Есть ли место короткодействующим бронхолитикам в современной терапии хронической обструктивной болезни легких?

К.А.Зыков✉, **Е.И.Соколов**
ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Хроническая обструктивная болезнь легких по прогнозам специалистов к 2020 г. выйдет на третье место в мире по смертности. В статье рассматриваются актуальные проблемы, связанные с особенностями диагностики и терапии этого заболевания. Особое внимание уделено применению комбинированного препарата в виде дозированного аэрозольного ингалятора (Беродуал Н) и раствора для небулайзера (Беродуал раствор), позволяющих применять Беродуал как по потребности при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, так и при обострении заболевания, выбирая форму доставки в зависимости от особенностей пациента и конкретной клинической ситуации.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, ипратропий, фенотерол, Беродуал.

✉kirillaz@inbox.ru
Для цитирования: Зыков К.А., Соколов Е.И. Есть ли место короткодействующим бронхолитикам в современной терапии хронической обструктивной болезни легких? Справочник поликлинического врача. 2016; 6: 22–26.

Is there any place short-acting bronchodilators in the modern treatment of chronic obstructive pulmonary disease?

K.A.Zykov✉, **E.I.Sokolov**
A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Chronic obstructive pulmonary disease, according to forecasts by the year 2020 will hold the third place in the world in terms of mortality. The article deals with topical issues related to the peculiarities of the diagnosis and therapy of this disease. Particular attention is paid to the application of the combined preparation in a metered aerosol inhaler (Berodual H) and a solution for a nebulizer (Berodual solution), allowing an Berodual both requirements with stable chronic obstructive pulmonary disease and in exacerbation choosing delivery form depending on the patient's characteristics and clinical situation.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, medication, ipratropium, fenoterol, Berodual.

✉kirillaz@inbox.ru
For citation: Zykov K.A., Sokolov E.I. Is there any place short-acting bronchodilators in the modern treatment of chronic obstructive pulmonary disease? Handbook for Practitioners Doctors. 2016; 6: 22–26.

Сведения об авторах
Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, проф. РАН, рук. лаб. пульмонологии НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: kirillaz@inbox.ru
Соколов Евгений Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

16 ноября 2016 г. в России, как и во многих других странах мира, проводился Всемирный день борьбы с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Это мероприятие организуется комитетом GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) совместно с пульмонологами, а также группами пациентов с ХОБЛ по всему миру [1]. Ежегодно более чем в 50 странах организуются тематические мероприятия, направленные на повышение информированности общества об этой патологии и на улучшение оказания медицинской помощи пациентам с ХОБЛ. Один этот факт уже сам по себе свидетельствует о высокой актуальности проблемы диагностики и лечения ХОБЛ. В настоящее время основной вклад в эпидемиологию неинфекционных заболеваний вносят именно бронхообструктивные и сердечно-сосудистые заболевания. На их долю вместе с онкопатологией приходится до 80% причин смерти в Российской Федерации и других странах [2].

В России остро стоит вопрос о выраженной гиподиагностике ХОБЛ (только 20% пациентов имеют установленный диагноз), однако даже среди пациентов с диагностированным заболеванием более 90% не получают лечения, предусмотренного современными рекомендациями [4, 5]. Такая ситуация сложилась в

Информационный блок

ХОБЛ, от которой в 2012 г. в мире погибли более 3 млн человек, по прогнозам к 2020 г. выйдет на третье место в мире по смертности [3]. По данным исследования GARD в РФ около 15% населения имеют данную патологию (в большинстве случаев не диагностированную) [4, 5]. При этом ХОБЛ является не только медицинской, но и серьезной социально-экономической проблемой. Так, в странах Евросоюза только прямые расходы на лечение респираторных заболеваний составляют около 6% от всего бюджета здравоохранения, при этом на лечение пациентов с ХОБЛ приходится 56% от этой суммы (более 38 млрд евро в год) [6].

том числе и потому, что из-за значительного числа пациентов с ХОБЛ их лечение не может являться прерогативой исключительно пульмонологов. Диагностировать ХОБЛ, назначать инициальную терапию и корректировать при необходимости имеющуюся должны терапевты и врачи общей практики, что делает крайне актуальным широкое внедрение применимых на практике и доступных для быстрого ознакомления рекомендаций, где определены места каждой группы препаратов.

Российскими экспертами в области пульмонологии подчеркивается, что лечение пациентов с ХОБЛ вне зависимости от тяжести зачастую ограничивается назначением короткодействующих бронходилататоров, что является недостаточно эффективной терапией, так как основой регулярной терапии ХОБЛ являются длительно действующие антихолинергики (ДДАХ) и длительно действующие β_2-агонисты (ДДБА) [7]. Назначение короткодействующих бронхолитиков в качестве единственной терапии ХОБЛ связано и с тем, что врачи хорошо знакомы с высокой симптоматической эффективностью этих препаратов.

Сложно найти врача, который не назначал бы в своей практике сальбутамол или ипратропий, при этом наиболее часто пациентам с ХОБЛ назначается фиксированная комбинация короткодействующего β_2-агониста (КДБА) фенотерола и короткодействующего антихолинергика (КДАХ) ипратропия (препарат Беродуал). Хорошо известно, что комбинирование бронходилататоров с разными механизмами действия позволяет достигать большей бронходилатации при уменьшении риска нежелательных явлений [8], что очень важно для пациентов с коморбидностью (например, с сердечно-сосудистой патологией). Одновременное применение КДБА и КДАХ вызывает взаимодополняющее действие, что приводит к лучшему терапевтическому эффекту [11], а использование фиксированных комбинаций позволяет уменьшить дозы каждого из препаратов, что снижает возможность развития нежелательных явлений [12]. Оптимальность данной комбинации объясняется также и тем, что по скорости воздействия на симптомы КДБА превосходят КДАХ, а по эффективности ситуация обратная. В одном из метаанализов рандомизированных контролируемых исследований было продемонстрировано, что ипратропий превосходил КДБА по влиянию на параметры легочной функции, статус здоровья и потребность в назначении системных стероидов [13].

Одним из важнейших факторов, определяющих готовность пациента принимать те или иные препараты, является уменьшение симптомов – одышки при физической нагрузке. В одном из современных рандомизированных перекрестных исследований пациенты с ХОБЛ, которым проводилось кардиопульмональное тестирование с физической нагрузкой, были разделены на две группы в зависимости от наличия динамической гиперинфляции (являющейся одной из основных причин развития одышки при нагрузке у пациентов с ХОБЛ). До проведения нагрузочной пробы пациенты получали ингаляцию комбинации фенотерол/ипратропий или плацебо. Те пациенты, у которых не была выявлена динамическая гиперинфляция, продемонстрировали больший прирост емкости вдоха в покое в ответ на фенотерол/ипратропий по сравнению с плацебо (переносимость нагрузки у этих больных была ассоциирована с увеличением емкости вдоха), чем пациенты, которые имели признаки динамической гиперинфляции. При этом интересно отметить тот факт, что переносимость физической нагрузки повышалась в том числе и у пациентов, у которых не было зафиксировано динамической гиперинфляции, что еще раз доказало эффективность применения комбинации КДБА/КДАХ у пациентов с ХОБЛ [14].

Применение фиксированных комбинаций КДБА/КДАХ являлось в свое время логичным решением для лечения пациентов с ХОБЛ, что и определяло доминирование этих препаратов в схемах терапии до появления пролонгированных бронходилататоров, которые сейчас, несомненно, являются основой базисной терапии ХОБЛ [9, 10]. Объясняется это тем фактом, что современные ДДБА с длительностью эффекта 12 ч (салметерол, формотерол) и 24 ч (индакатерол, олодатерол, вилантерол), а также ДДАХ (аклидиний, гликопирроний, тиотропий) обладают большей клинической эффективностью и меньшими побочными эффектами, чем короткодействующие препараты [10]. Так, тиотропий превосходил ипратропий по влиянию на частоту госпитализаций, легочную функцию и качество жизни пациентов с ХОБЛ [26, 27]. Пролонгированные β_2-агонисты, в свою очередь, превосходят КДБА по эффективности в отношении качества жизни, спирометрических параметров и риска обострений [10]. В частности, результаты одного из последних метаанализов показали, что при инициальном назначении ДДБА по сравнению с КДБА увеличивается срок до первой госпитализации и на 26% снижается риск госпитализаций в течение 6 мес [28].

В терапии таких распространенных заболеваний, которым является ХОБЛ, особенно важно учитывать экономические аспекты. Одним из доводов в пользу применения короткодействующих бронхолитиков является их более низкая стоимость. Однако, несмотря на то, что стоимость КДБА и КДАХ ниже, чем ДДБА и ДДАХ, важно учитывать общие расходы на ведение пациентов при назначении той или иной терапии. В Великобритании было показано, что общие расходы системы здравоохранения на ведение пациентов с ХОБЛ, получающих ипратропий, были на 12% выше, чем при назначении тиотропия, при этом расходы на лечение тяжелых обострений отличались в 2 раза [15].

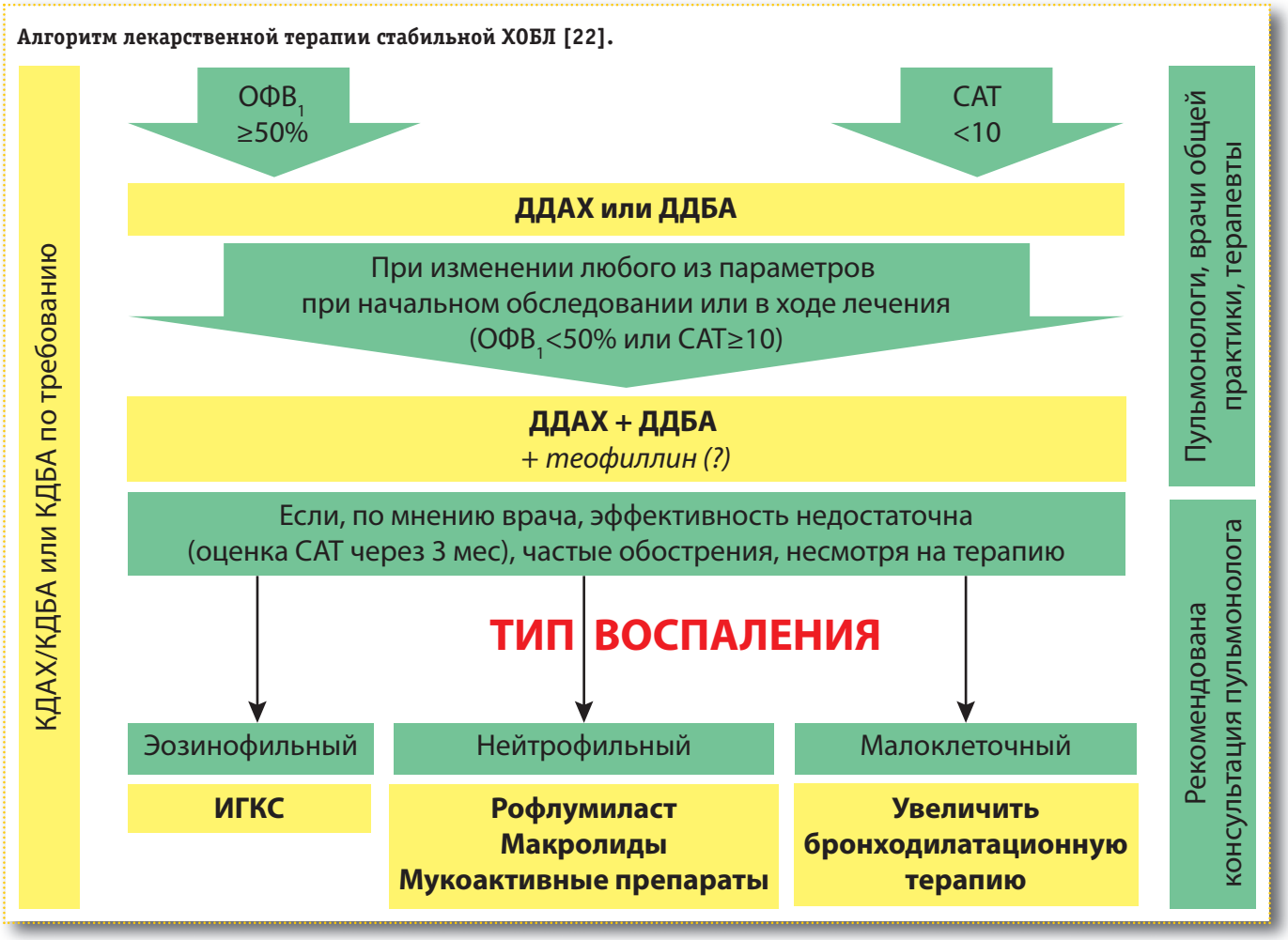
Таким образом, как с клинической, так и с социально-экономической точки зрения альтернативы применению пролонгиро-

Схема лекарственной терапии пациентов с ХОБЛ [10] (с изменениями)

Группа	Описание	Препараты первого выбора	Изменения терапии	Возможные альтернативы
A	Редкие обострения, мало симптомов	Короткодействующие или пролонгированные бронходилататоры	*После оценки эффекта* – продолжить, прекратить или попробовать другой класс бронходилататоров	
B	Редкие обострения, много симптомов	ДДАХ или ДДБА	*При сохранении симптомов* ДДАХ+ДДБА	
C	Частые обострения, мало симптомов	ДДАХ	*При дальнейших обострениях* ДДАХ+ДДБА	ДДБА+ИГКС
D	Частые обострения, много симптомов	ДДАХ+ДДБА	*При дальнейших обострениях* ДДАХ+ДДБА+ИГКС	ДДАХ ДДБА+ИГКС Добавление макролидов Добавление рофлумиласта

Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Алгоритм лекарственной терапии стабильной ХОБЛ [22].



ванных бронходилататоров нет, и всем пациентам после диагностики ХОБЛ необходимо назначать в качестве базисной терапии ДДАХ, ДДБА или их комбинации. В этой связи возникает вопрос: насколько оправдано и возможно применение КДБА и КДАХ, если пациент уже находится на терапии пролонгированными препаратами и тем более комбинацией ДДАХ/ДДБА? Хорошо известно, что, например, фиксированная комбинация тиотропий/олодатерол обеспечивает уверенную 24-часовую бронходилатацию. Будут ли короткодействующие бронходилататоры хоть сколько-нибудь эффективны в этом случае?

Ответам на эти вопросы были посвящены несколько работ, в одной из которых были проанализированы результаты применения ипратропия на фоне регулярной терапии тиотропием. В одном из проспективных плацебо-контролируемых исследований было продемонстрировано увеличение бронходилатации при добавлении ипратропия пациентам, уже находящимся на терапии тиотропием. Было зафиксировано повышение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) при использовании как ипратропия (на 230 мл), так и фенотерола (на 315 мл) по сравнению с плацебо (на 178 мл). В другом исследовании на фоне лечения тиотропием при приеме ипратропия и сальбутамола отмечено увеличение $ОФВ_1$ на 68 и 81 мл соответственно по сравнению с группой плацебо. Таким образом, несмотря на прием ДДАХ (тиотропия) остается возможность дополнительной бронходилатации при применении КДАХ (ипратропия).

Что касается возможности использования КДБА на фоне регулярной терапии ДДБА, то ответить на этот вопрос несколько сложнее. Дело в том, что при применении β_2-агонистов происходит снижение экспрессии (количества) и аффинности β_2-рецепторов на поверхности клеток. Это приводит к десенситизации, т.е. снижению чувствительности к применению β_2-агонистов. В двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых перекрестных исследованиях было показано, что при бронхиальной астме эффективность высоких доз сальбутамола была достоверно снижена у пациентов, принимающих ДДБА, т.е. высокие дозы сальбутамола не позволяют преодолеть развившуюся толерантность к действию β_2-агонистов. При этом эффективность ингаляций ипратропия не изменялась [17]. Здесь необходимо отметить, что выраженность десенситизации при применении разных ДДБА различна. Вероятно, в значительной мере это зависит от характеристик ДДБА и, возможно, от иммунологических особенностей воспалительного процесса при заболевании, при котором применяется препарат (бронхиальная астма или ХОБЛ). Если салметерол является частичным агонистом и ему требуется взаимодействие с большим числом β_2-рецепторов для достижения клинического эффекта, то такие препараты, как олодатерол и индакатерол, являются почти полными агонистами (для реализации эффекта им требуется взаимодействие с меньшим числом рецепторов), и поэтому при применении этих ДДБА остается возможность получить дополнительный бронходилатационный эффект от КДБА, что было продемонстрировано в эксперименте на модели бронха человека [18].

Таким образом, применение КДБА и КДАХ для облегчения симптомов ХОБЛ имеет достаточное обоснование даже при проводимой регулярной терапии комбинацией пролонгированных бронходилататоров.

В таблице приведена схема лекарственной терапии ХОБЛ стабильного течения в соответствии с рекомендациями GOLD 2017. Принципиальным отличием этого документа от предыдущих версий является введение определенной схемы принятия решений о назначении того или иного варианта терапии с указанием ключевых маркеров (наличие эффекта от предше-

ствующей терапии в отношении симптомов и обострений). Для удобства восприятия в данной статье схемы трансформированы в табличную форму. Как видно из таблицы, короткодействующие бронхолитики могут являться препаратами первого выбора у пациентов с редкими обострениями и невыраженными симптомами.

При этом следует отметить, что мы не можем рекомендовать применение короткодействующих бронхолитиков как препаратов первого выбора даже для пациентов с легкой ХОБЛ, учитывая данные о том, что ДДАХ тиотропий (Спирива) достоверно замедляет ежегодное падение ОФВ$_1$ у пациентов с ХОБЛ II стадии, т.е. для замедления прогрессирования заболевания целесообразно максимально раннее начало терапии пролонгированными бронхолитиками [21]. В связи с этим для практического применения можно предложить алгоритм, представленный на рисунке. Короткодействующие бронходилататоры или их комбинацию предлагается использовать всем пациентам со стабильной ХОБЛ по потребности в дополнение к препаратам для регулярной терапии, выбор которых определяется по спирометрическим параметрам и выраженности симптомов (по опроснику CAT – COPD assessment test) [22].

Итак, какое же место занимают короткодействующие бронходилататоры в современной терапии ХОБЛ? Актуальная версия GOLD с уровнем доказательности А подтверждает, что КДБА и КДАХ улучшают ОФВ$_1$ и симптомы у пациентов со стабильной ХОБЛ, а использование комбинаций этих препаратов превосходит по эффективности их применение по отдельности [10]. При этом даже при стартовом назначении терапии пациентам с нетяжелой ХОБЛ короткодействующие бронходилататоры целесообразно использовать по потребности на фоне базисной терапии пролонгированными бронходилататорами [7, 22]. Что касается применения короткодействующих бронходилататоров во время обострений, то рекомендовано использование КДБА или комбинации КДБА/КДАХ как обязательного начального компонента терапии (уровень доказательности С) [10, 19, 20].

Важным фактором, влияющим на эффективность применения ингаляционных препаратов, является устройство доставки. К сожалению, лишь небольшое количество врачей при применении дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) рекомендуют пациентам использовать спейсер, а ведь при этом снижается системная доза лекарственного средства, снижается риск нежелательных явлений и повышается эффективность терапии. Также необходимо проверять, насколько правильно пациент использует ингалятор, так как, по данным ряда исследований, при использовании распространенных дозированных ингаляторов частота критических ошибок, влияющих на доставку препарата, достигает 28% [23].

Отдельным вопросом является использование КДБА и КДАХ в виде растворов для небулизационного применения. При адекватной координации вдоха и нажатия на баллончик использование ДАИ не отличается от применения тех же препаратов через небулайзер по влиянию на ОФВ$_1$ [24, 25]. Однако если координация вдоха и нажатия не оптимальна, то предпочтительно использование небулайзера, а при отсутствии такой возможности обязательным является использование спейсера. Порошковые ингаляторы малоэффективны при недостаточной скорости вдоха (что часто наблюдается у пожилых пациентов, при наличии слабости дыхательной мускулатуры, при выраженной гиперинфляции легких) [24, 25].

Примером фиксированной комбинации КДБА и КДАХ является хорошо известный практическим врачам препарат Беродуал, который содержит фенотерол и ипратропий. За 30 лет использования накоплен огромный опыт применения этого комбинированного препарата в виде ДАИ (Беродуал Н) и раствора для небулайзера (Беродуал раствор). Наличие двух форм позволяет применять Беродуал как по потребности при стабильном течении ХОБЛ (в том числе и у пациентов, регулярно использующих ДДБА и/или ДДАХ), так и при обострении заболевания, выбирая форму доставки в зависимости от особенностей пациента и конкретной клинической ситуации.

Литература/References

1. *http://goldcopd.org/world-copd-day/*
2. *World Health Organization 2011. Reprinted 2011. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Geneva, 2011.*
3. *Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095–128.*
4. *NMH/MND/CPM/13.1 Global alliance against chronic respiratory diseases (GARD) 7th General Meeting, 9–10 July 2012, St. Petersburg, Russia. http://www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012.pdf*
5. *Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61101 / Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N. Issledovanie khronicheskikh respiratornykh zabolevanii i faktorov riska v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii. http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61101 [in Russian]*
6. *American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014. http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php*
7. *Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Место фиксированной комбинации бронходилататоров длительного действия тиотропий/олодатерол в стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких. Заключение совета экспертов Российского респираторного общества. Пульмонология. 2016; 24 (4): 505–13. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskii A.S. i dr. Mesto fiksirovannoi kombinatsii bronkhodilatatorov dlitel'nogo deistviia tiotropii/olodaterol v startovoi terapii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Zakliuchenie soveta ekspertov Rossiiskogo respiratornogo obshchestva. Pul'monologiia. 2016; 24 (4): 505–13. [in Russian]*
8. *Salpeter SR. Cardiovascular safety of beta-adrenoreceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. Drugs Aging 2004; 21 (6): 405–14.*
9. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. http://pulmonology.ru/download/COPD2014may2.doc / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. http://pulmonology.ru/download/COPD2014may2.doc [in Russian]*
10. *From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. http://goldcopd.org.*
11. *Tashkin DP, Celli B, Decramer M et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. Eur Respir J 2008; 31 (4): 742–50.*
12. *Westby MJ. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD003269.*
13. *Appleton S, Jones T, Poole P et al. Ipratropium bromid versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD006101.*
14. *Scuarcialupi MEA, Berton DC, Cordoni PK et al. Can bronchodilators improve exercise tolerance in COPD patients without dynamic hyperinflation? J Bras Pneumol 2014; 40 (2): 111–8.*
15. *Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-vanMЪlken M. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. Prim Care Respir J 2010; 19 (1): 68–74.*
16. *Cole JM, Sheehan AH, Jordan JK. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Pharmacother 2012; 46 (12): 1717–21.*
17. *Haney S, Hancox RJ. Overcoming beta-agonist tolerance: high dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomized controlled trials. Respir Res 2007; 8: 19.*
18. *Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA et al. Effect of indacaterol, a novellong-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi. Eur Respir J 2007; 29 (3): 575–81.*
19. *National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. https://www.nice.org.uk/guidance/CG101*
20. *Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23 (6): 932–46.*
21. *Decramer M, Celli B, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2009; 374 (9696): 1171–8.*
22. *Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. Мед. совет. 2015; 17: 24–31. / Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Podkhody k lekarstvennoi terapii bol'nykh KhOBL stabil'nogo techeniia: predlagaemyi algoritm lecheniia. Med. sovet. 2015; 17: 24–31. [in Russian]*
23. *Molimard M, Raherison C, Lignot S et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. J Aerosol Med 2003; 16 (3): 249–54.*
24. *Laube BL et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. ERS/ISAM TASK FORCE REPORT. Eur Respir J 2011; 37: 1308–31.*
25. *Turner MO, Patel A, Ginsburg S, Fitzgerald JM. Bronchodilator delivery in acute air flow obstruction. A meta-analysis. Arch Intern Med 1997; 157 (15): 1736–44.*
26. *VandenBruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. MC Pulmonary Med 2010; 10: 50.*
27. *Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; 9: CD009552.*
28. *Bollu V, Ejzykowicz F, Rajagopalan K et al. Risk of all-cause hospitalization in COPD patients initiating long-acting or short-acting beta agonist therapy. J Med Econ 2013; 16 (8): 1082–8. DOI: 10.3111/13696998.2013.815625.*