

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ С ПОЗИЦИИ КОМПЛАЕНТНОСТИ ПАЦИЕНТОВ

А.И. Синопальников, А.А. Зайцев

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Рассматривается проблема комплаенса (приверженности лечению) при антибактериальной терапии респираторных инфекций. Подчеркивается, что высокая комплаентность лечения существенно повышает его эффективность. Представлены методы оценки комплаентности, обсуждаются основные ошибки, связанные с несоблюдением режима антибактериальной терапии, и факторы, влияющие на комплаенс. Описываются методы улучшения комплаентности при проведении антибактериальной терапии (уменьшение кратности приема антибиотика, короткие курсы, удобная форма выпуска препарата и т. д.).

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, антибиотики, инфекции дыхательных путей, комплаентность

*“И самое лучшее лекарство не поможет больному, если он отказывается его принять”.*

*Мигель де Сервантес*

### Введение

В настоящее время одной из серьезных и труднопреодолимых проблем современной медицины является нежелание пациентов следовать лечебным назначениям [1, 2]. Впрочем, стоит предположить, что несоблюдение по ряду причин врачебных рекомендаций ведет свое начало с появления таковых.

Степень приверженности больного лечению принято обозначать термином “комплаентность” (*compliance* – англ.), под которым чаще всего понимают согласие пациента руководствоваться рекомендациями врача. Напротив, некомплаентность (низкий комплаенс) определяют как любое отклонение больного от врачебных предписаний [2].

По степени выполнения больным врачебных назначений компла-

енс классифицируется как высокий (более 80 %), средний (20–80 %) и низкий (менее 20 %) [3].

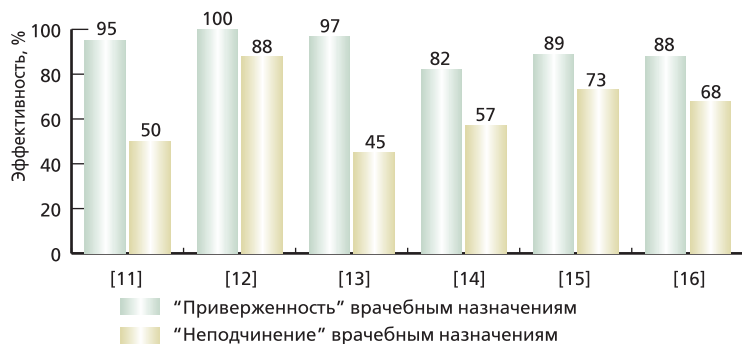
Несоблюдение рекомендуемого режима лечения может иметь весьма серьезные клинические последствия, поскольку нередко сопровождается повышенной частотой терапевтических неудач, увеличением потребности в дополнительных консультациях лечащего врача, других специалистов, необходимостью модификации лечения, возрастанием экономических затрат и пр. [4, 5].

Связь между клинической эффективностью терапии и приверженностью больного врачебным рекомендациям подтверждена результатами многочисленных исследований. Так, например, высокая комплаентность при приеме больными ишемической

болезнью сердца гиполипидемических лекарственных средств (ЛС) коррелировала со снижением числа случаев коронарной смерти на 10–12 % [6]. В исследовании CHARM, включившем более 7,5 тыс. пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые принимали кандесартан на протяжении 38 месяцев, благоприятные последствия высокой комплаентности выразились в уменьшении риска летального исхода от любой причины [7]. А при рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей высокая комплаентность антибактериальной терапии сопровождалась наименьшей частотой повторных эпизодов инфекции (3,0/год) в сравнении со средней (4,8/год) и низкой (7,2/год) [8].

На первый взгляд наибольшую остроту проблема комплаентности приобретает при лечении больных с хроническими заболеваниями внутренних органов. Напротив, при острых заболеваниях, например при инфекциях дыхательных путей, несоблюдение режима терапии представляется менее вероятным, поскольку в данной клинической ситуации очевидна мотивация пациентов на скорейшее выздоровление. Однако и в этом случае значительное число больных с острыми респираторными инфекциями не выполняют предписанный режим

Рис. 1. Комплаентность и эффективность антибактериальной терапии



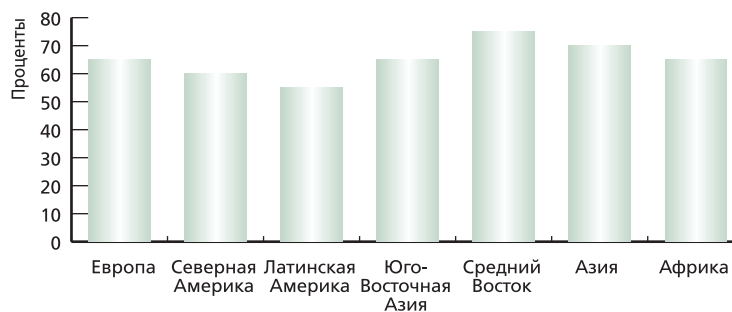
лечения [9, 10]. Между тем данное обстоятельство чрезвычайно важно, т. к. при антимикробной химиотерапии вероятность эрадикации возбудителя напрямую зависит от адекватности дозы антибиотика. Справедливость этого заключения многократно подтверждалась результатами исследований, демонстрировавших существенное снижение эффективности антибактериальной терапии респираторных инфекций при несоблюдении пациентами предписанного режима лечения (рис. 1).

Не менее важно и то обстоятельство, что низкая комплаентность антимикробной химиотерапии может иметь следствием селекцию лекарственно-устойчивых возбудителей. Так, в исследовании Weis S. и соавт. [17] показано, что строгий врачебный мониторинг выполнения лечебных рекомендаций позволил снизить уровень приобретенной устойчивости микобактерий туберкулеза с 14,0 до 2,1 % ( $p < 0,001$ ). Напротив, снижение приверженности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) больных СПИДом до 70 % оказалось независимым фактором риска роста устойчивости возбудителя к проводимому лечению и увеличения частоты случаев ее клинической неэффективности [18].

В связи с этим естественным представляется предостережение, которое эксперты Управления по контролю за ЛС и пищевыми продуктами (US Food and Drug Administration) рекомендуют указывать в инструкции по применению любого антибиотика: "...пропуск приема очередной дозы препарата или преждевременное окончание рекомендованного курса антибактериальной терапии могут сопровождаться снижением эффективности лечения и повышением вероятности развития лекарственной устойчивости бактерий"<sup>1</sup>.

В немалой степени различия в приверженности пациентов к антибактериальной терапии (Китай – 39,4 %; Япония – 44,5 %; Нидерланды – 61,6 %; Италия – 92,8 %) зависят от региональных особенностей оказания медицинской помощи [1]. Так, например, в Италии столь высокая комплаентность

Рис. 2. Комплаентность антибактериальной терапии в амбулаторной практике [1]



объясняется широким использованием парентеральной антибиотикотерапии (препараты с длительным интервалом дозирования – цефтриаксон, азитромицин) амбулаторным пациентам. Напротив, в Китае и Японии невыполнение многими больными назначенного режима терапии ассоциируется с коротким по времени (10–15 минут) контактом с лечащим врачом.

Общемировая тенденция (рис. 2) свидетельствует о том, что около 30 % амбулаторных больных не выполняют предписанный режим антибиотикотерапии [1].

В феврале 2007 г. в России проведено исследование “Несоблюдение режима приема антибиотиков: причины, особенности поведения пациентов и мнение специалистов”. В исследовании приняли участие 1575 взрослых пациентов. Выяснилось, что в нашей стране каждый второй респондент (54 %) не соблюдает график приема антибиотиков частично или полностью, что заключается чаще всего в пропуске дозы или уменьшении частоты приема рекомендованного ЛС. При этом 3 % пациентов признались, что вовсе не соблюдают рекомендации врача (рис. 3).

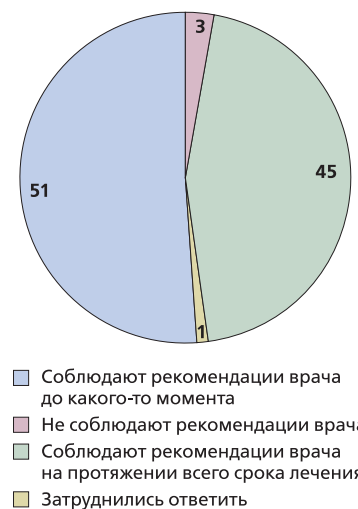
**Методы оценки комплаентности**

До настоящего времени в большинстве исследований комплаентность оценивается путем расспроса пациента как во время визитов к врачу, так и по телефону либо анализируются записи, сделанные больными в дневниках самонаблюдения (табл. 1). Однако эти

методы не позволяют отразить все или даже большинство случаев несоблюдения предписанного режима терапии, поскольку пациенты зачастую сами не осознают соответствующих ошибок и не сообщают о них. Кроме того, в части случаев из-за опасения быть исключенными из исследования больные могут сознательно скрывать факты пропуска приема ЛС, что в конечном итоге ведет к завышению показателя комплаентности [2].

В связи с этим современный этап исследования комплаентности характеризуется объективными методами ее оценки. Самый простой и наиболее широко использующийся из них основан на подсчете остающихся у пациента таблеток. Однако и в этом случае не удается избежать ошибок, т. к. больные

Рис. 3. Комплаентность антибактериальной терапии в Российской Федерации, % [19]



<sup>1</sup> www.fda.org

Таблица 1. Методы оценки комплаентности

| Метод   | Преимущества   | Недостатки  | Пути повышения надежности                                 |
|---|--|---|---|
| Расспрос пациента на визите, по телефону  | Простота   | Необъективность, высокая частота ложных ответов   | Ведение дневников пациента, их незапланированный контроль |
| Подсчет таблеток  | Относительная простота   | Нет информации об истинно принятых препаратах и соблюдении режима приема  | Незапланированные визиты                                  |
| Измерение концентрации препаратов или их метаболитов в жидкостях организма – в крови или моче | Доказательство приема препарата  | Техническая сложность. Высокая стоимость. Отсутствие данных о регулярности приема. Не подходит для оценки препаратов, принимаемых несколько раз в течение дня | Комбинирование методов                                    |
| Микроэлектронные устройства MEMS, eDEM  | Точная количественная оценка комплаентности. Информация о режиме приема. Ежедневный мониторинг | Техническая сложность. Высокая стоимость. Отсутствие доказательства истинного приема препаратов   | Комбинирование методов                                    |

сами подсчитывают количество таблеток и освобождаются от “лишних” перед очередным посещением врача [20]. Тем не менее до настоящего времени метод подсчета таблеток ввиду простоты и доступности остается наиболее востребованным в клинических исследованиях. Его надежность может быть увеличена, если проводить подсчет таблеток во время незапланированных визитов, в т. ч. и в амбулаторных условиях.

Другим объективным методом оценки комплаентности является определение концентрации ЛС или его метаболитов в жидкостях организма, в частности в крови или моче, с помощью экспресс-тестов. Впрочем, и в данном случае исследователь не застрахован от ошибок, поскольку получаемый результат актуален для относительно короткого промежутка времени перед тестом и не способен дать объективную оценку комплаентности в течение всего срока лечения [21]. Кроме того, использование данного метода нецелесообразно для изучения комплаентности в случаях многократного приема ЛС в течение дня.

В настоящее время своеобразным “золотым” стандартом оценки комплаентности являются созданные в конце XX в. микроэлектронные устройства – MEMS (*Medication Event Monitoring System; Apex, Union City, CA, USA*) и eDEM (*Electronic Drug Exposure Monitor; AARDEX, Switzerland and Union City, CA, USA*). Они состоят из электронной микросхемы, помещенной в крышке стандартного контейнера

и регистрирующей каждый эпизод его открытия [22–24]. Допуская, что при открытии устройства препарат не только извлекается из контейнера, но и принимается пациентом, можно с высокой точностью оценить комплаентность. Согласно результатам ряда исследований, подобное электронное измерение дает самую точную и объективную оценку “дисциплинированности” пациента. В частности, при исследовании комплаентности у больных, принимавших изониазид для профилактики туберкулеза, проводились подсчет таблеток, экспресс-тест на присутствие препарата в моче и электронный контроль. Оказалось, что первые два метода оценки продемонстрировали более высокую комплаентность по сравнению с результатами, полученными с помощью электронной системы MEMS [24].

Кроме того, внедрение таких электронных устройств позволило проводить точную количественную оценку комплаентности. Впервые удалось детализировать время приема препарата по сравнению с предписанным режимом лечения. А ведь в большинстве клинических ситуаций, особенно в случаях лечения отдельными классами антибиотиков, временной интервал между дозами чрезвычайно важен, поскольку нарушение режима дозирования не только ведет к снижению эффективности лечения, но и обуславливает селекцию лекарственноустойчивых микроорганизмов [25].

Безусловно, что с целью получения наиболее достоверных результатов необ-

ходимо комбинирование методов оценки комплаентности (например, использование микроэлектронных устройств в сочетании с определением концентрации лекарственного вещества).

#### Основные ошибки, связанные с несоблюдением режима антибактериальной терапии

Длительность антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей составляет, как правило, 7–14 дней. Однако даже столь непродолжительный период лечения не гарантирует несоблюдения пациентами врачебных предписаний. При этом едва ли не самой распространенной ошибкой оказывается пропуск единичных доз антибактериальных препаратов, чаще всего неумышленный [2].

К числу наиболее распространенных ошибок относятся:

- отказ от лечения антибиотиком;
- отказ от покупки назначенного препарата;
- задержка с началом стартовой терапии;
- неумышленный пропуск единичных доз антибиотика;
- сознательный пропуск единичных доз препарата;
- регулярные изменения в кратности приема препарата;
- регулярные изменения временных интервалов между приемами препарата;
- периодическое увеличение дозы антибиотика;
- преждевременное прекращение терапии.

Рис. 4. Факторы, влияющие на комплаентность лекарственной терапии



В этом плане показательны результаты исследования Favre O. и соавт., изучавших комплаентность антибактериальной терапии острых инфекционных заболеваний в амбулаторных условиях с использованием электронных устройств и описавших наиболее распространенные ошибки пациентов и их “аргументацию” [26].

Ряд больных, например, принципиально не покупают антибактериальные препараты, полагая, что они могут быть вредными: “снижают иммунитет”, “действуют на печень”, “вызывают дисбактериоз” и пр. Некоторые пациенты по этим же причинам задерживают начало лечения, надеясь до определенного момента обойтись без антибиотиков.

Еще одна распространенная ситуация – пациент попросту не может купить назначенный препарат из-за его высокой стоимости (данное обстоятельство актуально для новых антибактериальных препаратов, обладающих привлекательным режимом дозирования – один раз в сутки, но “выходящих” за рамки финансовых возможностей отдельных категорий больных). В ряде случаев имеет место сознательный пропуск приема единичных доз антибиотика пациентом, получающим одновременно терапию по поводу какого-либо сопутствующего заболевания и опасаящимся неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Подобное “объяснение” может высказываться

больным и в случае его нежелания даже на непродолжительный период лечения отказаться от привычного употребления алкоголя.

Для немалого числа больных характерно преждевременное прекращение антибактериальной терапии, объясняемое наметившимся уже с первых дней лечения отчетливым клиническим улучшением [27, 28]. В этом плане показательны результаты мета-анализа, свидетельствующие, что большинство пациентов, достигших клинического улучшения уже в первые 3 дня терапии (т. н. желательная условность), отказываются от дальнейшего приема ЛС [29].

В ряде иных причин несоблюдения режима лечения фигурируют возникновение нежелательных эффектов в процессе терапии, а также такие несущественные на первый взгляд факторы, как большой размер таблетки, ее неприятный запах или вкус [3].

Распространенной ошибкой является произвольная модификация самим пациентом предписанного режима дозирования антибиотика. Так, нередко больные уменьшают частоту приема препарата, например два раза вместо трех в день, аргументируя данный шаг “опасностью” антибиотика. В редких случаях, напротив, пациенты в начале болезни принимают большую дозу препарата, объясняя это желанием быстрого выздоровле-

ния. Значительную роль в изменении временных интервалов между дозами препарата и неумышленном пропуске единичных доз антибиотика играет образ жизни пациентов, а также то, что некоторые из них, несмотря на болезнь, продолжают работать [26].

**Факторы, влияющие на комплаентность**

Факторы, влияющие на приверженность пациентов назначенному лечению, разнообразны (рис. 4). Выделяют факторы, связанные с лечением, собственно с заболеванием, связанные с пациентом, факторы контакта “врач–пациент”, а также демографические предикторы низкой комплаентности.

Очевидно, что наиболее важными факторами, влияющими на соблюдение режима лечения, являются:

- кратность приема ЛС;
- продолжительность терапии;
- переносимость/безопасность ЛС;
- форма выпуска препарата (таблетки, сироп, саше);
- доверие больного врачевным рекомендациям (наличие связи “врач–пациент”);
- “серьезность” заболевания;
- возраст пациента и его пол;
- социальная активность/занятость пациента;
- социальный статус больного, уровень его образования; семейное положение;

- наличие у больного сопутствующей патологии;
- наличие у пациента вредных привычек (курение, алкоголь);

Безусловно самым ключевым фактором, определяющим комплаентность лекарственной терапии, является кратность приема препарата [2]. Так, согласно данным мета-анализа, включившего более 100 исследований, при однократном приеме ЛС в сутки средняя комплаентность составляет 73 %, при двукратном – 70 %, при трехкратном – 52 % и при четырехкратном – 42 % [30].

Сходные результаты продемонстрированы при проведении еще одного масштабного мета-анализа 79 исследований, в которых использовались соответствующие электронные устройства: при одно-, двух-, трех- и четырехкратном приеме препарата в сутки комплаентность достигала 79, 69, 65 и 51 % соответственно [23].

Подобная закономерность может быть продемонстрирована и на примере антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей: наибольшая комплаентность наблюдается при однократном приеме антибиотика [31]. При этом с учетом относительной непродолжительности лечения большинства острых респираторных инфекций комплаентность в случаях однократного приема антибиотика в сутки приближается к абсолютной: например, при назначении азитромицина и цефтибутена 1 раз в день она достигала 97 и 98 % соответственно [32, 33].

Напротив, более частый режим дозирования антибиотика ведет к нередким отклонениям от врачебных предписаний. Так, в частности, в исследовании Cook R. и соавт. показано, что комплаентность при 5-дневном приеме амоксициллина/клавуланата 2 и 3 раза в сутки составила 90 и 87 % соответственно [34]. При этом 34 % пациентов, принимавших антибиотик 2 раза в день, пропустили в течение данного лечебного периода по крайней мере одну дозу антибиотика, тогда как в группе больных, получавших препарат 3 раза в сутки, аналогичная ошибка наблюдалась уже в 76,5 % случаев. Сходные результаты получе-

ны и в исследовании с применением электронных устройств: 70 % пациентов, принимавших триметоприм 2 раза в день, полностью выполняли предписанный режим терапии, тогда как среди больных, получавших цефалексин 4 раза в день, комплаентность составила лишь 39 % [15].

При изучении комплаентности антибактериальной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей двукратный прием антибиотика характеризовался лучшей комплаентностью по сравнению с трехкратным режимом дозирования [35, 36], а в группе принимавших антибиотики 4 раза в день в течение 5 дней ни один пациент не выполнил полностью предписанного режима терапии [37].

Помимо кратности приема антибиотика комплаентность зависит и от продолжительности лечения. Так, применение антибиотиков в течение менее 7 суток характеризуется лучшей комплаентностью по сравнению с режимами антибактериальной терапии, превышающими эти сроки [2, 27]. В исследовании, посвященном лечению феноксиметилпенициллином стрептококковой инфекции у детей, комплаентность оценивалась путем подсчета таблеток. Оказалось, что на третий день лечения полностью выполняли рекомендуемую терапию лишь 44 %, на шестой день – 29 %, а на девятый день – только 18 % больных [38]. Еще в одном исследовании на 5-й день приема феноксиметилпенициллина 81 % детей придерживались назначенного режима терапии, тогда как на 9-й день – лишь 56 % [8].

Безусловным фактором, влияющим на комплаентность, является переносимость/безопасность проводимой антибактериальной терапии. Очевидно, что отсутствие нежелательных явлений, связанных с приемом антибиотика, приводит к улучшению выполнения пациентом терапевтического режима, и, наоборот, любая, даже незначительная, побочная реакция существенно снижает готовность больного принять следующую дозу препарата.

Помимо кратности и длительности приема ЛС следует учитывать и другие факторы, влияющие на комплаентность. Ellerbeck E. и соавт. показали

существующую зависимость между комплаентностью антибактериальной терапии у детей (в возрасте от 2 месяцев до 5 лет), переносивших пневмонию, и формой выпуска антибиотика [39]. На четвертый день лечения 82 % пациентов, получавших антибактериальный препарат в виде сиропа, продолжали выполнять назначенную терапию, в то время как приверженность лечению детей, принимавших таблетки или саше (порошок в пакетике), составила 55 и 71 % соответственно.

Небезынтересным представляется тот факт, что у пациентов с инфекциями верхних отделов дыхательных путей комплаентность оказывается ниже, чем у больных пневмонией, обострением хронического бронхита, поскольку последние осознают серьезность своего заболевания и более мотивированы на лечение [9, 37]. Комплаентность также зависит от социальной активности пациента: очевидно, что работающие люди, с одной стороны, более мотивированы на выздоровление, с другой – их занятость рабочими моментами приводит к неумышленному пропуску доз препарата и другим ошибкам.

Низкая комплаентность наблюдается в случаях отсутствия коммуникативной связи “врач–пациент”, например когда общение с врачом ограничивается однократным визитом. В частности, данная проблема весьма актуальна для таких стран, как Япония и Мексика, где среднее время консультации врача составляет менее 10 минут [40, 41].

Конечно же, маловероятно, что пациент будет соблюдать все рекомендации врача, если тот не сумеет построить доверительные отношения с больным. Пациенты охотнее доверяют врачам, которые демонстрируют заинтересованность в симптомах пациента и его общем самочувствии. Особенно важно искреннее отношение врача к пациенту, проявляющееся посредством невербальной коммуникации (интонация, мимика, жесты). Пациент сразу почувствует, если врач попытается скрыть за ободрительными ремарками свое раздражение из-за того, что пациент отнимает у него время своими вопросами, когда диагноз ясен и больному уже давно выдан листок с назначениями.

Очевидно, что доступность медицинской помощи имеет решающее значение для комплаентности при респираторных инфекциях. Возможность телефонной связи с врачом позволяет существенно повысить приверженность больных назначенному лечению.

В педиатрической практике более сложная ситуация, ведь общение происходит не непосредственно с пациентом, а с его родителями, что требует более тщательного разъяснения о необходимости самой антибиотикотерапии, по выбору конкретного антибиотика, времени наступления эффекта, продолжительности лечения, необходимо дать рекомендации по хранению препарата и пр.

Несколько неожиданным представляется тот факт, что низкая комплаентность чаще наблюдается при лечении у опытных врачей, что объясняется более частым контролем над процессом лечения со стороны начинающих специалистов [40]. Впрочем, по мнению мексиканских исследователей, лучшая комплаентности наблюдается в тех случаях, когда пациент хорошо знает врача и не раз у него лечился [9].

Данные о зависимости комплаентности от пола, семейного положения, образования, уровня дохода и социального статуса пациента противоречивы [23, 30]. Рядом исследований доказано, что на данный момент не существует какой-либо связи между комплаентностью антибактериальной терапии и половой принадлежностью пациентов, их семейным положением и уровнем образования [2, 42, 44]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, комплаентность антибиотикотерапии не всегда связана со стоимостью лечения [2, 41].

Существующая информация о влиянии возраста на комплаентность весьма противоречива. Так, показано, что комплаентность оказывается наибольшей у пациентов молодого и среднего возраста, составляя 76, 54 и 33 % в возрастных группах < 40 лет, 40–60 лет и > 60 лет соответственно [43]. По мнению же P. Kardas и соавт., комплаентность возрастает с каждым прожитым годом на 0,33 % [41].

Таблица 2. Перечень антибиотиков, рекомендуемых FDA США для применения короткими курсами [45, с изменениями]

| Препарат                  | Показание                        | Продолжительность, дни |
|---------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Бензатин бензилпенициллин | Фарингит/тонзиллит               | Однократно             |
| Цефподоксим               | Фарингит/тонзиллит               | 5–10                   |
|                           | Острый средний отит у детей      | 5                      |
| Цефтриаксон               | Острый средний отит у детей      | Однократно             |
| Моксифлоксацин            | Обострение хронического бронхита | 5                      |
|                           | Внебольничная пневмония          | 5                      |
| Гемифлоксацин             | Обострение хронического бронхита | 5                      |
|                           | Внебольничная пневмония          | 7                      |
| Левифлоксацин             | Обострение хронического бронхита | 5                      |
|                           | Внебольничная пневмония          | 5                      |
| Азитромицин               | Обострение хронического бронхита | 3 либо однократно      |
|                           | Острый синусит                   | 3 либо однократно      |
|                           | Острый средний отит              | 3 либо однократно      |
|                           | Внебольничная пневмония          | 3 либо однократно      |

Очевидно, что наличие сопутствующей патологии, требующей дополнительного назначения ЛС, существенно снижает комплаентность. Обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и комплаентностью связана с усложнением режима лечения, более высокой стоимостью многокомпонентной терапии, а также со страхом больного по поводу приема большого количества ЛС.

Такие факторы, как курение и алкоголь, также оказывают негативное влияние на комплаентность. Показано, что прием даже незначительного количества алкоголя и депрессия являются предикторными факторами снижения комплаентности высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов как женского, так и мужского пола. Не вызывает сомнения, что психические расстройства, даже самые легкие (эмоциональный стресс, депрессия, в т. ч. связанная с заболеванием, простые фобии), оказывают значительное влияние на комплаенс.

**Методы улучшения комплаентности**

Итак, комплаентность зависит от многих факторов, некоторые из которых могут быть модифицированы:

- уменьшение кратности приема препарата (фармакодинамические параметры антибиотика);
- короткие курсы антибактериальной терапии;

- благоприятный профиль безопасности;
- стоимость препарата;
- удобная для пациента форма выпуска антибиотика;
- обучение пациента, его четкое информирование;
- контроль за процессом лечения (повторные визиты, контакты по телефону и пр.).

Значительно улучшить комплаенс антибиотикотерапии можно путем применения в клинической практике препаратов, обладающих оптимальными фармакодинамическими характеристиками, кратность приема которых не превышает 1–2 раз в сутки. Результаты исследований показывают, что при однократном приеме антибактериального препарата комплаентность приближается к 100 % [2, 32, 33, 45]. Необходимо отметить, что в настоящее время практически все антибактериальные препараты для лечения инфекций дыхательных путей, представленные на фармрынке России, имеют лекарственные формы для одно-, двукратного применения.

Другим действенным методом оптимизации комплаентности является использование коротких курсов антибиотиков [2]. В настоящее время доказана высокая, не уступающая стандартным схемам лечения клиническая эффективность коротких курсов антибиотиков (≤ 5 дней) при таких заболеваниях, как тонзиллофарингит, бактериальный синусит, острый средний

Таблица 3. Частота отмены антибиотиков из-за нежелательных явлений при лечении инфекций дыхательных путей [47]

| Препарат                | Частота отмены из-за НЯ |
|-------------------------|-------------------------|
| Пенициллин              | 0,6                     |
| Амоксициллин            |                         |
| Азитромицин             | 0,8                     |
| Кларитромицин           | 1                       |
| Цефаклор                | 1,3                     |
| Эритромицин             | 1,9                     |
| Амоксициллин/клавуланат | 2,3                     |

отит, внебольничная пневмония, обострение хронической обструктивной болезни легких (табл. 2) [12, 45].

Очевидно, что наиболее полно совместить оба вышеуказанных подхода (однократный прием в сутки и короткие курсы терапии) удастся при применении макролидного антибиотика – азитромицина. Именно для азитромицина доказана возможность модификации длительности терапии до 3 суток при сохранении высокой клинической и бактериологической эффективности лечения амбулаторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. При таком подходе минимизируются число нежелательных явлений и риск возникновения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, повышаются фармакоэкономические показатели антибиотикотерапии и достигается абсолютная комплаентность лечения.

Еще одним важным подходом к улучшению комплаентности является использование антибиотиков с хорошим профилем безопасности [46].

Стоит отметить, что наряду с оптимальными фармакологическими свойствами, обеспечивающими максимальную комплаентность, азитромицин является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов (табл. 3).

Очевидно, что наиболее критичными побочными эффектами лекарственной терапии для пациента являются аллергические реакции, сопровождающиеся кожными проявлениями. Например, зная о таких потенциальных нежелательных явлениях, сопровождающих терапию гемифлоксацином у женщин моложе 40 лет и женщин в постменопаузальном периоде, находящихся на заместительной гормональной терапии, не стоит назначать данный пре-

парат указанным категориям больных. К противомикробным средствам с наиболее низким аллергенным потенциалом относятся макролиды, общая частота реакций гиперчувствительности к которым не превышает 0,5 %, что значительно ниже, чем у пенициллинов (до 10 %) и цефалоспоринов (до 4 %) [48].

Немаловажна и экономическая сторона вопроса, ведь чем ниже стоимость, тем вероятнее возможность приобретения пациентом рекомендуемого препарата. Однако при этом следует иметь в виду, что стоимость антибактериальной терапии зачастую оказывается несопоставимой по сравнению с последствиями возможной терапевтической неудачи. Вот почему порой необходимо настраивать пациента на приобретение более дорогостоящего ЛС, гарантирующего раннее выздоровление, обладающего, как правило, более привлекательным профилем безопасности, что в конечном счете позволяет уменьшить как прямые, так и косвенные затраты на лечение [49]. Очевидно, что в случае назначения относительно дорогостоящего антибиотика необходимо выяснить возможность его приобретения пациентом. Данный фактор немаловажен в России, где до 40 % пациентов заменяют рекомендованный врачом препарат на иное ЛС из-за цены, а 14 % вообще не покупают ЛС из-за желания сэкономить.

Удобная форма выпуска антибиотика – еще один фактор, несомненно влияющий на комплаентность. Большой размер таблетки или ее неприятный запах может отвратить больного от приема такого препарата. Данное положение особенно актуально для детей – наличие удобного для использования сиропа с приятным запахом и вкусом улучшит выполне-

ние рекомендованного режима терапии. К сожалению, этот аспект комплаенса изучен недостаточно, но к настоящему времени имеются данные двух исследований, продемонстрировавших, что наибольшее предпочтение детьми отдается суспензиям азитромицина, ампициллина, амоксициллина, цефиксима и цефадроксила, а наименьшее – сиропам, содержащим кларитромицин, диклоксациллин и цефподоксим [50, 51]. С учетом кратности назначения антибиотика и возможности модификации длительности лечения наиболее предпочтительным препаратом, обеспечивающим необходимую комплаентность в педиатрической практике лечения респираторных инфекций, является азитромицин. При использовании суспензии амоксициллина (кратность приема – 3 раза в сутки) и кларитромицина (двукратный режим дозирования, горький вкус) требуется более тщательный врачебный контроль над лечением.

Упаковка препарата – редко упоминаемый фактор, влияющий на комплаентность. Однако в одном из исследований показано, что до 10 % пожилых пациентов испытывали трудности с открыванием некоторых упаковок с ЛС [52]. В большей степени это касается упаковок в виде боксов с отвинчивающимися крышками (чаще всего запаянных в полиэтиленовую оболочку), открыть которые зачастую сложно даже молодому человеку.

Яркая цветная, бросающаяся в глаза упаковка, напротив, привлечет внимание пациента и, возможно, побудит его принять лекарство в соответствующий временной промежуток.

В ряде других действенных методов, улучшающих комплаентность, стоит и использование “узнаваемых” препаратов – брендов. “Сильный” бренд, обладающий хорошей репутацией и подкрепленный позитивным имиджем компании-производителя, улучшает выполнение терапевтического режима. В случае же назначения “не знакомого” пациенту препарата врачу необходимо акцентировать внимание на этом факте и убедить пациента следовать назначенным рекомендациям.

При наличии у больного хронической сопутствующей патологии, тре-

бующей дополнительной медикаментозной терапии, необходимо сделать выбор в пользу препарата с длительным интервалом дозирования и порекомендовать использовать раскладки для лекарств.

Для достижения оптимальной комплаентности врач должен проинформировать пациента о необходимости назначения антибиотика, разъяснить, как, когда и в течение какого времени необходимо принимать препарат, предупредить о возможных нежелательных эффектах терапии. Все указания должны быть простыми, четкими и обязательно сопровождаться письменной версией рекомендаций (по данным ряда исследований, всего через час после посещения врача 60 % пациентов не могут “воспроизвести” рекомендации этого самого врача).

Существуют данные о том, что психотерапевтическая помощь при лечении ряда тяжелых длительных инфекций существенно повышает комплаенс. Так, показано, что психотерапевтическое вмешательство повышает комплаентность пациентов при противотуберкулезной терапии и может снижать частоту неэффективности терапии, рецидивов и резистентности микобактерий к противотуберкулезным химиопрепаратам [53]. Конечно,

при “короткоживущих” респираторных инфекциях и российском менталитете рекомендация о необходимости психотерапевтической помощи не имеет какого-либо существенного значения, однако при длительном, осложненном течении, например, внебольничной пневмонии, требующей повторных курсов антибиотикотерапии, консультация госпитального психолога зачастую просто необходима.

Как уже говорилось выше, самая частая ошибка пациентов – неумышленный пропуск единственных суточных доз препарата. Чтобы свести к минимуму данную ошибку, следует “привязать” прием препарата к одному из привычных действий пациента. В частности, антибиотик можно принимать во время приема пищи, например за завтраком или после чистки зубов [27]. Даже простые напоминания, напечатанные и расположенные в удобном месте, напоминания на сотовом телефоне или персональном компьютере, таймеры, оповещающие о часе приема ЛС и пр., способны значительно улучшить комплаентность [2, 54].

Все большую популярность в последнее время завоевывают различные таймеры, предупреждающие пациента звуковым сигналом о необходимости

приема препарата. К их несомненно-му удобству необходимо отнести возможность программирования времени приема препаратов в течение всего курса терапии. Для пожилых пациентов, получающих постоянную терапию в течение длительного времени, очень удобны раскладки для ЛС, позволяющие заблаговременно разложить препараты по часам приема. Для работающих пациентов очень удобными являются боксы с таймером, извещающим о времени приема препарата.

В ряде стран используются целые системы для контроля за комплаенсом. В частности, больному выдается контейнер для препарата с запрограммированным устройством в крышке. При открытии контейнера устройство посылает сигнал на сервер больницы. Если больной пропустил время приема лекарства, сервер отправит SMS пациенту с напоминанием о необходимости принять препарат.

Другое устройство – электронный диспенсер для таблеток – оборудовано функциями Bluetooth и USB и с их помощью при пропуске времени приема препарата самостоятельно посылает сигнал на сотовый телефон или компьютер. Кроме того, на самом устройстве имеется индикатор, который загорается красным цветом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pechere JC, Hughes D, Kardas P, et al. Non compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:245–53.
2. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *Antimicrob Chemother* 2002;49:897–903.
3. Insull WJ. The problem of compliance to cholesterol altering therapy. *Int Med* 1997;241(4):317–25.
4. Wandstrat T, Kaplan B. Pharmacoeconomic impact of factors affecting compliance with antibiotic regimens in the treatment of acute otitis media. *Pediatric Inf Dis J* 1997;16:27–29.
5. Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch of Int Med* 1993;153:1863–68.
6. Urquhart J. Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconom* 1999;15(3): 217–28.
7. Granger B, Swedberg K, Ekman I, et al. CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;10;366(9502):2005–11.
8. Daschner F, Marget W. Treatment of recurrent urinary tract infection in children. II. Compliance of parents and children with antibiotic therapy regimen. *Acta Paediatr Scand* 1975;64(1): 105–08.
9. Charney E, Bynum R, Eldredge D, et al. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. *Pediatr* 1967; 40:188–95.
10. Cockburn J, Reid AL, Bowman J, et al. Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice. *Med J Australia* 1987;147:324–28.
11. Venuta A, Laudizi L, Beverelli A, et al. Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *J Int Med Res* 1998;26(3):152–58.
12. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, et al. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005;128(4):2230–07.
13. Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK, et al.; ISCAP Study Group. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *Br Med J* 2004;328(7443):791.
14. Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002;14;360(9336):835–41.
15. Cheung R, Sullens CM, Seal D, et al. The paradox of using a 7 day antibacterial course to treat urinary tract infections in the community. *Br J Clin*



- Pharm 1988;26(4):391–98.
16. Green J, Ray S, Charney E. Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin. *J Pediatr* 1969;75(2):292–94.
  17. Weis S, Slocum P, Blais F, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330(17):1179–84.
  18. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, et al. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37(8):1112–18.
  19. Доступно на UPL: <http://ru-romir.livejournal.com/105671.html#cutid1>
  20. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Int Med* 1990;150:1509–10.
  21. Cramer JA. Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs* 1995;49:321–27.
  22. Polla DL, Erdman AG, Robbins, et al. Microdevices in medicine. *Ann Rev Biomed Engineer* 2000;2:551–76.
  23. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–310.
  24. Fallab-Stubi CL, Zellweger JP, Sauty A, et al. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:525–30.
  25. Wahl LM, Nowak MA. Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. *Proceedings of the Royal Society of London Series Biological Sciences* 2000;267:835–43.
  26. Favre O, Delacretaz E, Badan, M, et al. Relationship between the prescriber's instructions and compliance with antibiotherapy in outpatients treated for an acute infectious disease. *Clin Pharm* 1997;37:175–78.
  27. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgraduate Med* 1992;68(3):49–58.
  28. Gil VF, Paya MA, Asensio MA, et al. Non-compliance of the treatment with antibiotics in non-severe acute infections. *Med Clin* 1999;112:31–33.
  29. Branthwaite A, Pechere JC. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *Inter Med Resear* 1996;24:229–38.
  30. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984;6:592–99.
  31. Sclar DA, Tartaglione TA, Fine MJ. Overview of issues related to medical compliance with implications for outpatient management of infectious diseases. *Inf Agents Dis* 1994;3:266–73.
  32. Alvarez MP, Simon M, Sanchez S, et al. Pharmacovigilance study of azithromycin tablets (500 mg) in the treatment of adult patients with respiratory tract infections. *Revista Espanola de Quimioter* 2000;13:297–305.
  33. Kardas P, Ratajczyk-Pakalska E. Patient adherence in respiratory tract infections: ceftibuten versus other antibiotics (PARTICULAR study). *Polski Merkuriusz Lekarski* 2001;10:445–49.
  34. Cook R, Zachariah J, Cree F, et al. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate (Augmentin-Duo 400/57) in mild to moderate lower respiratory tract infections in children. *British J Clin Pract* 1996;50:125–28.
  35. Ramalle-Gomara E, Bermejo-Ascorbe R, Alonso Marin R, et al. Compliance with antibiotic treatment in non-hospitalized children. *Atencion Primaria* 1999;24:364–67.
  36. Lauvau D, Verbist L. An open, multicenter, comparative study of the efficacy and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of upper and lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Azithromycin Study Group. Intern Med Research* 1997;25:285–95.
  37. Kardas P. Compliance to antibiotics in outpatients treated for respiratory infections. *Pneum Alerg Polska* 1999;67:398–408.
  38. Bergman A, Werner R. Failure of children to receive penicillin by mouth. *New England J Med* 1963;268:1334–38.
  39. Ellerbeck E, Khallaf N, Ansary K, et al. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia. *J Tropical Pediatr* 1995;41:102–08.
  40. Tomiki Y, Kanay Y, Danbara T, et al. Survey of outpatient waiting time. *Juntendoigaku* 2003;49:102–07.
  41. Kardas P, Devine S, Gollembesky A, et al. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob* 2005;26:106–13.
  42. Augenbraun M, Bachmann L, Wallace T, et al. Compliance with doxycycline therapy in sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Dis* 1998;25:12–13.
  43. Garey B, Gryan B. Antibiotic misuse in the community a contributor resistance? *I Med J* 2003;96:43–45.
  44. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: result of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:531–36.
  45. Guay DRP. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs* 2003;63:2169–84.
  46. Rudd P, Lenet L. Pharmacokinetics as an aid to optimising compliance with medications. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:1–6.
  47. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Chew P, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(5):677–89.
  48. Meyler's Side Effects of Drugs. 13th. Dukes M.N.G. ed. Elsevier Science 1996;693–744.
  49. Pechere JC, Lacey L. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Chemother* 2000;45:19–24.
  50. Powers JL. Properties of azithromycin that enhance the potential for compliance in children with upper respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(Suppl. 9):30–37.
  51. Steele RW, Estrada B, Begue RE, et al. A double-blind taste comparison of pediatric antibiotic suspensions. *Clin Pediatr* 1997;36(4):193–99.
  52. Nikolaus T, Kruse W, Bach M, et al. Elderly patients problems with medication. An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharm* 1996;49:255–59.
  53. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, et al. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration* 2005;72(4):375–80.
  54. Lima J, Nazarian L, Charney E, et al. Compliance with short-term antimicrobial therapy: some techniques that help. *Pediatr* 1976;57:383–86.