



Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ) при поддержке Агентства США по международному развитию (АМР США). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org/.

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу library@eurasiahealth.org и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» (www.eurasiahealth.org). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.

Перевод выполнен компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>),
Москва, 2006 г.

Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте
www.eurasiahealth.org/aids/

Соблюдение режима антиретровирусной терапии

Глава из учебника HIV InSite Knowledge Base на сайте HIV InSite, октябрь 2004 г.
<http://www.hivinsite.com/InSite?page=KB>

Эдвард Махтингер, Калифорнийский университет в Сан-Франциско
Дейвид Бангсберг, Калифорнийский университет в Сан-Франциско

Соблюдение режима антиретровирусной терапии	2
Введение	3
Соблюдаемость режима АРТ	3
Последствия низкой соблюдаемости режима АРТ	5
Вирусологические последствия	5
Клинические последствия	6
Соблюдение режима АРТ и лекарственная устойчивость	9
Последствия для общественного здравоохранения	13
Факторы риска нарушений режима АРТ	14
Оценка соблюдаемости режима АРТ	17
Оценка соблюдаемости в научных исследованиях	17
Оценка соблюдаемости в клинической практике	19
Пример опроса для оценки соблюдаемости	21
Повышение чувствительности опросов для оценки соблюдаемости	22
Методы повышения соблюдаемости режима АРТ	23
Просвещение и совместное планирование	23
Индивидуальный подход	25
Прием препаратов под контролем	25
Упрощение схемы лечения	27
Вспомогательные приспособления	28
Экономическая эффективность методов повышения соблюдаемости режима АРТ	29
Методы повышения соблюдаемости режима АРТ: выводы	30
Соблюдение режима АРТ в условиях ограниченных ресурсов	30
Соблюдение режима АРТ детьми и подростками	32
Заключение	33
Благодарности	34
Литература	34
Рисунки	49
Рисунок 1. Зависимость риска лекарственной устойчивости от соблюдаемости режима лечения при использовании разных схем АРТ	50
Рисунок 2. Наглядная шкала, использованная в научном исследовании	51

Введение

В странах, где антиретровирусная терапия (АРТ) широко доступна, клинические результаты лечения ВИЧ-инфекции великолепны. СПИД развивается гораздо реже, и больничные отделения для больных СПИДом почти опустели.

Стандартизованная по возрасту смертность от ВИЧ-инфекции и СПИДа сократилась более чем на 70%.⁽¹⁻³⁾ Сегодня как важнейшим условием успеха, так и ахиллесовой пятой лечения ВИЧ-инфекции стало соблюдение режима АРТ.

Среди прогностических факторов развития СПИДа и смерти соблюдение режима приема антиретровирусных средств занимает второе по значимости место, уступая лишь числу лимфоцитов CD4.⁽⁴⁻⁶⁾ Более или менее серьезные нарушения режима АРТ распространены во всех группах пациентов. В среднем соблюдаемость режима АРТ составляет около 70%, хотя для длительного подавления ВИЧ она должна быть почти полной.⁽⁶⁻⁹⁾ Недисциплинированность пациентов приводит к вирусологической неудаче лечения, которая сокращает шансы на стойкий клинический успех. Размножение ВИЧ в присутствии антиретровирусных средств способствует селекции штаммов, обладающих лекарственной устойчивостью. Передача этих штаммов неинфицированным лицам и нелеченым пациентам приводит к тому, что возможности лечения этих людей сокращаются. ⁽¹⁰⁾ Таким образом, блестящие успехи лечения ВИЧ-инфекции, которые уже достигнуты в развитых странах, а с повышением доступности АРТ ожидаются и в развивающихся странах, находятся под угрозой из-за плохого соблюдения режима лечения.

Соблюдение режима лечения — не единственное условие успеха АРТ. Ее успех зависит от многих факторов, среди которых генетически обусловленные особенности метаболизма лекарственных средств, исходная степень иммунодефицита, наличие лекарственной устойчивости до начала лечения и присутствие оппортунистических инфекций. Важно то, что соблюдение режима АРТ — один из немногих определяющих течение ВИЧ-инфекции факторов, на которые можно повлиять. Однако, хорошо известно, что оценивать и улучшать соблюдаемость АРТ медицинские работники в целом почти не умеют.^(8,11,12) Таким образом, зачастую должного внимания не получает важнейший метод борьбы с ВИЧ — прием лекарственных средств.

Данная глава посвящена современным представлениям о соблюдаемости режима АРТ. Особое внимание уделено клиническим последствиям нарушений режима лечения и практическим методам оценки и повышения соблюдаемости режима АРТ.

Соблюдаемость режима АРТ

Общепринятого определения этому понятию нет, однако в целом можно сказать, что соблюдаемость режима лечения — это степень, в которой прием препаратов

пациентом соответствует тому, как они были назначены врачом. Понятия о высокой или низкой соблюдаемости, хорошем или плохом соблюдении режима не несут в себе осуждающей или одобрительной оценки, а лишь констатируют факт. В целом, нарушения режима медикаментозной терапии весьма распространены. Как правило, соблюдаемость режима длительной медикаментозной терапии составляет 50–75%. (13,14)

Нарушения режима АРТ распространены во всех группах пациентов. Соблюдаемость режима АРТ зависит и от метода оценки, и от исследуемой группы пациентов, но в среднем составляет около 70%. В одном проспективном исследовании на протяжении года после начала АРТ наблюдали 140 пациентов государственной больницы для ВИЧ-инфицированных. Соблюдаемость оценивали тремя методами: 1) с помощью электронного счетчика, встроенного в крышку для пузырька с таблетками, который записывал, сколько раз и на какое время открывали пузырек (электронный микросчетчик, ЭМС); 2) путем подсчета таблеток; 3) с помощью опроса пациентов. (7) Все три метода использовали для оценки соблюдения режима лечения каждым пациентом, после чего данные объединяли и подсчитывали совокупную соблюдаемость. В среднем она составила 71%. Примечательно, что не менее 95% назначенных доз (оптимальная соблюдаемость, обеспечивающая стойкий вирусологический и клинический эффект лечения) принимали лишь 6% пациентов.

В США исследования в разных группах ВИЧ-инфицированных принесли в целом сходные результаты: режим АРТ соблюдается недостаточно. Методы оценки соблюдаемости можно разделить на две группы: субъективные (опрос пациентов) и объективные (подсчет таблеток или методы с использованием специальных приспособлений, например, крышек с ЭМС). Хотя сопоставлять соблюдаемость, определенную разными методами, сложно, в среднем она оказалась низкой в столь непохожих группах ВИЧ-инфицированных пациентов, как участники крупного многоцентрового клинического испытания (85% по данным опроса); (15) пациенты госпиталя ветеранов и университетской больницы (75% по данным крышек с ЭМС), (8) малообеспеченные пациенты (89% по данным опроса, 73% — по данным подсчета таблеток, 67% — по данным крышек с ЭМС), (16) пациенты с тяжелыми психическими расстройствами (66% по данным крышек с ЭМС), (17) участницы многоцентрового исследования, преимущественно несовершеннолетние (64% по данным крышек с ЭМС), (18) две группы жителей трущоб с анамнезом потребления инъекционных наркотиков (в одной группе — 80% по данным подсчета таблеток и 53,5% по данным крышек с ЭМС, (19) в другой группе — 78% по данным опроса и 53% по данным крышек с ЭМС) (20).

О недостаточной соблюдаемости режима АРТ свидетельствуют также данные исследований в Канаде, развитых странах Латинской Америки и Европы. (5,21-26) В целом, о пропуске хотя бы одной дозы антиретровирусного средства в случайно выбранный день сообщают 10% пациентов, о пропуске хотя бы одной дозы за прошлый месяц — 33% пациентов. (27) Кроме того, установлено, что соблюдаемость падает со временем. (15,18) Общий же вывод таков: большинству

пациентов, получающих АРТ, независимо от их индивидуальных особенностей или условий жизни, строго соблюдать режим лечения трудно.

Последствия низкой соблюдаемости режима АРТ

Вирусологические последствия

В конечном счете АРТ направлена на снижение заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных, а вот первой ее задачей является полное и стойкое подавление ВИЧ. Когда вирус не репродуцируется, иммунная система получает возможность восстановиться и нормально функционировать, а вероятность появления устойчивых к антиретровирусным средствам штаммов, которые появляются в процессе размножения вируса на фоне лечения, сводится к минимуму.

В большинстве случаев условием полного и длительного подавления ВИЧ служит почти идеальная (>95%) соблюдаемость режима лечения.(8,15,16,18,19,28-32) Это означает, что при режиме приема препаратов 2 раза в сутки пациент должен не пропускать или не слишком откладывать прием 3 доз в месяц. Это требование к дисциплине пациентов гораздо строже, чем при прочих хронических заболеваниях,(13) и выполнять его всю жизнь тяжело.(13,15,18)

О том, что для длительного подавления ВИЧ необходима высокая соблюдаемость режима АРТ, свидетельствуют многие недавние исследования.(8,9,15,16,18,19,28-32) Например, в одном исследовании на основании данных крышек с ЭМС на протяжении в среднем 6 месяцев оценивали соблюдение режима приема ИП 81 пациентом госпиталя для ветеранов и университетской клиники. Все пациенты получали или начали получать АРТ, включающую ИП.(8) В качестве критерия вирусологической неудачи лечения была принята определяемая вирусная нагрузка (более 400 мл⁻¹) при заключительном обследовании. Из 23 пациентов, принимавших не менее 95% назначенных доз, вирусологическая неудача лечения была зарегистрирована лишь у 5 (22%). Для сравнения: при соблюдаемости 90-94,9% тот же результат наблюдался у 55% участников, а при соблюдаемости 80-89,9% — у 67%. Среди пациентов с исходно неопределимой вирусной нагрузкой и соблюдаемостью 95% и выше ни одного (из 7) случая вирусологической неудачи лечения отмечено не было. При тех же исходных данных, но соблюдаемости ниже 95%, частота вирусологической неудачи лечения составила 41%.

В Британской Колумбии было проведено проспективное исследование соблюдаемости по данным аптечных формуляров пациентов. В нем в на протяжении в среднем 19 месяцев от начала АРТ наблюдали 886 ранее не получавших лечения пациентов. (9) Вирусная нагрузка менее 500 мл⁻¹ была достигнута у 84% участников, принимавших 95-100% назначенных доз (502 человека) и лишь у 64% участников, соблюдавших режим на 90–95% (64 человека) (p = 0,001). Строго говоря, результаты исследований, использовавших данные крышек с ЭМС и аптечных формуляров, не сопоставимы, но, тем не менее, оба

исследования говорят об одном: чтобы надежно подавить ВИЧ, режим лечения следует соблюдать почти идеально.

В Сан-Франциско связь между соблюдением режима лечения и его вирусологическим эффектом изучали путем определения этих показателей в динамике. В этом популяционном исследовании участвовали 34 ВИЧ-инфицированных бездомных пациента, которые принимали АРТ на основе ИП не менее 3 месяцев. Соблюдаемость режима АРТ оценивали при опросах, по данным скрытого подсчета таблеток и крышек с ЭМС.(16) Многофакторный анализ, учитывающий наличие лекарственной устойчивости, продолжительность лечения и число лимфоцитов CD4, показал, что с сокращением соблюдаемости режима лечения на каждые 10% вирусная нагрузка возрастает вдвое. Одной только соблюдаемостью режима АРТ объяснялось 40-60% изменений в вирусной нагрузке. Исследователи предположили, что небольшие нарушения режима лечения способны серьезно повлиять на его вирусологический эффект, который, вероятно, в первую очередь зависит именно от соблюдения режима лечения.

Эти данные, свидетельствующие, что для полного и стойкого подавления ВИЧ необходимо очень строго соблюдать врачебные назначения, были подтверждены другими исследованиями — в других странах и других группах пациентов.(15,20,28-30) Они показали, что соблюдаемость режима АРТ, требуемая для действенного противостояния вирусу, колеблется в диапазоне 80-100%. Такой разброс объясняется тем, что обычно методика исследований не позволяет различать высокие уровни соблюдаемости. Кроме того, в большинстве случаев изучали соблюдение режима лечения схемами с одним ИП. Соблюдение режима лечения более мощными схемами, особенно схемами с ННИОТ или усиленными ритонавиром ИП, столь тщательно не изучали, а ведь они, возможно, дают лучший вирусологический эффект даже при меньшей соблюдаемости режима АРТ.(33-35) Кроме того, ценность полученных результатов умалается небольшой длительностью исследований (от 1 месяца до 1 года). Следовательно, влияние соблюдения режима АРТ на стойкость вирусологического эффекта пока точно не установлено.

Клинические последствия

Главная цель АРТ — борьба с заболеваемостью и смертностью при ВИЧ-инфекции. Многие исследования показали, что между соблюдением режима АРТ и клиническими исходами ВИЧ-инфекции и лабораторными показателями ее тяжести (особенно числом лимфоцитов CD4) существует тесная связь. Установлено, что нарушения режима АРТ приводят к снижению ее иммунологической эффективности и росту заболеваемости, смертности и частоты госпитализаций ВИЧ-инфицированных пациентов.

Связь между числом лимфоцитов CD4 и соблюдением режима АРТ продемонстрирована исследованиями в самых разных условиях.(8,15,29) Проспективное когортное исследование среди 1095 пациентов, включенных в два рандомизированных многоцентровых клинических испытания первых и резервных

схем АРТ, показало, что за 12 месяцев прирост числа лимфоцитов CD4 от исходного при соблюдении 100%, 80-99% и 0-79% составил 179, 159 и 53 мкл⁻¹ соответственно ($p < 0,001$). (15) В упомянутом выше когортном исследовании среди пациентов госпиталя ветеранов и университетской больницы (8) у тех, кто принимал не менее 95% назначенных доз, средний прирост числа лимфоцитов CD4 составил 83 мкл⁻¹, а у принимавших менее 95% назначенных доз — 6 мкл⁻¹. (8) В проспективном исследовании через 2 и 6 месяцев лечения 173 ВИЧ-инфицированных пациентов распределяли по группам на основании данных опросов о соблюдении режима АРТ. (29) У пациентов, принимавших 95-99% назначенных доз, число лимфоцитов CD4 увеличилось на 59 мкл⁻¹ от исходного, а у принимавших менее 80% назначенных доз — сократилось на 8 мкл⁻¹.

По данным нескольких исследований, соблюдение режима АРТ является важнейшим прогностическим фактором развития СПИДа и смерти и по значимости уступает только числу лимфоцитов CD4. (4-6) Одно из таких исследований проводилось среди 76 ВИЧ-инфицированных пациентов. В нем соблюдение оценивали по данным скрытого подсчета таблеток каждые 3–6 недель. За 13 месяцев наблюдения СПИД не развился ни у одного из пациентов, принимавших более 90% назначенных доз. В то же время, СПИДом заболели 8% пациентов, соблюдавших режим на 51–90%, и 41% принимавших не более 50% назначенных доз. Двухфакторный анализ показал, что с увеличением соблюдения режима АРТ на каждые 10% риск СПИДа сокращался на 28% (относительный риск [ОР] = 0,72; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,59-0,87). (6)

Наличие связи между соблюдением режима АРТ и смертностью при ВИЧ-инфекции было еще раз подтверждено в проведенном в Британской Колумбии популяционном исследовании среди 1282 нелеченных ВИЧ-инфицированных пациентов, начавших трехкомпонентную АРТ с августа 1996 года по декабрь 1999 года. (5) Соблюдение режима лечения определяли делением числа месяцев, на которые пациенту хватало выданных ему на руки препаратов, на фактическое число месяцев наблюдения. Многофакторный анализ выявил два фактора риска смерти: сокращение числа лимфоцитов CD4 от исходного на каждые 100 мкл⁻¹ сопровождалось ростом риска смерти на 1,31 (95% ДИ 1,16–1,49; $p < 0,001$), а соблюдение режима АРТ менее 75% — ростом риска смерти на 2,90 (95% ДИ 1,93–4,36; $p < 0,001$). После поправки на все прочие факторы оказалось, что у пациентов, принимавших менее 75% назначенных доз, риск смерти был выше в 2,97 раз (95% ДИ 1,33–6,62; $p = 0,008$).

В когортном исследовании с участием 1219 ВИЧ-инфицированных пациентов, начавших АРТ в 1990–1999 годах в больнице Барселоны (Испания), соблюдение режима АРТ оценивали по данным опросов и аптечным формулярам. (4) Соблюдение считали низкой, если пациент принимал менее 90% назначенных доз. Первая схема АРТ в 23,7% случаев включала один препарат, в 30,5% случаев — два и в 45,8% случаев — три препарата. Многофакторный анализ показал, что на смертность существенно влияли только два фактора: вид АРТ (для АРТ одним препаратом: относительный риск (ОР) = 9,76; 95% ДИ 4,56–20,90; для

АРТ двумя препаратами: ОР = 9,12; 95% ДИ 4,23–19,64) и соблюдаемость режима (для низкой соблюдаемости ОР = 3,87; 95% ДИ 1,77–8,46).

Кроме того, низкая соблюдаемость была связана с повышенной частотой (8,36) и продолжительностью госпитализаций.(8)

В то же время, нельзя сказать, что связь между соблюдением режима АРТ и клиническим течением ВИЧ-инфекции полностью объясняется степенью подавления вирусной нагрузки. С одной стороны, для полного и стойкого подавления ВИЧ режим АРТ следует соблюдать почти идеально. С другой стороны, частота СПИДа и смерти среди пациентов, получающих комбинированную АРТ, даже при средней соблюдаемости в 70% невелика.(37,38) Возможных причин для столь явного нарушения связи между соблюдаемостью режима АРТ и клиническим исходом болезни несколько. Их можно разделить на три группы. Во-первых, устойчивость ВИЧ к антиретровирусным средствам, которая зачастую обусловлена нарушением режима АРТ и вирусологической неудачей лечения, редко бывает полной. Большинство антиретровирусных средств, к которым ВИЧ устойчив, все же сохраняют некоторую активность, и продолжение АРТ все же дает некоторый эффект. Во-вторых, штаммы ВИЧ, несущие мутации лекарственной устойчивости, часто медленнее размножаются и менее патогенны, чем дикие. Отбор в популяции ВИЧ на фоне высокой, но не идеальной соблюдаемости режима АРТ приводит к тому, что дикий штамм ВИЧ подавляется менее жизнеспособными, но устойчивыми к принимаемым антиретровирусным средствам штаммами. Наконец, в условиях сниженной репродукции и патогенности ВИЧ шаткое равновесие между вирусом и организмом может нарушаться, причем так, что иммунная система приобретает способность эффективнее бороться с вирусом.(39)

Факт сохранения клинической пользы лечения при его вирусологической неудаче подтвержден многими недавними исследованиями. В одном из них участвовал 291 пациент с вирусологической неудачей схемы АРТ на основе ИП.(40) У пациентов, продолживших прием прежней схемы лечения, число лимфоцитов CD4 возвращалось к исходному (до начала АРТ) уровню в среднем лишь через 3 года. Клиническая польза «неудачной» схемы в первую очередь была обусловлена тем, что вирусную нагрузку ей все же удавалось подавлять — она росла, но оставалась ниже исходной.

Коротко подведем итог. Итак, соблюдение режима АРТ тесно связано с заболеваемостью и смертностью при ВИЧ-инфекции. Чем лучше пациенты соблюдают режим АРТ, тем лучшие клинические результаты дает лечение. Однако даже при недостаточной соблюдаемости режима АРТ ее клиническая польза велика. Но несмотря на то, что АРТ остается полезной даже при нарушениях ее режима, стремиться всегда необходимо к максимально строгому его соблюдению. Прием 90-95% назначенных доз позволяет существенно сократить риск вирусологической неудачи лечения и лекарственной устойчивости, что, в свою очередь, повышает вероятность стойкого клинического успеха лечения.(41)

Соблюдение режима АРТ и лекарственная устойчивость

Нарушение режима АРТ, безусловно, способствует появлению устойчивых к антиретровирусным средствам штаммов ВИЧ. Раньше, опираясь на опыт лечения туберкулеза, полагали, что риск лекарственной устойчивости наиболее высок у пациентов, которые не соблюдают режим лечения. Недавние исследования показали, что связь между соблюдением режима лечения и развитием устойчивости гораздо сложнее и, вероятно, зависит от класса антиретровирусных средств (рис. 1).(42)

Устойчивость к ингибиторам протеазы, в том числе усиленным

Многочисленные клинические испытания схем АРТ, включающих один ИП, показали, что при высокой соблюдаемости режима лечения лекарственная устойчивость чаще всего обусловлена недостаточным подавлением вируса. В одном исследовании 57 пациентам, у которых вирусная нагрузка, несмотря на длительную АРТ, определялась, был проведен анализ генотипической устойчивости. Затем, через 6 месяцев наблюдения, анализ повторяли. Соблюдение режима лечения оценивали с помощью скрытого подсчета таблеток по месту жительства пациентов. В среднем соблюдаемость составила 63,5%. Судя по полученным результатам, за 12 месяцев популяционного исследования 23% всех мутаций лекарственной устойчивости должны были сформироваться на фоне соблюдаемости в 92–100%, а более 50% мутаций — при соблюдаемости на уровне двух верхних квантилей (79–100%).

В другом популяционном исследовании сопоставляли данные о двух группах пациентов, получавших первую схему АРТ с одним ИП. В одну группу вошли 32 пациента с вирусологической неудачей лечения, в другую — 36 пациентов, у которых вирусная нагрузка стойко не определялась.(42) Исходный уровень соблюдаемости оценивали по данным опросов и крышек с ЭМС. В группе вирусологической неудачи отмечалась выраженная положительная линейная зависимость устойчивости к ИП от соблюдаемости. Так, при определенной вирусной нагрузке на фоне лечения нелфинавиром у пациентов, ВИЧ которых приобрел мутацию D30N, средняя соблюдаемость (по данным крышек с ЭМС) была гораздо выше (90,5%) чем у пациентов, ВИЧ которых не имел этой мутации (61,6%) ($p = 0.010$). Кроме того, при определенной вирусной нагрузке средняя соблюдаемость (по данным крышек с ЭМС) у больных с минимальной фенотипической устойчивостью ВИЧ составляла всего 63,3%, то есть была гораздо ниже, чем у больных с умеренной и полной фенотипической устойчивостью ВИЧ (85,1% и 90,8% соответственно) ($p = 0,016$). Ученые пришли к выводу, что высокая соблюдаемость режима лечения на фоне определенной вирусной нагрузки, создавая условия для жесткого отбора вирусов, способствует формированию мутаций устойчивости к ИП.

В еще одном исследовании соблюдение режима лечения отслеживали с помощью крышек с ЭМС на протяжении в среднем 6 месяцев у 62 ВИЧ-инфицированных пациентов.(43) Исходная или наблюдаемая на фоне лечения вирусная нагрузка более 1000 мл^{-1} служила показанием к исследованию фенотипической

устойчивости. С поправкой на исходную лекарственную устойчивость была выявлена четкая положительная связь между соблюдаемостью режима АРТ и развитием лекарственной устойчивости в период наблюдения ($r = 0,35$; $p = 0,04$). Примечательно, что у пациентов, которые хуже всего соблюдали режим лечения на всем протяжении исследования (соблюдаемость менее 30%), вероятность нарастания фенотипической лекарственной устойчивости была значительно ниже (7% и 33%; $p = 0,01$). Авторы предположили, что крайне низкая соблюдаемость создает недостаточно жесткие условия для отбора, чтобы ВИЧ сформировал мутации устойчивости.

В популяционном исследовании среди 87 пациентов, у которых первая же схема АРТ (с индинавиром) потерпела вирусологическую неудачу, соблюдаемость оценивали при опросах, а анализ генотипической устойчивости проводили при первом подъеме вирусной нагрузки.(44) У пациентов, принимавших более 90% назначенных доз, в 51% случаев были обнаружены первичные мутации устойчивости к НИОТ и в 27% случаев — первичные мутации устойчивости к ИП. При соблюдаемости режима АРТ менее 90% никаких мутаций лекарственной устойчивости не наблюдалось.

Математическая модель показала, что на популяционном уровне при использовании схем с одним ИП давление отбора на ВИЧ максимально при соблюдаемости режима АРТ в 87%.(45) Такая соблюдаемость достаточно высока, чтобы не допустить вирусологической неудачи лечения, но при этом создает условия для формирования и отбора устойчивых мутантных штаммов ВИЧ. Таким образом, при использовании схем с одним ИП даже строжайшее соблюдение режима лечения не способно обеспечить такого подавления вируса, при котором развитие лекарственной устойчивости было бы невозможно.

Под «усилением» понимают дополнение ИП другим препаратом (обычно ритонавиром), в результате чего фармакокинетика ИП меняется и его сывороточная концентрация возрастает. Распространенные усиленные комбинации: лопинавир/ритонавир и индинавир/ритонавир. Так как схемы с такими комбинациями мощнее, иной становится и связь между соблюдением режима АРТ и развитием лекарственной устойчивости. В условиях более сильного подавления вируса вероятность появления устойчивых штаммов падает. Даже если ВИЧ резко повысит скорость репродукции, для устойчивости к ИП ему потребуется приобрести много мутаций, каждая из которых ослабит его ферментативные способности, а также возможность к размножению в отсутствие препарата, к которому он устойчив. Таким образом, для развития выраженной лекарственной устойчивости необходимо, чтобы вирус продолжал размножаться, а препараты продолжали создавать условия для отбора устойчивых штаммов. Важно и то, что период полужизни усиленного ИП больше. Из-за этого при пропуске доз сывороточная концентрация усиленного ИП падает ниже терапевтической на более короткий срок.(46) Если все это учесть, то станет ясно, почему устойчивость к ИП вскоре после неудачи схемы с усилением ритонавира наблюдается редко.(46,47) Судя по теоретическим предположениям и некоторым эмпирическим данным, даже

устойчивость к ИП не так страшна — обладающие ей штаммы ВИЧ гораздо слабее, а потому и менее вирулентны, чем штаммы, несущие мутации устойчивости к ННИОТ.(48,49)

Устойчивость к НИОТ и ННИОТ

Связь между соблюдением режима лечения НИОТ и развитием устойчивости к НИОТ в целом представляется такой же, как в случае ИП.(16,50) Строгое соблюдение режима лечения в условиях определимой вирусной нагрузки служит главным фактором, способствующим появлению мутаций устойчивости к НИОТ.

При использовании ННИОТ взаимоотношения между соблюдением режима АРТ и устойчивостью складываются иные. Мутации устойчивости к ННИОТ возникают при перерыве в лечении (51) и, в отличие от мутаций устойчивости к ИП, формируются на фоне более низкой соблюдаемости режима лечения.(52) В одно проспективное исследование был включен 71 пациент. Все участники недавно начали АРТ на основе ННИОТ и к моменту включения в исследование вирусная нагрузка у них уже не определялась. Вирусологическая неудача лечения была зарегистрирована у 28% участников в среднем в течение 29 месяцев наблюдения.(51) Независимым фактором риска вирусологической неудачи лечения послужили повторные «выходные» в приеме препаратов (незапланированные перерывы в лечении на 48 часов). Более того: повторные «выходные» в исходном анамнезе стали единственным фактором риска формирования главной мутации перекрестной устойчивости к ННИОТ ($OR = 22,5$; 95% ДИ 2,8-180,3; $p < 0,0001$). В другом исследовании участвовали 195 пациентов, у которых вирусная нагрузка на фоне АРТ не определялась. При каждой встрече у них выясняли, насколько строго они соблюдают лечение, и брали кровь для анализа на лекарственную устойчивость.(52) В течение 1 года у 28 пациентов (14%) лечение потерпело вирусологическую неудачу и была выявлена клинически значимая лекарственная устойчивость. В большинстве случаев (у 79% пациентов) имелись мутации устойчивости к ННИОТ. Совокупная соблюдаемость режима АРТ в 70-89% (по данным опросов) стала независимым фактором риска роста вирусной нагрузки в сочетании с клинически значимой устойчивостью к ННИОТ. Это более низкий, чем при развитии устойчивости к схемам с одним ИП уровень соблюдаемости (в действительности, она наверняка была еще ниже, поскольку пациенты часто переоценивают свою дисциплинированность — это подтверждается при одновременном использовании опросов и объективных методов оценки).

На наличие особой связи между соблюдением режима АРТ и развитием устойчивости при использовании ННИОТ указывают также данные клинических испытаний: устойчивость к ННИОТ иногда развивается после однократного назначения или короткого курса ННИОТ с целью профилактики передачи ВИЧ в перинатальном периоде.(53) В сущности, ситуация при однократном приеме препарата и максимально возможном несоблюдении режима лечения одинакова, так что связь между соблюдаемостью режима приема ННИОТ и развитием устойчивости к ННИОТ, по-видимому, такова: устойчивость способен

спровоцировать любой прием препарата, который не приводит к полному подавлению вируса.

Почему для антиретровирусных средств разных классов связь между соблюдением режима лечения и развитием устойчивости настолько различна? Точно это не известно, но многочисленные данные исследований *in vivo* и теоретические выкладки позволяют объяснить неблагоприятную связь между устойчивостью к ННИОТ и соблюдением режима АРТ несколькими причинами. Во-первых, для развития устойчивости к ННИОТ вирусу достаточно единственной точечной мутации, тогда как для устойчивости ко всем остальным (кроме ламивудина) антиретровирусным средствам ВИЧ должен накопить множество мутаций. Во-вторых, ННИОТ — очень мощные препараты, поэтому и давление на отбор в популяции ВИЧ оказывают очень сильное. В-третьих, ННИОТ действуют в отдалении от активного участка фермента, против которого направлены, поэтому мутации устойчивости к ННИОТ мало влияют на ферментативную активность ВИЧ и, следовательно, способность к размножению. В-четвертых, у ННИОТ очень большой период полужизни, поэтому они долго сохраняются в крови даже после пропуска нескольких доз, что дает ВИЧ возможность размножаться в присутствии препарата. В-пятых, устойчивость к одному ННИОТ почти всегда перекрестно распространяется на все остальные ННИОТ. Наконец, устойчивость к ННИОТ обычно сохраняется и после их отмены.(54) Таким образом, в силу ряда причин вирусу легче противостоять ННИОТ. Клинические последствия устойчивости к ННИОТ весьма существенны, поскольку для выраженной фенотипической устойчивости к ННИОТ вирусу достаточно единственной мутации. Итак, при ведении пациентов, которые могут плохо соблюдать режим лечения, ННИОТ следует считать относительно ненадежными средствами.(33)

Соблюдаемость и лекарственная устойчивость: выводы

Связь между соблюдением режима АРТ и лекарственной устойчивостью гораздо сложнее, чем принято считать («чем хуже соблюдается режим лечения, тем выше риск лекарственной устойчивости»). Для схем на основе неусиленных ИП эту связь описывает колоколообразная кривая, вершина которой (максимальный риск устойчивости) соответствует достаточно высокой соблюдаемости (80%). При такой соблюдаемости препарат сохраняет вирусологическую эффективность, но одновременно способствует формированию мутаций устойчивости. Что касается ННИОТ, то при любой соблюдаемости, позволяющей вирусной нагрузке оставаться на определенном уровне, мутации устойчивости формируются легко, а вот при строжайшем соблюдении режима лечения это маловероятно. Наконец, на фоне приема усиленных ритонавиром ИП лекарственная устойчивость на ранних этапах вирусологической неудачи лечения — редкость при любой соблюдаемости режима лечения. Дело в том, что при высокой соблюдаемости развитию лекарственной устойчивости препятствует мощь антиретровирусного действия, а при низкой — ослабление вируса, несущего мутации устойчивости.

Таким образом, если принимать в расчет только риск лекарственной устойчивости, то для общественного здравоохранения широкое применение ННИОТ менее

выгодно, чем усиленных ИП. Однако трудно не принять во внимание тот факт, что ННИОТ гораздо дешевле ИП, менее требовательны к хранению и более просты в применении. На наш взгляд, при выборе схем АРТ как для конкретного пациента, так и для группы населения, необходимо учитывать множество факторов, в том числе возможности бюджета, клиническую эффективность, переносимость и, конечно, риск лекарственной устойчивости.

Последствия для общественного здравоохранения

В недостаточном соблюдении режима АРТ многие видели угрозу для общественного здравоохранения, поскольку именно с недисциплинированностью пациентов связывали быстрое появление и распространение устойчивых к АРТ штаммов ВИЧ. Однако на деле самые недисциплинированные группы пациентов оказались вовсе не основными группами риска лекарственной устойчивости.(55) При лечении наиболее часто назначаемыми схемами с НИОТ и одним ИП лекарственная устойчивость чаще всего развивалась у пациентов, которые соблюдали режим АРТ хорошо, но не идеально. Хотя выше упоминалось, что в случае ННИОТ связь между устойчивостью и соблюдением может быть иной, беспокойство в отношении АРТ в группах, наиболее предрасположенных к низкой соблюдением (бездомные, лица с психическими и наркологическими расстройствами), оказалось неоправданным — исследования показывают, что в развитых странах как раз в этих группах частота устойчивости к антиретровирусным средствам относительно мала по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами в целом.(56,57)

Бороться с лекарственной устойчивостью ВИЧ крайне важно. Это подтверждают недавние исследования, показавшие, что передача устойчивых штаммов ВИЧ распространена.(48,49,58) В 10 крупных городах Северной Америки ретроспективно изучали данные о 377 пациентах, которые заболели ВИЧ-инфекцией недавно и пока не получали лечения. Оказалось, что общая распространенность выраженной фенотипической устойчивости ВИЧ к одному или более антиретровирусным средствам за последнее время существенно возросла: с 3,4% в 1995-1998 годах до 12,4% в 1999-2000 годах ($p = 0.002$). (49) Быстрое распространение устойчивости отмечается к антиретровирусным средствам всех классов: к НИОТ (с 2,3% до 6,2%; $p = 0,07$), ННИОТ (с 1,7% до 7,1%; $p = 0,03$) и ИП (с 0,4% до 8,0%; $p = 0,001$). Распространенность устойчивости к препаратам двух и более классов сегодня тоже выше, чем раньше: она выросла с 1,1% до 6,2% ($p = 0,01$). Более того, доля пациентов, у которых ВИЧ несет одну и более основных мутаций устойчивости возросла с 8% до 22%. В целом, среди недавно заразившихся ВИЧ жителей Северной Америки у каждого восьмого ВИЧ обладает фенотипической устойчивостью хотя бы к одному антиретровирусному средству, а у каждого пятого — генотипической.

Высокая частота лекарственной устойчивости ВИЧ отмечена среди недавно заразившихся пациентов государственной больницы Сан-Франциско.(48) По данным последовательного анализа данных о 225 нелеченных пациентах, у которых свежая ВИЧ-инфекция была выявлена в период с 1996 по 2001 год,

распространенность генотипической устойчивости хотя бы к одному антиретровирусному средству составляла 25-27,4%. На протяжении исследования распространенность устойчивости ВИЧ к ННИОТ выросла значительно ($p = 0,01$), а к НИОТ и ИП — нет. Кроме того, был отмечен рост распространенности штаммов, устойчивых к двум и более антиретровирусным средствам ($p = 0,004$).

Крупное исследование в Европе и Израиле подтвердило, что устойчивые штаммы ВИЧ быстро распространяются не только в Северной Америке. В исследовании SATCH были изучены данные о более 1600 недавно заразившихся ВИЧ пациентах. Генотипическая устойчивость ВИЧ хотя бы к одному антиретровирусному средству была выявлена в 9,6% случаев.(58) У пациентов, заразившихся за последний год, она встречалась чаще (10,9% по сравнению с 7,5%; $p = 0,06$), что говорит о нарастании проблемы.

Нарушения режима АРТ опасны для общественного здравоохранения тем, что они чреваты повышением вирусной нагрузки, которое, в свою очередь, способствует передаче ВИЧ и росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Между вирусной нагрузкой в крови и сперме или влагалищном отделяемом существует выраженная, хотя и не прямая, зависимость.(59) Известно, что с сокращением вирусной нагрузки на фоне АРТ снижается частота передачи ВИЧ от матери ребенку;(60) судя по всему, сокращается и частота передачи ВИЧ половым путем,(10) причем даже с учетом того, что при улучшении общего состояния на фоне АРТ половая активность пациентов возрастает.

Факторы риска нарушений режима АРТ

Определен ряд факторов, влияющих на соблюдение пациентами режима АРТ. Знание этих факторов помогает клиницистам внимательнее относиться к соблюдению режима лечения наиболее склонными к нарушениям дисциплины пациентами и разрабатывать мероприятия по повышению соблюдения режима АРТ.

Опубликовано несколько прекрасных обзоров, посвященных факторам риска нарушений режима АРТ.(27,30,61-63) По данным, опубликованным в работах Reiter и Iskovics с соавторами, обычно эти факторы разделяют на пять взаимосвязанных групп.(27,64)

1. Пациент

Факторы риска со стороны пациента — это социально-демографические (возраст, пол, раса и национальность, уровень доходов, образование, грамотность, жилищные условия, наличие и объем медицинской страховки, наличие факторов риска ВИЧ-инфекции) и психосоциальные (психические и наркологические расстройства, социальная обстановка и поддержка, осведомленность и взгляды на ВИЧ-инфекцию и ее лечение) факторы.

Исследования, посвященные влиянию социально-демографических факторов на соблюдение режима лечения, дают противоречивые результаты. Тем не менее, если некая связь и обнаруживается, то практически во всех исследованиях. Так, в развитых странах на дисциплинированность больных пагубно влияют: молодость, принадлежность к цветной расе, низкий уровень доходов и грамотности, жилищная неустроенность. Пол, уровень образования, наличие медицинской страховки и факторов риска ВИЧ-инфекции в целом на соблюдение режима лечения не влияют.(7,8,15,24,28,29,62,65-71)

Данные о связи между психосоциальными факторами и соблюдением режима лечения более последовательны. Основными предпосылками низкой соблюдаемости служат: депрессия и другие психические расстройства, употребление алкоголя и наркотиков, тяжелые потрясения, отсутствие социальной поддержки и неспособность четко описать режим приема лекарственных средств или понять связь между соблюдением режима лечения и лекарственной устойчивостью.(8,11,24,28,29,69,71-76)

2. Режим лечения

Факторы риска, связанные с режимом лечения: число таблеток, сложность режима лечения (частота приема лекарственных средств и связь с приемом пищи), лекарственная форма антиретровирусных средств и острые и отдаленные побочные эффекты.

Точно установлено, что сложность режима лечения и его побочные эффекты влияют на соблюдение больными врачебных назначений. По крайней мере одним исследованием показано: соблюдение режима АРТ зависит от числа таблеток, которое больной должен принять за раз.(77) Как влияние схем АРТ для приема один раз в сутки на соблюдаемость режима лечения, так и их эффективность еще предстоит тщательно изучить. По данным некоторых исследований, важной предпосылкой соблюдения режима лечения является так называемая приспособленность режима лечения к режиму дня пациента.(28,78) Лекарственная форма антиретровирусных средств в целом на дисциплинированность пациентов не влияет.(7,8,18,30,69,72,73,79-81)

3. Заболевание

Особенности заболевания: длительность, наличие оппортунистических инфекций, симптомы.

Несколькими исследованиями показано, что между клинической картиной ВИЧ-инфекции и низкой соблюдаемостью режима лечения имеется связь.(28,66,69) По данным других исследований, режим лечения чаще нарушают пациенты с более низким числом лимфоцитов CD4, хотя эти сведения не всегда находят подтверждение.(8,24,28,65,75) Двумя исследованиями установлено, что больные с

анамнезом оппортунистических инфекций лучше соблюдают врачебные назначения.(82,83) По мнению исследователей, больные, перенесшие оппортунистические инфекции, больше стремятся сохранить здоровье и потому сильнее заинтересованы в соблюдении режима лечения.

4. Взаимоотношения между пациентом и медработниками

На соблюдаемость режима лечения способны влиять взаимоотношения между пациентом и медработниками, в частности: общая удовлетворенность пациента врачом и персоналом клиники, доверие пациента к врачу и медицинскому персоналу, мнение пациента о профессионализме врача, стремление врача привлекать пациента к решению вопросов лечения, эмоциональная сторона взаимоотношений (сочувствие, открытость, сотрудничество и так далее), принадлежность пациента и врача к одной расе или национальности, целесообразность направлений к другим специалистам.

В клинических условиях влияние взаимоотношений между пациентом и медработниками на соблюдении режима лечения изучено мало. По крайней мере двумя исследованиями среди женщин-заключенных показано, что доверие к врачу способствует лучшему соблюдению режима АРТ.(67,84) Качественное исследование с участием целевых групп ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин установило, что лучше режим лечения соблюдают пациенты, у которых сложились прочные, длительные и доверительные отношения с врачом.(85)

5. Условия предоставления помощи

На соблюдаемость режима лечения могут влиять условия, в которых пациент получает помощь: доступность первичной медицинской помощи в любое время, наличие специальных программ по повышению соблюдаемости режима лечения, предоставление нуждающимся транспорта и помощи в уходе за детьми, приятная обстановка в клинике, назначение встреч в клинике с учетом удобства для пациента, соблюдение врачебной тайны, удовлетворенность пациента медицинской помощью в прошлом.

Безусловно, указанные факторы действительно способны влиять на отношение пациентов к лечению, но клинических исследований, посвященных этим вопросам, проведено мало. Установлено, что хуже врачебные назначения соблюдают пациенты, которые в прошлом были не довольны медицинской помощью.(78)

Итак, соблюдение больными режима лечения зависит от многих факторов. Некоторые из них (возраст, уровень доходов, грамотность, социальное окружение) неизменны, но позволяют выявлять группы риска низкой соблюдаемости — пациентов, которым труднее следовать врачебным назначениям. Выявлять таких пациентов надо, чтобы активнее проводить среди них мероприятия по повышению соблюдаемости режима лечения. Ряд факторов риска низкой соблюдаемости

режима АРТ являются изменяемыми. Речь идет о депрессии, наркологических расстройствах, бродяжничестве, сложности режима лечения, побочных эффектах, взаимоотношениях между пациентом и медицинскими работниками.

Целенаправленно воздействовать на эти факторы следует, по возможности, до начала АРТ, а затем, уже в ходе лечения, постоянно контролировать их и при необходимости проводить упреждающие мероприятия.

Оценка соблюдения режима АРТ

В работе с пациентами, получающими АРТ, необходим точный и относительно простой метод оценки соблюдения режима АРТ, ведь от нее зависит успех лечения. Известно, что медицинские работники часто переоценивают дисциплинированность своих больных.(8,12,29) Далее мы коротко рассмотрим методы, применяемые в клинических исследованиях, а затем методы, широко используемые в клинической практике. В заключение мы представим пример опроса для оценки соблюдения режима АРТ и расскажем о новом метод опроса — компьютерном.

Оценка соблюдения режима в научных исследованиях

В клинических испытаниях используется множество методов оценки соблюдения — по отдельности или в сочетаниях. Это означает, что одного, самого точного и надежного метода, не существует. Тем не менее, не раз было показано, что объективные методы, часто используемые в научных целях, но слишком сложные для широкого практического применения, чувствительнее опросов к нарушениям режима лечения.(7,8,16,19,20,66,86) Ниже кратко описаны основные методы оценки соблюдения режима лечения, используемые в научных исследованиях.

1. Крышки с ЭМС

Крышки с ЭМС — это специальные крышки со встроенным электронным микросчетчиком, который регистрирует каждое открытие пузырька с препаратом и его длительность. Соблюдение по данным ЭМС рассчитывают путем деления числа достаточных по продолжительности открытий пузырька на число доз, которые пациент должен был принять за определенный период.

Судя по всему, на сегодня крышки с ЭМС — самый чувствительный метод выявления нарушений режима лечения.(7,8,16,19,20,66,86) Однако в силу ряда особенностей, влияющих на точность и удобство, данный метод используется только в научных целях. К примеру, он исключает использование весьма удобных таблетниц, ведь каждый препарат пациенту приходится брать из отдельного пузырька, закрывающегося крышкой с ЭМС. Таким образом, с помощью крышек с ЭМС обычно оценивают регулярность приема только одного лекарственного средства из многокомпонентной схемы АРТ. Кроме того, число таблеток, взятых из пузырька, крышки с ЭМС не регистрируют. Скажем, если пациент, открыв пузырек, взял таблетки на два приема, крышка зарегистрирует только одно

открытие и, следовательно, пропуск дозы. В последних исследованиях при оценке соблюдения с помощью крышек с ЭМС сделаны попытки учесть вероятность взятия пациентами дополнительных доз для последующего приема.(16)

2. Подсчет числа таблеток

Число таблеток можно подсчитывать как в клинике, так и при неожиданном визите на дом к пациенту. В этом случае соблюдение обычно оценивают, подсчитывая, на сколько доз у пациента осталось таблеток, при этом «лишние» дозы отражают число пропущенных доз.(7,16,19,86) Подсчитывать таблетки легче, если пациент пользуется таблетницей — таблетки, оставшиеся в ячейках прошедших дней, указывают, сколько доз было пропущено.

Метод неточен, если пациент вынимает таблетки из пузырька или таблетницы, но не принимает их (выбрасывает, перекладывает и так далее). В результате данные о соблюдении получаются завышенными. Чтобы устранить этот недостаток, стали использовать скрытый подсчет таблеток, однако этот метод заставляет вторгаться в жизнь пациента и слишком обременителен для применения в обычной клинической практике.

3. Биологические маркеры

Под биологическими маркерами соблюдения прежде всего подразумевают сывороточную концентрацию препаратов. По данным немногочисленных исследований, сывороточная концентрация ИП тесно связана с соблюдением режима лечения, степень которого оценивалась при опросах,(23) скрытом подсчете таблеток(87) и с помощью крышек с ЭМС.(88) По крайней мере в одном исследовании изучалась связь между биологическими маркерами соблюдения и вирусологическим результатом лечения.(89) Так, исследование среди 83 пациентов показало, что недостаточная сывороточная концентрация препарата, зарегистрированная единственный раз, служит надежным признаком низкой соблюдения (менее 60%), тогда как терапевтическая сывороточная концентрация лекарственных средств отнюдь не всегда свидетельствует о высокой соблюдении.(87) Однако другое исследование свидетельствует, что данные о сывороточной концентрации ИП не влияют на точность оценки соблюдения по данным опросов и аптечных формуляров.(90) Недостаток данного метода в том, что сывороточная концентрация отражает прием лишь последних доз. Кроме того, низкая сывороточная концентрация антиретровирусных средств бывает обусловлена не только пропуском дозы, но и другими причинами — нарушенным всасыванием, лекарственными взаимодействиями, особенностями метаболизма.

В настоящее время изучаются другие косвенные показатели соблюдения. В одном исследовании была выявлена связь между уровнем лактата и вирусологическим успехом АРТ у детей. Предполагают, что повышение уровня лактата указывает на высокую соблюдение.(91) Давно известно, что на фоне приема зидовудина возрастает средний эритроцитарный объем. Впрочем, оба эти

показателя слишком приблизительны, чтобы оценивать по ним соблюдаемость в клинической практике. В качестве показателя приема антиретровирусных средств и косвенного маркера длительной соблюдаемости изучается концентрация антиретровирусных средств в волосах.(92,93)

4. Аптечные формуляры

Аптечные формуляры тоже могут давать представление о соблюдаемости, поскольку показывают, какие антиретровирусные средства были выданы пациенту. Данные аптечных формуляров предоставляют аптека или страховая компания. Понятно, что если пациент вовремя не пришел за препаратом, то он либо не принимал препарат, либо пропускал прием доз, так что в итоге полученного им препарата хватило на более длительный срок.(94,95) Оценка соблюдаемости по аптечным формулярам меньше большинства других методов вторгается в личную жизнь пациентов. Аптечные формуляры для оценки соблюдаемости режима лечения использовались многими исследованиями, посвященными как лечению ВИЧ-инфекции, так и других заболеваний.(95-97) В частности, в одном исследовании соблюдаемость режима АРТ изучали по аптечным формулярам 681 пациентки. Все они были включены в программу «Медикэйд», так что сведения о выдаче им лекарственных средств были получены на основании заявок в эту программу. В результате было установлено, что только 28% пациенток принимали более 80% назначенных доз. В другом исследовании, показавшем, что при высокой соблюдаемости режима АРТ вероятность вирусологического успеха лечения и благоприятной динамики иммунологических показателей значительно выше, показателем высокой соблюдаемости служили именно регулярно заполняемые на протяжении более 4 месяцев аптечные формуляры.(97) Многие другие исследования указывали на связь между заполнением аптечных формуляров и сокращением вирусной нагрузки, развитием лекарственной устойчивости, риском СПИДа и смерти.(5,9,98)

Оценка соблюдаемости в клинической практике

Тогда как объективные методы оценки соблюдаемости режима АРТ применяются преимущественно в научных исследованиях, в клинической практике используется относительно простой и достаточно информативный метод — опрос. По сравнению с объективными методами (крышки с ЭМС, скрытый подсчет таблеток), опрос менее чувствителен к нарушениям режима лечения (то есть дает завышенную оценку соблюдаемости). Так, в 6-месячном обсервационном исследовании среди 67 пациентов, давно получающих АРТ, средняя недельная соблюдаемость по данным опросов составила 78%, а по данным крышек с ЭМС — только 53%.(20) В другом исследовании на протяжении 48 недель наблюдали 108 пациентов, которым АРТ назначили недавно. Средняя соблюдаемость по данным опросов составила 93%, по данным подсчета таблеток — 83%, по данным крышек с ЭМС — 63%.(86) О том, что оценка соблюдаемости при оценке по данным опросов выше, чем при оценке по данным подсчета таблеток или крышек с ЭМС, свидетельствует еще несколько исследований.(99) Однако и эти, и другие исследования показывают, что соблюдаемость, оцениваемая при опросах пациентов, тесно связана с результатом

лечения: высокая соблюдаемость коррелирует с подавлением вирусной нагрузки, низкая — с вирусологической неудачей лечения.(20,28,29) Таким образом, оценка соблюдаемости при опросах пациентов, хотя и уступает в чувствительности применяемым в научных исследованиях объективным методам, клинической ценностью обладает. Главная задача медицинских работников — провести опрос так, чтобы максимально повысить вероятность выявления нарушений режима лечения.

Широко применяемый сегодня метод оценки соблюдаемости при опросе пациентов разработан многопрофильной бригадой группы медицинских центров, оценивающей лечение ВИЧ-инфекции у взрослых.(74) Его ценность неоднократно подтверждена. Кроме того, методику не раз модифицировали, чтобы повысить чувствительность и точность. Так, недавние исследования показали, что до опроса необходимо удостовериться в том, что пациент знает назначенный ему режим приема антиретровирусных средств.(37,100-103) В противном случае можно получить высокий показатель соблюдаемости, хотя препараты пациент принимает неправильно. Исследования, посвященные лечению ВИЧ-инфекции и прочих заболеваний, свидетельствуют, что пациентам проще разобраться в режиме приема лекарственных средств, когда им предлагают наглядные пособия (обычно — график приема таблеток).(37,102,104) Более того, была обнаружена связь между неспособностью пациента узнать наглядную схему своего лечения и низкой соблюдаемостью режима АРТ (101) и плохими результатами лечения различных заболеваний.(102-104) Таким образом, выяснение и коррекция осведомленности пациента в отношении режима АРТ с помощью наглядных пособий сегодня считается важнейшим компонентом оценки соблюдаемости режима АРТ при опросах.

Установлено, что дисциплинированность пациентов непостоянна и со временем падает. Следовательно, оценив соблюдаемость режима АРТ один раз, мы получаем лишь обрывочное представление о соблюдении пациентом режима лечения. Поэтому оценивать соблюдаемость важно регулярно, а при выявлении нарушений — при каждой встрече с пациентом. Современные методы опросов обычно охватывают соблюдаемость как в ближайшее время (например, в последние 3 дня или последнюю неделю), так и в более отдаленное (например за прошлый месяц).(22) Выяснять соблюдаемость в оба промежутка времени важно: во-первых, результаты сопоставлены с таковыми с использованием крышек с ЭМС, а во-вторых, это позволяет повысить чувствительность опросов. Пример методики опроса для оценки соблюдаемости приведен в конце данного раздела.

Недавно было показано, что простой метод оценки соблюдаемости с помощью наглядных пособий не уступает в точности широко применяемым опросам. Используя наглядную шкалу, пациента просят показать точку, которая, по его мнению, лучше всего отражает прием им каждого препарата на протяжении последних 3 или 4 недель. Так, 0% означает, что пациент вовсе не принимал препарат, 50% — принимал половину назначенных доз, 100% — принял все дозы до единой (рис. 2).(105) Результаты оценки по наглядной шкале в значительной

степени совпадают с результатами оценки по данным крышек с ЭМС (105) и обладают одинаковой чувствительностью с опросом о последних 3 днях при сопоставлении со скрытым подсчетом таблеток (по данным американских и международных исследований).(106) Главное преимущество наглядной шкалы перед подробным опросом о приеме препаратов в последние 3 дня заключается в простоте использования.

Чтобы точно оценить соблюдение при опросе, медицинскому работнику важно уметь сотрудничать с пациентами и ни коим образом не высказывать своих суждений. Ключ успеха кроется не в методике опроса, а в умении и способности медицинского работника регулярно находить время для вопросов о соблюдении режима, задавать такие вопросы открыто, уметь допытываться. В противном случае мы услышим от большинства пациентов лишь общий и, по их мнению, нужный нам ответ: все прекрасно, все препараты принимаются в срок.

Пример опроса для оценки соблюдения

(по Chesney и соавт.)(74)

1. Вступление

Скажите, что понимаете, как трудно постоянно принимать антиретровирусные средства, и что некоторые нарушения в режиме лечения неизбежны и встречаются часто. Поясните, что задача медицинского работника — выявлять трудности, связанные с соблюдением режима лечения, и помогать пациенту правильно принимать препараты. Ниже приведен один из множества возможных вариантов вступления.

«Принимать таблетки каждый день действительно тяжело. Время от времени у большинства людей возникают трудности с соблюдением режима лечения. Я хочу узнать у вас, с какими трудностями сталкиваетесь вы в процессе медикаментозной терапии. Пожалуйста, не бойтесь рассказывать мне о том, что пропускали или забывали принять таблетки. Я спрашиваю вас об этом потому, что хочу помочь вам лучше соблюдать режим лечения».

2. Убедитесь, что пациент понимает требования режима

Попросите пациента показать на наглядном пособии, например, цветном плакате с изображением антиретровирусных средств, какие препараты он принимает. Когда пациент будет указывать назначенный ему препарат, спрашивайте, в каком количестве и как часто он его принимает. Спрашивайте также, имеются ли какие-то особые требования к приему каждого препарата (связь с приемом пищи, необходимость дополнительного приема жидкости). Услышав неверный ответ, следует поправить пациента и разъяснить режим приема, прежде чем приступить к оценке соблюдения.

3. Оцените соблюдение

Выясните соблюдение в последние 3 дня (по дням). Сначала узнайте, как пациент принимал препараты накануне (вчера), сколько таблеток не принял или

принял позже, чем надо. Затем спросите про два других дня — про каждый в отдельности. После этого спросите, сколько доз было пропущено или принято с опозданием в последние 7 и 30 дней. Если пациент говорит, что не пропустил за этот срок ни одной дозы, спросите, как давно он пропустил хотя бы одну дозу. Вместо вопросов о соблюдении режима в последние дни можно использовать более простую наглядную шкалу.

4. Узнайте причины пропуска доз

Если пациент сообщил о пропуске дозы, спросите, помнит ли он, почему так получилось. Если пациент не находит объяснения, подскажите ему возможные варианты. Чаще всего пациенты пропускают прием доз, потому что просто забывают, отвлекаются на другие дела, не привыкли к новому графику приема, испытывают слишком сильные побочные эффекты, плохо себя чувствуют, пребывают в подавленном настроении, либо хотят отдохнуть от таблеток.

5. Выясните наличие побочных эффектов и прочих трудностей

Узнайте, испытывает ли пациент побочное действие препаратов или другие трудности в связи с их приемом. Можно использовать наводящие вопросы. Например, можно спросить, не вызывают ли препараты тошноту или диарею, не трудно ли глотать таблетки, не беспокоит ли пациента головная боль, слабость, депрессия, нет ли других жалоб на физическое или психологическое состояние.

6. Вместе с пациентом найдите способы лучше соблюдать режим АРТ

Еще раз заверьте пациента, что трудности с соблюдением режима лечения встречаются очень часто. Поясните, что вы беспокоитесь, потому что пропуск больше 5-10% доз назначенных препаратов в месяц (при приеме 2 раза в сутки — более 3-6 доз в месяц) чреват неэффективностью лечения, а пропускать меньше доз вполне допустимо. Внимательно отнеситесь ко всем жалобам пациента на физическое или эмоциональное состояние и примите соответствующие меры. Расскажите, как можно преодолеть конкретные препятствия к соблюдению режима лечения. Например, предложите пользоваться будильником или таблетницей, держать дополнительную упаковку препаратов на работе или в машине, переложить препараты в пузырек без подписи, чтобы тайна не раскрылась. Спросите пациента, что он может придумать, чтобы помочь себе вовремя принимать препараты. Не беспокойтесь, если разрешить все трудности сразу не удастся; то, что вы выявили трудность — уже достижение, а выход из ситуации можно найти и при следующих встречах с пациентом.

Повышение чувствительности опросов для оценки соблюдения

В основном, методы, направленные на повышение точности оценки соблюдения при опросах, обычно сводятся к созданию более спокойной и доверительной обстановки, в которой, как упоминалось выше, пациенту легче сознаться в пропуске доз. В числе прочих предлагаемых методов — проведение опроса

«незаинтересованным лицом», например младшим обслуживающим персоналом клиники.

Недавно были опубликованы два сообщения, в которых рассказывалось о разработке структурированного компьютерного опроса (СКО). (37,100) СКО — это диалоговая программа, в которой пациент с помощью графических элементов может указать режим своего лечения и сообщить о его соблюдении, отвечая на нейтральные вопросы компьютера. По окончании опроса программа составляет отчет, в котором указаны ошибки пациента в понимании назначенного ему графика лечения, а также результат анализа соблюдения. Чтобы работать с программой могли и неграмотные пациенты, имеется звуковое сопровождение — достаточно подключить к компьютеру наушники, и программа «зачитает» все вопросы.

Методы повышения соблюдения режима АРТ

Поскольку соблюдение режима АРТ все чаще признают важнейшим условием успеха лечения, многие недавние исследования изучали методы поддержки и повышения соблюдения. Ниже представлен краткий обзор исследований, посвященных определенным методам повышения соблюдения режима АРТ, которые разделены на пять категорий: просвещение и совместное планирование, индивидуальный подход, прием препаратов под контролем, упрощение схемы лечения и вспомогательные приспособления. Подробнее о методах повышения соблюдения режима АРТ можно узнать в многочисленных свежих публикациях. (27,62,107,108)

Просвещение и совместное планирование

Большинство описанных в литературе методов повышения соблюдения режима АРТ включают отдельный период подготовки к лечению, предназначенный для просвещения и планирования. Эти мероприятия бывают разными по содержанию и частоте, но наиболее эффективными представляются те, что включают предварительную образовательную беседу, в рамках которой вместе с пациентом составляется план приема препаратов, а также текущие беседы, которые проводятся регулярно в процессе лечения.

Образцом данного метода служит мероприятие, которое проводилось в Нидерландах в ходе рандомизированного контролируемого клинического испытания среди 116 пациентов, которым назначали первую или вторую схему АРТ. (109) С каждым участником основной группы проводили разъяснительную беседу перед началом лечения, а затем — во время каждого контрольного посещения (в начале исследования и через 4, 24 и 48 недель) — текущие беседы, посвященные повышению уровня знаний и сознательному соблюдению режима АРТ. В частности, пациентам рассказывали о ВИЧ-инфекции и ее лечении, важности соблюдения режима АРТ для клинического успеха и профилактики лекарственной устойчивости. Кроме того, с каждым пациентом разрабатывали индивидуальный график приема лекарственных средств и составляли план лечения побочных эффектов. Во время каждого контрольного посещения разрабатывались

методы преодоления трудностей, с которыми сталкивались пациенты в процессе лечения. Чаще всего использовались такие методы, как изменение графика приема лекарственных средств, выработка привычек, помогающих вовремя вспоминать об очередном приеме препаратов, а также дополнительные меры борьбы с побочными эффектами. Через 48 недель соблюдаемость не ниже 95% (по данным опроса) наблюдалась у 94% участников основной и 69% участников контрольной группы ($p = 0,008$), а вирусная нагрузка ниже 400 мл^{-1} — у 89% участников основной и 66% участников контрольной группы ($p = 0,026$). Исследованный метод позволил предотвратить часто наблюдаемое снижение соблюдаемости. В обеих группах в начале исследования соблюдаемость была высокой, и использованный метод позволил сохранить ее на этом уровне, тогда как в контрольной группе она неуклонно ухудшалась.

Сходные результаты были получены в Испании, в рандомизированном контрольном исследовании с участием 170 пациентов, получавших постоянную схему АРТ.(110) Использовался следующий метод: перед началом исследования фармацевт проводил индивидуальную беседу, во время которой просвещал и поддерживал пациента, затем он проводил контрольные беседы по телефону, направленные на адаптацию режима лечения к привычной жизни пациента. Через 24 недели при опросе соблюдаемость не менее 90% отмечалась у 76% участников основной и 52,5% участников контрольной группы ($OR = 1,45$; 95% ДИ 1,35-2,62). Кроме того, была выявлена слабая тенденция к лучшей вирусологической эффективности лечения в основной группе ($OR = 1,19$; 95% ДИ 0,93-1,59).

Другие рандомизированные контролируемые исследования в Европе и США подтвердили, что целевые беседы, посвященные планированию лечения и текущему контролю его соблюдения, способствуют как повышению соблюдаемости режима АРТ, так и росту вирусологической эффективности АРТ.(111-114) Необходимость постоянно помогать пациентам соблюдать режим лечения была еще раз продемонстрирована неконтролируемым исследованием, в котором соблюдаемость значительно выросла за 4 недели: в это время проводилось мероприятие, в ходе которого пациентов не только просвещали, но и материально награждали за высокую дисциплину.(115) Однако уже через 4 недели после окончания мероприятия соблюдаемость в основной группе вновь снизилась до исходного уровня.

С другой стороны, есть данные еще одного исследования. Оно проводилось в США среди 196 ВИЧ-инфицированных несовершеннолетних и было посвящено изучению эффективности еженедельных образовательных бесед. После четырех таких бесед, через 24 недели не было найдено никаких различий между основной и контрольной группами ни в соблюдаемости по данным крышек с ЭМС, ни в вирусной нагрузке, ни в числе лимфоцитов CD4.(116) Таким образом, пока не ясно, в чем должно состоять просвещение и кому оно действительно помогает. Кроме того, это и другие исследования показывают, что метод повышения соблюдаемости режима АРТ будет эффективен только в случае, если он содержит такой важнейший элемент, как постоянная поддержка пациента.

Индивидуальный подход

Программы индивидуального подхода к повышению соблюдаемости — это программы интенсивного обучения и совместного планирования, которые проводятся многопрофильной бригадой и предназначены для долговременного использования. На практике такие программы разрабатывают для пациентов, которые либо не смогли соблюдать режим лечения, либо с большой вероятностью не будут его соблюдать. Проводятся такие программы как вне учреждений первичной медицинской помощи, так и на их базе.

Одна такая программа была изучена в проспективном исследовании. Она заключалась в еженедельных обучающих занятиях, посвященных организации приема таблеток с помощью таблетниц, и ежемесячных индивидуальных консультаций по вопросам соблюдения режима лечения. В исследование включали мужчин, которые плохо соблюдали режим АРТ, причем для каждого участника основной группы подбирали участника контрольной группы с аналогичными основными характеристиками (две группы по 21 участнику).(117) За 5 месяцев в основной группе соблюдаемость режима лечения (по данным аптечных формуляров) значительно возросла, а кроме того, в ней было меньше случаев госпитализации.

Департаментом здравоохранения Сан-Франциско была разработана программа индивидуального подхода к повышению соблюдаемости АРТ для бездомных и бродяжничающих лиц.(118) Эта самостоятельная программа называется «Точка воздействия» («Action Point») и проводится с 1999 года. В нее включают пациентов со всего города. В рамках этой программы, помимо прочих мероприятий, еженедельно проводят занятия по организации лечения и выдают препараты.

Прием препаратов под контролем

Среди методов, способных помочь пациентам, которые испытывают сложности с регулярным приемом антиретровирусных средств, — прием препаратов под контролем. Надежды на этот метод в лечении ВИЧ-инфекции связаны с его успехом при лечении туберкулеза.(119-124) Однако между ВИЧ-инфекцией и туберкулезом имеется ряд существенных различий. Тогда как туберкулез излечим и длительность его лечения не так уж велика, ВИЧ-инфекция требует пожизненной терапии. Лечение туберкулеза можно проводить принудительно, поскольку он распространяется воздушным путем, а лечение ВИЧ-инфекции всегда добровольное. Наконец, есть мнение, что успех программ лечения туберкулеза с использованием приема препаратов под контролем — прежде всего, заслуга хорошей организации таких программ (в частности, прекрасного обеспечения лекарственными средствами), а не наблюдения за тем, как пациенты принимают препараты.(125,126)

Как бы то ни было, очевидно, что соблюдение режима АРТ — важная проблема лечения ВИЧ-инфекции, в связи с чем эффективность приема препаратов под контролем изучалась многими исследованиями как в развитых, так и развивающихся странах. В одном исследовании сравнивали результаты лечения у

50 заключенных, которые принимали препараты под контролем, и у 50 амбулаторных пациентов, которые сами следили за своим лечением.(127) В группе получавших препараты под контролем вероятность достижения неопределимой вирусной нагрузки в каждый изучаемый момент времени была значительно выше ($p < 0,01$). Так, через 48 недель вирусная нагрузка ниже 400 мл^{-1} наблюдалась у 100% получавших препараты под контролем и только у 68% лечившихся самостоятельно.

В первом рандомизированном контролируемом испытании приема препаратов под контролем в амбулаторных условиях на протяжении 6 месяцев наблюдали 112 ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков.(128) Участники основной группы все назначенные препараты получали каждый день в отдельной упаковке из рук сотрудников многопрофильной бригады, которые объезжали район на медицинском фургоне. Все, кому была назначена схема для приема 1 раз в сутки, принимали свои препараты в присутствии медработников. Те, кто должен был принимать препараты 2 раза в сутки, одну дозу принимали в присутствии медработника, а вторую получали на руки (прием препаратов под частичным контролем). Участники контрольной группы получали стандартное амбулаторное лечение. Через 6 месяцев в основной группе значительно больше, чем в контрольной, возросли соблюдаемость по данным опроса о приеме препаратов в последние 3 дня (на 32% и 8% соответственно; $p < 0,01$) и число лимфоцитов CD4 (на 151 мкл^{-1} и на 20 мкл^{-1} соответственно; $p < 0,01$), а также сократилась вирусная нагрузка (на $2,01 \log_{10} \text{ мл}^{-1}$ и $0,41 \log_{10} \text{ мл}^{-1}$ соответственно; $p < 0,01$).

Проспективно эффективность приема препаратов под частичным контролем изучали в клинике для больных, получающих заместительную терапию метадонном. На протяжении 12 месяцев 50 ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков принимали утреннюю дозу антиретровирусных средств в присутствии медработников, а вечернюю получали на руки.(129) Результаты сопоставляли с результатами лечения в двух контрольных группах, в одну из которых вошли 90 пациентов этой же клиники (наркологическая контрольная группа), а в другую — 146 пациентов, не принимающих наркотики (ненаркологическая контрольная группа). Через 6 и 12 месяцев вероятность полного вирусологического успеха (сокращения вирусной нагрузки ниже 50 мкл^{-1}) в основной группе была значительно выше, чем в наркологической контрольной группе и несколько выше, чем в ненаркологической контрольной группе. Однако, прирост числа лимфоцитов CD4 через 12 месяцев у большинства участников всех групп был примерно одинаковым.

В Род-Айленде было проведено неконтролируемое исследование, в котором раздачей и контролем приема препаратов занимались специалисты по работе с населением.(130,131) Сначала прием препаратов контролировали 5-7 дней в неделю, затем, руководствуясь мнением наблюдателей, контроль постепенно ослабляли до 1 раза в неделю. Через 6 месяцев вирусная нагрузка, составлявшая в начале исследования $4,6 \log_{10} \text{ мл}^{-1}$, сократилась до $2,6 \log_{10} \text{ мл}^{-1}$.

Прием препаратов под контролем использовали также в исследовании среди беременных с высоким риском нарушений режима АРТ и, следовательно, высоким риском передачи ВИЧ ребенку.(132) После изучения историй болезни была отобрана основная группа, в которую вошли 8 женщин на третьем триместре беременности. Они были госпитализированы для осуществления приема препаратов под контролем. Результаты лечения в основной группе сопоставляли с таковыми в контрольной группе из 32 женщин. В качестве результата был принят успех лечения, который определяли как рождение не инфицированного ВИЧ ребенка, вирусная нагрузка менее 1000 мл⁻¹, роды плановым путем в запланированном учреждении и проведение АРТ во время родов. Несмотря на то, что у женщин в основной группе имелось гораздо больше социальных проблем (отсутствие поддержки со стороны семьи, сокрытие ВИЧ-статуса, злоупотребление наркотиками, психические расстройства, отсутствие дома), частота достижения результата лечения почти совпала с таковой в контрольной группе (63% и 69% соответственно; $p = 0,7$).

В Гаити, в условиях ограниченных ресурсов, антиретровирусные средства распространяли в рамках давно проходящей программы лечения туберкулеза с применением приема препаратов под контролем. Регулярно оценивать лабораторные показатели было невозможно, однако у первых 60 ВИЧ-инфицированных участников этой программы лечение дало великолепные клинические результаты при незначительных побочных эффектах. В этом случае невозможно оценить влияние контроля за приемом препаратов, поскольку в рамках программы пациентов одновременно обеспечивали всеми препаратами и предоставляли им дополнительную помощь.

В целом, все упомянутые исследования показывают, что прием препаратов под контролем в лечении ВИЧ-инфекции возможен и способен улучшить клинический результат. В то же время, этот метод требует дополнительных материальных и трудовых затрат и связан с вторжением в жизнь людей. До сих пор не ясно, в каких группах пациентов прием препаратов под контролем оправдан. Кроме того, прежде чем переносить этот метод из практики лечения туберкулеза на практику лечения ВИЧ-инфекции, необходимо учесть несметное множество различий между этими заболеваниями. Внедряя прием препаратов под контролем в лечение ВИЧ-инфекции, крайне важно помнить, что лечение этого заболевания остается добровольным для всех пациентов до тех пор, пока польза обязательного лечения определенной группы пациентов для общественного здравоохранения не будет однозначно доказана.(125)

Упрощение схемы лечения

Сегодня появились схемы АРТ, которые требуют приема всего 2 таблеток один или два раза в сутки. Следовательно, они предъявляют более мягкие требования к соблюдению режима лечения и не вынуждают больных принимать много таблеток. Публикуются данные исследований, выяснявших, насколько эффективны такие схемы, каким пациентам они подходят и каковы их отдаленные клинические результаты.(133) Соблюдение режима упрощенных схем АРТ, особенно схем для

приема 1 раз в сутки, вызывает одновременно большой интерес и серьезные опасения. С одной стороны, как уже было сказано, сложность режима (частота приема препаратов и связь с приемом пищи) и большое число таблеток служат факторами риска низкой соблюдаемости. Действительно, направленный на выявление предпосылок вирусологического успеха лечения метаанализ данных 23 клинических испытаний с участием 3257 пациентов показал, что число таблеток — самый значимый фактор, от которого зависит эффект антиретровирусных средств через 48 недель лечения ($p = 0,0085$).⁽⁷⁷⁾ С другой стороны, пропуск всего одной дозы препаратов в схеме для приема 1 раз в сутки приводит к тому, что сывороточная концентрация препаратов очень долго остается недостаточной для подавления вируса. Пока о соблюдаемости режима АРТ с приемом препаратов 1 раз в сутки известно только из клинических испытаний, посвященных их вирусологической и иммунологической эффективности. Двумя крупнейшими на сегодня рандомизированными контролируемыми клиническими испытаниями, в которых сравнивали схемы для приема 1 и 2 раза в сутки, установлено, что прием препаратов 1 раз в сутки позволяет быстрее достичь вирусологического успеха и дольше его сохранять (в одном исследовании с участием 571 нелеченного пациента изучали результаты АРТ по схеме диданозин + эмтрицитабин + эфавиренз 1 раз в сутки со схемой для приема 2 раза в сутки на протяжении 60 недель, в другом исследовании 355 пациентов, получавших схему на основе ИП, но не получавших ранее ННИОТ, переводили на АРТ по схеме диданозин + эмтрицитабин + эфавиренз 1 раз в сутки и оценивали результат через 48 недель).⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾ Однако сложно определить, связаны ли лучшие результаты схем для приема 1 раз в сутки с их более высокой мощностью, лучшей соблюдаемостью режима лечения или с обоими этими факторами. Чтобы выяснить это, нужны исследования соблюдаемости и клинической эффективности схем для приема 1 раз в сутки в более репрезентативных группах. Тем временем, назначая АРТ, следует по возможности сокращать частоту приема и число применяемых таблеток. Решать, принесет ли пользу переход на схему для приема 1 раз в сутки, следует коллегиально и с учетом особенностей каждого пациента.

Вспомогательные приспособления

Существует множество приспособлений, помогающих лучше соблюдать режим лечения. Большинство из них просты и недороги, и пациентам, получающим АРТ, использовать их легко. Часто аптеки и фармацевтические компании распространяют такие приспособления бесплатно, так что обычно врачи и медсестры просто раздают их пациентам. Ниже описаны некоторые популярные вспомогательные приспособления.

Таблетницы

Выпускается множество таблетниц (коробочек с ячейками, ящичков и так далее) разных форм и размеров, и подобрать ту, что будет отвечать индивидуальным потребностям пациента, обычно несложно. Таблетница позволяет держать недельный набор таблеток в одном удобном месте, а не в множестве разных пузырьков, и проверять, не была ли пропущена доза. Если пациент приносит таблетницу к врачу, отмечать нарушения режима лечения проще. При назначении

новой схемы лечения медработники обычно проверяют, правильно ли пациент разложил таблетки в первый раз. В некоторых аптеках препараты продаются уже разложенными в таблетницы на неделю. На использовании таблетниц основаны программы помощи в соблюдении режима лечения для ВИЧ-инфицированных и других пациентов.

Напоминающие устройства

Напоминающие устройства особенно важны, поскольку чаще всего пациенты пропускают прием препаратов «по забывчивости».(74) Обычно используют будильники, таймеры или другие электронные приспособления, которые можно запрограммировать на срабатывание несколько раз в день. Календари, бумажные и электронные, позволяют пациентам записывать время приема препаратов и отмечать принятые дозы.

Наглядный график

В наглядном графике картинки с изображением назначенных препаратов вклеены в еженедельный календарь. Картинки с изображением рецептурных средств выпускают многие фармацевтические компании (в виде наборов наклеек), их можно найти и в компьютерных программах. Наглядный график можно сделать самостоятельно, прикрепив настоящие таблетки к обычному календарю. Наглядный график позволяет оценить представление пациента о режиме приема препаратов и помогает его близким следить за соблюдением режима. Показано, что наглядные графики, выдаваемые пациентам, получающим антикоагулянты (еще один случай, в котором препараты необходимо принимать длительно и строго по графику), повышают эффективность лечения.(104)

Экономическая эффективность методов повышения соблюдения режима АРТ

Оценить экономическую эффективность методов повышения соблюдения режима АРТ сложно, поскольку затраты на них точно не известны, да и отдаленный клинический эффект таких методов с трудом поддается количественному определению. В одном исследовании была составлена схема, которая позволяла оценивать влияние методов повышения соблюдения режима АРТ на стоимость лечения и продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов в развивающихся странах. По этой схеме оценивали применение дешевых (в частности, электронных напоминающих устройств и таблетниц) и дорогих (например, приема препаратов под контролем) методов в гипотетических группах пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции.(138,139) Исследователи установили, что, в соответствии с общепринятым критерием экономической эффективности (отношение затрат к результату), применять дешевые методы, даже дающие минимальный результат, оправдано на всех стадиях ВИЧ-инфекции. Более дорогие методы (такие как прием препаратов под контролем), которые обходятся примерно в 500-1500 долларов на пациента в месяц, экономически эффективны только на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, при условии, что они приносят значительную клиническую пользу.

Методы повышения соблюдения режима АРТ: выводы

Чтобы улучшить соблюдение режима АРТ, необходимо использовать разные методы с учетом особенностей пациента и клинических условий. Прежде всего необходимо постоянно и целенаправленно воздействовать на поддающиеся воздействию факторы, влияние которых на соблюдение пациентами режима лечения установлено. К ним относятся депрессия, наркологические расстройства, отсутствие жилья и взаимоотношения между пациентом и медработниками. Применяя методы повышения соблюдения режима АРТ, необходимо выделять отдельное время на просвещение и совместное планирование — при работе с каждым пациентом следует планировать режим приема лекарственных средств, постоянно предоставлять необходимую помощь и поддерживать дух сотрудничества на протяжении всего лечения. Это позволит выявлять и устранять препятствия к соблюдению режима АРТ, бороться с побочными эффектами, при необходимости менять и упрощать режим лечения, подбирать вспомогательные приспособления в соответствии с индивидуальными потребностями. Содержание и интенсивность мероприятий по повышению соблюдения режима АРТ, равно как и выбор ответственных за их проведение клинических сотрудников должны определяться местными условиями. Однако, практически всегда следует регулярно, открыто, без осуждения и в духе сотрудничества выяснять, как пациент соблюдает режим лечения и помогать ему его соблюдать.

Соблюдение режима АРТ в условиях ограниченных ресурсов

Бытует мнение, что с повышением доступности АРТ в развивающихся странах из-за низкой соблюдения режима АРТ ускорится распространение устойчивых к антиретровирусным средствам штаммов ВИЧ.(140-142) Некоторые специалисты считают, что до внедрения программ, обеспечивающих высокую соблюдение режима АРТ, от проведения АРТ следует воздержаться.(140,141,143) По мнению других экспертов, в развивающихся странах АРТ в отсутствие комплексных программ поддержки соблюдения режима лечения чревато «антиретровирусной анархией» (141) и «валом неожиданных пагубных последствий».(140)

Наперекор таким опасениям соблюдение режима АРТ в развивающихся странах по крайней мере не уступает таковой в странах развитых. По данным 48-недельного исследования среди 289 малообеспеченных пациентов государственной клиники в ЮАР, которые получали АРТ в рамках клинических испытаний III фазы, средняя соблюдение режима АРТ по данным аптечных формуляров и подсчета таблеток в клинике составила 87,2% (медиана 93,5%).(144) В другом исследовании в течение 90 дней наблюдали 34 пациентов, самостоятельно оплачивающих свое лечение в клинике Уганды. Средняя соблюдение режима АРТ по данным опроса о последних 3 днях составила 92,9%, опроса о последнем месяце — 91,6%, скрытого подсчета таблеток — 91,9%, крышек с ЭМС — 90,35%.(145) В Сенегале, в среднем в течение 20 месяцев, проспективно наблюдали 58 пациентов, которым недавно была назначена АРТ по государственной субсидии.(146) По данным

опроса, 87,9% этих пациентов принимали не менее 80% назначенных доз — показатель, сравнимый с получаемым в развитых странах. В ходе популяционного исследования в трех частных клиниках Ботсваны соблюдаемость по данным опросов оценивалась среди 109 пациентов, получающих АРТ.(147) В этой группе не менее 95% назначенных доз принимали 54% пациентов — вновь этот показатель соответствует показателям, получаемым в развитых странах. Хотя исследований проведено немного и охватывали они только избранные группы пациентов, вместе они показывают, что в развивающихся странах пациенты способны соблюдать режим лечения не хуже, чем в развитых. Принимая во внимание сходные показатели соблюдаемости режима АРТ, некоторые специалисты уже заявили, что сдерживание АРТ в развивающихся странах из опасений в низкой соблюдаемости ее режима не имеет научных оснований и нарушает основные права человека и принципы равенства.(148)

Данных о применении методов повышения соблюдаемости режима АРТ в развивающихся странах немного, в основном они относятся к программам приема препаратов под частичным контролем. Как сказано выше, антиретровирусные средства распространялись в рамках давней программы по лечению туберкулеза в бедных районах Гаити. Тщательный лабораторный контроль был невозможен, но у первых 60 участников программы наблюдался прекрасный клинический результат лечения, а побочные эффекты возникали редко.(149)

Программа многопрофильной помощи, которую Центры контроля и профилактики заболеваний США и Организация по оказанию помощи при СПИДе (TASO), проводят в сельских районах Уганды среди сотен ВИЧ-инфицированных лиц (в основном, по месту жительства), уже принесла первые успешные результаты.(150,151) Эта программа называется «Помощь при СПИДе на дому». Она включает еженедельный патронаж на дому и предоставление основного набора медицинских услуг семьям ВИЧ-инфицированных. Во время еженедельных визитов на дом к пациентам специалист патронажной службы выдает антиретровирусные средства, подсчитывает таблетки, оказывает помощь в соблюдении режима АРТ, проводит опрос для выявления неэффективности и побочных эффектов лекарственных средств, собирает материал для анализов и проводит необходимые исследования. Кроме того, работой по повышению соблюдаемости режима АРТ занимаются добровольные помощники и группы поддержки. Помимо прочего, в ходе программы должен быть установлен необходимый для безопасного и действенного лечения ВИЧ-инфекции объем лабораторных исследований. С этой целью всех пациентов путем рандомизации распределяют в три группы, в каждой из которых проводится определенный набор лабораторных исследований. На сегодня в рамках этой программы АРТ начали 816 человек. Уже описаны отдельные случаи поразительного успеха лечения у участников программы, а также значительное сокращение связанной со СПИДом смертности в их поселениях.

Успех АРТ, высокая соблюдаемость ее режима и высокая частота вирусологического эффекта были продемонстрированы также проспективным

обсервационным когортным исследованием среди 171 нелеченных ВИЧ-инфицированных жителей Сенегала.(152) Средняя продолжительность наблюдения составила 30 месяцев. На 2-м и 3-м годах лечения медиана прироста числа лимфоцитов CD4 составила соответственно 193 мкл⁻¹ (межквартильный диапазон [МКД]: 99-289 мкл⁻¹) и 225 мкл⁻¹ (МКД: 157-465 мкл⁻¹), медиана сокращения вирусной нагрузки — соответственно 2,6 log₁₀ мл⁻¹ (МКД: 1,6-3,6 log₁₀ мл⁻¹) и 2,2 log₁₀ мл⁻¹ (МКД: 0,6-3,2 log₁₀ мл⁻¹), а добиться снижения вирусной нагрузки ниже определяемого порога удалось у соответственно 65,8% (95% ДИ 54,3-76,1%) и 61,8% (95% ДИ 43,6-77,8%) пациентов. Частота лекарственной устойчивости у пациентов с определяемой вирусной нагрузкой была относительно низкой (12,5%). Соблюдаемость не ниже 95% определялась во время 1323 (86,4%) из 1532 визитов на дом, включавших оценку этого показателя. Такая соблюдаемость отмечалась у 79,8% (95% ДИ 71,1-86,9%) и 88,1% (95% ДИ 74,4-96,0%) пациентов на 2-м и 3-м годах лечения соответственно.

В целом, последние данные свидетельствуют, что в условиях ограниченных ресурсов даже в отсутствие целевых программ соблюдаемость режима АРТ и частота вирусологического успеха лечения не уступают, а возможно, и превосходят, таковые в развитых странах. До настоящего времени единственной точно установленной причиной нарушений режима АРТ в условиях ограниченных ресурсов является недостаток средств на покупку препаратов.(153,154) При повышении доступности АРТ и в отсутствие избирательного отбора пациентов, который мог повлиять на результаты первых исследований, соблюдаемость режима АРТ в условиях ограниченных ресурсов, вероятно будет ниже, однако и при ее сокращении она может оказаться выше средней для развитых стран.

Соблюдение режима АРТ детьми и подростками

Соблюдение режима лечения детьми и подростками — особая и сложнейшая задача. Маленьким детям часто трудно принимать препараты. В целом послушные подростки нередко выражают свойственный возрасту протест в виде отказа от приема лекарств. Кроме того, главную роль в соблюдении режима лечения детьми играет семья, а она может сталкиваться с самыми разными трудностями, такими как низкий достаток, наличие ВИЧ-инфекции у родителя, стигматизация, отсутствие лица, отвечающего за прием ребенком препаратов. Тем не менее, АРТ обычно с успехом применяется и существенно изменила прогноз ВИЧ-инфекции у детей. Соблюдаемость режима АРТ детьми и влияющие на нее факторы описаны во множестве статей.(155-163)

В обзоре публикаций по вопросам ВИЧ-инфекции у детей описаны 13 исследований, посвященных оценке соблюдаемости режима АРТ и факторам, которые на нее влияют.(156) Эти исследования показывают, что средняя соблюдаемость режима АРТ у детей, как и у взрослых, недостаточна и, в зависимости от метода оценки, колеблется от менее 50% до более 95%. Если используются объективные методы оценки (данные крышек с ЭМС или аптечных формуляров), средняя соблюдаемость режима АРТ составляет от менее 50% до

75%. Так, в одном исследовании с помощью аптечных формуляров и биологических маркеров соблюдение режима АРТ у детей определяли на протяжении 180 первых дней лечения. Было установлено, что более 75% назначенных доз принимали лишь 58% участников.(157)

Поскольку во многих исследованиях выборка была небольшой, точно определить факторы риска нарушений режима АРТ детьми, было сложно. Особые для лечения детей факторы связаны как с самими детьми, так и с теми, кто за ними ухаживает. Исследованиями выделены факторы, касающиеся ребенка и его семьи (социальная неопределенность, бытовая неустроенность, сокрытие ВИЧ-статуса, депрессия у ребенка, взгляды взрослых на ВИЧ-инфекцию и ее лечение), и факторы, связанные с режимом АРТ (сложность режима, число таблеток и переносимость лечения).(155,156)

В исследовании, посвященном выявлению факторов, влияющих на выполнение врачебных назначений детьми, участников просили рассказать о методах, которые помогают им соблюдать режим лечения.(155) В целом, успех определяется общими усилиями семьи, тем, напоминают ли взрослые ребенку о необходимости принять препараты или помогают их принимать. Упомянутые выше факторы риска нарушений режима АРТ подрывают способность семьи участвовать в лечении. Поэтому исследователи предлагают повышать соблюдение режима АРТ детьми путем целенаправленных мероприятий по привлечению всех членов семьи к участию в лечении. Например, можно помогать раскрытию ВИЧ-статуса в семье, включать ребенка в специализированную программу индивидуального подхода к повышению соблюдения.

Заключение

От того, насколько точно пациенты соблюдают режим АРТ, зависят вирусологический, иммунологический и клинический результаты лечения. Вероятность длительного клинического успеха максимальна только при почти идеальном соблюдении режима АРТ. Так строго выполнять врачебные назначения сложно представителям любой группы пациентов.

Чтобы помочь пациентам получить пользу от АРТ в полной мере, медработники должны находить время, чтобы спрашивать их о соблюдении режима лечения и помогать им правильно принимать препараты в дальнейшем. Соблюдение режима АРТ оценивают множеством методов, но самым простым и дешевым для клинической практики является опрос. Соблюдение, оцениваемая с помощью опросов, тесно связана с вирусологическим и клиническим результатами лечения, однако чувствительность опросов к нарушениям режима лечения необходимо повышать. Для этого, в частности, следует спрашивать о приеме препаратов регулярно, открыто и без осуждения, поддерживая дух сотрудничества.

В распоряжении врачей и медсестер имеется много методов повышения соблюдения режима лечения. Перед началом лечения, а затем в его процессе

следует воздействовать на изменяемые факторы риска нарушений режима лечения, к которым относятся депрессия, наркологические расстройства, отсутствие жилья, сложность режима АРТ, побочные эффекты лекарственных средств и взаимоотношения между пациентом и медработниками. Выявление нарушений режима лечения в ходе АРТ — ценное достижение. Чтобы помочь пациенту правильно принимать назначенные ему препараты, необходимо сотрудничать с ним и вместе определять и устранять помехи к соблюдению режима лечения. Как правило, для этого следует выделить отдельное время на индивидуальную работу с пациентом, которая должна включать просвещение и составление плана действий по улучшению приема препаратов, а также предоставлять помощь и поддерживать дух сотрудничества на протяжении всего лечения. Это позволит регулярно оценивать соблюдение режима лечения, устранять связанные с ним трудности, бороться с побочными эффектами, при необходимости изменять или упрощать режим лечения и снабжать пациента вспомогательными приспособлениями, в которых он может нуждаться.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность доктору Барбаре Тернер за подробное рецензирование данной главы и блестящие предложения.

Литература

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
2. Russell S. Pioneering S.F. AIDS ward celebrates its first 20 years. *San Francisco Chronicle*. San Francisco, July 26, 2003:A-19.
3. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22-9.
4. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:105-10.
5. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *Aids* 2002; 16:1051-8.

6. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, Moss A. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *Aids* 2001; 15:1181-3.
7. Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, Kaplan AH, Wenger NS. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med* 2002; 17:756-65.
8. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30.
9. Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. Adherence to triple therapy and viral load response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:360-1.
10. Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *Jama* 1998; 279:1977-83.
11. Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Ye Z, Beck CK, Kaplan AH, Wenger NS. Knowledge of antiretroviral regimen dosing and adherence: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:514-8.
12. Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, Moss A. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:435-42.
13. Sackett DaS. The magnitudes of compliance and noncompliance. In: Haynes R, Taylor, DW, Sackett, DL, ed. *Compliance in health care*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1979.
14. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40:794-811.
15. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1115-21.
16. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *Aids* 2000; 14:357-66.
17. Wagner GJ, Kanouse DE, Koegel P, Sullivan G. Adherence to HIV antiretrovirals among persons with serious mental illness. *AIDS Patient Care STDS* 2003; 17:179-86.

18. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, Vlahov D, Rich JD, Schuman P, Stone VE, Smith DK, Schoenbaum EE. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *Aids* 2002; 16:2175-82.
19. McNabb J, Ross JW, Abriola K, Turley C, Nightingale CH, Nicolau DP. Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. *Clin Infect Dis* 2001; 33:700-5.
20. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, Buono D, Eckholdt H, Howard AA, Schoenbaum EE. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1417-23.
21. Barroso PF, Schechter M, Gupta P, Bressan C, Bomfim A, Harrison LH. Adherence to antiretroviral therapy and persistence of HIV RNA in semen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:435-40.
22. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *Aids* 2002; 16:269-77.
23. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, Wu AW, Antinori A. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:123-8.
24. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *Aids* 1999; 13:1763-9.
25. Knobel H, Guelar A, Carmona A, Espona M, Gonzalez A, Lopez-Colomes JL, Saballs P, Gimeno JL, Diez A. Virologic outcome and predictors of virologic failure of highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15:193-9.
26. Pinheiro CA, de-Carvalho-Leite JC, Drachler ML, Silveira VL. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:1173-81.
27. Ickovics JR, Meade CS. Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: a critical link between behavioral and biomedical sciences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 Suppl 3:S98-102.
28. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:386-95.

29. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, Johnson D, Dube MP, Hwang JY, McCutchan JA. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *Aids* 1999; 13:1099-107.
30. Ickovics JR, Cameron A, Zackin R, Bassett R, Chesney M, Johnson VA, Kuritzkes DR. Consequences and determinants of adherence to antiretroviral medication: results from Adult AIDS Clinical Trials Group protocol 370. *Antivir Ther* 2002; 7:185-93.
31. Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Danner SA, van Der Ende ME, Schneider MM, Schrey G, Meenhorst PL, Sprenger HG, Kauffmann RH, Jambroes M, Chesney MA, de Wolf F, Lange JM. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001; 161:1962-8.
32. Walsh JC, Sherr L. An assessment of current HIV treatment adherence services in the UK. *AIDS Care* 2002; 14:329-34.
33. Knobel H. Are nonnucleoside analogue-based regimens better than protease inhibitor-based regimens for nonadherent HIV-infected patients? *Clin Infect Dis* 2005; 40:164-6.
34. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, Airolidi M, Suter F. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005; 40:158-63.
35. Bangsberg DR, Weiser S, Guzman D, et al. 95% adherence is not necessary for viral suppression to less than 400 copies/mL in the majority of individuals on NNRTI regimens. In: Programs and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston. Abstract 616.
36. Knobel H, Carmona A, Geular A, et al. Adherence in patients treated with HAART: influence in hospital admissions. In: Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9-14, 2000; Durban, South Africa; Abstract MoPeD2556.
37. Bangsberg DR, Bronstone A, Chesney MA, Hecht FM. Computer-assisted self-interviewing (CASI) to improve provider assessment of adherence in routine clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 Suppl 3:S107-11.
38. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, Vernazza P, Sudre P, Flepp M, Furrer H, Francioli P, Weber R. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999; 353:863-8.
39. Bangsberg DR, Deeks SG. Is average adherence to HIV antiretroviral therapy enough? *J Gen Intern Med* 2002; 17:812-3.

40. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000; 181:946-53.
41. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, Brumme CJ, Brumme ZL, Mo T, Alexander CS, Montaner JS. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 191:339-47.
42. Walsh JC, Pozniak AL, Nelson MR, Mandalia S, Gazzard BG. Virologic rebound on HAART in the context of low treatment adherence is associated with a low prevalence of antiretroviral drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:278-87.
43. Howard A, Arnsten J, Gardner L, et al. Lack of multi-drug resistance in nonresponders to antiretroviral therapy with poor adherence. In: Program and abstracts of the 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires. Abstract 604.
44. Gallego O, de Mendoza C, Perez-Elias MJ, Guardiola JM, Pedreira J, Dalmau D, Gonzalez J, Moreno A, Arribas JR, Rubio A, Garcia-Arata I, Leal M, Domingo P, Soriano V. Drug resistance in patients experiencing early virological failure under a triple combination including indinavir. *Aids* 2001; 15:1701-6.
45. Bangsberg DR, Porco TC, Kagay C, Charlebois ED, Deeks SG, Guzman D, Clark R, Moss A. Modeling the HIV protease inhibitor adherence-resistance curve by use of empirically derived estimates. *J Infect Dis* 2004; 190:162-5.
46. King M, Brun, S., Tschampa, J., Moseley, J. & Kempf, D. Exploring the effects of adherence on resistance: use of local linear regression to reveal relationships between adherence and resistance in antiretroviral-naïve patients treated with lopinavir/ritonavir or nelfinavir. *Antivir Ther* S8, 118 (abstract). 2003.
47. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346:2039-46.
48. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos CJ, Hellmann NS, Chesney M, Busch MP, Kahn JO. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *Jama* 2002; 288:181-8.
49. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:385-94.

50. Kurtzkes DR IJ, Bassett R, et al. HIV-1 drug resistance and medication adherence in patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors., Fifth International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, Scottsdale, Arizona. June 4-8, 2001.
51. Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouze B, Verdon R. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1311-6.
52. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1112-8.
53. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, Musoke P, Mracna M, Fowler MG, Mofenson LM, Mirochnick M, Mmiro F, Eshleman SH. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *Aids* 2000; 14:F111-5.
54. Mellors J, Palmer, S., Nissley, D., Kearney, M., Halves, E., Bixby, C., et al. (2003). Low frequency non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-resistant variants contribute to failure of efavirenz-containing regimens in NNRTI-experienced patients with negative standard genotypes for NNRTI mutations. *Antiviral Ther* 8, S150.
55. Bangsberg DR, Moss AR, Deeks SG. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:696-9.
56. Holodniy M, Charlebois ED, Bangsberg DR, Zolopa AR, Schulte M, Moss AR. Prevalence of antiretroviral drug resistance in the HIV-1-infected urban indigent population in San Francisco: a representative study. *Int J STD AIDS* 2004; 15:543-51.
57. Richman DD, Morton SC, Wrin T, Hellmann N, Berry S, Shapiro MF, Bozzette SA. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *Aids* 2004; 18:1393-401.
58. Wensing AMJ, van de Vijver DAMC, Asjo B. Analysis from more than 1600 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10% of the patients carry primary drug resistance: the CATCH-Study. In: Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris. Abstract LB1.
59. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, Cone RW, Schock J, Roth F, Boggian K, Cohen MS, Fiscus SA, Eron JJ. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *Aids* 2000; 14:117-21.

60. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, O'Sullivan MJ, Van Dyke RB, Jimenez E, Rouzioux C, Flynn PM, Sullivan JL. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1621-9.
61. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, Vecchiet J, D'Arminio Monforte A, Wu AW, Antinori A. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 Suppl 3:S123-7.
62. Fogarty L, Roter D, Larson S, Burke J, Gillespie J, Levy R. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Patient Educ Couns* 2002; 46:93-108.
63. Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care STDS* 2003; 17:169-77.
64. Reiter GS SE, Wojtusik L, Hewitt R, Segal-Maurer S, Johnson M, Fisher A, Zackin R, Masters H, Bangsberg DR. Elements of success in HIV clinical care. *Topics in HIV Medicine* 2000;8:67.
65. Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:82-92.
66. Wagner GJ. Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring, and medication diaries. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16:599-608.
67. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:47-58.
68. Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V, Cailleton V, Leport C, Moatti JP. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001; 2:38-45.
69. Holzemer WL, Corless IB, Nokes KM, Turner JG, Brown MA, Powell-Cope GM, Inouye J, Henry SB, Nicholas PK, Portillo CJ. Predictors of self-reported adherence in persons living with HIV disease. *AIDS Patient Care STDS* 1999; 13:185-97.
70. Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *J Gen Intern Med* 1999; 14:267-73.

71. Singh N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, Wagener MM. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29:824-30.
72. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, Lo Caputo S, Narciso P, Pauluzzi S, Carosi G, Nappa S, Piano P, Izzo CM, Lichtner M, Rezza G, Monforte A, Ippolito G, d'Arminio Moroni M, Wu AW, Antinori A. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:445-9.
73. Weidle PJ, Ganera CE, Irwin KL, McGowan JP, Ernst JA, Olivo N, Holmberg SD. Adherence to antiretroviral medications in an inner-city population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22:498-502.
74. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, Wu AW. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000; 12:255-66.
75. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001; 33:865-72.
76. Turner BJ, Laine C, Cosler L, Hauck WW. Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med* 2003; 18:248-57.
77. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *Aids* 2001; 15:1369-77.
78. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 2:S171-6.
79. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, Smith DK. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:124-31.
80. Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:117-25.
81. Roberts KJ, Mann T. Barriers to antiretroviral medication adherence in HIV-infected women. *AIDS Care* 2000; 12:377-86.

82. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996; 8:261-9.
83. Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, Scott V, Woodward C. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 2000; 12:387-98.
84. Mostashari F, Riley E, Selwyn PA, Altice FL. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIV-infected women in a correctional facility. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:341-8.
85. Stone VE, Clarke J, Lovell J, Steger KA, Hirschhorn LR, Boswell S, Monroe AD, Stein MD, Tyree TJ, Mayer KH. HIV/AIDS patients' perspectives on adhering to regimens containing protease inhibitors. *J Gen Intern Med* 1998; 13:586-93.
86. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, Christian J, Maldonado T, Duran D, Kaplan AH, Wenger NS. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134:968-77.
87. Liechty CA, Alexander CS, Harrigan PR, Guzman JD, Charlebois ED, Moss AR, Bangsberg DR. Are untimed antiretroviral drug levels useful predictors of adherence behavior? *Aids* 2004; 18:127-9.
88. Hugen PW, Langebeek N, Burger DM, Zomer B, van Leusen R, Schuurman R, Koopmans PP, Hekster YA. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:324-34.
89. Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, O'Shaughnessy MV, Harrigan PR. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003; 188:541-8.
90. Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, Carro JA, Raya C, Abad M, Martin V. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:253-8.
91. Desai N, Mathur M, Weedon J. Lactate levels in children with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003; 17:1565-8.
92. Bernard L, Vuagnat A, Peytavin G, Hallouin MC, Bouhour D, Nguyen TH, Vilde JL, Bricaire F, Raguin G, de Truchis P, Ghez D, Duong M, Perronne C. Relationship

between levels of indinavir in hair and virologic response to highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137:656-9.

93. Gandhi M, Greenblatt RM. Hair it is: the long and short of monitoring antiretroviral treatment. *Ann Intern Med* 2002; 137:696-7.

94. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185 Suppl 2:S143-51.

95. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:105-16.

96. Turner BJ, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hauck WW. Antiretroviral use and pharmacy-based measurement of adherence in postpartum HIV-infected women. *Med Care* 2000; 38:911-25.

97. Maher K, Klimas N, Fletcher MA, Cohen V, Maggio CM, Triplett J, Valenzuela R, Dickinson G. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22:358-63.

98. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10(9) cells/L. *Ann Intern Med* 2003; 139:810-6.

99. McNabb JJ, Nicolau DP, Stoner JA, Ross J. Patterns of adherence to antiretroviral medications: the value of electronic monitoring. *Aids* 2003; 17:1763-7.

100. Bangsberg DR, Bronstone A, Hofmann R. A computer-based assessment detects regimen misunderstandings and nonadherence for patients on HIV antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2002; 14:3-15.

101. Parienti JJ, Verdon R, Bazin C, Bouvet E, Massari V, Larouze B. The pills identification test: a tool to assess adherence to antiretroviral therapy. *Jama* 2001; 285:412.

102. Schillinger D ME, Win K, et al. Are pictures worth a thousand words? Communication regarding medications in a public hospital anticoagulation clinic [in press]. In: Henriksen K, Battles J, Lewin DI, Marks E, editors. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.

103. Schillinger D ME, Win K, et al. [in press]. Preventing Medication Errors in Ambulatory Care: The Importance of Establishing Regimen Concordance [in press]. In: Henriksen K, Battles J, Lewin DI, Marks E, editors. *Advances in Patient Safety: From*

Research to Implementation. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.

104. Schillinger D, Machtinger E, Wang F, Win K, Chen L, Rodriguez M, et al. Are pictures worth a thousand words? Communication regarding medications in a public hospital anticoagulation clinic. *J Gen Intern Med* 2003;18(suppl 1):187.

105. Walsh JC MS, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS*. 2002 Jan 25;16(2):269-77.

106. Giordano TP, Guzman D, Clark R, Charlebois ED, Bangsberg DR. Measuring adherence to antiretroviral therapy in a diverse population using a visual analogue scale. *HIV Clin Trials* 2004; 5:74-9.

107. Simoni JM, Frick PA, Pantalone DW, Turner BJ. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Top HIV Med* 2003; 11:185-98.

108. Haddad M, Inch C, Glazier RH, Wilkins AL, Urbshott G, Bayoumi A, Rourke S. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001442.

109. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, Bonjoch A, Jou A, Negredo E, Paredes R, Ruiz L, Romeu J, Sirera G, Tural C, Burger D, Clotet B. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:221-8.

110. Knobel H, Carmona A, Lopez JL, Gimeno JL, Saballs P, Gonzalez A, Guelar A, Diez A. [Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17:78-81.

111. Goujard C, Bernard N, Sohier N, Peyramond D, Lancon F, Chwalow J, Arnould B, Delfraissy JF. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:191-4.

112. Smith SR, Rublein JC, Marcus C, Brock TP, Chesney MA. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Educ Couns* 2003; 50:187-99.

113. Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M, Rebillon M, Fuzibet JG, Pesce A, Dellamonica P, Moatti JP. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003; 4:121-31.

114. Rathbun R, Farmer K, Stephens J, et al. Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response: results from a prospective, randomized, controlled pilot study. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco. Abstract 562.
115. Rigsby MO, Rosen MI, Beauvais JE, Cramer JA, Rainey PM, O'Malley SS, Dieckhaus KD, Rounsaville BJ. Cue-dose training with monetary reinforcement: pilot study of an antiretroviral adherence intervention. *J Gen Intern Med* 2000; 15:841-7.
116. Rawlings MK, Thompson MA, Farthing CF, Brown LS, Racine J, Scott RC, Crawford KH, Goodwin SD, Tolson JM, Williams VC, Shaefer MS. Impact of an educational program on efficacy and adherence with a twice-daily lamivudine/zidovudine/abacavir regimen in underrepresented HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:174-83.
117. McPherson-Baker S, Malow RM, Penedo F, Jones DL, Schneiderman N, Klimas NG. Enhancing adherence to combination antiretroviral therapy in non-adherent HIV-positive men. *AIDS Care* 2000; 12:399-404.
118. Bamberger JD, Unick J, Klein P, Fraser M, Chesney M, Katz MH. Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy. *Am J Public Health* 2000; 90:699-701.
119. WHO. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. Geneva: WHO; 1997.
120. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:904-10.
121. Squire SB, Wilkinson D. Strengthening "DOTS" through community care for tuberculosis. *Bmj* 1997; 315:1395-6.
122. Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. *Bmj* 1997; 315:1403-6.
123. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City--turning the tide. *N Engl J Med* 1995; 333:229-33.
124. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *Jama* 1998; 279:943-8.
125. Liechty CA, Bangsberg DR. Doubts about DOT: antiretroviral therapy for resource-poor countries. *Aids* 2003; 17:1383-7.

126. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000; 355:1345-50.
127. Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. In: Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago. Abstract 528.
128. Altice, F, Mezger J, Bruce RD, et al. Preliminary results of a randomized controlled trial of enhanced directly administered antiretroviral therapy (DAART) vs. self-administered therapy (SAT). In: Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, October 9-12, 2003; San Diego. Abstract 652.
129. Lucas G, Weidle P, Hader S, et al. Comparison of directly administered antiretroviral therapy in a methadone clinic and self-administered therapy in HIV-infected patients. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2004; San Francisco. Abstract 563.
130. Mitty JA, McKenzie M, Stenzel M, Flanigan T, Carpenter CC. Modified directly observed therapy for treatment of human immunodeficiency virus. *Jama* 1999; 282:1334.
131. Mitty JA, Macalino G, Taylor L, Harwell JI, Flanigan TP. Directly observed therapy (DOT) for individuals with HIV: successes and challenges. *MedGenMed* 2003; 5:30.
132. Bryant A, Collingham J, Till M, et al. Virologic and clinical outcomes in HIV-infected pregnant women: directly observed therapy can overcome barriers to care. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2004; San Francisco. Abstract 922.
133. Coffey S. Options for Once-daily Dosing of Antiretrovirals: A review of studies published and presented at major conferences. *HIV InSite* August 2003. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=md-rr-19>.
134. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, et al. Once-daily combination of emtricitabine, didanosine, and efavirenz vs continued PI-based HAART in HIV-infected adults with undetectable plasma HIV-RNA: 48-week results of a prospective randomized multicenter trial (ALIZE-ANRS 99). In: Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston. Abstract 551.
135. Saag M, Cahn P, Raffi F, et al. A randomized double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to Stavudine BID. In: Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego. Abstract LB-1.

136. Van Der Horst C, Benson C, Rodriguez A, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine (FTC) in HIV+ adults switching from a lamivudine (3TC) containing HAART regimen. In: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago. Abstract I-1932.
137. Raffi F, Saag M, Cahn P, et al. A randomized, double-blind multicentre comparison of emtricitabine QD to stavudine BID in treatment-naïve HIV-infected patients. In: Program and abstracts of the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris. Abstract 38.
138. Goldie SJ, Paltiel AD, Weinstein MC, Losina E, Seage GR 3rd, Kimmel AD, Walensky RP, Sax PE, Freedberg KA. Projecting the cost-effectiveness of adherence interventions in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 2003 Dec 1;115(8):632-41.
139. Bozzette SA, Gifford AL. The economic viability of antiretroviral adherence interventions. *Am J Med.* 2003 Dec 1;115(8):672-3.
140. Popp D, Fisher JD. First, do no harm: a call for emphasizing adherence and HIV prevention interventions in active antiretroviral therapy programs in the developing world. *Aids* 2002; 16:676-8.
141. Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, Kaluwa O, Salaniponi FM. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001; 358:410-4.
142. Laurence J. The cost effectiveness of antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001; 345:68; author reply 68-9.
143. Donnelly J. Prevention urged in AIDS fight; Natsios says funds should spend less on HIV treatment. *Boston Globe*, June 7, 2001.
144. Orrell C, Bangsberg DR, Badri M, Wood R. Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *Aids* 2003; 17:1369-75.
145. Oyugi J, Byakika-usziime, J, Kitko, C, et al. Self-reported adherence measures are feasible and valid compared to multiple objective measures in Kampala, Uganda., 2003.
146. Laurent C, Diakhate N, Gueye NF, Toure MA, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Laniece I, Toure Kane C, Liegeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoye I, Delaporte E. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *Aids* 2002; 16:1363-70.
147. Weiser S, Wolfe W, Bangsberg D, Thior I, Gilbert P, Makhema J, Kebaabetswe P, Dickenson D, Mompoti K, Essex M, Marlink R. Barriers to antiretroviral adherence for

patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:281-8.

148. Remien RH, Bastos FI, Berkman A, Terto V, Jr., Raxach JC, Parker RG. Universal access to antiretroviral therapy may be the best approach to 'Do no harm' in developing countries: the Brazilian experience. *Aids* 2003; 17:786-7.

149. Farmer P, Leandre F, Mukherjee JS, Claude M, Nevil P, Smith-Fawzi MC, Koenig SP, Castro A, Becerra MC, Sachs J, Attaran A, Kim JY. Community-based approaches to HIV treatment in resource-poor settings. *Lancet*. 2001 Aug 4;358(9279):404-9.

150. Solberg P, Project Leader, the Home Based AIDS Care Project, Tororo, Uganda. Personal Communication, February 10, 2004.

151. Coutinho A, Mugenyi P, Solberg P. The Ugandan experience in scaling up HIV/AIDS treatment and care. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco. Abstract 4.

152. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, Toure Kane NC, Laniece I, Ndir A, Vergne L, Ndoye I, Mboup S, Sow PS, Delaporte E. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:14-7.

153. Byakika-Tusiime J, Oyugi JH, Tumwikirize WA, Katabira ET, Mugenyi PN, Bangsberg DR. Adherence to HIV antiretroviral therapy in HIV+ Ugandan patients purchasing therapy. *Int J STD AIDS* 2005; 16:38-41.

154. Weiser S, Wolfe W, Bangsberg D, Thior I, Gilbert P, Makhema J, Kebaabetswe P, Dickenson D, Mompoti K, Essex M, Marlink R. Barriers to antiretroviral adherence for patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Nov 1;34(3):281-8.

155. Byrne M, Honig J, Jurgrau A, Heffernan SM, Donahue MC. Achieving adherence with antiretroviral medications for pediatric HIV disease. *AIDS Read* 2002; 12:151-54, 161-4.

156. Steele RG, Grauer D. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: review of the literature and recommendations for research. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2003; 6:17-30.

157. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:682-9.

158. Feingold AR, Rutstein RM, Meislich D, Brown T, Rudy BJ. Protease inhibitor therapy in HIV-infected children. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14:589-93.
159. Boni S, Pontali E, De Gol P, Pedemonte P, Bassetti D. Compliance to combination antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:371-2.
160. Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care* 2001; 13:27-40.
161. Belzer ME, Fuchs DN, Luftman GS, Tucker DJ. Antiretroviral adherence issues among HIV-positive adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 1999; 25:316-9.
162. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, Teye M, Smith D, Kneut C, Demaria A, Bertolli J, Hsu HW. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1148-53.
163. Martinez J, Bell D, Camacho R, Henry-Reid LM, Bell M, Watson C, Rodriguez F. Adherence to antiviral drug regimens in HIV-infected adolescent patients engaged in care in a comprehensive adolescent and young adult clinic. *J Natl Med Assoc* 2000; 92:55-61.

Рисунки

Рисунок 1. Зависимость риска лекарственной устойчивости от соблюдения режима лечения при использовании разных схем АРТ

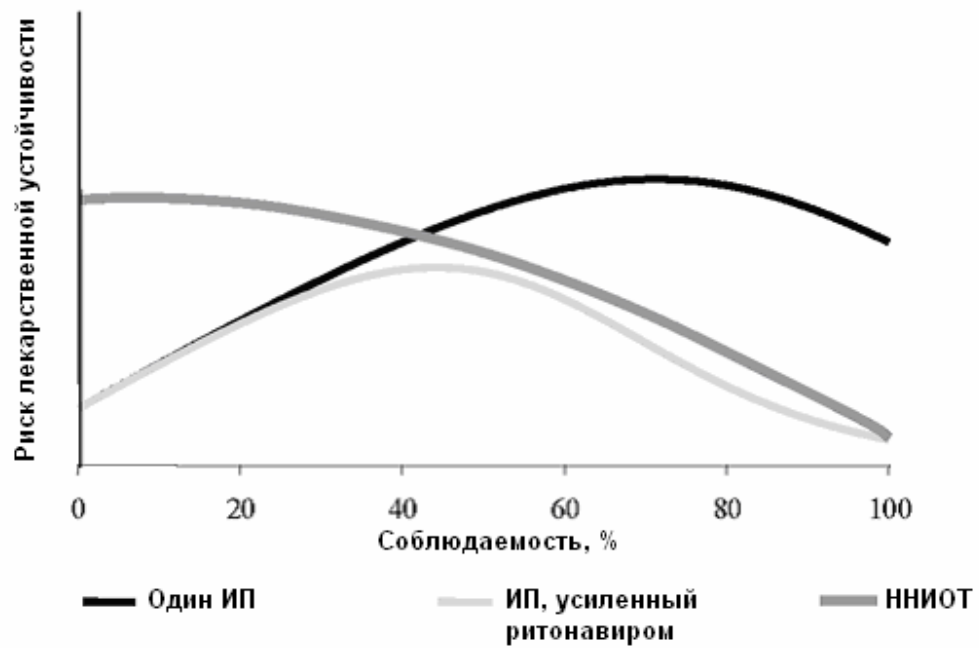


Рисунок 2. Наглядная шкала, использованная в научном исследовании

Я задам вам несколько вопросов о лекарственных средствах, назначенных вам для лечения ВИЧ-инфекции.

Большинству ВИЧ-инфицированных людей приходится принимать много разных препаратов в разное время суток. Многим постоянно помнить о необходимости принять ту или иную таблетку сложно. Например:

- кто-то, погрузившись в заботы, забывает взять препараты из дома;
- кому-то трудно соблюдать все правила приема препаратов («во время еды», «натощак», «каждые 8 часов» или «запивать большим количеством воды»);
- кто-то решает пропустить прием, чтобы не испытывать побочное действие, или просто отдохнуть день без препаратов.

Нам важно знать, как на самом деле пациенты принимают назначенные им препараты. Пожалуйста, расскажите об этом. Не бойтесь сказать, что вы принимаете не все назначенные лекарственные средства. Нам необходимо знать, как обстоят дела в действительности, не старайтесь сказать то, что, на ваш взгляд, нам было бы приятно услышать.

Какие антиретровирусные средства вам было назначено принимать в прошедшие 30 дней?

ВЕДУЩЕМУ ОПРОС: ВНЕСИТЕ В ТАБЛИЦУ ОБОЗНАЧЕНИЯ ВСЕХ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ, КОТОРЫЕ ПАЦИЕНТ ДОЛЖЕН БЫЛ ПРИНИМАТЬ В ПРОШЕДШИЕ 30 ДНЕЙ — ДО 4 ПЕРЕПАРАТОВ

препарат А		препарат Б	
препарат В		препарат Г	

Теперь я задам вам несколько вопросов об этих лекарственных средствах. Пожалуйста, на каждой из представленных ниже шкал **(ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ А-Г)** поставьте "X" в том месте, которое, на ваш взгляд, наиболее точно показывает, сколько доз препарата вы принимали в прошлые три-четыре недели. Было бы удивительно, если бы большинство пациентов указывали 100%.

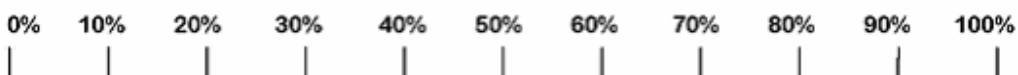
ДАЙТЕ ПАЦИЕНТУ ЛИСТ СО ШКАЛАМИ И РУЧКУ

К примеру, **0%** означает, что вы **вообще не принимали (ПРЕПАРАТ А)**
50% означает, что вы **принимали половину назначенных доз (ПРЕПАРАТА А)**
100% означает, что вы **принимали все до единой дозы (ПРЕПАРАТА А)**

A1 (препарат А)



B1 Как вы принимали (препарат Б)?



B1 Как вы принимали (препарат В)?



Г1 Как вы принимали (препарат Г)?

