

人类免疫缺陷病毒感染者抗病毒治疗服药依从性监测与管理

马彩华, 吕 玮

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科, 北京 100730

通信作者: 吕 玮 电话: 010-69155081, E-mail: lvweipumch@163.com

【摘要】 高效抗反转录病毒治疗大大降低了人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者的病死率, 使 HIV 感染者可获得长期存活。服药依从性是实现病毒抑制、延缓疾病进展的关键因素之一。目前依从性的测量方法可分为间接和直接测量两种。影响依从性的因素大致可分为个体水平因素、药物治疗方案因素、人际关系问题和结构性问题 4 大类。可提高依从性的方法有: 短消息提醒、指导治疗及制定计划、实时依从性监测和应用长效抗病毒药物制剂等。虽然已有较多相关依从性的研究, 获得可推广的行之有效的依从性监测及提高手段仍存在较大挑战。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 抗反转录病毒疗法; 依从性

【中图分类号】 R512.91 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2019)06-0627-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.06.014

Monitoring and Managing the Adherence to Antiretroviral Therapy in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection

MA Cai-hua, LYU Wei

Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LYU Wei Tel: 86-10-69155081, E-mail: lvweipumch@163.com

【Abstract】 Highly effective antiretroviral therapy (ART) can greatly reduce the fatality rate in patients with human immunodeficiency virus infection and enable them to achieve long-term survival. Medication adherence is one of the key factors to achieve viral suppression and delay disease progression. Current methods of measuring adherence can be divided into indirect and direct methods. The factors affecting adherence can be roughly divided into four categories: individual levels, drug treatment programs, interpersonal relationship problems, and structural problems. Strategies to improve adherence include short message alert, treatment guidance and planning, real-time adherence monitoring, and application of long-acting antiviral agents. Although there have been many studies on adherence, there are still major challenges in obtaining effective and scalable adherence monitoring and improvement tools.

【Key words】 human immunodeficiency virus; antiretroviral therapy; adherence

Med J PUMCH, 2019, 10(6):627-632

世界卫生组织对依从性的定义为：一个人的行为（包括服药）与医疗服务提供者的建议相对应的程度。艾滋病仍是一个全球重大的公共问题，目前普遍认为服药依从性>95%时，能实现满意的病毒学抑制^[1]，人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染者也可像糖尿病等慢性病患者一样实现长期生存。对于 HIV 感染者来说，良好的服药依从性可以维持满意的血药浓度、降低耐药风险^[2-3]、保持较高的 CD4⁺ T 细胞计数、减少机会性感染、降低死亡率^[4]等，另外，具有良好依从性的 HIV 感染者可降低传染 HIV 病毒给未感染同伴的风险^[5]；相反，则被认为是预测不良临床后果的强有力因素，如导致 HIV 携带者的发病率、死亡率升高^[5-6]。因此，对抗反转录病毒疗法（antiretroviral therapy, ART）服药依从性的研究已成为治疗和预防 HIV 感染的重要组成部分，包括服药依从性的监测方式、影响因素以及提高依从性的方法等。

1 服药依从性监测

虽然目前并无“金标准”来准确测量服药依从性^[7]，但可通过间接方法（自我报告、药片计数、电子药物监测等）和直接方法（药代动力学监测、可吸收传感器等）来监测。

1.1 自我报告

自我报告是评估依从性最常用的方法^[3]，包括电话询问、面对面访谈和量表/问卷等常见形式，内容可以是开放性问题或一套量表/问卷，具有低成本、低负担、使用便捷、易于管理、低技术要求^[8]等优点，故该方法在临床研究中被广泛采用，特别是在医疗资源贫乏的国家^[9]。此外，其还具有较高可信度，即患者承认未坚持服药通常是真实可信的^[10]。

关于自我报告的常用量表或问卷，Simoni 等^[9]查找了对 ART 服药依从性的自我报告文献，确定了 77 篇符合标准的已发表文章，这些文献大多发表于 2000 至 2001 年间。最主要的自我报告内容是调查参与者在指定时间内漏服药物的数量。除了在 15 项研究中使用的成人临床试验组依从性测量表、6 项研究中使用的视觉模拟量表、2 项研究中使用的简化药物依从性问卷之外，尚无其他量表或问卷在至少两项研究中使用。另外有多种个性化问卷，如 Muñoz-Moreno 等^[11]根据 Simoni 等^[9]文献总结构建的自我报告依从性问卷，研究结果表明该问卷是一种可行和有用的方式。

自我报告的形式和内容具有很大异质性，可能存在不精确或不一致的问题，患者遗忘、社会期望因素等均会影响结果的准确性^[3,12]，其中，社会期望因素可能会高估服药依从性^[13-14]。事实上，自我报告确实易于得出依从性比电子药物监测（electronic drug monitoring, EDM）高 10%~20% 的结论^[15]。由于这些局限性，一些研究人员认为其他较客观的方法可能比采用自我报告评估依从性更可取^[16]。

1.2 药片计数

San Lio 等^[17]对 2005 年 4 月 1 日至 2006 年 3 月 31 日在莫桑比克接受 ART 治疗的 531 例患者进行了一项名为 DREAM 的研究，使用药片计数来计算参与者依从性。其根据每例患者每次补药时的剩余药丸数量计算服药依从性： $(\text{已配药数量}-\text{剩余数量}) / (\text{自上次补药后天数} \times \text{每天的处方药丸}) \times 100\%$ ，并以研究结束时测量的病毒载量作为评判标准。在 12 个月的观察中，共评估 394 例患者（137 例患者退出了该项目或停止了一线治疗），在其中 284 例（72.1%）服药依从性>95% 的 HIV 感染者中，274 例（96.5%）治疗后病毒载量<1000 拷贝/ml。因此药片计数方法可成为资源有限国家或地区经济、可靠的依从性监测方式。

药片计数执行快速，并可为研究依从性提供客观证据^[18]。在资源有限的情况下，计数服用剩余药片是研究者和患者随访接触的重要组成部分，可有效提高患者的服药依从性^[19]。

然而此种监测方式存在一定风险，如患者由于社会期望的影响，为获得较好的依从性结果，丢弃药片来代替服用，导致出现依从性>100% 的结果，Okatch^[20]称之为“过度依从性”，因此对那些经常有>100% 依从性的患者要警惕其中的不可靠因素。

1.3 电子药物监测

药物事件监控系统（medication event monitoring system, MEMS）是一种常见 EDM 技术^[21]，即所有药物均储存在一个容器中，容器盖内装有内置芯片，每次打开时只取下应服数量的药片，每次服药后关闭容器，该技术将每次打开药瓶的日期和时间记录为一次假定服药行为，EDM 设备存储这些数据，随后传输至计算机以测量依从性。EDM 的主要优势是提供客观的数据，且能够估计剂量-时间依从性并描述随时间变化的依从性趋势，故许多研究将其作为依从性评估的“黄金标准”^[22]。研究表明，EDM 监测依从性比自我报告更敏感，更具有真实性^[7]。

然而 EDM 存在以下几种缺点：不适用于液体药

物、不能确保药物真的被服用、不能提供具体服用药物剂量的信息等^[23]。EDM 虽然广泛应用于药物研究,但其在临床上的使用也会有所限制,包括患者不适应新型设备而拒绝参与相关临床试验、电池或设备本身故障问题、容器遗失等。

1.4 药代动力学监测

药代动力学监测通常是指测量患者血浆、头发、外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)或组织中的抗病毒药物浓度,为药物摄入提供客观证据。

将血浆采集于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)管中,可采用液相色谱/串联质谱分析,直接进行药物浓度测定,反映短时间(2~5 d)内的药物水平。处理、分离和计数 PBMCs 的过程花费高昂,且在技术上具有挑战性,但 PBMCs 相较于血浆可提供更长时间(7~14 d)的药物浓度水平^[24]。头发中的药物浓度水平反映了近几周几个月的时间里全身循环中药物吸收的情况,且相对来说,头发的收集是非侵入性操作,更方便、快捷。Gandhi 等^[25]从妇联艾滋病研究中心选择 2003 至 2008 年感染 HIV 并接受阿扎那韦治疗的 424 例女性,收集头发样本,评估头发中的药物浓度水平与病毒学抑制(病毒载量<80 拷贝/ml)的相关性,结论提示头发中药物浓度是预测病毒学抑制强有力的独立因素。

为使根据药物浓度对依从性进行评估成为可能,则需建立剂量-浓度比例关系。传统的剂量评估是根据峰值浓度和浓度-时间曲线下面积获得,而这些参数在随机对照试验中很难捕捉。另外,药物半衰期、食物和药物的相互作用、基因变异和给药方案等均可对药代动力学产生影响^[26]。但这一方法对技术水平要求高,仅仅适于科研而不适于更大规模的推广。

1.5 可吸收传感器监测

随着传感技术的快速进展,在制药过程中,微传感器可以集成到每一个“数字”药片/胶囊中。当这种新型的药片/胶囊被摄入并接触到胃液时,每个传感器都发送一个特殊数字代码来识别药物的种类和剂量,在设备之间进行安全、保密通信,服务器处理数据后直接测量依从性^[27]。这是一种直接、准确、实时的服药依从性监测方式。由于其允许患者、家属和医生测量实时药物服用情况,可以定制个性化的实时干预措施,为提高服药依从性提供了一种新的手段^[28]。该传感器可以与营养添加剂、食品等结合,

用于饮食管理,还可与重要的生理指标(血压、心率等)联系起来,以针对性地采取措施。但作为一种新兴技术,其目前暂未广泛应用于临床,且价格昂贵^[27]。

2 提高服药依从性的方法

影响服药依从性的因素有很多,常见因素包括:(1)个体认知水平:对 ART 认知的匮乏^[5]、遗忘、日常生活的改变、抑郁症、酒精依赖和药物滥用、低收入和低教育^[29]等;(2)药物治疗方案:治疗方案的复杂性、药物负担、给药频率和药物副作用^[30]等;(3)人际关系问题:患者与医师的关系和社交网络支持;(4)结构性问题:普遍存在的羞耻感^[29]和社会偏见、卫生服务限制(距离诊所距离和库存)等^[5,30]。为此,研究者进行了提高服药依从性的诸多研究。

2.1 短消息提醒

随着移动通信网络的普及,短消息提醒可能是在资源或医疗条件有限地区提高服药依从性的最佳方式。

Pop-Eleches 等^[31]在就诊于肯尼亚一家卫生中心的患者中,开展共 48 周的关于短消息提醒干预的随机对照试验,共选取 3 个月内开始 ART 的 431 例成人患者,随机分为对照组和干预组。干预组每周或每天收到或长或短的短信提醒以避免忘记吃药,使用药物事件监测系统测量依从性,观察依从性是否大于 90%。结果显示 48 周研究结束时 53% 的干预组患者依从性大于 90%,而对照组仅有 40% ($P=0.03$)。表明移动电话的短信提醒可有效促进对 ART 的服药依从性。Duggal 等^[32]在印度的卡纳塔克邦对 27 例 HIV 阳性妇女和 19 例信息提供者进行了公开、深入采访,大部分女性认为电话沟通是一种可行的方式,且可咨询一些难以面对面讨论的敏感问题。但其仍然具有一定局限性,对那些不使用手机、手机欠费、手机共享、识字限制者并不适用,且存在定期发信息的成本以及隐私泄露^[32]等问题。

Quintana 等^[33]从 5 个数据库中提取已发表的关于移动电话干预以提高依从性的文献,在 835 篇文章中确定了 26 个随机对照试验、回顾性和前瞻性队列试验等,使用了自我报告、药物计数和 MEMS 进行评估;其中 17 项报告依从性显著改善,3 项报告在不提供 P 值的情况下有改善,6 项依从性无显著变化/减少。结果的不统一性说明需要更全面的方法和更

大规模的试验来证实。

2.2 指导治疗及制定计划

医师就治疗方面详细指导,并为每一例患者制定个性化的治疗方案,可提高患者服药依从性。

Lyon 等^[34]共招募了 30 对年龄 15~22 岁之间感染 HIV 的青少年以及家庭成员或“治疗伙伴”,给予参与者 12 周的教育课程,课程内容包括艾滋病认知、ART 目的、抗病毒药物的选择等。每隔几周, Lyon 及其同事会以心理治疗小组的形式讨论影响坚持服药问题。课程结束时共有 23 对参与者进行了完整评估,除 CD4⁺T 细胞计数升高外,91% 的参与者均表示由于参加了小组教育,对 ART 的服药依从性明显提高。

在资源匮乏的环境中,食品安全和营养不良对 ART 治疗的依从性造成了影响^[35],一些抗病毒药物必须与食物一起服用^[36],那些不能按照食物和营养建议进行治疗者可能会产生更多的药物副作用,从而导致治疗中断。Martinez 等^[37]首次在拉丁美洲 HIV 感染者中测试营养干预对 ART 治疗依从性的影响,该前瞻性临床试验中,所有参与者接受了定制的营养教育,依从性均较前升高;且与对照组相比,接受食物篮(食物援助)的患者对治疗的依从性更高。

个性化的治疗方案具有量身定制的优势,但同时需要消耗大量人力和时间,受到人力、物力等缺乏的限制。

2.3 实时电子药物监测

自我报告、药片计数等均是间歇性评估方式,通常在发生服药遗漏数周至数月后才检测到,因此往往无法在病毒复制反弹之前指导相关干预措施,这可能导致治疗失败和耐药的发生。

实时电子药物监测相对于传统 EDM 而言,最大的特点即数据实时传输和处理,可以让观察者在病毒复制反弹出现之前监测到较差的依从性,并采取干预措施。Haberer 等^[38]在乌干达对 10 例艾滋病患者进行为期 6 个月的 ART 服药依从性监测,应用一种实时监测设备 Wisepill,每次打开设备,信号就会通过无线电服务被发送并实时记录在中央服务器上。由于这些设备通常依赖可靠的网络,技术故障的风险仍然切实存在,特别是在间歇性网络覆盖的地区^[39],实时电子药物监测设备能够存储剂量事件,以便网络连接时进行下载,从而提高了这种方法的可靠性^[40]。

随着信息时代的到来以及网络通信技术的发展,敏感性高、成本低、操作简便、易于携带以及高速信

息数据处理的实时 EDM 会成为提高依从性的主流。

2.4 应用长效抗病毒药物制剂

目前抗 HIV 药物主要为“鸡尾酒疗法”,近年来三合一或四合一新型复合制剂的出现,已大大减少患者服用药片的数量和次数,从而提高了服药依从性。但目前坚持长期服药仍是 HIV 感染者长期存活的唯一手段,临床需研制出更加长效、方便的制剂,如每月应用一次,大大缩减患者用药频率^[41]。

利匹韦林(rilpivirine, RPV)是一种非核苷类逆转录酶抑制剂,其长效制剂(RPV- long-acting, RPV-LA)是一种通过肌肉注射的纳米粒子悬浮液。I 期临床试验表明,接受单次注射 600~1200 mg 后,血浆、阴道分泌物和直肠组织间隔中可维持至少 4 周的满意药物浓度^[42]。一项 II b 期临床试验表明,RPV-LA 联合另一长效整合酶抑制剂(cabotegravir)进行肌肉注射,每 4~8 周给药一次,病毒抑制率非劣效于标准 ART 联合治疗^[43],长效可注射 ART 有可能改善治疗方案的便利性,从而提高依从性。

3 小结

HIV 感染者服药依从性至关重要。但现阶段针对依从性监测和提高的研究规模较小、随访期较短,有待采用不同策略开展大规模、长时间研究和随访。由于依从性所受影响因素较多,对 HIV 感染者进行服药依从性的研究,需同时关注其心理状态、经济条件、文化背景以及社会支持等多个方面。不同地区和国家需结合实际开展更有效的提高服药依从性的方法,为降低 HIV 感染病死率提供帮助。

参 考 文 献

- [1] Viswanathan S, Justice AC, Alexander GC, et al. Adherence and HIV RNA Suppression in the Current Era of Highly Active Antiretroviral Therapy [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 69: 493-498.
- [2] Ghidde L, Simone M, Salow M, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals [J]. *Drugs Aging*, 2013, 30: 809-819.
- [3] Kanters S, Park JJ, Chan K, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet HIV*, 2017, 4: e31-e40.
- [4] Govindasamy D, Ford N, Kranzer K, et al. Risk factors,

- barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review [J]. *AIDS*, 2012, 26: 2059-2067.
- [5] Reuben RN, Spector AY, Mellins CA, et al. Optimizing ART adherence: update for HIV treatment and prevention [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2014, 11: 423-433.
- [6] Layer EH, Kennedy CE, Beckham SW, et al. Multi-level factors affecting entry into and engagement in the HIV continuum of care in Iringa, Tanzania [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e104961.
- [7] Mudhune V, Gvetadze R, Girde S, et al. Correlation of Adherence by Pill Count, Self-report, MEMS and Plasma Drug Levels to Treatment Response Among Women Receiving ARV Therapy for PMTCT in Kenya [J]. *AIDS Behav*, 2018, 22: 918-928.
- [8] Carter A, de Pokomandy A, Loutfy M, et al. Validating a self-report measure of HIV viral suppression: an analysis of linked questionnaire and clinical data from the Canadian HIV Women's Sexual and Reproductive Health Cohort Study [J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10: 138.
- [9] Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, et al. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management [J]. *AIDS Behav*, 2006, 10: 227-245.
- [10] Sewell J, Daskalopoulou M, Nakagawa F, et al. Accuracy of self-report of HIV viral load among people with HIV on antiretroviral treatment [J]. *HIV Med*, 2017, 18: 463-473.
- [11] Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD (Self-Reported Adherence) Study [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23: 1166-1175.
- [12] Shirazi TN, Summers AC, Smith BR, et al. Concordance Between Self-Report and Performance-Based Measures of Everyday Functioning in HIV-Associated Neurocognitive Disorders [J]. *AIDS Behav*, 2017, 21: 2124-2134.
- [13] Kagee A, Nel A. Assessing the association between self-report items for HIV pill adherence and biological measures [J]. *AIDS Care*, 2012, 24: 1448-1452.
- [14] Garrison LE, Haberler JE. Technological methods to measure adherence to antiretroviral therapy and preexposure prophylaxis [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017, 12: 467-474.
- [15] Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: Comparison of self-report and electronic monitoring [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33: 1417-1423.
- [16] Lampe FC. Sexual behaviour among people with HIV according to self-reported antiretroviral treatment and viral load status [J]. *AIDS*, 2016, 30: 1745-1759.
- [17] San Lio MM, Carhini R, Germano P, et al. Evaluating adherence to highly active antiretroviral therapy with use of pill counts and viral load measurement in the drug resources enhancement against AIDS and malnutrition program in Mozambique [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 1609-1616.
- [18] Achieng L, Musangi H, Billingsley K, et al. The use of pill counts as a facilitator of adherence with antiretroviral therapy in resource limited settings [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e67259.
- [19] Raymond JF, Bucek A, Dolezal C, et al. Use of Unannounced Telephone Pill Counts to Measure Medication Adherence Among Adolescents and Young Adults Living With Perinatal HIV Infection [J]. *J Pediatr Psychol*, 2017, 42: 1006-1015.
- [20] Okatch H, Beiter K, Eby J, et al. Brief Report: Apparent Antiretroviral Overadherence by Pill Count is Associated With HIV Treatment Failure in Adolescents [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 72: 542-545.
- [21] Misdrahi D, Tessier A, Husky M, et al. Evaluation of adherence patterns in schizophrenia using electronic monitoring (MEMS (R)): A six-month post-discharge prospective study [J]. *Schizophr Res*, 2018, 193: 114-118.
- [22] Wagner GJ. Does discontinuing the use of pill boxes to facilitate electronic monitoring impede adherence? [J]. *Int J STD AIDS*, 2003, 14: 64-65.
- [23] Evans D, Berhanu R, Moyo F, et al. Can Short-Term Use of Electronic Patient Adherence Monitoring Devices Improve Adherence in Patients Failing Second-Line Antiretroviral Therapy? Evidence from a Pilot Study in Johannesburg, South Africa [J]. *AIDS Behav*, 2016, 20: 2717-2728.
- [24] Baxi SM, Liu A, Bacchetti P, et al. Comparing the novel method of assessing PrEP adherence/exposure using hair samples to other pharmacologic and traditional measures [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68: 13-20.
- [25] Gandhi M, Ameli N, Bacchetti P, et al. Atazanavir concentration in hair is the strongest predictor of outcomes on antiretroviral therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: 1267-1275.
- [26] Hendrix CW, Andrade A, Bumpus NN, et al. Dose Frequency Ranging Pharmacokinetic Study of Tenofovir-Emtricitabine After Directly Observed Dosing in Healthy Volunteers to Establish Adherence Benchmarks (HPTN 066) [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2016, 32: 32-43.
- [27] Hafezi H, Robertson TL, Au-Yeung K, et al. An ingestible sensor for measuring medication adherence [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 62: 99-109.
- [28] Chai PR, Castillo-Mancilla J, Buffkin E, et al. Utilizing

- an Ingestible Biosensor to Assess Real-Time Medication Adherence [J]. *J Med Toxicol*, 2015, 11: 439-444.
- [29] Mimiaga MJ, Bogart LM, Thurston IB, et al. Positive Strategies to Enhance Problem-Solving Skills (STEPS): A Pilot Randomized, Controlled Trial of a Multicomponent, Technology-Enhanced, Customizable Antiretroviral Adherence Intervention for HIV-Infected Adolescents and Young Adults [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2019, 33: 21-24.
- [30] Bachman DeSilva M, Gifford AL, Keyi X, et al. Feasibility and Acceptability of a Real-Time Adherence Device among HIV-Positive IDU Patients in China [J]. *AIDS Res Treat*, 2013, 2013: 957862.
- [31] Pop-Eleches C, Thirumurthy H, Habyarimana JP, et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders [J]. *AIDS*, 2011, 25: 825-834.
- [32] Duggal M, Chakrapani V, Liberti L, et al. Acceptability of Mobile Phone-Based Nurse-Delivered Counseling Intervention to Improve HIV Treatment Adherence and Self-Care Behaviors Among HIV-Positive Women in India [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2018, 32: 349-359.
- [33] Quintana Y, Gonzalez Martorell EA, Fahy D, et al. A Systematic Review on Promoting Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients Using Mobile Phone Technology [J]. *Appl Clin Inform*, 2018, 9: 450-466.
- [34] Lyon ME, Trexler C, Akpan-Townsend C, et al. A family group approach to increasing adherence to therapy in HIV-infected youths: results of a pilot project [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2003, 17: 299-308.
- [35] Franke M, Murray M, Muñoz M, et al. Food insufficiency is a risk factor for suboptimal antiretroviral therapy adherence among HIV-infected adults in urban Peru [J]. *AIDS Behav*, 2011, 15: 1483-1489.
- [36] Deribe K, Hailekiros F, Biadgilign S, et al. Defaulters from antiretroviral treatment in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia [J]. *Trop Med Int Health*, 2008, 13: 328-333.
- [37] Martinez H, Palar K, Linnemayr S, et al. Tailored nutrition education and food assistance improve adherence to HIV antiretroviral therapy: evidence from Honduras [J]. *AIDS Behav*, 2014, 18: S566-S577.
- [38] Haberer JE, Kahane J, Kigozi I, et al. Real-time adherence monitoring for HIV antiretroviral therapy [J]. *AIDS Behav*, 2010, 14: 1340-1346.
- [39] de Sumari-de Boer IM, van den Boogaard J, Ngowi KM, et al. Feasibility of real time medication monitoring among HIV infected and TB patients in a resource-limited setting [J]. *AIDS Behav*, 2016, 20: 1097-1107.
- [40] Castillo-Mancilla JR, Haberer JE. Adherence Measurements in HIV: New Advancements in Pharmacologic Methods and Real-Time Monitoring [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2018, 15: 49-59.
- [41] Stailey M, Conway SE, et al. Review of the Next Generation of Long-Acting Basal Insulins; Insulin Degludec and Insulin Glargine [J]. *Consult Pharm*, 2017, 32: 42-46.
- [42] McGowan I, Dezzutti CS, Siegel A, et al. Long-acting rilpivirine as potential preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention (the MWRI-01 study): an openlabel, phase 1, compartmental, pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment [J]. *Lancet HIV*, 2016, 3: e569-e578.
- [43] Ferretti F, Boffito M. Rilpivirine long-acting for the prevention and treatment of HIV infection [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2018, 13: 300-307.

(收稿日期: 2019-02-19)