệnh nhân mắc bệnh thận mạn và làm tăng tỷ lệ bệnh tim mạch và tử vong trong nhóm bệnh nhân này. Các yếu tố nguy cơ tim mạch khác bao gồm đái tháo đường và tăng huyết áp cũng góp phần làm gia tăng nguy cơ. Đây là những bệnh lý thường gặp ở người bệnh mắc bệnh thận mạn, bên cạnh nguy cơ tim mạch liên quan đến stress oxy hóa, tình trạng viêm, kháng insulin, thiếu máu và rối loạn chuyển hóa chất khoáng.

Mặc dù statin làm giảm bệnh tim mạch ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ, hiệu quả của thuốc ít rõ ràng hơn ở người bệnh mắc bệnh thận mạn vì hầu hết các thử nghiệm lâm sàng về hạ lipid đều loại trừ những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn hoặc tập trung vào nhóm bệnh nhân được lọc máu.

RỐI LOẠN LIPID MÁU

Rối loạn lipid máu góp phần gây xơ vữa động mạch, là yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh được đối với bệnh tim mạch. Giảm 1 mmol/L lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) cholesterol giúp giảm khoảng 23% các biến cố mạch vành quan trọng ở người có chức năng thận bình thường. Kết quả này không được ghi nhận ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn. Các bệnh nhân này có đặc điểm khác biệt về rối loạn lipid máu, bao gồm tăng triglycerid và LDL cũng có thể ở mức độ thấp hơn và tiếp tục giảm nếu bệnh nhân được lọc máu. Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) cũng ở mức thấp hơn và thường bị thiếu hụt trong quá trình loại bỏ cholesterol từ các đại thực bào và quá trình sản xuất nitric oxid. Những thay đổi này có thể làm nặng thêm tình trạng rối loạn nội mô liên quan đến urê máu.

Với những bệnh nhân được lọc máu, có mối quan hệ "dạng chữ U" giữa cholesterol huyết thanh và tỷ lệ tử vong. Trong đó, nồng độ cholesterol huyết thanh ở mức rất thấp hoặc rất cao đều là các yếu tố nguy cơ gây tử vong. Điều này liên quan đến tác động của sai số liên quan đến tử vong, dinh dưỡng kém và tình trạng viêm. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong cao hơn ở các

TRONG NHÓM BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN KHÔNG CÓ CHỈ ĐỊNH LỌC MÁU, CHƯA CÓ MỐI LIÊN QUAN RÕ RÀNG GIỮA CHOLESTEROL VÀ TỬ VONG.

bệnh nhân lọc máu có nồng độ cholesterol huyết thanh thấp hơn so với các bệnh nhân lọc máu có nồng độ cholesterol huyết thanh ở mức bình thường hoặc cao, trong khi một số nghiên cứu khác lại đưa ra các kết quả tương tự với kết quả thu được từ quần thể chung.

Trong nhóm bệnh nhân mắc bệnh thận mạn không có chỉ định lọc máu, chưa có mối liên quan rõ ràng giữa cholesterol và tử vong.

Bệnh nhân giảm albumin máu và có protein niệu ở ngưỡng thận hư có tăng cholesterol huyết thanh toàn phần, liên quan đến tăng hoạt động của HMG-CoA reductase theo mô hình thử nghiệm trên chuột. Nhóm bệnh nhân mắc bệnh thận mạn nhưng không mắc đái tháo đường và thận hư cũng có tăng nguy cơ xơ vữa động mạch nhưng không tăng cholesterol máu.

ĐIỀU TRỊ HẠ LIPID Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN

Một số nghiên cứu đã đánh giá các liệu pháp hạ lipid máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn. Hầu hết các bằng chứng đều thu được từ phân tích dưới nhóm hoặc phân tích hậu kiểm.

Bệnh nhân không lọc máu

Một phân tích gộp về hiệu quả của statin trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn 1-5 không lọc máu cho thấy có giảm nguy cơ chung về tử vong do tim mạch và các biến cố tim mạch không gây tử vong. Cụ thể, nguy cơ tương đối ở nhóm dùng statin là 0,72 (khoảng tin cậy 95%: 0,66-0,79) với các biến cố tim mạch quan trọng, RR=0,55 (95% CI: 0,42-0,72) với nhồi máu cơ tim, RR=0,79 (95% CI: 0,69-0,91) với tử vong do mọi nguyên nhân, tuy nhiên hiệu quả chưa rõ ràng đối với đột quỵ (RR=0,62; 95% CI: 0,35-1,12). Các biến cố bất lợi đã biết khi sử dụng statin bao gồm tăng creatinin kinase và rối loạn chức năng gan. Không có bằng chứng về ảnh hưởng trên chức năng thận của thuốc.

Hiệu quả của statin giảm đi cùng với sự tiến triển của bệnh thận mạn. Điều này có thể góp phần vào mối liên quan còn gây

tranh cãi trong các nghiên cứu về điều trị giảm cholesterol và kết quả trên tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn. Trong một phân tích gộp gần đây, sử dụng statin làm giảm 21% nguy cơ xuất hiện lần đầu biến cố mạch máu lớn (RR=0,79; 95% CI: 0,77-0,81) khi giảm 1 mmol/L nồng độ LDL cholesterol huyết thanh. Hiệu quả trên các biến cố mạch máu, biến cố mạch vành quan trọng và tử vong liên quan đến mạch máu cũng được ghi nhận trên bệnh nhân có giảm mức lọc cầu thận, tuy nhiên ở mức độ ít hơn.

Nghiên cứu lâm sàng SHARP được thực hiện trên các bệnh nhân mắc bệnh thận mạn trước giai đoạn cần lọc máu và bệnh nhân đang được lọc máu, sử dụng hàng ngày simvastatin 20 mg phối hợp với ezetimib 10 mg hoặc giả dược. Nhóm 6247 bệnh nhân trước lọc máu (GFR trung bình = 26,6 ml/phút/1,73 m2), LDL cholesterol giảm 0,85 mmol/L sau 5 năm. Những bệnh nhân này có nguy cơ tương đối giảm 17% với các biến cố xơ vữa động mạch quan trọng (RR=0,83; 95% CI: 0,74-0,94) so với nhóm dùng giả dược, tương ứng với số bệnh nhân cần điều trị để giảm một ca bệnh là 48. Kết quả này tương tự với các kết quả trước đây trong các nghiên cứu dự phòng ban đầu bằng statin trong quần thể bệnh nhân chung. Có sự giảm đáng kể các trường hợp đột quỵ không xuất huyết (RR=0,75; 95% CI: 0,60-0,94) và các thủ thuật tái thông mạch vành (RR=0,79; 95% CI: 0,68-0,93), tuy nhiên không ảnh hưởng đến sự tiến triển của bệnh thận mạn.

Tỷ lệ gặp biến cố bất lợi trong thử nghiệm SHARP được ghi nhận ở mức thấp. Trong đó, bệnh cơ được báo cáo ở 0,02% số bệnh nhân và không có bằng chứng về gia tăng tỷ lệ viêm gan, sỏi mật, viêm tụy hoặc khối u ác tính ở nhóm sử dụng thuốc hạ lipid. Mặc dù đây là thử nghiệm lớn nhất về các thuốc hạ lipid ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn cho đến nay, nhưng thử nghiệm này không đánh giá được vai trò của việc sử dụng statin hoặc ezetimib đơn độc. Các thử nghiệm lâm sàng khác về liệu pháp hạ lipid ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn không lọc máu thể hiện sự không thống nhất đáng lưu ý cả về thiết kế nghiên cứu và tác động đến các kết quả trên tim mạch.

Bằng chứng về việc sử dụng các thuốc trong nhóm fibrat ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn còn hạn chế. Tuy nhiên, một phân tích gộp đánh giá bằng chứng về lợi ích trên tim mạch của việc sử dụng benzafibrat, gemfibrozil và fenofibrat cho thấy các fibrat làm giảm lipid huyết thanh, albumin niệu và các biến cố tim mạch lớn (RR=0,70; 95% CI: 0,54-0,89) trong một phân nhóm bệnh nhân có GFR = 30-59,9 mL/phút/1,73 m2 nhưng không có ảnh hưởng đến tử vong do mọi nguyên nhân. Các fibrat có liên quan đến gia tăng nồng độ creatinin huyết thanh (33 micromol/L, p<0,001), nhưng không làm tăng nguy cơ tiến triển đến giai đoạn cuối của bệnh thận, mặc dù khoảng tin cậy của kết quả này rất rộng (RR=0,85; 95% CI: 0,49-1,49). Tác dụng của fibrat đối với các bệnh nhân lọc máu về các kết quả tim mạch hoặc tử vong còn chưa rõ ràng.

Hướng dẫn điều trị

Nhìn chung, các bằng chứng cho thấy liệu pháp statin ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn không lọc máu làm giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch lớn tương tự như đã được ghi nhận ở quần thể chung. Lợi ích của các statin và fibrat đối với bệnh thận mạn tỏ ra cao nhất ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình (GFR = 30-60 mL/phút). Tuy nhiên, bảo hiểm y tế Úc không chi trả cho việc sử dụng statin trong bệnh thận mạn nếu không có các chỉ định phù hợp khác.

CÁC BẰNG CHỨNG CHO THẤY LIỆU PHÁP STATIN Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN KHÔNG LỌC MÁU LÀM GIẢM NGUY CƠ XUẤT HIỆN CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH LỚN TƯƠNG TỰ NHƯ ĐÃ ĐƯỢC GHI NHẬN Ở QUẦN THỂ CHUNG.

Hướng dẫn điều trị của Hội đồng Cải thiện Kết quả Toàn cầu về Bệnh Thận (KDIGO) khuyến cáo sử dụng statin cho tất cả các bệnh nhân mắc bệnh thận mạn từ 50 tuổi trở lên và bệnh nhân trẻ tuổi hơn có thêm các yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch vành.

Mặc dù không có bằng chứng về gia tăng các biến cố bất lợi khi sử dụng statin với liều cao hơn so với quần thể chung, hướng dẫn của KDIGO vẫn khuyến cáo giảm liều đối với bệnh nhân có GFR dưới 60 mL/phút/1,73 m^2. Khuyến cáo này dựa trên sự giảm bài tiết qua thận, tăng sử dụng phối hợp nhiều loại thuốc và bệnh mắc kèm cũng như liều statin được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng về bệnh thận mạn. Các hướng dẫn này khuyến cáo không nên phối hợp statin/fibrat ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn.

Hướng dẫn về chăm sóc bệnh nhân suy thận của Hội Sức khỏe của Thận Úc *(Kidney Health Australia's Caring for Australasians with Renal Impairment - CARI)* đang ngày càng mở rộng khuyến cáo, ủng hộ việc điều trị tất cả các bệnh nhân mắc bệnh thận mạn từ nhẹ đến trung bình bằng statin hoặc phối hợp statin/ezetimib không phụ thuộc vào nguy cơ tim mạch của bệnh nhân. Mục tiêu về nồng độ lipid và LDL cholesterol dựa trên chẩn đoán của bệnh thận mạn không được đưa ra trong khuyến cáo.

Bệnh nhân lọc máu

Ngoài SHARP, có 2 thử nghiệm lâm sàng lớn, ngẫu nhiên, đối chứng với placebo của liệu pháp statin trên bệnh nhân lọc máu là thử nghiệm 4D và AURORA. Nghiên cứu 4D đánh giá tác dụng của atorvastatin 20 mg đối với bệnh tim mạch và tử vong, trên các bệnh nhân đái tháo đường, có gánh nặng bệnh tim mạch cao. Mặc dù có sự giảm đáng kể LDL cholesterol trong giai đoạn đầu triển khai, nghiên cứu này không phát hiện tác động rõ rệt đối với các biến cố tim mạch quan trọng hoặc tử vong do mọi nguyên nhân. Nhóm bệnh nhân sử dụng atorvastatin đã ghi nhận tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết cao hơn. Đánh giá hậu kiểm cho thấy atorvastatin có lợi ích đối với các biến cố liên quan đến tim và tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân có LDL ban đầu cao.

Nghiên cứu AURORA đã đánh giá hiệu quả của rosuvastatin trên các bệnh nhân lọc máu và cũng không phát hiện ảnh hưởng đáng kể đến các biến cố tim mạch quan trọng. Nghiên cứu này cũng ghi nhận sự gia tăng tỷ lệ tử vong do đột quỵ có xuất huyết với rosuvastatin trên bệnh nhân đái tháo đường, củng cố thêm kết quả về tác dụng không mong muốn thu được trong nghiên cứu 4D. Mặc dù thử nghiệm SHARP báo cáo có sự giảm các biến cố xơ vữa động mạch lớn trong toàn bộ quần thể nghiên cứu, phân tích dưới nhóm trên các bệnh nhân lọc máu không cho thấy lợi ích rõ ràng (RR=0,9; 95% CI: 0,75-1,08).

Một phân tích gộp gần đây được thực hiện bởi một nhóm các nhà nghiên cứu *(Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration)* không ghi nhận lợi ích nào đối với các biến cố mạch máu lớn, biến cố mạch vành lớn hoặc tử vong liên quan đến mạch máu để hỗ trợ việc sử dụng statin ở bệnh nhân lọc máu.

Hướng dẫn điều trị

Các bằng chứng hiện có về việc sử dụng statin trên bệnh nhân lọc máu không cho thấy lợi ích hoặc chỉ có lợi ích rất thấp, thậm chí có nguy cơ gây ra tác dụng không mong muốn cho bệnh nhân. Các hướng dẫn của

KDIGO kết luận rằng các statin không được khuyến cáo để dự phòng các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân này. Các hướng dẫn này khuyến cáo không nên khởi đầu điều trị với statin, nhưng cũng lưu ý rằng những bệnh nhân mới gặp biến cố mạch vành và bệnh nhân trẻ tuổi đang chờ ghép thận có thể đạt được lợi ích mặc dù chưa có đủ dữ liệu để chứng minh điều này. Hiện chưa có bằng chứng thuyết phục để đưa ra hướng dẫn chăm sóc các bệnh nhân vốn đã dùng statin hoặc phối hợp statin/ezetimib khi bệnh nhân bắt đầu lọc máu.

Sau khi ghép thận

Người bệnh được ghép thận sẽ gặp những vấn đề của bệnh thận mạn do ảnh hưởng của tăng urê máu mạn tính trước khi ghép, cũng như nguy cơ liên quan đến rối loạn mô ghép sau khi được ghép. Liệu pháp ức chế miễn dịch làm tăng tính nhạy cảm của người bệnh đối với nhiễm trùng, tình trạng viêm mạn tính, tăng rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, béo phì và tăng đường huyết. Tất cả những thay đổi này có khả năng làm tăng nguy cơ tim mạch của người bệnh.

ALERT là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược lớn nhất về statin trên bệnh nhân ghép thận. Sau 5,1 năm theo dõi, thử nghiệm này không ghi nhận sự suy giảm chung về các biến cố tim mạch quan trọng với fluvastatin, mặc dù giảm đáng kể cholesterol. Số trường hợp tử vong liên quan đến tim và các ca nhồi máu cơ tim không gây tử vong được ghi nhận ở nhóm điều trị (RR=0,65; 95% CI: 0,48-0,88) thấp hơn so với nhóm dùng giả dược nhưng tỷ lệ cần thực hiện thủ thuật tái thông mạch vành không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Việc kéo dài nghiên cứu thêm 2 năm, nhãn mở của nghiên cứu ALERT cho thấy sự khác biệt đáng kể về thời gian đến khi xuất hiện biến cố tim mạch quan trọng (RR=0,79; 95% CI: 0,63-0,99) và giảm 29% số trường hợp tử vong liên quan đến tim hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong (tỷ số nguy cơ [hazard ratio] = 0,71; 95% CI: 0,55-0,93).

Một tổng quan hệ thống gần đây, bao gồm một số thử nghiệm nhỏ hơn về statin sau khi bệnh nhân được ghép thận, không ghi nhận lợi ích đáng kể trên tim mạch hoặc tử vong nhưng cho thấy liệu pháp statin có thể làm gia tăng nguy cơ đột quỵ ở người bệnh.

Hướng dẫn điều trị

Các hướng dẫn của KDIGO và CARI khuyến cáo sử dụng statin ở người bệnh được ghép thận, nhưng do nguy cơ tương tác thuốc, nên sử dụng thuốc với liều thấp và thận trọng khi hiệu chỉnh tăng liều, đặc biệt khi phối hợp với ciclosporin. Khi chuyển từ tacrolimus sang ciclosporin, nên giảm liều dùng statin.

KẾT LUẬN

Liệu pháp statin tỏ ra có một số lợi ích với người bệnh mắc bệnh thận nhưng không cần lọc máu và có lợi ích hạn chế hơn đối với bệnh nhân đã được ghép thận. Không có bằng chứng ủng hộ việc bắt đầu sử dụng statin ở bệnh nhân đang lọc máu. Bằng chứng hiện có ủng hộ tính an toàn của statin trong bệnh thận mạn nhưng cần thận trọng khi dùng thuốc với liều cao và lưu ý về nguy cơ tương tác thuốc.◆

LIỆU PHÁP STATIN TỎ RA CÓ MỘT SỐ LỢI ÍCH VỚI NGƯỜI BỆNH MẮC BỆNH THẬN NHƯNG KHÔNG CẦN LỌC MÁU VÀ CÓ LỢI ÍCH HẠN CHẾ HƠN ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN ĐÃ ĐƯỢC GHÉP THẬN.

Nguồn: Aust Prescr 2017;40:141-6