

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7
DOI: 10.26435/UC.V014(29).271

М.М. Алесинский, Е.Н. Налётова, И.П. Бухтиярова, С.В. Налётов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, НАЗНАЧАЕМЫХ ПАЦИЕНТАМ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНБАССЕ, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

По данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения в развитых странах мира колеблется от 30 до 40%, в группе лиц старше 65 лет этот показатель достигает 50-65%. В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или гипертоническая болезнь (ГБ) [1, 4, 6]. Лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных ГБ, а её эффективность определяется многими факторами. Причина недостаточного гипотензивного эффекта чаще состоит не в том, какие антигипертензивные лекарственные препараты (АГЛП) принимает больной, а в том, в какой степени пациент следует рекомендациям, указанным врачом, т.е. приверженности лечению – комплаентности (compliance).

Особенно остро вопрос приверженности лечению стоит у больных ГБ пожилого возраста, которые в силу общего и психического здоровья, сложного материального положения, а также ряда других причин являются наиболее сложной группой пациентов. Комплаентность больных ГБ пенсионного возраста, проживающих на Донбассе, может снижаться из-за того, что врач на поликлиническом приёме, в силу острейшего дефицита кадров и высокой профессиональной загруженности, не располагает достаточным временем для обсуждения с больным вопросов индивидуальной фармакотерапии, а также затрат на лечение [1, 7, 8]. Больные не имеют представлений о возможной замене инновационных препаратов (бренд) на генерический (дженерик). Для таких пациентов провизор может быть единственным квалифицированным специалистом, который поможет определить правильные подходы к приему назначенных врачом АГЛП, предложить посетителю аптеки генерические препараты в рамках назначенного лечения, а также в соответствии с его финансовыми возможностями.

Исходя из этого, фармакоэкономический анализ АГЛП, назначаемых врачами больным ГБ пенсионного возраста, позволит оптимизировать затраты на лечение и повысить исполнительскую дисциплину данного контингента больных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить результаты фармакотерапии больных ГБ пенсионного возраста, принимавших участие в программе повышения комплаентности, используя метод фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» АГЛП зарубежного и российского производства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для проведения фармакоэкономического анализа послужила ретроспективная оценка результатов фармакотерапии некомплаентных (согласно тесту Мориски-Грина) больных ГБ пенсионного возраста, проживающих в г. Донецк. Пациенты с 2015-2016 гг. участвуют в проводимой провизором программе повышения комплаентности лечения, назначенного врачом. В исследование было включено 114 человек, у которых на консультативном приёме врача-кардиолога был подтверждён диагноз ГБ II-III стадии. Врач-кардиолог также проанализировал антигипертензивную фармакотерапию, назначенную пациентам на предыдущих этапах лечения (участковым врачом). В случае необходимости были внесены коррективы в лечение в соответствии с клиническим статусом больных.

В дальнейшем, по вопросам соблюдения режима приёма препаратов, возможных осложнений фармакотерапии и приобретения АГЛП, назначенных лечащим врачом, больные получа-

ли консультацию провизора. В зависимости от своих предпочтений или финансовых возможностей больной, после консультации провизора, приобретал АГЛП импортного и/или российского производства. В рамках программы повышения комплаентности больные обучались технике измерения артериального давления (АД)

Проанализированное лечение 114 пациентов показало, что все больные получали комбинированную фармакотерапию. Из них 42 человека получали АГЛП российского и импортно-

го производства, фармакотерапия таких больных не подвергалась фармакоэкономическому анализу. Остальные 72 пациента принимали только российские (40 человек), либо только импортные АГЛП (32 человека). У этих больных были проанализированы дневники, в которых они регистрировали приём АГЛП и уровень АД. Для оценки соблюдения режима приёма АГЛП и эффективности терапии оценивались данные за 7-ю и 8-ю недели лечения.

Для проведения фармакоэкономическо-

Таблица 1.

Характеристика антигипертензивных препаратов, используемых больными ГБ в ходе исследования

Международное название, доза	Торговое название препарата	Производитель, количество таблеток в упаковке	Цена	Стоимость одного дня лечения в рублях	Стоимость лечения 8 недель (56 дней) в рублях
Эналаприл 20 мг	Эналаприл	Озон-Россия, №20	10,43 руб.	0,52	29,12
	Энап	КРКА-Словения, №20	118,04 руб.	5,90	330,4
Лизиноприл 20 мг	Лизиноприл	Пранафарм ООО-Россия, №30	45,31 руб.	1,51	84,56
	Диротон	ВАТ «ГедеонРихтер», Венгрия, №56	716,63 руб.	12,80	716,8
Индапамид 2,5 мг	Индапамид	Озон-Россия, №30	16,14 руб.	0,54	30,24
	Арифон	Лабор.Сервье-Франция, №30	338,3 руб.	11,28	631,68
Торасемид 5 мг	Торасемид Канон	Канонфарма Продакшн ЗАО-Россия, №20	113,56 руб.	5,68	318,08
	Бритомар	Феррер Интернациональ, Испания, № 30	337,43 руб.	11,25	630,0
Бисопролол 10 мг	Бисопролол	Озон-Россия, №50	63,25 руб.	1,27	71,12
	Конкор	Мерк КГаА-Германия, № 50	462,95 руб.	9,26	518,56
Небиволол 5 мг	Небиволол	Берёзовский фармацевтический завод ЗАО, Россия, № 28	187,43 руб.	6,69	372,96
	Небилет	БЕРЛИН ХЕМИ, Германия, № 28	864,96 руб.	30,89	1729,84
Метопролол 50 мг	Метопролол	Озон-Россия, №30	17,22 руб.	0,57	31,92
	Беталок ЗОК	Астра Зенека-Швеция, № 30	257,49 руб.	8,58	480,48
Амлодипин 10 мг	Амлодипин	Озон-Россия, №30	18,05 руб.	0,60	33,6
	Норваск	Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, №30	870,41 руб.	29,01	1624,56
Валсартан 80 мг	Валсартан	Озон-Россия, №30	98,27 руб.	3,28	183,68
	Диован	Новартис, Швейцария, №28	1719,0 руб.	61,39	3437,84
Лозартан 50 мг	Лозартан	Озон-Россия, №30	46,36 руб.	1,55	86,8
	Лозап	Saneca Pharmaceutical, №30, Словакия	271,03 руб.	9,03	509,04

го анализа был выбран анализ «затраты-эффективность». Данный анализ позволяет рассчитать коэффициент эффективности затрат, т.е. оценить количество денежных средств, затраченных для снижения уровня систолического артериального давления (САД) на 1 мм рт. ст.:

$$К_{э.з.} = \frac{\text{затраты на лекарственный компонент}}{\Delta \text{САД}}$$

где: Кэ.з. – коэффициент эффективности затрат; Δ САД – разница между средними значениями исходного значения САД и САД через 8 недель исследования; затраты на лекарственный компонент – это сумма стоимостей лечения препаратами в течение 8 недель исследования.

Стоимость одного дня лечения (в рублях), рассчитывалась путём деления розничной стоимости препарата в аптеке на количество таблеток в упаковке (стоимость одной таблетки) и умножением на кратность приёма препарата в сутки. Стоимость лечения в ходе исследования (8 недель / 56 дней), рассчитывалась путём умножения стоимости одного дня лечения на 56.

Все результаты исследований, в том числе корреляционный анализ (использовали коэффициент корреляции Пирсона), обрабатывались с помощью пакета статистических программ MedStat [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего числа пациентов, принявших участие в тестировании по шкале Мориски-Грина, мужчин было 55 человек (48,25%), женщин – 59 (51,75%). Распределения по полу во всех группах статистически не значимы. Средний возраст мужчин составил 67,1±2,1 лет, а женщин – 68,2±2,2. Среди больных ГБ пенсионного возраста не было выявлено статистически значимых различий распределения больных по возрасту (p=0,82).

При оценке показателя теста Мориски-Грина выявлено, что все больные, как мужчины, так и женщины, продемонстрировали низкую приверженность лечению. Средний балл для всех больных составил 2,4±0,1, что в 1,7 раза ниже уровня нормальной комплаентности. У мужчин показатель по шкале Мориски-Грина был 2,3±0,1 балла, а у женщин – 2,4±0,1, статистических различий между показателями мужчин и женщин выявлено не было (p>0,05).

Анализ индивидуальных дневников показал, что пациенты регулярно принимали АГЛП (согласно назначений врача), а самоконтроль лечения обеспечивал эффективное снижение АД. В более ранних работах было показано, что участие в программе повышения комплаентности больных ГБ пенсионного возраста, проживаю-

Таблица 2.

Фармакоэкономический анализ комбинаций АГЛП импортного производства

Комбинации групп препаратов	Препараты	Среднее значение САД у пациентов изначально	Среднее значение САД у пациентов 8 недель	Δ САД (САД начальное – САД 8 недель)	Стоимость лечения 8 недель (56 дней) в рублях	Коэффициент эффективности
иАПФ + мочегонные	Энап + Арифон	175,4	146,0	29,4	962,1	32,7
	Энап + Бритомар	168,0	139,7	28,3	960,4	33,9
	Диротон + Арифон	172,5	144,5	28,0	1348,5	48,2
	Диротон + Бритомар	176,3	149,0	27,3	1346,8	49,3
β-адрено-блокаторы + блокаторы кальциевых каналов	Конкор + Норваск	168,7	137,7	31,0	2143,1	69,1
	Беталок ЗОК + Норваск	177,5	152,0	25,5	2105,0	82,5
	Небилет + Норваск	174,7	144,0	30,7	3354,4	109,3
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов + мочегонные	Лозап + Бритомар	179,0	154,5	24,5	1139,0	46,5
	Лозап + Арифон	164,0	140,0	24,0	1140,7	47,5
	Диован + Арифон	174,8	139,2	35,6	4069,5	114,3
	Диован + Бритомар	185,0	152,5	33,0	4067,8	123,3

Таблица 3.

Фармакоэкономический анализ комбинаций АГЛП российского производства

Комбинации групп препаратов	Препараты	Среднее значение САД у пациентов изначально	Среднее значение САД у пациентов 8 недель	Δ САД (САД начальное – САД 8 недель)	Стоимость лечения 8 недель (56 дней) в рублях	Коэффициент эффективности
иАПФ + мочегонные	Эналаприл + Индапамид	170,0	145,0	25,0	59,4	2,4
	Лизиноприл + Индапамид	170,5	146,8	23,7	114,8	4,8
	Эналаприл + Торасемид Канон	173,7	149,7	24,0	347,2	14,5
	Лизиноприл + Торасемид Канон	168,2	143,8	24,4	402,6	16,5
β -адрено-блокаторы + блокаторы кальциевых каналов	Метопролол + Амлодипин	170,7	149,7	21,0	65,5	3,1
	Бисопролол + Амлодипин	162,0	137,3	24,7	104,7	4,2
	Небиволол + Амлодипин	168,4	148,0	20,4	406,6	19,9
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов + мочегонные	Лозартан + Индапамид	168,5	149,5	19,0	117,0	6,2
	Валсартан + Индапамид	174,8	153,3	21,5	213,9	9,9
	Лозартан + Торасемид Канон	171,7	153,7	18,0	404,9	22,5
	Валсартан + Торасемид Канон	172,0	152,0	20,0	501,8	25,1

щих в Донбассе, при непосредственной консультативной помощи провизора, обеспечивало как повышение приверженности пациентов назначенному врачом лечению, так и достижение целевого АД [1, 4, 6].

У 72 пациентов, которые принимали только российские, либо только импортные АГЛП использовались следующие комбинации фармакологических групп:

1. ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) + мочегонное (30 человек);
2. бета-адреноблокаторы (β -АБ) + блокаторы кальциевых каналов (БКК) (19 человек);
3. блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) + мочегонное (23 человека).

В таблице 1 представлены данные о международном и торговом названиях препаратов, их производителе, розничной цене в аптеках г. Донецка (по состоянию на октябрь 2018 года), стоимости одного дня лечения и стоимости лечения на протяжении 56 дней (8 недель) наблюдения. Самым дорогостоящим оказалось лечение больных ГБ оригинальными препаратами «Диован», «Небилет» и «Норваск», а наиболее доступным – лечение генерическими АГЛП российского производства – «Эналаприл», «Метопролол» и «Амлодипин».

При анализе используемых комбинаций АГЛП было установлено, что комбинации ИАПФ+мочегонное и БАР+мочегонное были

представлены четырьмя вариантами используемых препаратов, а β -АБ+БКК – тремя; это относилось как к препаратам импортного производства, так и к российским (табл. 2., табл. 3.).

Как показал анализ коэффициента эффективности затрат, лечение препаратами российского производства наименее затратно в сравнении со стоимостью лечения брендовыми АГЛП (табл. 2., табл. 3.). Так, наименее затратными были комбинации «Эналаприл»+«Индапамид» (российское производство), а максимальная затратность отмечена при использовании «Диован»+«Бритомар» (импортное производство).

Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» показал, что с увеличением стоимости АГЛП импортного производства у больных ГБ пенсионного возраста статистически значимо увеличивается Δ САД ($R=0,678$, при $p=0,022$).

Коэффициент эффективности затрат для импортных препаратов составляет $68,8 \pm 33,4$ руб./мм рт.ст., а для российских генериков $11,7 \pm 8,3$ руб./мм рт.ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые, при непосредственном участии провизора, в Донбассе была организована программа повышения комплаентности больных ГБ пенсионного возраста. Консультативная по-

мощь провизора посетителям аптеки в вопросах соблюдения режима приёма АГЛП, а также приобретения пациентами лекарств, в соответствии с их финансовыми возможностями, позволила оптимизировать лечение больных ГБ (повышение комплаентности и достижение целевого АД). Фармакоэкономический анализ АГЛП, назначаемых больным ГБ пенсионно-

го возраста, проживающих в Донбассе, с применением метода «затраты-эффективность» показал, что использование больными АГЛП российского и импортного производства обеспечивает сопоставимую антигипертензивную эффективность; при этом существенно меньшие затраты на лечение отмечаются при использовании препаратов российского производства.

М.М. Алесинский, Е.Н. Налётова, И.П. Бухтиярова, С.В. Налётов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, НАЗНАЧАЕМЫХ ПАЦИЕНТАМ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНБАССЕ, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Цель работы

Оценить затраты на фармакотерапию больными гипертонической болезнью пенсионного возраста, принимавших участие в программе повышения комплаентности, используя метод фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» антигипертензивных лекарственных препаратов зарубежного и российского производства.

Материал и методы

Проанализировано лечение 114 больных гипертонической болезнью пенсионного возраста, проживающих в Донбассе. Все пациенты получали комбинированную фармакотерапию: 42 человека – препараты российского и импортного производства (фармакотерапия таких больных не подвергалась фармакоэкономическому анализу). Остальные 72 пациента принимали только российские (40 человек), либо только импортные препараты (32 человека). У этих больных были проанализированы дневники, в которых они регистрировали приём препаратов и уровень артериального давления. Для проведения фармакоэкономического анализа, был выбран анализ «затраты-эффективность».

Результаты и обсуждение

У 72 пациентов, которые принимали только российские, либо только импортные антигипертензивные лекарственные препараты использовались следующие комбинации фармакологических групп: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента + мочегонное (30 человек); бета-адреноблокаторы + блокаторы кальциевых каналов (19 человек); блокаторы ангиотензиновых рецепторов + мочегонное (23 человека).

Анализ индивидуальных дневников показал, что пациенты регулярно принимали антигипертензивные лекарственные препараты (согласно назначениям врача), а самоконтроль лечения обеспечивал эффективное снижение артериального давления.

Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» показал, что с увеличением стоимости препаратов импортного производства у больных гипертонической болезнью пенсионного возраста более выражено снижается систолическое артериальное давление ($R=0,678$, при $p=0,022$). В группе больных, принимающих российские генерики, связи снижения систолического артериального давления со стоимостью препарата не выявлено ($R=0,483$, при $p=0,131$). Коэффициент эффективности затрат для импортных препаратов составляет $68,8 \pm 33,4$ руб./мм рт.ст., а для российских генериков $11,7 \pm 8,3$ руб./мм рт.ст.

Заключение

Впервые, при непосредственном участии провизора, в Донбассе была организована программа повышения комплаентности больных гипертонической болезнью пенсионного возраста. Консультативная помощь провизора посетителям аптеки в вопросах соблюдения режима приёма антигипертензивных лекарственных препаратов, а также приобретении пациентами лекарств, в соответствии с их финансовыми возможностями, позволила оптимизировать лечение больных гипертонической болезнью (повышение комплаентности и достижение целевого артериального давления). Фармакоэкономический анализ антигипертензивных лекарственных препаратов, назначаемых больным гипертонической болезнью пенсионного возраста, проживающих в Донбассе, с применением метода «затраты-эффективность» показал, что использование больными лекарств российского и импортного производства обеспечивает сопоставимую антигипертензивную эффективность; при этом существенно меньшие затраты на лечение отмечаются при использовании препаратов российского производства.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, антигипертензивные препараты, фармакоэкономический анализ.

M.M. Alesinskiy, E.N. Nalyotova, I.P. Buchtiyarova, S.V. Nalyotov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ANTIHYPERTENSIVE PREPARATIONS, PRESCRIBED TO PENSION AGE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION RESIDING IN DONBASS

Objective

To estimate the expenses on the pharmacotherapy of pension age patients with arterial hypertension, taking part in the programme of increase of compliance, using the method of pharmacoeconomic analysis “cost-effectiveness” of antihypertension drugs Russian- and foreign-produced.

Material and methods

The treatment of 114 pension age patients with arterial hypertension residing in Donbass has been analyzed. All patients received combined pharmacotherapy: 42 people received Russian medical preparations and imported drugs (pharmacotherapy of such patients has not been subjected to pharmacoeconomic analysis). The remaining 72 patients took only Russian medical preparations (40 people), or only imported drugs (32 people). In these patients, diaries were analyzed in which they recorded medication and blood pressure levels. For the pharmacoeconomic analysis, a cost-effectiveness analysis was selected.

Results and discussion

The following combinations of pharmacological groups were used in 72 patients, who took only Russian or only imported antihypertensive drugs: angiotensin-converting enzyme inhibitors + diuretic (30 people); beta-blockers + calcium channel blockers (19 people); angiotensin receptor blockers + diuretic (23 people).

Analysis of individual diaries showed that patients regularly took antihypertensive drugs (as prescribed by a physician), and self-monitoring of treatment provided an effective reduction in blood pressure.

The pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis showed that with an increase in the cost of imported drugs in pension age patients with arterial hypertension, systolic blood pressure decreases more pronounced ($R = 0.678$, with $p = 0.022$). In the group of patients taking Russian generics, no association of systolic blood pressure reduction with the cost of the drug was detected ($R = 0.483$, with $p = 0.131$). The cost-effectiveness ratio for imported drugs is 68.8 ± 33.4 rubles / mmHg, and for Russian generics it is 11.7 ± 8.3 rubles / mmHg. Art.

Conclusion

For the first time, with the direct participation of a pharmacist, a programme to improve compliance of pension age patients with arterial hypertension was organized in Donbass. The advice of the pharmacist to the visitors of the pharmacy in terms of compliance with the regimen of antihypertensive drugs, as well as the acquisition of drugs by patients, in accordance with their financial capabilities, made it possible to optimize the treatment of patients with arterial hypertension (increased compliance and achieving target blood pressure). Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive drugs, prescribed to pension age patients with arterial hypertension residing in Donbass, using the cost-effectiveness method, showed that the use of Russian and imported drugs by patients provides comparable antihypertensive efficacy; at the same time, significantly lower costs of treatment are observed, when using drugs, manufactured in Russia.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive drugs, pharmacoeconomic analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алесинский М.М., Налётов С.В. Опыт работы в аптеке центра повышения комплаентности больных артериальной гипертензией, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса. Дальневосточный медицинский журнал. 2017; 1: 90-92.
2. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; «Изд-во ДонНМУ». 2006. 214.
3. Налётова Е.Н., Алесинский М.М., Налётов С.В. Влияние повышения комплаентности на показатели суточного мониторирования артериального давления больных гипертонической болезнью, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса. Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. 2017; 5-10.
4. Налётов С.В., Алесинский М.М., Налётова Е.Н. Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокаде Донбасса. Решение проблемы в тандеме врача и провизора. Донецк: Изд-во «НОУЛИДЖ»; 2017. 55.
5. Петров В.И. Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие для вузов. Под ред. акад. РАМН, проф. В.И. Петрова. М.; 2005. 335.
6. Фролова Е. В. Артериальная гипертензия. Российский семейный врач. 2016; 20 (2): 1-18.

REFERENCES

1. Alesinskii M.M., Naletov S.V. Opyt raboty v apteke tsentra povysheniya komplaentnosti bol'nykh arterial'noi gipertenziei, nakhodyashchikhsya v usloviyakh gumanitarnoi blokady Donbassa. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal. 2017; 1: 90-92.
2. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk; «Izd-vo Don-NMU». 2006. 214.
3. Naletova E.N., Alesinskii M.M., Naletov S.V. Vliyanie povysheniya komplaentnosti na pokazateli sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya bol'nykh gipertonicheskoi bolezniyu, nakhodyashchikhsya v usloviyakh gumanitarnoi blokady Donbassa. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik “Chelovek i ego zdorov'e”. 2017; 5-10.
4. Naletov S.V., Alesinskii M.M., Naletova E.N. Komplaentnost' bol'nykh gipertonicheskoi bolezniyu v blokadnom Donbasse. Reshenie problemy v tandeme vracha i provizora. Donetsk: Izd-vo «NOULIDZh»; 2017. 55.
5. Petrov V.I. Prikladnaya farmakoeconomika: Uchebnoe posobie dlya vuzov. Pod red. akad. RAMN, prof. V.I. Petrova. M.; 2005. 335.
6. Frolova E. V. Arterial'naya gipertenziya. Rossiiskii semeinyi vrach. 2016; 20 (2): 1-18.