

УДК

Комплаентность антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей

А.И. Синопальников, А.А. Зайцев

*Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, г. Москва, Россия**Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, г. Москва, Россия*

Согласно современным исследованиям врачи в своей практической деятельности относительно редко обращаются к методам, способным эффективно влиять на комплаентность лекарственной терапии, что отчасти может быть объяснено их недостаточной информированностью в данном вопросе. В настоящем обзоре рассмотрена проблема комплаентности антимикробной химиотерапии инфекций дыхательных путей. Проведен анализ существующих методов оценки комплаентности, основных ошибок, связанных с несоблюдением пациентами режима антибактериальной терапии. Значительное место отведено рассмотрению факторов, влияющих на комплаентность, и методам, позволяющим улучшить соблюдение врачебных рекоменда-

ций. Отмечено, что наиболее действенными способами улучшения комплаентности являются: уменьшение кратности приема препарата и короткие курсы антибактериальной терапии. В связи с этим особое внимание уделено новой лекарственной форме азитромицина для приема внутрь с повышенным содержанием антибиотика и его замедленным высвобождением, применение которой позволяет сократить курс лечения до однократного приема препарата, вследствие чего достигается абсолютная комплаентность терапии.

Ключевые слова: комплаентность, антибактериальная терапия, инфекции дыхательных путей, новая лекарственная форма азитромицина.

Patient Compliance with Antimicrobial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections

A.I. Sinopalnikov, A.A. Zaitsev

Methods to improve patient compliance with treatment are rarely used by physicians in their practice. It may be in part because of the lack of adequate information on this issue. This paper reviews adherence of the patients with respiratory tract infections to antimicrobial therapy. Analysis of currently available compliance assessment methods and common errors related to patient non-compliance with antimicrobial regimens was performed.

The factors having effect on compliance and methods for improving patient compliance with the treatment recommendations are considered. The most effective methods for improving compliance are reduced dosing frequency and short-term courses of antimicrobial therapy. Given this, focus on new oral formulation of azithromycin (higher dose strength and extended release) is made. This oral form of azithromycin makes it possible to provide single-dose treatment and achieve 100% compliance with the treatment.

Key words: compliance, antimicrobial therapy, lower respiratory tract infections, azithromycin extended release, oral form.

Синопальников Александр Игоревич
105229, г. Москва, Госпитальная пл., 3,
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко,
кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ
Тел.: (095) 263-5372, 263-5530
Эл. почта: aisyn@online.ru

Одной из серьезных и трудно преодолимых проблем современной медицины является нежелание пациентов следовать лечебным назначениям [1, 2]. Степень приверженности больного к лечению принято обозначать термином «комплаентность» (compliance – англ.), под которым чаще всего понимают согласие пациента руководствоваться рекомендациями врача. Напротив, некомплаентность (низкий комплайнс) определяют как любое отклонение больного от врачебных предписаний [2].

По степени выполнения пациентам врачебных назначений комплайнс классифицируется как высокий (более 80%), средний (20-80%) и низкий (менее 20%) [3].

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

Связь между клинической эффективностью терапии и комплаентностью больного подтверждена результатами многочисленных исследований. Так, например, высокая комплаентность при приеме больными ишемической болезнью сердца гипополипидемических лекарственных средств коррелировала со снижением числа случаев смерти от коронарной недостаточности на 10–12% [6]. В исследовании CHARM, включавшем более 7,5 тыс. пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые принимали кандесартан на протяжении 38 месяцев, благоприятные последствия высокой комплаентности больных нашли отражение в уменьшении риска летального исхода вне зависимости от его причины [7]. А при рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей высокий комплайнс пациентов к антибактериальной терапии сопровождался наименьшей частотой повторных эпизодов инфекции при пересчете на год (3,0) в сравнении со средней (4,8) и низкой (7,2) комплаентностью [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 на практике значительное число больных с острыми респираторными инфекциями не выполняют предписанный режим

лечения [9, 10]. Между тем, данное обстоятельство чрезвычайно важно, так как при антимикробной химиотерапии вероятность эрадикации возбудителя напрямую зависит от адекватной 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 больных при проведении антибактериальной терапии еще одним своим следствием может иметь селекцию лекарственноустойчивых возбудителей. Так, в частности, в исследовании S. Weis и соавт. [17] было показано, что строгий врачебный мониторинг по выполнению лечебных рекомендаций позволил снизить уровень приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза с 14,0 до 2,1% ($p < 0,001$). Напротив, снижение приверженности больных СПИДом к интенсивной антиретровирусной терапии (HAART) до 70% оказалось независимым фактором риска роста устойчивости возбудителя к проводимому лечению и увеличения частоты случаев его клинической неэффективности [18].

В этой связи вполне обоснованным представляется предостережение, которое эксперты Управления по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (US Food and Drug Administration) предлагают указывать в инструкции по применению любого антибиотика, что «...пропуск приема очередной дозы препарата или преждевременное окончание рекомендованного курса антибактериальной терапии могут сопровождаться снижением эффективности лечения и повышением вероятности развития лекарственной устойчивости бактерий» (www.fda.org).

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

В феврале 2007 г. в России было проведено исследование на тему: «Несоблюдение режима приема антибиотиков: причины, особенности поведения пациентов и мнение специалистов». В исследовании приняли участие 1575 взрослых пациентов. Выяснилось, что каждый второй респондент (54%) не соблюдает график приема антибиотиков частично или полностью, что заключается чаще всего в пропуске приема или уменьшении частоты приема рекомендованного лекарственного средства (рис. 2).

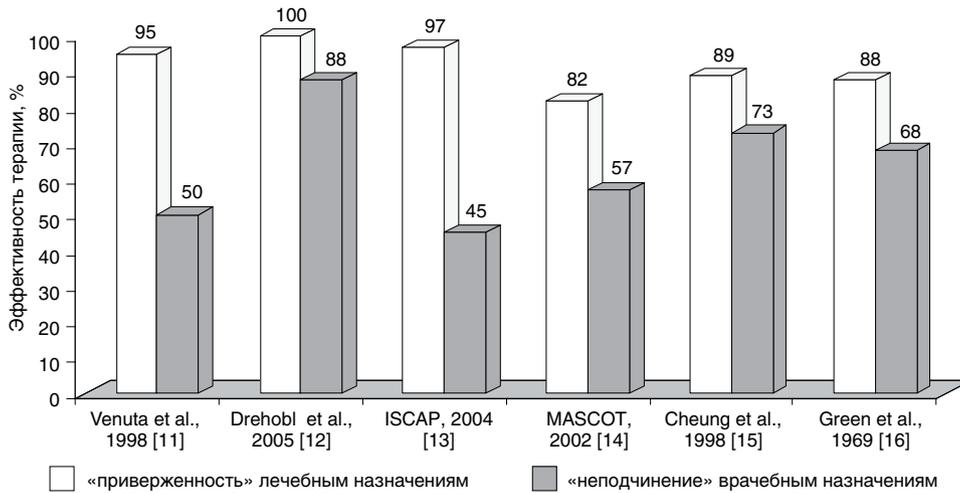


Рис. 1. COMPLIANCE AND EFFECTIVENESS OF ANTIBIOTIC THERAPY

Методы оценки комплаентности

В большинстве исследований комплаентность оценивалась путем расспроса пациента как во время визитов к врачу, так и по телефону, либо анализировались записи, сделанные больными в дневниках самонаблюдения (таблица). Однако данные методы не способны отразить все или даже большинство случаев несоблюдения предписанного режима терапии, поскольку пациенты зачастую не осознают соответствующие ошибки и не сообщают о них. Кроме того, в части случаев из-за опасения быть исключенными из исследования пациенты могут сознательно скрывать факты пропуска приема лекарственных средств, что в конечном итоге ведет к завышению показателя комплаентности [2].

В настоящее время исследования комплаентности представлены объективными методами ее оценки. Самый простой и наиболее широко используемый из них основан на подсчете остающихся у пациента таблеток. Однако и в этом случае не удастся избежать ошибок, так как больные сами

подсчитывают количество таблеток и освобождаются от «излишков» перед очередным посещением врача [20]. Несмотря на это, ввиду своей простоты и доступности метод подсчета таблеток остается наиболее востребованным в клинических исследованиях. Его надежность может быть повышена, если проводить подсчет таблеток во время незапланированных визитов, в том числе и в амбулаторных условиях.

Другим объективным методом оценки комплаентности является определение концентрации лекарственного средства 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 применением теста 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 лекарственного средства в течение дня. Так, в частности, рядом исследователей было продемонстрировано циклическое «возрастание» комплаентности незадолго до очередного запланированного визита пациента к врачу.

Своеобразным «золотым стандартом» оценки комплаентности являются созданные в конце XX века 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 крышку стандартного контейнера и регистрирующей каждый эпизод его открытия

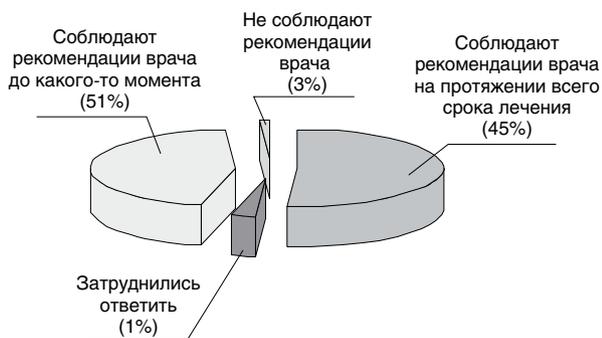


Рис. 2. Распределение больных по комплаентности антибактериальной терапии в Российской Федерации [19]

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 о действительно 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 нескольких методов
Микроэлектронные устройства MEMS и eDEM	Точная количественная оценка комплаентности. Информация о режиме приема. Ежедневный мониторинг	Техническая сложность. Высокая стоимость. Отсутствие доказательства истинного приема препаратов	Комбинирование методов

[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 пациентов, принимавших изониазид для профилактики туберкулеза, проводился 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, введение таких электронных устройств позволило проводить точную количественную оценку комплаентности. Впервые удалось детализировать время приема препарата и сравнить его с предписанным режимом лечения. В большинстве клинических ситуаций, особенно в случаях применения определенных групп антибиотиков¹, вре-

менной интервал дозирования чрезвычайно важен, поскольку нарушение режима дозирования ведет не только к снижению эффективности лечения, но и обуславливает селекцию лекарственноустойчивых микроорганизмов [25].

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 свободен от несоблюдения пациентами врачебных предписаний.

Наиболее частые случаи несоблюдения режима антибактериальной терапии:

- отказ от лечения антибиотиком;
- отказ от покупки назначенного препарата;
- задержка с началом стартовой терапии;
- неумышленный пропуск единичных доз антибиотика;
- сознательный пропуск единичных доз препарата;

¹ Принято выделять две группы антибиотиков – с концентрационнозависимой и с времязависимой антимикробной активностью. Для первой группы препаратов, примером которых являются аминогликозиды и фторхинолоны, степень гибели бактерий коррелирует с высотой концентрации антибиотика в жидкостях и тканях организма, например в крови. Поэтому целью режима дозирования является достижение максимальной переносимой концентрации препарата. Для антибиотиков с времязависимым антимикробным эффектом наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3–4 раза выше минимальной подавляющей концентрации – МПК). Причем,

превышение этой концентрации практически не влияет на эффективность терапии. К антибиотикам с времязависимым типом действия относятся пенициллины и цефалоспорины. Целью режимов их дозирования является поддержание в крови и очаге инфекции концентрации препарата, в 4 раза превышающей его МПК. При этом обязательно, чтобы уровень концентрации антибиотика был выше МПК в течение всего интервала дозирования. Достаточно, чтобы такая концентрация сохранялась в течение 40–60% временного интервала между приемами препарата.

- регулярные изменения в кратности приема препарата;
- регулярные изменения временных интервалов между приемом препарата;
- периодическое увеличение дозы антибиотика;
- преждевременное прекращение терапии.

При этом едва ли не самой распространенной ошибкой оказывается пропуск единичных доз антибактериальных препаратов, чаще всего неумышленный [2].

В этом плане показательны результаты исследования O. Favre 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 вредны («снижают иммунитет», «действуют на печень», «вызывают дисбактериоз» и пр.). Некоторые больные 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 опасующимся 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 метаанализа, свидетельствующие, что большинство пациентов ожидают клиническое улучшение уже в первые 3 дня терапии (т.н. желательная условность), отказываясь от дальнейшего приема лекарственного препарата [29].

В ряду других причин несоблюдения режима лечения фигурируют возникновение нежелательных эффектов в процессе терапии, а также, на первый взгляд, такие несущественные 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 раз в день. Определенную роль в изменении временных интервалов между дозами препарата играет образ жизни пациентов, а также то, что некоторые из них, несмотря на болезнь, продолжают работать [26].

Факторы, влияющие на комплаентность

Одним из ключевых факторов, определяющих комплаентность лекарственной терапии, является кратность приема препарата [2]. Так, согласно данным метаанализа, включившего более 100 исследований, при однократном приеме в сутки лекарственного средства средняя комплаентность составляет 73%, при двукратном – 70%, при трехкратном – 52% и при четырехкратном – 42% [30].

Сходные результаты были продемонстрированы при проведении еще одного масштабного метаанализа 79 исследований, в которых использовались соответствующие электронные устройства: при одно-, дву-, 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 – 33].

Напротив, более частый режим дозирования антибиотика нередко сопровождается теми или иными отклонениями от рекомендуемого. Так, например, в исследовании R.Cook и соавт. было показано, что комплаентность при 5-дневном приеме амоксициллина/клавуланата два и три раза в сутки составила 90 и 87% соответственно [34]. При этом 34% пациентов, принимавших антибиотик два раза в день, пропустили в течение данного лечебного периода, по крайней мере, одну дозу антибиотика, тогда как в группе больных, получающих препарат 3 раза в сутки, аналогичная ошибка наблюдалась уже в 76,5% случаев. Сходные результаты были получены и в исследовании с применением электронных устройств: 70% пациентов, принимавших триметоприм два раза в день, полностью выполняли предписанный режим терапии, тогда как среди больных, которым был назначен цефалексин 4 раза в день, комплаентность составила лишь 39% [15].

При изучении комплаентности антибактериальной терапии инфекций верхних и нижних дыха-

тельных путей у детей двукратный прием антибиотика характеризовался лучшим комплайном по сравнению с трехкратным режимом дозирования [35, 36], а в группе больных, принимавших антибиотика четыре 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, в частности, применение антибиотиков менее 7 суток характеризуется лучшим комплайном 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]. В еще одном исследовании на 5-й день приема феноксиметилпенициллина 81% детей придерживались назначенного режима терапии, тогда как на 9-й день – лишь 56% [8].

Помимо кратности и длительности приема лекарственных средств следует учитывать и другие факторы, влияющие на комплаентность. E. Ellerbeck и соавт. показали существующую зависимость между комплаентностью антибактериальной терапии у детей (в возрасте от 2 месяцев до 5 лет), переносящих пневмонию, и лекарственной формой антибиотика [39]. На четвертый день лечения 82% пациентов, получавших антибактериальный препарат в виде сиропа, отмечено выполнение назначенной терапии, в то время как приверженность к 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].

Низкий 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].

Несколько неожиданным представляется тот факт, что низкий комплаентность чаще наблюдается при лечении у опытных врачей, что объясняется более частым контролем за процессом лечения со

стороны начинающих специалистов [40]. Впрочем, по мнению мексиканских исследователей, лучшая комплаентность наблюдается в тех случаях, когда пациент хорошо знает врача и не раз у него лечился [9].

Противоречивые данные говорят о зависимости комплаентности от пола, семейного положения, образования, уровня дохода и социального статуса пациента [23, 30]. Рядом исследований доказано, что не существует какой-либо связи между комплаентностью антибактериальной терапии и половой принадлежностью пациентов, их семейным положением и уровнем образования [2, 42, 43]. 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, в частности, было 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].

Методы улучшения комплаентности

Итак, комплаентность зависит от многих факторов, часть которых могут быть модифицированы путем:

- уменьшения кратности приема препарата (учитывая фармакодинамические параметры антибиотика);
- коротких курсов антибактериальной терапии;
- благоприятного профиля безопасности;
- исходя из стоимости препарата;
- удобной для пациента лекарственной формы антибиотика;
- обучения пациента, его четкого информирования;
- контроля за процессом лечения (повторные визиты, контакты по телефону и пр.).

Значительно улучшить комплаентность антибиотикотерапии возможно путем применения в клинической практике препаратов, обладающих оптимальными фармакодинамическими характеристиками, т.е. кратность приема которых не превышает 1–2 раз в сутки. Результаты исследований показывают, что при однократном приеме антибактериального препарата комплаентность оказывается наибольшей [2, 32, 33, 44]. Необходимо отметить, что в настоящее время практически все антибактериальные препараты для лечения инфекций дыхательных путей, представленные на фармацевтическом

рынке России, имеют лекарственные формы для одно-двукратного применения.

Другим действенным методом оптимизации комплаентности является использование коротких курсов антибиотикотерапии [2]. В частности, в ряде клинических исследований доказана сопоставимая клиническая эффективность коротких (≤ 5 дней) курсов антибиотикотерапии с использованием азитромицина, амоксициллина, левофлоксацина, гемифлоксацина, телитромицина по сравнению с традиционной длительностью лечения внебольничной пневмонии [12].

Особый интерес в этом плане вызывает объединившая оба вышеуказанных подхода *новая лекарственная форма* (НЛФ) азитромицина для приёма внутрь с повышенным содержанием антибиотика (2,0 г) и его замедленным высвобождением (в Российской Федерации препарат зарегистрирован под торговым названием Зетамакс ретард®), применение которой позволяет сократить курс лечения до однократного приема препарата, чем достигается абсолютная комплаентность (рис. 3).

Согласно результатам доклинических исследо-

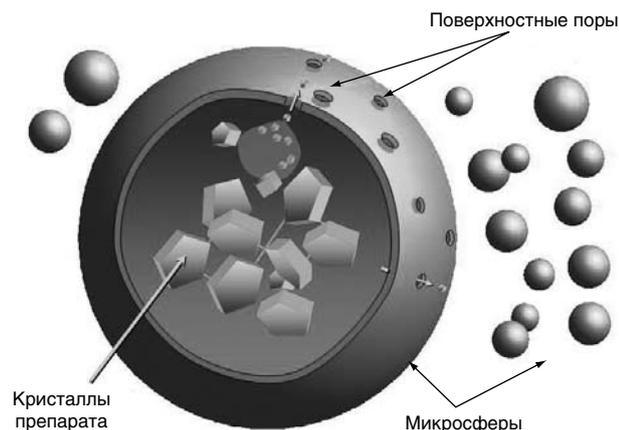


Рис. 3. Микросферы с кристаллами азитромицина. Медленное высвобождение азитромицина путём диффузии через поры в микросфере

ваний фармакокинетический профиль азитромицина при однократном приёме его НЛФ сходен с таковым при двух- и трехдневном режиме дозирования [45]. Основными преимуществами НЛФ азитромицина (помимо достижения абсолютной комплаентности) являются более высокие показатели концентрации антибиотика в плазме и площади под фармакокинетической кривой.

Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о сопоставимой клинической и бактериологической эффективности однократного приёма 2,0 г НЛФ азитромицина

в сравнении со стандартной антибактериальной терапией при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей.

Так, в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования клиническая эффективность в группе пациентов с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, получавших НЛФ азитромицина, составила 89,7%, а в группе пациентов, принимавших левофлоксацин (500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) – 93,7%. Микробиологическая эффективность сравниваемых режимов терапии также оказалась сопоставимой: 90,7 и 92,3% соответственно. Комплаентность в группе азитромицина составила 100%, а в группе левофлоксацина – 95,3% [46].

Целью другого многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения НЛФ азитромицина и кларитромицина с замедленным высвобождением (1,0 г 1 раз в сутки в течение 7 дней) при нетяжелой внебольничной пневмонии. Согласно полученным данным применение азитромицина сопровождалось эрадикацией возбудителя в 91,8% случаев, клиническая эффективность отмечалась в 92,6% случаев. В группе сравнения эти показатели составили 90,5 и 94,7% соответственно. Комплаентность в группе азитромицина составила 100%, а в группе кларитромицина – 94% [12].

Еще одним важным подходом к улучшению комплаентности является использование антибиотиков с хорошим профилем безопасности [47].

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 лекарственного средства, гарантирующего раннее выздоровление, обладающего, как правило, более привлекательным профилем безопасности, что, в конечном счете, позволяет уменьшить как прямые, так и косвенные затраты на лечение [48]. Очевидно, что в случае назначения относительно дорогостоящего антибиотика необходимо выяснить возможность его приобретения пациентом.

Удобная лекарственная форма антибиотика – еще один фактор, несомненно влияющий на комплаентность. Большой размер таблетки или ее неприятный запах могут отвлечь больного от приема такого препарата. Данное положение

особенно актуально для детей – наличие удобного для использования сиропа с приятным запахом и вкусом улучшит выполнение рекомендованного режима терапии. Упаковка препарата – редко упоминаемый фактор в ряду влияющих на комплаентность. Однако в одном из исследований было показано, что 10% пациентов испытывали трудности с открытием некоторых упаковок с лекарственными препаратами [49].

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 явлениях терапии. Все указания должны быть простыми, четкими и сопровождаться письменной версией рекомендаций.

Как уже говорилось выше, самая частая ошибка

пациентов – неумышленный пропуск приема 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 лекарственного средства и пр., способны значительно улучшить комплаентность [2, 50].

В заключение необходимо отметить, что врачи в своей практической деятельности редко используют методы, способные эффективно повысить комплаентность лекарственной терапии, что отчасти может быть объяснено их недостаточной информированностью в данном вопросе.

Литература

1. Pechere J.C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J of 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 W. J. The problem of compliance to cholesterol altering therapy. *Int Med* 1997; 241:317-25.
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; 16:27-9.
5. Horwitz R.I., Horwitz S.M. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch of Int Med* 1993;153, 1863-8.
6. Urquhart J. Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconom.* 1999;15:217-28.
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; 366:2005-11.
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; 64:105-8.
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 A. L., Bowman J., Sanson-Fisher, R. Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice. *Med J of Australia* 1987; 147:324-8.
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; 26:152-8.
12. Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005;128:2230-7.
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; 328:791.
14. Pakistan Multicentre Amoxycillin 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; 360:835-41.
15. Cheung R., Sullens C.M., 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; 26:391-8.
16. Green J., Ray S., Charney E. Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin. *J Pediatr* 1969; 75:292-4.
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; 330:1179-84.
18. Sethi A.K., Celentano D.D., Gange S.J., Moore R.D., Gallant J.E. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1112-8.
19. Доступно на UPL: <http://ru-romir.livejournal.com/105671.html#cutid1>.
20. Cramer J.A., Scheyer R.D., Mattson R.H. Compliance declines between clinic visits. *Arch of Int Med* 1990; 150:1509-10.
21. Cramer J. A. Microelectronic systems for monitoring and

- enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs* 1995; 49:321-7.
22. Polla D.L., Erdman, A.G., Robbins, et al. Microdevices in medicine. *Ann Rev of Biomed Engineer* 2000; 2:551-76.
 23. Claxton A.J., 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 C.L., Zellweger J.P., Sauty A., et al. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *Int J of Tuberc and Lung Dis* 1998; 2:525-30.
 25. Wahl L.M., Nowak M.A. 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; 37:175-8.
 27. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgraduate Med* 1992; 68:49-58.
 28. Gil V.F., Paya M.A., Asensio M.A., et al. Non-compliance of the treatment with antibiotics in non-severe acute infections. *Med Clin* 1999; 112:31-3.
 29. Branthwaite A., Pechere J.C. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *Inter Med Resear* 1996; 24:229-38.
 30. Greenberg R.N. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984; 6:592-9.
 31. Sclar D.A., Tartaglione T.A., Fine M.J. Overview of issues related to medical compliance with implications for outpatient management of infectious diseases. *Inf Agents and Dis* 1994; 3:266-73.
 32. Alvarez M.P., Simon M., Sanchez S., Apaloaza I., Prieto J. 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; 10:445-9.
 34. Cook R., Zachariah J., Cree F., Harrison H. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate (Augmentin-Duo 400/57) in mild to moderate lower respiratory tract infections in children. *British J of Clin Pract* 1996; 50:125-8.
 35. Ramalle-Gomara E., Bermejo-Ascorbe R., Alonso Marin R., et al. Compliance with antibiotic treatment in non-hospitalized children. *Atencion Primaria* 1999; 24:364-7.
 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 out-patients 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 of Med* 1963; 268:1334-8.
 39. Ellerbeck E., Khallaf N., Ansary K., et al. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia. *J of Tropical Pediatr* 1995; 41:102-8.
 40. Tomiki Y., Kanay Y., Danbara T., et al. Survey of outpatient waiting time. *Juntendoigaku* 2003; 49:102-7.
 41. Kardas P., Devine S., Gollembesky A., Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J of Antimicrob Ag* 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; 25:1-4.
 43. Garey B., Gryan B. Antibiotic misuse in the community a contributor resistance? *I Med J* 2003; 96:43-5.
 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; 59:531-6.
 45. Girard D., Finegan S.M., Dunne M.W., Lame M.E. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:365-71.
 46. D'Ignazio J., Camere M. A., Lewis D.E., et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4035-41.
 47. Rudd P., Lenert L. Pharmacokinetics as an aid to optimising compliance with medications. *Clin Pharmacokinetic* 1995; 28:1-6.
 48. Pechere J.C., Lacey L. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Chemother* 2000; 45:19-24.
 49. Nikolaus T., Kruse W., Bach M., Specht-Leible, et al. Elderly patients problems with medication. An in-hospital and follow-up study. *Europ J of Clin Pharm* 1996; 49:255-9.
 50. Lima J., Nazarian L., Charney E., Lahti C. Compliance with short-term antimicrobial therapy: some techniques that help. *Pediatr* 1976; 57:383-6.