

ĐIỀU TRỊ THEO CÁC ĐẶC ĐIỂM CÓ THỂ ĐIỀU TRỊ ĐƯỢC (TREATABLE TRAITS) HEN PHẾ QUẢN CÓ YẾU TỐ NGUY CƠ CAO VÀO ĐỢT CẤP

ThS BSCKII Trần Thị Tố Quyên

Bộ môn Nội Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là bệnh lý hô hấp phổ biến có nhiều thể lâm sàng phức tạp. Theo truyền thống, các bác sĩ thường đi theo các hướng dẫn điều trị như GINA (Global Initiative for Asthma) tiếp cận từng bước đối với liệu pháp điều trị bằng thuốc cho bệnh nhân hen, nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy bệnh hen cần một cách tiếp cận quản lý chính xác và cá thể hóa hơn. Một chiến lược quản lý dựa trên các đặc điểm có thể điều trị được (treatable traits) đã được tác giả Alvar Agusti và cộng sự đề xuất từ năm 2016 [1]. Với quan niệm mới này đã bước đầu có những bằng chứng cho thấy có sự cải thiện kết quả điều trị so với các điều trị cổ điển nâng bậc của GINA, đặc biệt trên những bệnh nhân hen có yếu tố nguy cơ cao vào đợt cấp.

CA LÂM SÀNG MINH HỌA

Ca lâm sàng 1: Một bệnh nhân nhi 7 tuổi bị hen phế quản mặc dù đã được điều trị phối hợp corticosteroid dạng hít (Inhaler Corticosteroid - ICS) liều cao và thuốc chủ vận beta 2 tác dụng dài (Long Acting Beta2 Agonist - LABA) còn gọi là ICS/LABA nhưng bé vẫn tiếp tục lên cơn hen phế quản thường xuyên và phải nhập khoa cấp cứu do thường xuyên thức giấc và lên cơn hen vào ban đêm. Mẹ em đã cố gắng nỗ lực kiểm soát các tác nhân có thể gây khởi phát cơn hen như hút bụi và lau chùi nhà cửa hai lần mỗi tuần, loại bỏ tất cả thảm và thú nhồi bông, bọc tất cả nệm và gối bằng vỏ chống mạt bụi nhà, và thậm chí còn loại bỏ cả con chó đang nuôi. Khi đến khám chúng tôi phát hiện bé xuyên gãi mũi và thành sau họng của bé có dấu hiệu lát đá cuội (hình 1) dấu hiệu đặc trưng cho viêm mũi dị ứng lâu ngày và sau khi chúng tôi đảm bảo việc tuân thủ điều trị không phải là vấn đề ở bệnh nhân này thì chúng tôi đã phối hợp với bác sĩ tai mũi họng, bé được theo dõi điều trị tốt viêm mũi dị ứng cùng với bệnh hen nên bé đã giảm liều được corticosteroid dạng hít (ICS) liều thấp mỗi ngày mà không cần thiết phải sử dụng thuốc chủ vận beta 2 tác dụng dài (LABA).



'Cobblestone' - appearance of pharynx..notice the similarity

Hình 1: Dấu hiệu lát đá cuội “Cobblestone” trong viêm mũi xoang dị ứng mạn tính

Ca lâm sàng 2: Một nam thanh niên béo phì mắc bệnh hen phế quản, 20 tuổi, trong nhiều năm qua đã không thể giảm dần liều pháp điều trị bệnh hen của mình, anh ấy đã sử dụng kết hợp ICS/LABA liều cao và chất đối kháng thụ thể leukotriene (Leucotrien Receptor Antagonist - LTRA), có hai đợt kịch phát cần dùng corticosteroid toàn thân trong 8 tháng qua, làm trầm trọng thêm tình trạng béo phì của anh ta; hiện nay vẫn ho suốt cả ngày, thức dậy ho vào ban đêm ít nhất 3–4 lần mỗi tuần và không thể tham gia đầy đủ vào lớp tập thể dục để giảm cân do ho từng cơn khi gắng sức. Tuy nhiên hai tháng trước, anh ấy đã được chụp CT Scan mũi xoang (hình 2) sau một đợt nhiễm trùng hô hấp hoàn thành đợt điều trị kháng sinh đường uống kéo dài, anh ta được chẩn đoán mắc bệnh viêm xoang mạn tính. Từ đó, tình trạng hen của anh ta được kiểm soát tốt hơn, 3 tháng gần đây anh ta không còn bị cơn hen nặng nữa, chỉ ho 2-3 lần/tuần vào ban ngày và không còn thức giấc ho về đêm, không cần sử dụng corticosteroid toàn thân. Tuy nhiên, anh đã có thể theo kịp lớp tập thể dục và sử dụng salbutamol trước khi tập luyện, tình trạng béo phì cũng đã cải thiện cùng với bệnh hen của anh ta.



Hình 2: Các xoang hàm mờ trên phim CT Scan mũi xoang

Ca lâm sàng 3: Một sinh viên Y khoa năm thứ 6, có tiền căn hen phế quản lúc nhỏ, nhưng từ hơn 10 năm nay bạn ấy không cần phải sử dụng bất kỳ biện pháp điều trị gì, trong những tháng gần đây bạn thường xuyên có cảm giác hụt hơi khi leo cầu thang, bạn bắt đầu sử dụng ICS sau tăng dần lên ICS liều trung bình đến cao có phối hợp thêm với LABA, bạn rất lo lắng về điều này vì kỳ thi tốt nghiệp ra trường sắp tới, thậm chí có những ngày bạn phải sử dụng cả corticosteroid uống. Bạn đã trình bày với chúng tôi và được đo hô hấp ký với kết quả FEV1/ FVC là 0.75 và FEV1 là 65%. Chúng tôi đã giải thích kỹ và hỗ trợ tâm lý của bạn và chúng tôi khuyến khích điều trị thêm đối kháng thụ thể muscarinic có tác dụng kéo dài (Long Acting Muscarinic Antagonist - LAMA) để kiểm soát hen thay vì phải dùng corticosteroid uống sau đợt thi tốt nghiệp bạn hoàn toàn cảm thấy thoải mái khi ngưng LAMA và giảm liều ICS nhanh chóng mà không phải giảm liều từ từ như hướng dẫn GINA, tất nhiên là các triệu chứng hụt hơi khi gắng sức không xảy ra và hô hấp ký cải thiện ngoạn mục FEV1 gần 100% so với dự đoán.

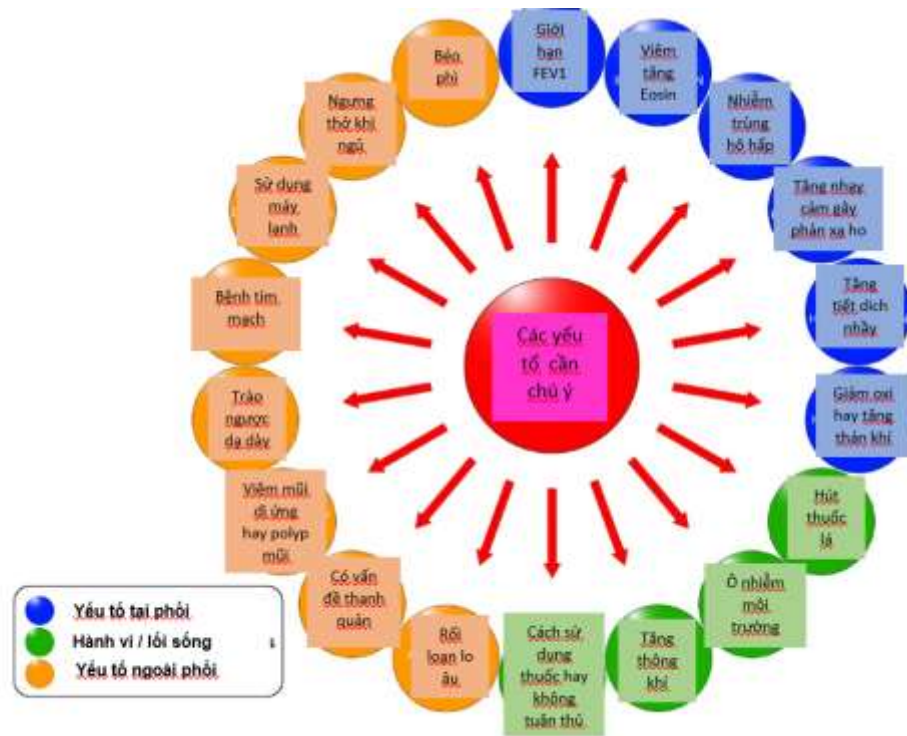
Với ba trường hợp bệnh nhân trên đây, chúng ta nhận thấy nếu so với biện pháp điều trị nâng bậc từng bước thì điều trị hen phế quản theo các đặc điểm có thể điều trị được có các lợi ích thực tế khá rõ ràng:

1. Rút ngắn thời gian điều trị để đạt mục tiêu kiểm soát hen.
2. Giảm vấn đề điều trị quá mức do nâng bậc điều trị
3. Giảm tác dụng phụ của thuốc đặc biệt là ICS liều cao cũng đã mô tả trong y văn là cũng có thể gây ra tác dụng phụ toàn thân [2].
4. Tránh các điều trị không thích hợp

MÔ HÌNH ĐIỀU TRỊ HEN THEO CÁC ĐẶC ĐIỂM CÓ THỂ ĐIỀU TRỊ ĐƯỢC

Mô hình điều trị theo các đặc điểm có thể điều trị được ở các bệnh lý hô hấp mạn tính nói chung và hen nói riêng, có 3 yếu tố chính cần tìm hiểu thêm, đặc biệt là các bệnh nhân hen khó kiểm soát [3]:

1. Yếu tố tại phổi, ví dụ như mức độ hạn chế luồng khí thở ra
2. Yếu tố ngoài phổi, ví dụ như viêm mũi dị ứng, béo phì
3. Hành vi và lối sống của bệnh nhân, ví dụ như hút thuốc lá.



Hình 3: Các yếu tố cần chú ý trên bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính có thể ảnh hưởng đến điều trị [3]

Các yếu tố trên có thể cùng tồn tại và thay đổi theo thời gian do sự tiến triển của bệnh hoặc đáp ứng điều trị. Chúng ta có thể nhận dạng và đo lường được các đặc điểm này thông qua các biện pháp thăm khám và hỏi bệnh sử kỹ, làm các xét nghiệm khách quan như theo dõi hô hấp ký, đo FENO, xét nghiệm bạch cầu ái toan trong máu ..., đáng lưu ý một số đặc điểm có thể mở ra cách điều trị mới ngoài bệnh hen như viêm đường hô hấp có tăng cao bạch cầu đa nhân trung tính [4], hoặc những đặc điểm cá thể hóa giúp chúng ta chọn lựa các biện pháp điều trị các loại ICS/ LABA với các cách tiếp cận khác nhau [5].

Cách tiếp cận thường có ba bước:

1. Khám và hỏi bệnh kỹ các dấu hiệu lâm sàng cần chú ý.
2. Làm các xét nghiệm để xác định chẩn đoán
3. Điều trị thích hợp cá thể hóa với các đặc điểm xác nhận

Theo tác giả Paul E. Pfeffer và cộng sự (Chuyên khoa hô hấp – Anh quốc) có cách tiếp cận tại các đơn vị chăm sóc ban đầu một số các trường hợp hen không đáp ứng với điều trị có thể tham khảo như sau [3]:

Các dấu hiệu	Cách tiếp cận ban đầu	Các câu hỏi cần khảo sát và các hướng điều trị cần xem xét
Các yếu tố tại phổi và hành vi, thói quen dùng thuốc của bệnh nhân		
Tăng eosinophils (kiểu hình Th2)	Công thức máu tăng eosinophils gợi ý cần tăng ICS	
FENO tăng (kiểu hình Th2)	Xét nghiệm ít làm ban đầu nhưng có giá trị cho thấy cần xem lại cách điều trị ICS và cho thấy cần tăng liều ICS	
Tắc nghẽn dai dẳng	Hô hấp ký có vai trò hướng dẫn quan trọng là một chỉ định để điều trị LAMA	Tiêu chí đánh giá để nhận diện bệnh nhân hen có lợi ích khi sử dụng LAMA
Kém tuân thủ, chỉ điều trị cắt cơn	Cần xem xét vấn đề cung cấp và tiếp cận thuốc dễ dàng hơn trong tiếp cận trong chăm sóc ban đầu	Can thiệp để nâng cao mức độ tuân thủ điều trị tại đơn vị chăm sóc sức khỏe ban đầu
Khó thở mạn tính	Cần nâng cao vai trò vật lý trị liệu hô hấp	Tối ưu hóa các phương pháp và các cách thực hiện vật lý trị liệu hô hấp
Lệ thuộc thuốc cắt cơn		Kiểm soát vấn đề sử dụng SABA của bệnh nhân bằng cách đưa ra các bằng chứng đánh giá viêm và tắc nghẽn đường thở
Rối loạn kiểu thở	Đánh giá chỉ số Nijmegen [6]	Triển khai phương tiện chẩn đoán và quản lý có hiệu quả tại đơn vị chăm sóc ban đầu
Các yếu tố ngoài phổi		
Rối loạn chức năng dây thanh	Tầm soát chỉ số Pittsburg VCD ở bệnh nhân nghi ngờ [7]	Triển khai phương tiện chẩn đoán và quản lý có hiệu quả tại đơn vị chăm sóc ban đầu
Viêm mũi dị ứng	Thường xuyên đánh giá các bệnh đồng mắc khi khám bệnh nhân hen	Nên áp dụng các biện pháp quản lý các bệnh đồng mắc trên bệnh nhân hen tại đơn vị chăm sóc sức khỏe ban đầu
Trầm cảm, lo âu		
Trào ngược dạ dày thực quản		
Béo phì		
Bệnh tim mạch/ chuyển hóa		
Loãng xương		

Bảng 1: Tiếp cận tại các đơn vị chăm sóc ban đầu một số các trường hợp hen không đáp ứng với điều trị

MỘT SỐ KIỂU HÌNH LIÊN QUAN BỆNH HEN VÀ CÁCH ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ [8]

1. Viêm mũi dị ứng và không do dị ứng liên quan với hen:

Đây là bệnh đồng mắc khá phổ biến:

- Người bị hen có thể mắc viêm mũi : 75 -90%
- Người bị viêm mũi có thể mắc hen : 25-50%

Có ảnh hưởng rất nhiều đến việc kiểm soát hen do các cơ chế:

- Tương tác thần kinh (phản xạ phế quản mũi)
- Rối loạn điều hòa niêm mạc mũi: vốn làm sạch, làm ẩm và làm ẩm không khí đi vào cây hô hấp
- Tác dụng của oxit nitric trên cả đường thở trên và dưới
- Tác dụng kích thích và viêm của dịch tiết mũi chảy trực tiếp vào đường thở dưới
- Tác dụng toàn thân của hiện tượng viêm, thông qua tác động của các chất trung gian và tế bào viêm

Sử dụng corticoid xịt mũi (Intranasal Corticosteroid - INCS) có làm cải thiện hen phế quản
→ còn bàn cãi, đa phần các nghiên cứu cho rằng :

- INCS làm giảm tần suất nhập viện do hen phế quản
- INCS không thay đổi chức năng hô hấp, eosinophils/đàm và test methacholine
- Cần chú ý INCS + ICS có thể làm gia tăng độc tính Corticoid nếu sử dụng kéo dài

Antihistamine uống cũng tương tự INCS, cần chú ý tác dụng phụ khô đàm

Kháng thụ thể Leukotrien (LTRA) được khuyến cáo trong GINA hen + VMDU, tuy nhiên cần lưu ý tác dụng phụ hưng phấn thần kinh hay gặp ở trẻ em

Anti IgE, Kháng thể đơn dòng IL5 có vai trò trong hen và viêm mũi dị ứng nặng dai dẳng có polyp.

Các biện pháp khác: rửa mũi, kháng sinh thích hợp khi có viêm mũi xoang nhiễm khuẩn, phẫu thuật mũi xoang có hiệu quả trong một số trường hợp, còn bàn cãi

2. Béo phì liên quan đến hen

Béo phì ở người Châu Á ít gặp hơn nên chưa có nghiên cứu. tình trạng béo phì ở người Châu Âu chiếm 18% ở bệnh nhân hen nhẹ và 39% ở bệnh nhân hen nặng

Cần lưu ý có thể chẩn đoán nhầm tình trạng suy hô hấp của do béo phì với các triệu chứng của hen (tắc nghẽn hô hấp trên, khó thở khi gắng sức)

Lưu ý người béo phì bị hen có thể có tình trạng lạm dụng corticoid dẫn tới hội chứng Cushing do thuốc, có các bệnh lý rối loạn chuyển hóa và tim mạch cũng như trào ngược dạ dày, tắc nghẽn đường thở

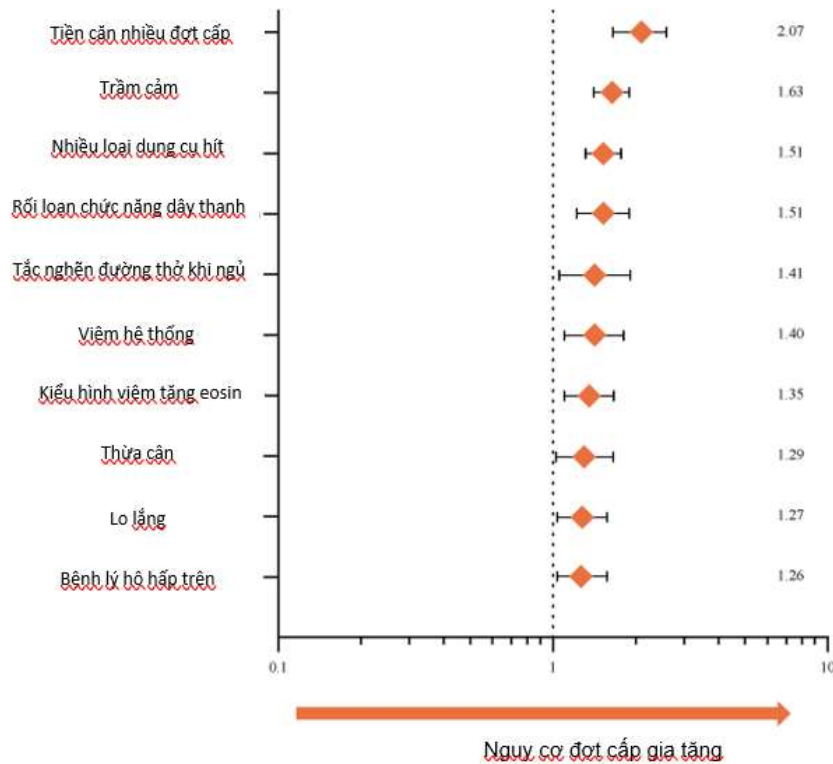
Béo phì đã được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến bệnh hen là tăng tỉ lệ vô cơn hen nặng, tăng tử vong, giảm chất lượng cuộc sống, khó kiểm soát hen, khó cai corticosteroid

Điều trị giảm cân là cần thiết giúp cải thiện các kết cục xấu

Fluticasone propionate/Salmeterol (Seretide) cho thấy có hiệu quả hơn Bud/Formoterol (Symbicort) trên bn hen có béo phì

MỘT SỐ KHẢO SÁT Y HỌC CHỨNG CỨ HIỆU QUẢ MÔ HÌNH ĐIỀU TRỊ THEO HEN KHÓ KIỂM SOÁT THEO CÁC YẾU TỐ CÓ THỂ ĐIỀU TRỊ ĐƯỢC

Các yếu tố tiên lượng nguy cơ cao vô đợt cấp của hen đã được tổng kết bởi nhiều tác giả [9]:



Sơ đồ 1: Các yếu tố tiên lượng nguy cơ cao vô đợt cấp của hen

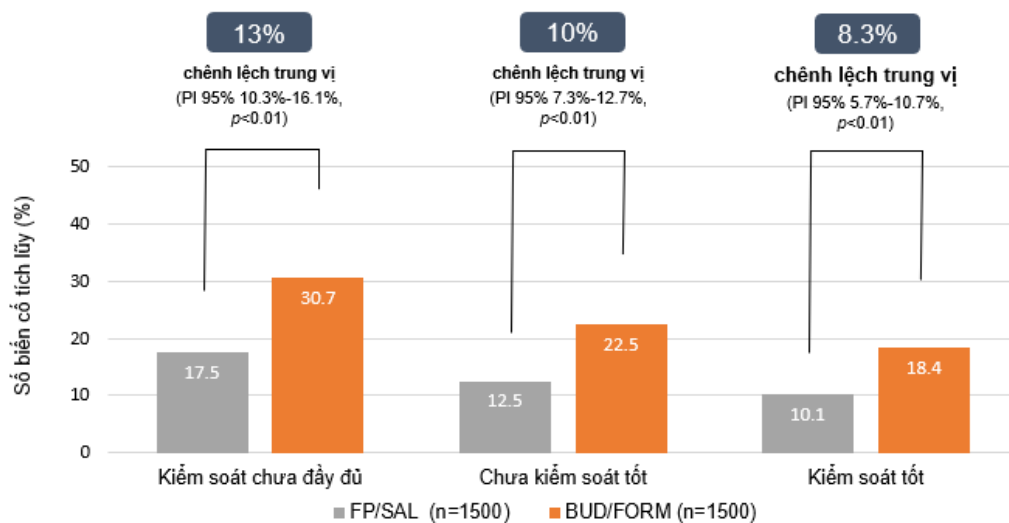
Theo tác giả Marina Martinez-Garri and Jonathan M. Gaffin (Severe asthma in children and adolescents – 2020 – Chapter 4 - Asthma Plus: Comorbidities in Severe Childhood Asthma) thì các dấu hiệu lâm sàng gợi ý ở một số các kiểu hình và ảnh hưởng trên kết cục điều trị hen có thể tóm tắt trong bảng sau [8]:

Bệnh đồng mắc	Dấu hiệu gợi ý	Ảnh hưởng trên kết cục điều trị hen
Viêm mũi dị ứng	Sung huyết mũi, chảy nước mũi, họng có dấu hiệu lát đá	Có nhiều
Viêm mũi xoang mạn tính	Sung huyết mũi, dịch mũi đục, đau vùng hàm mặt	Có nhiều
Béo phì	Tính BMI	Có nhiều
Rối loạn chức năng dây thanh	Dấu hiệu cò cứng, khó thở khi hít vào, không đáp ứng đồng vận beta 2	Có
Trào ngược dạ dày thực quản	Nóng rát sau xương ức, đau ngực, ợ nóng, buồn nôn, nôn	Không
Các vấn đề tâm lý xã hội	Học kém, cô lập, công việc và gia đình có vấn đề	Ít
Thiếu Vitamine D	Định lượng 25(OH) D trong máu	Có
Bệnh hô hấp do Aspergillus	Ho đàm, sụt cân, dẫn phế quản	Có
Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan	Hội chứng giống trào ngược, hay nôn ói, khó nuốt	Chưa đủ bằng chứng

Bảng 2: Các dấu hiệu lâm sàng gợi ý ở một số các kiểu hình và ảnh hưởng trên kết cục điều trị hen

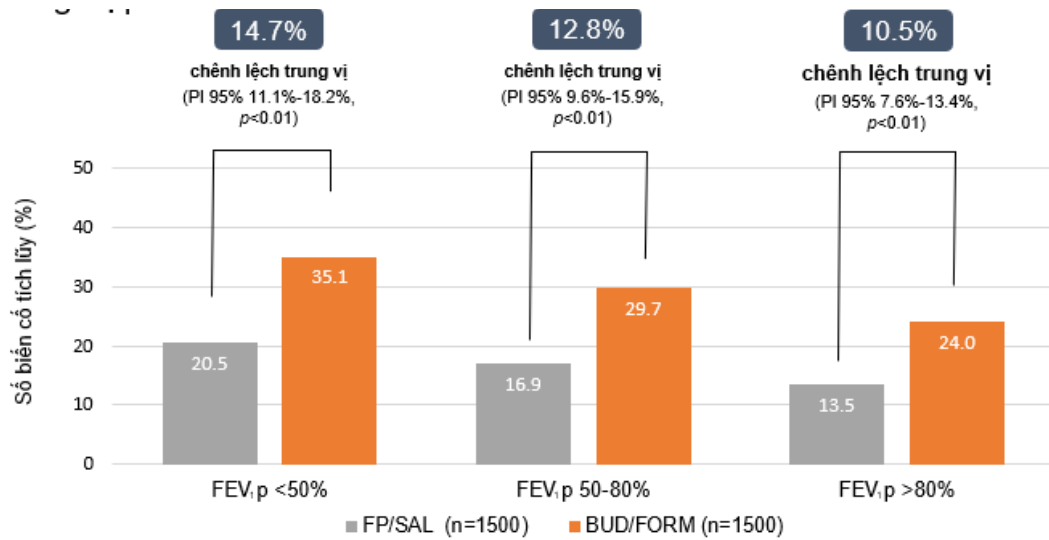
Theo tác giả Dave Singh và cộng sự trong nghiên cứu MASTER 2 [10] trên 16.282 bệnh nhân để đánh giá tác động của những khác biệt ban đầu giữa từng bệnh nhân lên nguy cơ cơn hen cấp và hiệu quả điều trị ở những bệnh nhân dùng liệu duy trì ICS hoặc liệu pháp phối hợp ICS/LABA dựa trên một mô hình được phát triển từ các nghiên cứu Pha III/IV ở bệnh nhân hen trung bình đến nặng theo:

1. **Mức độ kiểm soát triệu chứng lúc ban đầu (ACQ-5)** thành các nhóm: nhóm kiểm soát tốt ($ACQ-5 \leq 0.75$), nhóm chưa kiểm soát tốt ($ACQ-5 > 0.75-1.5$), nhóm kiểm soát chưa đầy đủ ($ACQ-5 > 1.5$) với các biện pháp điều trị duy trì Budesonide/Formoterol (BUD/FORM) và Fluticasol/ Salmeterol (FP/SAL) cho thấy biện pháp sử dụng FP/SAL có hiệu quả tối ưu hơn BUD/FORM có ý nghĩa thống kê, tóm tắt trong hình 4



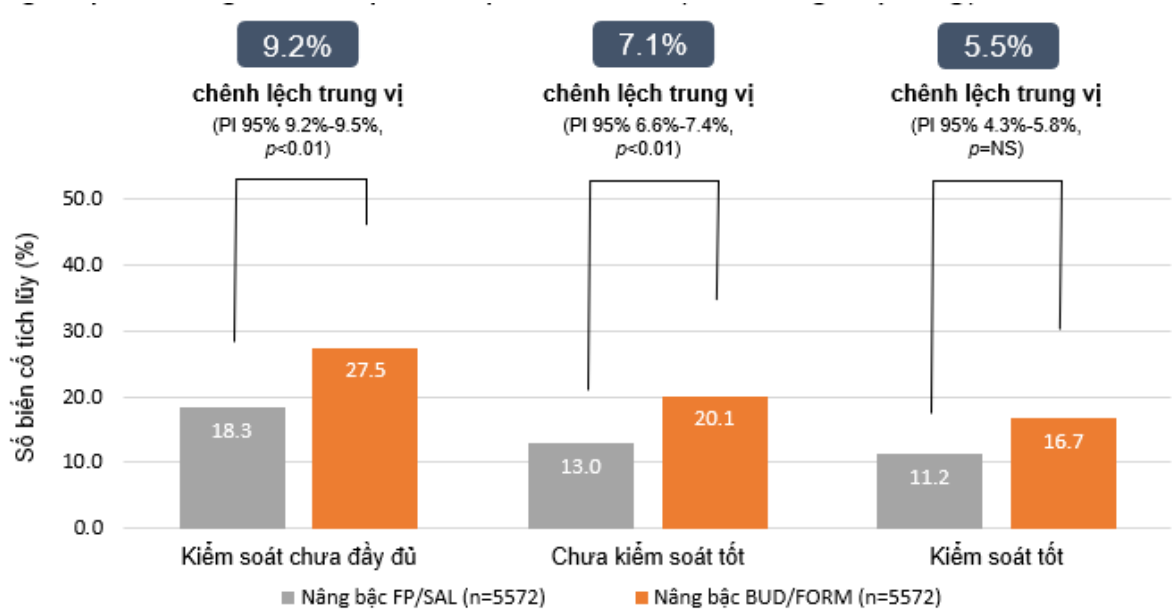
Hình 4: Tỷ lệ mắc tích lũy các cơn hen cấp sau 1 năm theo ACQ-5 so sánh giữa điều trị FP/SAL và BUD/FORM

2. **Chức năng phổi lúc ban đầu (FEV_{1p})** thành các nhóm: bình thường (FEV_{1p} >80%), tắc nghẽn đường thở nhẹ/trung bình (FEV_{1p} 50–80%), tắc nghẽn đường thở nặng (FEV_{1p} <50%) với các biện pháp điều trị duy trì Budesonide/Formoterol (BUD/FORM) và Fluticasol/ Salmeterol (FP/SAL) cho thấy biện pháp sử dụng FP/SAL có hiệu quả tối ưu hơn BUD/FORM có ý nghĩa thống kê, tóm tắt trong hình 5



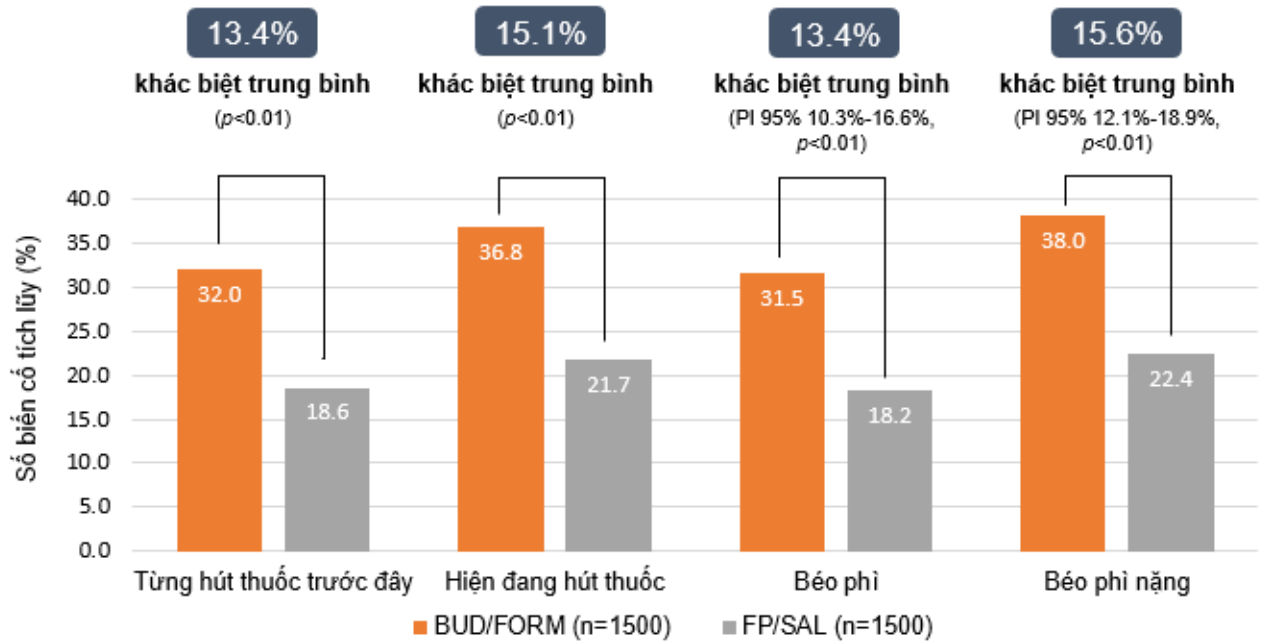
Hình 5: Tỷ lệ mắc tích lũy các cơn hen cấp sau 1 năm theo FEV₁ ban đầu so sánh giữa điều trị FP/SAL và BUD/FORM

3. **Mức độ kiểm soát triệu chứng lúc ban đầu (ACQ-5), khi nâng bậc điều trị hen lên khi phối hợp ICS/LABA (do không đáp ứng) thành các nhóm sau:** nhóm kiểm soát tốt ($ACQ-5 \leq 0.75$), nhóm chưa kiểm soát tốt ($ACQ-5 > 0.75-1.5$), nhóm kiểm soát chưa đầy đủ ($ACQ-5 > 1.5$) với các biện pháp điều trị duy trì Budesonide/Formoterol (BUD/FORM) và Fluticasol/ Salmeterol (FP/SAL) cho thấy biện pháp sử dụng FP/SAL có hiệu quả tối ưu hơn BUD/FORM có ý nghĩa thống kê, tóm tắt trong hình 6



Hình 6: Tỷ lệ mắc tích lũy các cơn hen cấp sau 1 năm theo mức độ kiểm soát triệu chứng lúc ban đầu (ACQ-5), khi nâng bậc điều trị hen lên khi phối hợp ICS/LABA (do không đáp ứng) so sánh giữa điều trị FP/SAL và BUD/FORM

4. **Tình trạng béo phì hay hút thuốc lá với các** biện pháp điều trị duy trì Budesonide/Formoterol (BUD/FORM) và Fluticasol/ Salmeterol (FP/SAL) cho thấy biện pháp sử dụng FP/SAL có hiệu quả tối ưu hơn BUD/FORM có ý nghĩa thống kê, tóm tắt trong hình 7



Hình 7: Tỷ lệ mắc tích lũy các cơn hen cấp sau 1 năm do béo phì hay hút thuốc lá so sánh giữa điều trị FP/SAL và BUD/FORM

KẾT LUẬN

Sự phức tạp và không đồng nhất của bệnh hen phế quản ngày càng được công nhận nhưng không phải lúc nào cũng được giải quyết một cách thích hợp. Cách tiếp cận theo các dấu hiệu có thể điều trị được trong bệnh hen đặc biệt là hen có yếu tố nguy cơ cao vào đợt cấp có nhiều khả năng thành công và ngày càng có nhiều bằng chứng ủng hộ hơn là các hướng dẫn điều trị mà chúng ta thường áp dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Agusti, E. Bel, M. Thomas, C. Vogelmeier, G. Brusselle, S. Holgate, M. Humbert, P. Jones, P.G. Gibson, J. Vestbo, R. Beasley, I.D. Pavord, Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases, *Eur. Respir. J.* 47 (2) (2016) 410–419.
2. Long-term corticosteroid use, adrenal insufficiency and the need for steroid-sparing treatment in adult severe asthma - PMC (nih.gov) – access on 02.2024
3. Frontiers | Bringing the treatable traits approach to primary care asthma management (frontiersin.org) – access on 02. 2024
4. V.M. McDonald, J. Fingleton, A. Agusti, S.A. Hiles, V.L. Clark, A.E. Holland, G. B. Marks, P.P. Bardin, R. Beasley, I.D. Pavord, P.A.B. Wark, P.G. Gibson, Participants of the treatable traits down under international workshop, treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: treatable traits down under international workshop report, *Eur. Respir. J.* 53 (5) (2019)
5. Understanding the Clinical Implications of Individual Patient Characteristics and Treatment Choice on the Risk of Exacerbation in Asthma Patients with Moderate–Severe Symptoms | *Advances in Therapy* (springer.com) – access on 02. 2024.
6. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing | *European Respiratory Society* (ersjournals.com) – access on 02.2024
7. Pittsburgh Vocal Cord Dysfunction Index - Evidencio – access on 02.2024
8. Marina Martinez-Garri and Jonathan M. Gaffin - Severe asthma in children and adolescents – 2020 – Chapter 4 - Asthma Plus: Comorbidities in Severe Childhood Asthma.
9. V.M. McDonald, S.A. Hiles, K. Godbout, E.S. Harvey, G.B. Marks, M. Hew, M. Peters, P.G. Bardin, P.N. Reynolds, J.W. Upham, M. Baraket, Z. Bhikoo, J. Bowden, B. Brockway, L.P. Chung, B. Cochrane, G. Foxley, J. Garrett, L. Jayaram, C. Jenkins, C. Katelaris, G. Katsoulotos, M.S. Koh, V. Kritikos, M. Lambert, D. Langton, A. Lara Rivero, P.G. Middleton, A. Nanguzgambo, N. Radhakrishna, H. Reddel, J. Rimmer, A.M. Southcott, M. Sutherland, F. Thien, P.A.B. Wark, I.A. Yang, E. Yap, P.G. Gibson, Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations, *Respirology* 24 (1) (2019) 37–47
10. Understanding the Clinical Implications of Individual Patient Characteristics and Treatment Choice on the Risk of Exacerbation in Asthma Patients with Moderate–Severe Symptoms - PMC (nih.gov) – access on 02.2024