

## پای‌بندی به درمان ضد رتروویروسی در بیماران مبتلا به ایدز و عوامل مؤثر بر روی آن: مقاله مروری

### چکیده

علیرضا یلدا<sup>۱</sup>

سید احمد سید علی نقی<sup>۲</sup>

محبوبه حاجی عبدالباقی<sup>\*۲</sup>

۱- گروه عفونی

۲- مرکز تحقیقات ایدز ایران، بیمارستان امام خمینی (ره)

دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاکنون در مورد میزان پای‌بندی به درمان ضد رتروویروسی و عوامل مؤثر بر روی آن در دنیا تحقیقات زیادی انجام نشده است و در مطالعاتی هم که انجام شده است عوامل بسیاری بر روی پای‌بندی به درمان مؤثر بوده‌اند. بعضی از عوامل به صورت متناقضی بر روی پای‌بندی مؤثر بوده‌اند. باید مطالعات بیشتر و جامع‌تر بر روی میزان پای‌بندی و عوامل مؤثر بر روی آن انجام شود تا بتوان بر مبنای آنها استراتژی‌های مؤثری را تدوین و سپس به مرحله اجرا درآورد. کلید موفقیت درمان‌های ضد رتروویروسی خواست و اراده افراد HIV مثبت جهت پای‌بندی به رژیم‌های ضد رتروویروسی می‌باشد. پای‌بندی مطلوب تعاریف متعددی دارد ولی بیشتر مطالعات پای‌بندی را به صورت مصرف ۹۵ درصد یا بیشتر از داروهای تجویز شده تعریف می‌نمایند. میزان پای‌بندی بیشتر از ۹۵٪ جهت جلوگیری از شکست ویروسی و مهار کامل آن مورد نیاز است. عدم پای‌بندی به درمان تنها موجب کاهش بهره‌وری بیمار نیست بلکه می‌تواند خطر پیدایش ویروس‌های مقاوم به چند دارو را موجب شود. این سوش‌های مقاوم می‌توانند از طریق تماس‌های قابل انتقال از فردی به فرد دیگر منتقل شوند. ارزیابی پای‌بندی دشوار است و استاندارد طلایی جهت ارزیابی پای‌بندی به داروهای ضد رتروویروسی وجود ندارد. با این حال از روش‌های مختلفی جهت ارزیابی پای‌بندی به درمان استفاده می‌شود. بیشتر مطالعات میزان پای‌بندی به درمان را از طریق گزارش بیمار و شمارش قرص ارزیابی می‌نمایند، اما گزارش بیمار و شمارش قرص تخمین بیش از حدی از میزان پای‌بندی به درمان می‌دهند. بعضی از عواملی که با پای‌بندی در ارتباط هستند عبارتند از: سن، جنس، اعتیاد به‌ویژه در مصرف‌کنندگان تزریقی مواد مخدر، مصرف الکل، افسردگی، میزان حمایت اجتماعی، میزان تحصیلات، وضعیت شغلی، عوارض جانبی داروهای ضد رتروویروسی، حاملگی، نوع رژیم ضد رتروویروسی، تعداد قرص‌ها در رژیم دارویی و تعداد دوزهای روزانه تجویز شده، تروماهای شدید، عوامل اجتماعی و روان‌شناختی و ارتباط بین بیمار و پزشک.

**کلمات کلیدی:** رتروویروس، پای‌بندی، ایدز، درمان.

\* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، گروه عفونی  
تلفن: ۶۶۹۴۷۹۸۴  
email: ircha@tums.ac.ir

و طولانی کردن آن است و کلید موفقیت آن خواست و اراده افراد HIV مثبت جهت پای‌بندی به رژیم‌های ضد رتروویروسی ترکیبی می‌باشد.<sup>۳،۴</sup> فواید درمان ضد رتروویروسی در کنترل بیماری ایدز به خوبی اثبات شده است. با مهار پلاسمایی ویروس HIV، ناخوشی و مرگ و میر در افراد آلوده به HIV کاهش می‌یابد، البته زمان مناسب جهت شروع درمان ضد رتروویروسی به‌طور کامل مشخص نمی‌باشد و توصیه‌ها در این مورد متفاوت است. مطالعات نشان می‌دهند که شروع درمان ضد رتروویروسی با میزان  $CD_4^+$  ۲۰۰ سلول در میکرولیتر یا بیشتر در بیماران دارای پای‌بندی باعث بقاء بیشتر نمی‌شود، زیرا در

تعریف و اهمیت: معرفی درمان ضد رتروویروسی کاهش قابل ملاحظه‌ای را در بروز بیماری‌ها و مرگ و میر همراه با HIV ایجاد نموده است، گرچه این موفقیت در میان معتادان تزریقی به‌دلیل پای‌بندی کمتر به داروهای ضد رتروویروسی حاصل نشده است.<sup>۱،۲</sup> درمان ضد رتروویروسی خیلی فعال Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) عبارت است از مصرف سه یا بیشتر از داروهای ضد رتروویروسی که حداقل یک مهارکننده پروتئاز یا مهارکننده غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس داشته باشد. هدف از درمان ضد رتروویروسی پیشگیری از پیشرفت بیماری، بهبود کیفیت زندگی

و پزشکان وجود دارد. بیماران تعریف سخت‌گیرتری از دوز حذف شده نسبت به پزشکان ارائه می‌نمایند. در مطالعه‌ای ۵۵٪ از بیماران فکر می‌کردند که دوز حذف شده تاخیر در مصرف قرص بیشتر از شش ساعت از زمان دوز تجویز شده است، در مقایسه با آن، تنها یک پزشک با این ارزیابی موافق بود. بیشتر از یک‌سوم بیماران فکر می‌کردند که پاسخ مناسب به یک دوز حذف شده، نادیده گرفتن آن در مجموع می‌باشد، اما تنها در حدود ۱۲٪ پزشکان موافق با آن بودند.<sup>۱۶</sup> پای‌بندی به درمان ضد رتروویروسی بر روی عملکرد سیستم ایمنی، جلوگیری از پیشرفت بیماری، بهبود کیفیت زندگی و طول عمر تأثیر می‌گذارد.<sup>۱۲</sup> پای‌بندی ضعیف به درمان نه تنها منجر به کاهش اثرات درمان می‌شود بلکه می‌تواند سلامتی را از طریق پیدایش ویروس‌های مقاوم به چند دارو تهدید نماید و این سوش‌های مقاوم می‌توانند از فردی دیگر منتقل شوند. همچنین سوش‌های مقاوم به درمان، انتخاب‌های درمانی برای بیماران را محدود می‌نمایند. اگرچه یک ارتباط مستقیم بین پای‌بندی به درمان و ایجاد مقاومت مشاهده نمی‌شود و مقاومت به داروهای مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس در افراد دارای پای‌بندی و عدم پای‌بندی دیده می‌شود.<sup>۱۷، ۱۸، ۱۹</sup> ارتباط بین پای‌بندی به درمان ضد رتروویروسی و مقاومت دارویی هنوز به روشنی تعریف نشده است. اینکه عدم پای‌بندی به درمان مقاومت دارویی را بالا می‌برد، براساس مشاهداتی است که با تک درمانی با داروی مهارکننده پروتئاز و پای‌بندی به درمان ترکیبی براساس داروهای مهارکننده غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس (NNRTI) انجام شده است. مطالعاتی وجود دارند که بیان می‌کنند که مقاومت در سطوح متوسط تا بالای پای‌بندی رخ می‌دهد، گرچه میزان بالای پای‌بندی برای ایجاد فشار دارویی کافی به ویروس مقاوم ضروری می‌باشد. پای‌بندی به درمان با ایجاد جهش‌های جدید نسبت به داروی مهارکننده پروتئاز ارتباط دارد، اما ارتباط معنی‌داری با جهش‌های جدید و ایجاد مقاومت نسبت به داروی نوکلئوزیدی و غیرنوکلئوزیدی مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس ندارد. البته بعضی گزارشات بیان می‌دارند جهش‌های مقاومت نسبت به مهارکننده نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس در بیماران با میزان پای‌بندی بالا شایع‌تر است. این تفاوت بین مطالعات احتمالاً ناشی از این حقیقت است که درصدی از افراد جهش‌های مقاومت نسبت به مهارکننده نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس را از قبل به‌خاطر دریافت درمان

میان بیماران با میزان CD<sub>4</sub> حداقل ۲۰۰ سلول در میکرولیتر که پای‌بندی به درمان دارند میزان مرگ و میر پائین است. بنابراین می‌توان درمان ضد رتروویروسی را تا زمانی که تعداد CD<sub>4</sub> به کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر نرسیده است به تاخیر انداخت. در واقع، با شروع زودتر درمان نمی‌توان از اثرات مخرب عدم پای‌بندی به آن پیشگیری نمود. متأسفانه پای‌بندی ضعیف به درمان و وقفه‌های درمانی شایع هستند و این مساله با افزایش نشانه‌های HIV، مهار ویروسی ناقص، پیشرفت بیماری و افزایش مرگ و میر همراه می‌باشد، حتی در بیمارانی که درمان ضد رتروویروسی را با تعداد CD<sub>4</sub> ۳۵۰ سلول در میکرولیتر یا بیشتر شروع می‌نمایند. مطالعات حاضر نشان می‌دهند که احتمال پای‌بندی بیمار باید در تصمیم‌گیری جهت شروع درمان ضد رتروویروسی در نظر گرفته شود.<sup>۸-۵</sup> در بررسی ۳۱ مطالعه انجام شده در آمریکای شمالی، ۱۵ مطالعه پای‌بندی را به صورت مصرف ۱۰۰٪، ۹٪ مطالعه به صورت بیشتر از ۹۵٪، چهار مطالعه بیشتر از ۹۰٪ و سه مطالعه بیشتر از ۸۰٪ از داروهای تجویز شده تعریف نمودند.<sup>۱</sup> بیشتر مطالعات پای‌بندی به درمان ضد رتروویروسی را به صورت مصرف ۹۵٪ یا بیشتر از داروهای تجویز شده تعریف می‌کنند.<sup>۲۰، ۲۱</sup> بنابراین پای‌بندی ناقص کمتر از ۹۵٪ است. میزان پای‌بندی بیشتر از ۹۵٪ جهت جلوگیری از شکست ویروسی (وجود بیشتر از ۴۰۰ نسخه در هر میلی‌لیتر از RNA ویروس HIV در پلاسما) و مهار کامل آن (کمتر از ۵۰ نسخه در هر میلی‌لیتر) مورد نیاز است. مطالعات نشان می‌دهند که متوسط پای‌بندی به درمان ضد رتروویروسی ۷۰٪ می‌باشد.<sup>۱۵-۱۱، ۷</sup> میزان انحرافی که بیمار می‌تواند از یک رژیم ضد رتروویروسی مشخص بدون افزایش خطر شکست درمان داشته باشد بستگی به خصوصیات داروی مورد استفاده، از قبیل نیمه‌عمر پلاسمایی دارو و اثر مصرف غذاهای مختلف بر روی آن دارو دارد. اکثر مطالعات که میزان پای‌بندی به درمان ضد رتروویروسی را بررسی می‌نمایند بیشتر بر روی تعداد قرص‌های مصرف شده تأکید می‌نمایند. در صورتی که زمان مصرف داروها و دستورات غذایی نیز در نظر گرفته شوند، درصد بیمارانی که داروهای ضد رتروویروسی را دریافت می‌نمایند کاهش خواهد یافت. بیمارانی که انحراف از رژیم ضد رتروویروسی دارند مواجهه کمتری با دارو داشته و در نتیجه مهار پلاسمایی RNA ویروس کاهش می‌یابد.<sup>۶</sup> تعاریف متفاوتی در مفاهیم دوز حذف شده در میان بیماران

مدت طولانی در تعداد CD4 باشد. توضیح محتمل دیگر این است که اختلافات فارماکوکینتیک در بین بیماران، میزان CD4 و ویروس را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اما اثبات اثرات اختلافات فارماکوکینتیک بر روی نتایج بالینی در بیماران HIV مثبت مشکل است. برای مثال، نتایج یک مطالعه بیان می‌کند که افایرنز (Efavirenz) در بیماران سیاه پوست در مقایسه با بیماران سفیدپوست آهسته‌تر از خون ناپدید می‌شود، گرچه تحقیقات دیگر در تعارض با یافته فوق می‌باشند. بنابراین در بعضی از بیماران، تعدادی از داروهای ضد رتروویروسی ممکن است با سرعت کمتری از بین بروند، در نتیجه دارو به مدت طولانی در بدن باقی مانده و باعث مهار تزیاد ویروسی علیرغم میزان پای بندی بین ۹۰-۷۰٪ می‌شود. به علاوه اینکه تداخلات دارویی بین داروهای ضد رتروویروسی و دیگر داروها و همچنین وجود بیماری کلیوی یا کبدی می‌تواند غلظت داروهای ضد رتروویروسی در داخل بدن را تحت تأثیر قرار دهند.<sup>۲۰-۳۱ و ۳۷</sup>

روش‌های اندازه‌گیری و نحوه محاسبه آنها: ارزیابی پای بندی مشکل است و استاندارد طلایی (Gold Standard) جهت ارزیابی پای بندی به داروهای ضد رتروویروسی وجود ندارد. با این حال روش‌های مختلفی برای ارزیابی پای بندی به درمان وجود دارند که عبارتند از: گزارش بیمار (Self Report)، شمارش تعداد قرص (Pill Count)، پایش الکترونیکی دارو (Electronic Medication Monitor)، درخواست‌های دارویی (Pharmacy Claims)، وزن کردن قوطی دارو، غلظت پلاسمایی دارو، پرونده‌های ثبت دارو در داروخانه‌ها، مقیاس آنالوگی دیداری (Visual Analogue Scale) و پیشرفت به سمت ایدز. ۲۲ مطالعه (۷۱٪) از ۳۱ مطالعه انجام شده در آمریکای شمالی برای ارزیابی پای بندی از گزارش بیمار، سه مطالعه (۱۰٪) از درخواست‌های دارویی، سه مطالعه (۱۰٪) از پایش الکترونیکی دارو، دو مطالعه (۶/۵٪) از ترکیبی از مشاهدات پزشک و گزارش بیمار و یک مطالعه (۳٪) از گزارش پرسنل کلینیک استفاده نمودند. در حالی که ۱۸ مطالعه (۶۶٪) از ۲۷ مطالعه انجام شده در مناطق آفریقایی زیر صحرا برای ارزیابی پای بندی از گزارش بیمار، سه مطالعه (۱۱٪) از درخواست‌های دارویی و شش مطالعه (۲۲٪) از ترکیبی از گزارش بیمار و مشاهدات پزشک استفاده نمودند. تنها سه مطالعه پای بندی را از طریق پایش الکترونیکی قرص ارزیابی نمودند و این سه مطالعه در آمریکای شمالی انجام شدند. بیشتر مطالعات میزان پای بندی به درمان

تک دارویی یا ترکیبی مهارکننده نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس دارند و میزان تجمع جهش بعدی نسبت به مهارکننده نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس در سوش‌هایی که مقاومت دارویی بالا دارند کاهش می‌یابد. ۲۳٪ از جهش‌های مقاومت دارویی در افرادی رخ می‌دهد که در سطوح بالای پای بندی قرار دارند (۹۲ تا ۱۰۰ درصد) و بیشتر از ۵۰ درصد تمام مقاومت‌های دارویی در پای بندی ۷۹ تا ۱۰۰ درصد رخ می‌دهد. البته این بدان معنی نیست که سطوح پائین پای بندی باید جهت جلوگیری از مقاومت دارویی وجود داشته باشد چرا که سطوح بالای پای بندی موجب کاهش پیشرفت به طرف ایدز و مرگ می‌شود. در واقع سطوح بالای پای بندی حتی در حضور ویروس مقاوم به دارو فواید بالینی بیشتری را نسبت به سطوح پائین پای بندی یا عدم درمان فراهم می‌نماید. میزان ایجاد جهش‌های مقاومت دارویی با افزایش پای بندی در بیماران با مهار ویروسی ناقص افزایش می‌یابد. به دلیل اینکه افراد با سطوح بالاتر پای بندی، درمان را ظرف مدت طولانی‌تری نسبت به افراد با سطوح پائین پای بندی حفظ می‌نمایند، درمان طولانی در غیاب مهار ویروسی کامل، احتمال بیشتری دارد که مقاومت دارویی بالایی در مقایسه با درمان کوتاه مدت ایجاد نماید. بنابراین بیشترین خطر برای مقاومت، در بیماران دارای سطوح بالای پای بندی و مهار ویروسی ناقص وجود دارد، به خصوص در مورد درمان با داروهای مهارکننده پروتاز. اگرچه مقاومت در میزان پای بندی بالا نیز وجود دارد اما برای دست یافتن به میزان ویروس غیرقابل اندازه‌گیری، میزان پای بندی باید بالا باشد. دلایل متعددی وجود دارد که میزان ویروس قابل اندازه‌گیری را علیرغم میزان پای بندی مطلوب توضیح می‌دهد. این دلایل شامل الگوی ژنوتایپ ویروسی دارای مقاومت بالا، چه در میان افرادی که اخیراً آلوده به HIV شده‌اند و چه افرادی که از مدت‌های قبل مبتلا بوده‌اند، شکست‌های درمانی متعدد با وجود تعداد CD4 ثابت یا در حال افزایش، احتمال وجود عدم پای بندی علیرغم تجویز مناسب دارو، و وجود HIV پیشرفته با ژنوتایپ نوع مهاجم می‌باشند. بعضی مطالعات نشان می‌دهند که بین میزان پای بندی و بار ویروسی (Viral load) ارتباط مستقیمی وجود دارد به طوری که هرچه پای بندی کاهش می‌یابد، بار ویروسی نیز افزایش می‌یابد. اگرچه در بعضی از این مطالعات این ارتباط معنی دار نیست. کاهش واضح میزان CD4 علیرغم میزان پای بندی مطلوب، می‌تواند انعکاسی از نوسانات دوره‌ای در طی



شد.<sup>۱</sup> در صورت دسترسی رایگان به درمان، وضعیت اقتصادی بر روی پای بندی اثری ندارد و نباید به عنوان محدودیت دستیابی به داروهای ضد رتروویروسی در نظر گرفته شود. پرداخت هزینه برای داروهای ضد رتروویروسی می تواند یک مانع قابل توجه جهت حفظ پای بندی به درمان باشد. یافته ها بیان می کنند که بیماران فقیر می توانند نتایج درمانی موفقیت آمیز داشته باشند زمانی که موانع مالی جهت درمان از میان برداشته شوند.<sup>۱۴</sup> موضوع دیگری که مهم است عدم وجود انحراف از رژیم دارویی یعنی مصرف صحیح و به موقع داروها می باشد. دلایل برای انحراف از رژیم دارویی عبارتند از: فراموشی (شایع ترین علت)، عدم امکان توجه همزمان به مصرف دارو و فعالیت هایی که در آن زمان خاص انجام می شود، احساس بیمار بودن یا ناخوشی، داشتن تغییرات در برنامه روتین روزانه و در دسترس نبودن داروها در زمان مصرف. بنابراین فقط مصرف دارو مهم نیست بلکه بیماران باید دارو را به موقع مصرف نمایند و به دستورات دارویی داده شده توسط پزشک نیز توجه داشته باشند.<sup>۱۵</sup> ضربه های روحی شدید مانند حادثه ۱۱ سپتامبر ۲۰۰۱ می تواند بر روی میزان پای بندی به درمان تاثیر گذارد، به طوری که مطالعات افزایش معنی داری در تعداد دوزهای مصرف نشده و انحراف از درمان را بلافاصله بعد از حوادث ۱۱ سپتامبر در میان مردان همجنس باز ساکن نیویورک نشان دادند.<sup>۱۳</sup> تعداد قرص ها در رژیم دارویی و تعداد دوزهای روزانه بر روی میزان پای بندی مؤثر می باشند. در میان رژیم ها، بالاترین پای بندی پیش بینی شده برای رژیم دو بار در روز با دو قرص روزانه، بدون محدودیت های رژیمی، و تمام داروهای ضد رتروویروسی در یک نسخه و پائین ترین برای رژیم دو بار در روز با ۱۳ قرص روزانه، الزامات غذایی و تمام داروهای ضد رتروویروسی در سه نسخه می باشد.<sup>۱۲،۱۳،۱۴</sup> تعداد CD<sub>4</sub> ۲۵۰ سلول در میکرولیتر یا بیشتر، توقف عرضه دارو در داروخانه ها و نگران نبودن درباره عفونت HIV به این دلیل که درمان ها پیشرفت نموده اند، می توانند باعث پای بندی ضعیف به درمان شوند.<sup>۱۵</sup> البته بر خلاف مطلب فوق، بعضی مطالعات نشان می دهند که پای بندی در میان افراد با تعداد CD<sub>4</sub> زیر ۲۰۰ سلول در میکرولیتر کمتر می باشد. درک بیماران از بیماری HIV، دلیل درمان و داروهای ضد رتروویروسی بر روی پای بندی مؤثر می باشد. چون پای بندی با توانایی و اراده افراد HIV مثبت جهت مصرف صحیح رژیم های ضد رتروویروسی ترکیبی در ارتباط است،

می نمایند بیشتر است، زیرا برای بیماران درمان شده با رژیم های مبنی بر مهارکننده غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس مصرف داروها راحت تر است. البته مطالعاتی وجود دارند که نشان می دهند تفاوت معنی داری در پای بندی به رژیم های پروتئاز در مقایسه با رژیم های مبنی بر غیرنوکلئوزیدی وجود ندارد.<sup>۱۶،۱۷</sup> مطالعات نشان می دهند که با وجود دستیابی رایگان به مراقبت ها در آفریقا نسبت به آمریکای شمالی، میزان پای بندی بالاتر نبوده است. میزان پای بندی به درمان در بین بیماران آفریقایی مناطق زیر صحرا که تحت برنامه های درمانی زود هنگام قرار می گیرند مطلوب می باشد. وضعیت جغرافیایی - اجتماعی (Socio-demographic) می تواند میزان پای بندی را تحت تاثیر قرار دهد. گزارش ها نشان می دهند افرادی که در آمریکای شمالی در فقر به سر می برند پای بندی کمتر از حد مطلوب دارند (بین ۵۶ تا ۶۷ درصد). این اطلاعات ممکن است این طور تفسیر شود که فقر یک عامل خطر برای پای بندی است و اشخاصی که در نهایت فقر زندگی می کنند سطوح پائین تری از پای بندی دارند. عوامل کاهش پای بندی در میان اشخاص فقیر در آمریکای شمالی عبارتند از: ارتباط ضعیف بین پزشک و بیمار، افسردگی و مصرف مواد مخدر. به نظر می رسد عوامل فوق در بین افراد فقیر در آمریکای شمالی نسبت به خود فقر شایع تر می باشند. ممکن است ارتباط بین چنین عواملی و پای بندی به درمان ضد رتروویروسی در آفریقا کاملاً متفاوت باشد. عوامل ویژه ای که می توانند با فقر ارتباط داشته باشند در کاهش پای بندی به درمان نقش ایفا می نمایند و خود فقر تنها عامل تعیین کننده نمی باشد. مهمترین و شایع ترین عواملی که میزان پای بندی را در مناطق آفریقایی زیر صحرا کاهش می دهند عبارتند از: هزینه ها، عدم اطلاع همسر و خانواده بیمار از HIV مثبت بودن فرد، ترس از انگ زدن (stigma)، مصرف الکل و وجود مشکلات در پی گیری رژیم های دارویی پیچیده. مطالعات نشان می دهند که بیشتر بیمارانی که در حال دریافت درمان ضد رتروویروسی هستند ابتلای به عفونت HIV را به خانواده یا دوستان اطلاع می دهند. افرادی که این مساله را مخفی می نمایند موارد قطع متعدد درمان دارند، زیرا باید داروها را به صورت پنهانی مصرف نمایند و در حضور دیگران از مصرف آنها پرهیز نمایند. انجام مشاوره، تشویق کردن بیماران به بیان HIV مثبت بودن به صورت داوطلبانه و دسترسی به درمان ضد رتروویروسی به کاهش انگ زدن به افراد و افزایش پای بندی به درمان منجر خواهد

دارد که بیان می‌نماید مرحله بالینی HIV (برطبق طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی) در شروع درمان با پای‌بندی ارتباطی ندارد. در حالی که مطالعات قبلی ارتباط بین مرحله بندی بالینی و پای‌بندی را گزارش نموده‌اند. زبان مادری هر بیمار نیز می‌تواند بر روی پای‌بندی موثر باشد به طوری که بیمارانی که با زبان همان منطقه گویش می‌کنند، پای‌بندی بهتر در مقایسه با آنهایی که زبان آن منطقه را به‌عنوان زبان دوم فرا گرفته‌اند دارند.<sup>۱۴</sup> افرادی که نسخه‌های خود را از طریق سازمان‌های توزیع‌کننده دارو و سفارش پستی تهیه می‌نمایند پای‌بندی بهتری نسبت به افرادی که داروهای خود را از داروخانه تهیه می‌کنند دارند.<sup>۳۶</sup> شرح حال زندانی بودن در طی درمان شانس عدم پای‌بندی را افزایش می‌دهد. تجربه بیشتر پزشک در رابطه با HIV باعث پای‌بندی بهتر به درمان می‌شود.<sup>۳۱</sup> نگرانی‌ها درباره داروهای ضد رتروویروسی و بی‌اعتمادی به داروها باعث پای‌بندی ضعیف‌تر به درمان می‌شوند. باور داشتن داروهای ضد رتروویروسی، امید به موثر بودن پای‌بندی و آموزش بیماران باعث پای‌بندی بهتر می‌شوند.<sup>۸،۱۰</sup> بسیاری از عوامل دیگر از قبیل: موجود نبودن داروی ضد رتروویروسی در داروخانه، ترس از عوارض جانبی داروها، مداخله پزشکان سنتی، مسافرت یا خستگی، عدم دسترسی به پزشک مسئول بیمار، عدم تعهد رسمی طولانی‌مدت جهت پای‌بندی به درمان، نژاد سیاه، مصرف سیگار، همگی بر روی قطع درمان و مصرف نکردن داروها موثر می‌باشند.<sup>۲۵،۳۷</sup>

استراتژی‌ها جهت بهبود پای‌بندی به درمان: گرچه عدم پای‌بندی به درمان شایع می‌باشد، ولی این عدم پای‌بندی به‌خصوص در مورد درمان ضد رتروویروسی جهت عفونت HIV اهمیت بسزایی دارد. بنابراین تلاش‌های جدی‌تر و وسیع‌تر جهت حفظ پای‌بندی به درمان لازم می‌باشد. باید اولویت داده شود به مداخلاتی که برای بهبود پای‌بندی در ماه‌های اولیه درمان ضد رتروویروسی صورت می‌گیرد.<sup>۳۸-۴۰</sup> بعضی از استراتژی‌های موثر برای حفظ و بهبود پای‌بندی به درمان در ذیل اشاره می‌گردد: ۱- برای دستیابی به حداکثر اثر درمان، باید بیماران را تشویق نمود تا داروهای ضد رتروویروسی را مطابق دستور پزشک مصرف نمایند. بسیاری از استراتژی‌های جدید جهت بهبود پای‌بندی به داروهای ضد رتروویروسی به‌دنبال روش‌هایی می‌باشند که انگیزه بیماران جهت مصرف داروها را بالا می‌برند مانند گوش دادن به صحبت‌های بیماران. ۲- باید تلاش‌ها در

شکی وجود ندارد که عوامل اجتماعی و روان‌شناختی نیز بر روی پای‌بندی به درمان موثر می‌باشند. گرچه بعضی مطالعات نشان می‌دهند که ارتباط معنی‌داری بین پای‌بندی و مدت زمانی که بیماران تحت درمان ضد رتروویروسی هستند وجود ندارد، ولی متأسفانه کاهش در پای‌بندی به درمان در طی زمان وجود دارد. بیشترین میزان پای‌بندی در افراد با سن بین ۳۲ تا ۳۵ سال دیده می‌شود. در مصرف کنندگان تزریقی مواد مخدر میزان پای‌بندی ضعیف است. افراد با سطح پائین تحصیلات، پای‌بندی ضعیف دارند، درحالی‌که افراد با تحصیلات دانشگاهی پای‌بندی مطلوب دارند. البته برخلاف گزارشات از کشورهای پیشرفته، مطالعاتی وجود دارند که نشان می‌دهند پای‌بندی ضعیف با سطح بالای تحصیلات ارتباط دارد، زیرا افراد با سطح تحصیلات بالا احتمال دارد که ترس بیشتری از انگ زدن داشته باشند. بنابراین با بهبود وضعیت سلامتی‌شان، درمان را ادامه نخواهند داد. در افراد شاغل پای‌بندی بهتر می‌باشد و نیز احساس حمایت اجتماعی مناسب همراه با پای‌بندی بهتر است. در بعضی مطالعات، آگاهی درباره بیماری، باورهای به درمان و رضایت از پزشک ارتباط معنی‌داری با پای‌بندی به داروهای ضد رتروویروسی نداشته‌اند، اما بهبودی در کیفیت زندگی بیماران و انگیزه جهت پای‌بندی به درمان تحت تاثیر رفتار پزشک و ارتباط بین بیمار و پزشک قرار دارد. در واقع، ارتباطات سازنده بین پزشکان و بیماران HIV مثبت جهت موفقیت درمانی مهم هستند. اعتماد، توجه و مراقبت، و تخصص همگی به‌عنوان عوامل مهم چنین ارتباطاتی ذکر شده‌اند. اصرار و پافشاری پزشک بر روی پای‌بندی مطلوب به درمان می‌تواند منجر به ترس بیمار از عدم رضایت پزشک شود و در نتیجه بیماران اطلاعات مربوط به پای‌بندی را پنهان نمایند. بنابراین هراس از کوتاهی در مورد پای‌بندی مطلوب منجر به این می‌شود که بعضی از افراد مصرف داروهای ضد رتروویروسی را متوقف نمایند. افراد فاقد افسردگی و برخوردار از حمایت اجتماعی مناسب پای‌بندی بهتری نسبت به افراد افسرده و با حمایت اجتماعی اندک دارند. پای‌بندی در افرادی که افسرده نیستند اما از حمایت اجتماعی برخوردار نمی‌باشند نیز پائین است. حمایت اجتماعی باعث بهبود پای‌بندی در افراد افسرده نمی‌شود، بلکه باعث بالا رفتن میزان پای‌بندی در افراد فاقد افسردگی می‌شود. زیرا افراد افسرده انگیزه کمتری جهت مصرف داروهایشان دارند.<sup>۳۵،۳۴،۲۵،۲۲</sup> مطالعاتی وجود



داروها از طریق سفارش پستی و افراد توزیع‌کننده در سازمان‌های دارویی می‌توانند استراتژی مؤثری جهت بهبود پای‌بندی به درمان باشند.<sup>۳۶</sup> ۷- مشاوره آموزشی و پی‌گیری از طریق حمایت تلفنی می‌تواند پای‌بندی به درمان را بهبود بخشد.<sup>۳۴</sup> ۸- درمان تحت مشاهده مستقیم (Modified directly observed therapy) مانند بیماری سل یک استراتژی مؤثر به‌ویژه در مصرف‌کنندگان مواد مخدر جهت بهبود پای‌بندی به درمان است.<sup>۳۳</sup> ۹- تأکید بیش از حد پزشکان بر روی اهمیت پای‌بندی می‌تواند به‌صورت متناقضی بسیاری از اعمالی که جهت بهبود پای‌بندی بیماران صورت می‌گیرد را از بین ببرد. می‌توان از طریق روش‌هایی که صداقت و آزادی را القاء می‌نماید به پای‌بندی مطلوب رسید و اعتماد در رابطه درمانی را ایجاد نمود و پایه و اساسی جهت تشریک مساعی برای حل مشکلات در مصرف داروهای ضد رتروویروسی قرار داد.<sup>۳۵</sup> ۱۰- باید مبارزه با موانع دستیابی از قبیل کم آوردن داروها و هزینه‌های بسیار بالا انجام شود.<sup>۳۵</sup> روش‌های جاری جهت بهبود پای‌بندی به داروها برای بیماری‌های مزمن بسیار پیچیده است و تلاش زیادی را می‌طلبد و مؤثر بودن آن نیز قابل پیش‌بینی نمی‌باشد.<sup>۳۴</sup> متأسفانه تحقیقات زیادی روی میزان پای‌بندی به درمان ضد رتروویروسی و عوامل مؤثر روی آن در دنیا انجام نشده است و در مطالعاتی هم که انجام پذیرفته، عوامل بسیاری بر آن مؤثر بوده و یا تاثیر متناقضی داشته‌اند. با توجه به اهمیت موضوع، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتر و جامع‌تر بر روی میزان پای‌بندی به درمان و عوامل مؤثر بر روی آن انجام شود تا بتوان بر مبنای آنها استراتژی‌های مؤثری را تدوین و به مرحله اجرا درآورد.

جهت ایجاد خدمات اجتماعی بیشتر در موازات درمان افسردگی با کار تیمی برای افراد HIV مثبت انجام شود. با وجود اینکه افسردگی در میان بیماران HIV مثبت شایع است ولی اغلب کمتر تشخیص داده می‌شود. یافته‌ها در مورد نقش افسردگی در تسریع پیشرفت بیماری HIV ضد و نقیض می‌باشد، اما به‌نظر می‌رسد افسردگی به‌عنوان یک نشانگر (Indicator) طول‌عمر کوتاه‌تر در مردان HIV مثبت شناخته شده است. این اثر روی طول عمر به‌نظر می‌رسد که مستقل از عوامل ایمنولوژیکی و بالینی همراه با پیشرفت بیماری باشد و ممکن است از طریق مکانیسم‌هایی از قبیل کاهش پای‌بندی به درمان عمل نماید.<sup>۳</sup> ۳- نیاز ضروری به ایجاد سیستم‌های تحویل دارویی جدید از قبیل پچ‌های پوستی برای درمان ضد رتروویروسی وجود دارد.<sup>۳۸</sup> ۴- کاهش تعداد قرص‌ها و دوزهای روزانه می‌تواند میزان پای‌بندی را بهبود بخشد.<sup>۱۲</sup> تلاش‌ها برای ساده نمودن رژیم‌ها جهت بهبود پای‌بندی ادامه دارد و شامل ظهور رژیم‌های با دوز یک بار در روز می‌باشد. بنابراین پزشکان باید به‌دنبال ایجاد رژیم‌های ضد رتروویروسی باشند که بیماران پای‌بندی بیشتری به آن داشته باشند.<sup>۳۰</sup> ۵- آماده بودن جهت ادامه درمان ضد رتروویروسی، باور داشتن به درمان به‌عنوان راه درست زندگی، حفظ پای‌بندی صد در صد به درمان از طریق اراده و خواستن جهت زندگی طولانی‌تر و سالم‌تر، ارتباط مداوم و مطلوب با پزشک، سازگاری بیشتر با عوارض جانبی و یا نبود عوارض جانبی قابل ملاحظه و بهبود در وضعیت بالینی به اضافه بهبود در تعداد سلول‌های CD<sub>4</sub> و کاهش میزان ویروس، انگیزه پای‌بندی صد در صد را تقویت می‌نماید.<sup>۲۱</sup> ۶- در اختیار قرار دادن

## References

- Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 296: 679-90.
- Tyndall MW, McNally M, Lai C, Zhang R, Wood E, Kerr T, et al. Directly observed therapy programmes for anti-retroviral treatment amongst injection drug users in Vancouver: access, adherence and outcomes. *Int J Drug Policy* 2007; 18: 281-7.
- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1763-9.
- Fong OW, Ho CF, Fung LY, Lee FK, Tse WH, Yuen CY, et al. Determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy in Chinese HIV/AIDS patients. *HIV Med* 2003; 4: 133-8.
- 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<sup>9</sup> cells/L. *Ann Intern Med* 2003; 139: 810-6.
- Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Danner SA, et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1962-8.
- Bangsberg DR, Charlebois ED, Grant RM, Holodniy M, Deeks SG, Perry S, et al. High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS* 2003; 17: 1925-32.
- Gonzalez JS, Penedo FJ, Llabre MM, Durán RE, Antoni MH, Schneiderman N, et al. Physical symptoms, beliefs about medications, negative mood, and long-term HIV medication adherence. *Ann Behav Med* 2007; 34: 46-55.
- Nabukeera-Barungi N, Kalyesubula I, Kekitiinwa A, Byakika-Tusiime J, Musoke P. Adherence to antiretroviral therapy in children attending Mulago Hospital, Kampala. *Ann Trop Paediatr* 2007; 27: 123-31.
- Kerr T, Palepu A, Barness G, Walsh J, Hogg R, Montaner J, et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active

- antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antivir Ther* 2004; 9: 407-14.
11. Zorrilla CD, Santiago LE, Knubson D, Liberatore K, Estronza G, Colón O, et al. Greater adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) between pregnant versus non-pregnant women living with HIV. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 1187-92.
  12. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 158-63.
  13. Townsend ML, Jackson GL, Smith R, Wilson KH. Association between pharmacy medication refill-based adherence rates and cd4 count and viral-load responses: A retrospective analysis in treatment-experienced adults with HIV. *Clin Ther* 2007; 29: 711-6.
  14. 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.
  15. Diabaté S, Alary M, Koffi CK. Determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-1-infected patients in Côte d'Ivoire. *AIDS* 2007; 21: 1799-803.
  16. Sankar AP, Nevedal DC, Neufeld S, Luborsky MR. What is a missed dose? Implications for construct validity and patient adherence. *AIDS Care* 2007; 19: 775-80.
  17. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000; 14: 357-66.
  18. Inciardi JF, Leeds AL. Assessing the utility of a community pharmacy refill record as a measure of adherence and viral load response in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 790-6.
  19. Elise A, France AM, Louise WM, Bata D, François R, Roger S, et al. Assessment of adherence to highly active antiretroviral therapy in a cohort of African HIV-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 498-500.
  20. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 1107-10.
  21. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care* 2004; 42: 649-52.
  22. Bell DJ, Kapitaoy Y, Sikwese R, van Oosterhout JJ, Lalloo DG. Adherence to antiretroviral therapy in patients receiving free treatment from a government hospital in Blantyre, Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 560-3.
  23. Fairley CK, Permana A, Read TR. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Med* 2005; 6: 366-9.
  24. Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: are missed doses reported more accurately than perfect adherence? *AIDS Care* 2000; 12: 405-8.
  25. Eholié SP, Tanon A, Polneau S, Ouiminga M, Djadji A, Kangah-Koffi C, et al. Field adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 355-8.
  26. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 211-8.
  27. Martín MT, del Cacho E, López E, Codina C, Tuset M, de Lazzari E, et al. Adverse side effects of antiretroviral therapy: relationship between patients' perception and adherence. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 127-33.
  28. Spire B, Duran S, Souville M, Lepout C, Raffi F, Moatti JP, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002; 54: 1481-96.
  29. Riera M, La Fuente Ld L, Castanyer B, Puigventós F, Villalonga C, Ribas MA, et al. Adherence to antiretroviral therapy measured by pill count and drug serum concentrations. Variables associated with a bad adherence. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 286-92.
  30. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 808-16.
  31. Palepu A, Tyndall MW, Chan K, Wood E, Montaner JS, Hogg RS. Initiating highly active antiretroviral therapy and continuity of HIV care: the impact of incarceration and prison release on adherence and HIV treatment outcomes. *Antivir Ther* 2004; 9: 713-9.
  32. Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet JH. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction* 2004; 99: 361-8.
  33. Halkitis PN, Kutnick AH, Rosof E, Slater S, Parsons JT. Adherence to HIV medications in a cohort of men who have sex with men: impact of September 11th. *J Urban Health* 2003; 80: 161-6.
  34. Horne R, Cooper V, Gellaity G, Date HL, Fisher M. Patients' perceptions of highly active antiretroviral therapy in relation to treatment uptake and adherence: the utility of the necessity-concerns framework. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 334-41.
  35. Tugenberg T, Ware NC, Wyatt MA. Paradoxical effects of clinician emphasis on adherence to combination antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 269-74.
  36. Gross R, Zhang Y, Grossberg R. Medication refill logistics and refill adherence in HIV. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 789-93.
  37. Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, Iloje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 2006; 7: 156-62.
  38. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, New M, Demas PA, Rana S. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics* 2007; 119: e1371-83.
  39. Simoni JM, Pantalone DW, Plummer MD, Huang B. A randomized controlled trial of a peer support intervention targeting antiretroviral medication adherence and depressive symptomatology in HIV-positive men and women. *Health Psychol* 2007; 26: 488-95.
  40. Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, Sobel A, Michelet C, Cailleton V, et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther* 2003; 8: 585-94.
  41. Sidat M, Fairley C, Grierson J. Experiences and perceptions of patients with 100% adherence to highly active antiretroviral therapy: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21: 509-20.
  42. Haddad M, Inch C, Glazier RH, Wilkins AL, Urbshott G, Bayoumi A, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001442.
  43. Macalino GE, Hogan JW, Mitty JA, Bazerman LB, Delong AK, Loewenthal H, et al. A randomized clinical trial of community-based directly observed therapy as an adherence intervention for HAART among substance users. *AIDS* 2007; 21: 1473-7.
  44. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-79.



## Adherence to antiretroviral therapy and its determinants in AIDS patients: *review article*

### Abstract

Yalda A.<sup>1</sup>  
Seyyed Alinaghi S A.<sup>2</sup>  
Hajiabdolbaghi M.<sup>2\*</sup>

1- Department of Infectious and  
Tropical diseases, Imam Khomeini  
Hospital

2- Iranian Research Center for HIV/  
AIDS (IRCHA)

Tehran University of Medical  
Sciences

There are limited published investigations about adherence to antiretroviral and its determinants. Many determinants influence on adherence to therapy. The effects of some determinants on adherence are controversial. More studies are needed to be fulfilled about adherence and its determinants to compile strategies. Key to the success of antiretroviral therapies is the ability and willingness of HIV-positive individuals to adhere to antiretroviral regimens. There are different definitions for full adherence. In the most studies, adherence is defined as taking  $\geq 95\%$  of prescribed medication. Adherence rate needs to be  $>95\%$  to prevent virologic failure and for complete suppression. The consequences of poor adherence include not only diminished benefits for the patient, but also the public health threat of the emergence of multidrug-resistant viruses, as these resistant strains can then be transmitted from a patient to their contacts. Evaluating adherence has proven to be difficult and there is no gold standard for evaluating adherence to medication. Adherence is assessed in various ways. The most studies evaluate adherence to treatment by using patient's self report and the pill count method but these are methods known to overestimate adherence. Some determinants are associated with adherence include: age, gender, addiction specially injection drug users, alcohol consumption, depression, social support, level of education, work situation, adverse antiretroviral effects, pregnancy, type of antiretroviral drug regimen, number of pills and daily doses received, severe traumas, social and psychological factors, and relationship between clinician and patient.

**Keywords:** Adherence, antiretroviral therapy, AIDS, treatment.

\* Corresponding author: Dept. of  
Infectious and Tropical diseases, Imam  
Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd.,  
Tehran, IRAN  
Tel: +98-21-66947984  
email: ircha@tums.ac.ir