



ویژه متخصصین و پزشکان درمانگر ایدز



مجموعه دستورالعمل های مراقبت و درمان HIV/AIDS

1. مدیریت مراقبت و درمان افراد مبتلا به

HIV/AIDS در نوجوانان و بزرگسالان

ویرایش ششم - 1401

مجموعه دستورالعمل و اسناد در فعالیت های مرتبط با

پنجمین برنامه استراتژیک ملی کنترل عفونت ایدز وی. جمهوری اسلامی ایران



زیرکمیته تخصصی مراقبت و درمان





شناسنامه کتاب در برنامه استراتژیک:

مجموعه پیش رو توسط گروه تخصصی مراقبت و درمان با هدف تعیین استانداردهای دستیابی به اهداف مراقبت و درمان و در راستای نیل به هدف بیست و سوم از استراتژی دوازده (S12023)* برنامه استراتژیک تدوین و در آذر ماه 1401 توسط کمیته علمی کشوری مورد تأیید قرار گرفت. این مجموعه از زیرساخت‌های لازم برای رسیدن به اهداف استراتژی نهم است.

* S12023: دستورالعمل‌های بسته جامع خدمات مراقبت و درمان موارد مبتلا به اچ آی وی دو سال یکبار مورد بازبینی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه عزیزانی که در تهیه پیش نویس، تکمیل و تصویب متن حاضر همکاری داشته اند شامل اعضا کمیته کشوری مراقبت و درمان HIV، گروه مشاورین، و گروه نویسندگان مسئول بازرینی دستورالعمل ها تشکر و قدردانی می گردد.

گروه نویسندگان مسئول بازرینی دستورالعمل مراقبت و درمان ضد رتروویروسی در بالغین:

دکتر لادن عباسیان
دکتر کتایون طایری
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
متخصص بیماری های عفونی و فلوشیپ HIV/AIDS بالینی

فهرست اعضا کمیته علمی مراقبت و درمان HIV به ترتیب حروف الفبا:

دکتر شهناز آرمین	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر محبوبه حاج عبدالباقی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر آذر حدادی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر سید جواد حسینی شکوه	فلوشیپ HIV و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ارتش
دکتر حسین خلیلی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر علی دهقان منشادی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر مهرناز رسولی نژاد	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر آناهیتا سنایی نسب	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
دکتر شروین شکوهی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر مهشید طالبی طاهر	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران
دکتر کتایون طایری	فلوشیپ HIV و فو کال پوینت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان
دکتر پیام طبرسی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر لادن عباسیان	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر شهنام عرشی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، رئیس مرکز مدیریت بیماریها
دکتر حمید عمادی کوچک	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر بهنام فرهودی	عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران
دکتر رکسانا قناعی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر کیقباد قدیری	فو کال پوینت مراقبت و درمان HIV اطفال دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه
دکتر سعید کلانتری	فلوشیپ HIV و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران
دکتر محمد مهدی گویا	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران
دکتر مینو معزز	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر مسعود مردانی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر داود یادگاری نیا	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر هنگامه نامداری تبار	کارشناس مسئول پایش و ارزشیابی برنامه های HIV وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

ویراستار

کارشناس مراقبت و درمان، اداره کنترل ایدز، مرکز مدیریت بیماری های واگیر

زهرارجب پور

فهرست

شماره صفحه	عنوان
7	پیش‌گفتار
7	روش تدوین متن
7	اختصارات
11	اهداف آموزشی این رهنمود:
11	مهمترین تغییرات این رهنمود نسبت به ویرایش پیشین:
12	مقدمه:
12	سیر طبیعی عفونت HIV
13	عفونت اخیر HIV (RECENT HIV INFECTION)
14	دوره نهفته
14	بیماری آشکار بالینی
14	مرحله بندی WHO
16	جنبه‌های مختلف مراقبت و درمان مبتلایان به HIV
17	ارزیابی اولیه و دوره‌ای بیمار
18	آزمایشات مورد نیاز:
22	اهداف درمان ضد رترو ویروسی
22	آماده سازی بیمار قبل از شروع درمان
24	پایبندی به درمان
27	موانع پایبندی به درمان و راهبردهای مقابله با آن
28	شروع درمان ضد رترو ویروسی
28	رژیم آغازین درمان ضد رترو ویروسی
28	رژیم درمانی آغازین و جایگزین:
31	درمان ضد رترو ویروسی در برخی گروههای خاص:
31	عفونت همزمان HBV / HIV
31	عفونت همزمان HIV و HCV
31	عفونت همزمان HIV و مایکو باکتریوم توبرکولوز

31	HIV در مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی
33	درمان ضد رتروویروسی و داروهای جایگزین مخدرها
33	متادون
33	بوپرنورفین
33	نالتروکسان
34	Party drugs
34	پیگیری و پایش بالینی بیماران مبتلا به HIV
34	پیگیری و پایش بالینی بیمارانی که ART برای آنها شروع نشده است
34	پیگیری و پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند
35	پاسخ بالینی:
35	پاسخ ایمونولوژیک:
36	پاسخ ویرولوژیک:
39	ارزیابی نیاز به تغییر رژیم درمانی در موارد شکست ویرولوژیک
39	عوامل مؤثر در شکست ویرولوژیک
40	آزمایشات مقاومت دارویی
41	روش ژنوتیپی:
41	روش فنوتیپی:
41	محدودیت های استفاده از روش های ژنوتیپی و فنوتیپی:
42	رویکرد برخورد با شکست ویرولوژیک در سناریوهای مختلف
44	انتخاب رژیم درمانی جدید در هنگام شکست ویرولوژیک
44	شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم NRTI s+ NNRTI s
44	شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم NRTI s+ INSTI s
44	شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم NRTI s+ Boosted PI s
46	شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم خط دوم
46	ویروس مقاوم به چندین دارو
46	تداوم فعالیت سیستم ایمنی و التهاب
47	قطع یا وقفه درمان ضد رتروویروسی
47	سناریوهای محتمل در قطع درمان
48	نکات لازم برای قطع برخی از داروها
48	قطع و شروع مجدد نویراپین

48	قطع لامیوودین یا تنوفویر در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV
48	بهینه سازی رژیم درمانی در بیماران با سرکوب بار ویروسی با تغییر آن
49	سندرم التهابی تجدید ساختار ایمنی (IRIS)
49	نحوه بروز بالینی IRIS
49	IRIS ناشی از سل
50	IRIS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس
51	IRIS ناشی از سیتومگالوویروس
51	IRIS ناشی از مننژیت کریپتوکوکی
52	IRIS ناشی از پنومونی پنوموسیستیس جیرووچی
52	IRIS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC
52	IRIS همراه با HBV و HCV
53	ارزیابی تشخیصی IRIS
53	درمان IRIS
54	ملاحظات خاص مراقبت و درمان HIV در سالمندان
54	تأثیرات سن بر پیشرفت HIV
55	تأثیرات درمان ضد رتروویروسی در سالمندی
57	پیوست 1: واکسیناسیون
61	پیوست 2: ویژگی های داروهای ضد رتروویروسی
67	پیوست 3: جدول عناوین شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی
68	پیوست 4: تعدیل دوز داروها در نارسایی کلیوی
69	پیوست 5: تعدیل دوز داروها در نارسایی کبدی
71	پیوست 6: نحوه خوردن داروها
72	پیوست 7: تداخلات دارویی در یک نگاه
79	منابع:

پیش گفتار

این نسخه ششمین ویرایش رهنمود "ارزیابی بیمار مبتلا به HIV و درمان ضد رترو ویروسی در بزرگسالان و نوجوانان" است که در سطح کشور انتشار یافته است. دانسته‌ها و تجربیات بشر درباره درمان ضد رترو ویروسی در حال افزایش است. این رهنمود تلاش نموده تا حدی که امکان ارائه آن در کشور وجود دارد، آخرین دانسته‌ها را در درمان افرادی که با HIV زندگی می‌کنند، به کار گیرد. ارائه صحیح درمان ضد رترو ویروسی موثرترین راه افزایش طول عمر بیماران است. برخورداری از این خدمات نه تنها موجب بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران می‌شود، بلکه به کنترل همه‌گیری HIV نیز کمک می‌کند. بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران به کاهش انگ و تبعیض ناشی از HIV می‌انجامد و از سوی دیگر با تأکید بر اهمیت درمان بعنوان پیشگیری، از خطر انتقال HIV می‌کاهد. اما خدمات درمانی و مراقبتی و بخصوص درمان ضد رترو ویروسی برای آن که بتواند موثر واقع شود باید با کیفیت مطلوبی ارائه شود. وجود دستورالعمل‌های خدمات درمانی و مراقبتی یکی از ضروریات دستیابی به سطح کیفی مطلوب خدمات است.

هدف از تدوین این دستورالعمل که بخشی از مجموعه رهنمودهایی است که برای ارائه خدمات بالینی مراقبتی، درمانی، پیشگیری و حمایتی در سطح مراکز ارائه این خدمات به بیماران مبتلا به HIV تدوین شده است، دستیابی به این مهم است. هر دستورالعمل حاصل ساعت‌ها تلاش تعداد زیادی از همکارانی است که در تهیه آنها مشارکت داشته‌اند. مرکز مدیریت بیماری‌ها وظیفه خود می‌داند از کلیه اساتید و همکاران که در تهیه این دستورالعمل نقش داشته‌اند سپاسگزاری نموده و امید است زحمات این عزیزان بتواند منجر به ارتقا سطح خدمات شده و به کنترل همه‌گیری کمک کند.

روش تدوین متن

اولین رهنمود مراقبت و درمان عفونت همزمان HIV و سل در سال 1387 تدوین شد. متعاقباً با پیشرفت علم و نیاز روز، هر چند سال یک بار، بطور کامل بازبینی و تغییرات به روز آن زمان، اعمال شده است. اولین بازبینی در سال 1389 و بازبینی بعدی در سال 1393، 1396، 1399 و 1400 انجام شده است.

نسخه فعلی حاصل تلاش جمع‌کثیری از اساتید و فوکار پوینت‌های درمان HIV حال حاضر کشور می‌باشد. روش تدوین این راهنما به طور عمده، انطباق (adaptation) بوده است. روش انطباق در تدوین گایدلاین‌ها، روشی است که در آن از گایدلاین‌های مبتنی بر شواهد که توسط سازمان‌ها یا نهادهای معتبر تهیه شده، برای تولید گایدلاین‌های منطقه‌ای، ناحیه‌ای یا کشوری استفاده می‌شود (Song et al, 2022). در تهیه این راهنما تلاش گردیده تا معیارهای RIGHT-Ad@pt Checklist برای انطباق در نظر گرفته شود (Song et al, 2022).

برای بازبینی رهنمودها، بررسی جامعی بر آخرین منابع علمی از جمله گایدلاین های به روز WHO، CDC NIH، EACS، AIDSinfo صورت گرفته و با توجه به مجموعه ظرفیت های موجود در کشور، تغییرات مورد نیاز اعمال شده است. برای آگاهی از منابع علمی مورد استفاده لطفاً به بخش "منابع" رجوع شود. تغییرات مورد نظر در طی جلسات مختلف با حضور اساتید، مطرح شده و در نهایت نسخه نهایی به تأیید تمام اساتید رسیده و قابل انتشار است.

اختصارات

3TC	lamivudine
ABC	abacavir
AIDS	Acquired Immuno deficiency Syndrome
ALT	Alanine Aminotransferase
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ART	Antiretroviral Treatment
ARV	Antiretroviral
AST	Asparate Aminotransferase
ATV	Atazanavir
BID	twice daily
CD4	cell cluster of differentiation antigen 4 cell
CK	Creatine Kinase
Cr	Creatinin
CMV	cytomegalovirus
CNS	Central Nervous System
CRP	C -reactive protein
DAV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
FTC	Emtricitabine
DOT	Directly Observed Treatment
EFV	efavirenz
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HAART	Highly Active Antiretroviral Treatment
HIVANP	HIV associated nephropathy
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	high-density lipoprotein
HIV	human immunodeficiency virus
HPV	human papillomavirus
HSV	herpes simplex virus
IDU	injecting drug user
IgG	immunoglobulin G
INR	international normalized ratio
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome
LDH	lactate dehydrogenase
LFT	liver function test
LPV	lopinavir
MAI	Mycobacterium avium-intracellulare
NFV	nelfinavir
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI	nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor
NVP	nevirapine
OD	once daily
OI	opportunistic infection
OST	opioid substitution therapy
PCP	Pneumocystis jirovecii pneumonia (formerly P. carinii pneumonia)
PCR	polymerase chain reaction
PGL	persistent generalized lymphadenopathy
PI	protease inhibitor
PLWH	people living with HIV and AIDS
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy
/r	low dose ritonavir (for boosted PI)
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
TB	Tuberculosis
TDF	Tenofovir
TID	three times daily
TSH	thyroid-stimulating hormone
VDRL	venereal disease research laboratory
VL	viral load

VLDL	very-low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization
XTC	Lamivudine or emtricitabine
ZDV	zidovudine (also known as azidothymidine (AZT)

اهداف آموزشی این رهنمود:

هدف از ارائه این رهنمود آن است که خوانندگان بتوانند:

- ارزیابی اولیه بیماران را به طور کامل انجام دهند.
- در هر ویزیت تکلیف بیمار را از نظر وضعیت بالینی و آزمایشگاهی، مشخص نموده برای ادامه مراقبت وی تصمیم گیری کنند.
- در اولین زمان ممکن درمان ضد رتروویروسی را برای بیمار آغاز کنند.
- موثرترین رژیم درمانی ضد رتروویروسی قابل ارائه در کشور را بشناسند.
- بیماران را به پایبندی به درمان ترغیب کنند و این پایبندی را پایش نمایند.
- پایش بیماران را به طور کامل انجام دهند.
- شکست درمان ضد رتروویروسی را تشخیص دهند و رژیم درمانی آنرا ارائه دهند.
- قادر باشند IRIS را تشخیص داده و آنرا مدیریت کنند.
- عوارض و تداخلات داروهای ضد رتروویروسی بدانند و بتوانند آنرا مدیریت کنند.

مهمترین تغییرات این رهنمود نسبت به ویرایش پیشین:

- توصیف عوارض دارویی برخی از داروهای ضد رتروویروسی

مقدمه:

بر اساس اهداف توسعه پایدار، هدف در نظر گرفته شده در زمینه بیماری ایدز، کنترل اپیدمی این بیماری تا سال 2030 می باشد و در راستای دستیابی به این هدف، جامعه جهانی مهای برنامه ریزی و فعالیت های بسیار جدی شده است. استراتژی جامع UNAIDS در سال های 2016-2021 برای کنترل HIV، سه هدف کلی را دنبال می کند و به گونه ای خوشبینانه با تعیین اهداف 90-90-90، انتظار می رود که تا سال 2020، حدود 90٪ از مبتلایان در دنیا شناسایی شوند، 90٪ از موارد شناسایی شده تحت درمان ضد رتروویروسی قرار گیرند و از این تعداد، 90٪ آنان بار ویروسی سرکوب شده داشته باشند. با دستیابی به این اهداف می توان امیدوار بود که جهان به هدف کنترل اپیدمی ایدز در سال 2030 برسد.

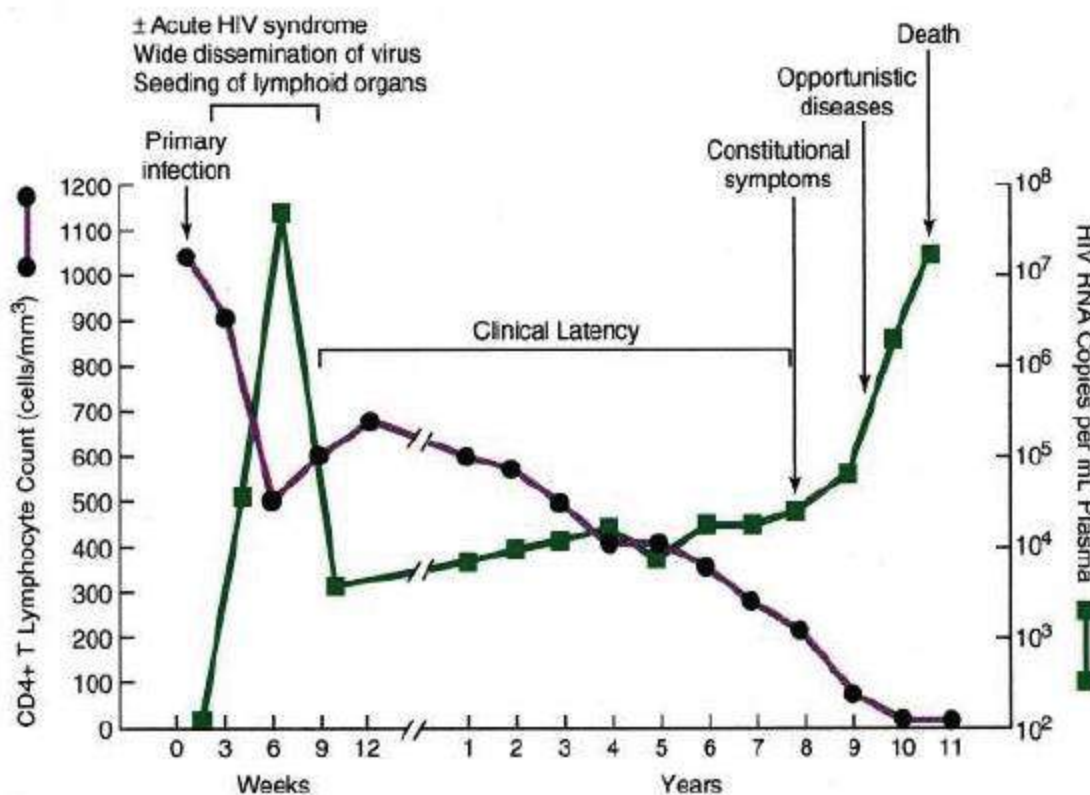
کشور ما نیز جزو کشورهایی است که متعهد شده اند در راستای برنامه فوق گام بردارند. در حال حاضر درمان ضد رتروویروسی باید در تمام افرادی که با HIV زندگی می کنند، بدون توجه به مرحله بالینی بیماری یا تعداد سلولهای CD4 شروع شود. درمان باعث کاهش مرگ و میر و ناتوانی های ناشی از عفونت HIV و کاهش انتقال ویروس می شود و شروع زودهنگام دارو باعث دستیابی سریع تر به اهداف درمانی خواهد شد. سرکوب کامل و مداوم بار ویروسی باعث به تعویق انداختن پیدایش موتاسیون های ویروسی منجر به مقاومت دارویی، حفظ و افزایش تعداد سلولهای CD4 و بهبود علائم بالینی افراد مبتلا می شود.

از سویی دیگر سرکوب بار ویروسی باعث کاهش التهاب و بیش فعالی سیستم ایمنی می شود. لذا تداوم تغییرات التهابی در صورت عدم درمان باعث افزایش احتمال بروز بیماری های قلبی-عروقی و آسیب به سایر ارگانها می شوند و از عوارض نگران کننده ی تعویق درمان بیماری می باشد.

هدف این رهنمود آنست که توصیه هایی در اختیار ارائه دهندگان خدمات ارائه دهد که بتوانند با توجه به شرایط ایران، مراقبت و درمانی را به مبتلایان بزرگسال ارائه دهند که مبتنی به آخرین شواهد علمی باشد و به دستیابی به اهداف جهانی کنترل HIV کمک کند.

سیر طبیعی عفونت HIV

اگرچه سیر طبیعی عفونت HIV بدون درمان ضد رتروویروسی در میان بیماران ممکن است متغیر باشد، اما عموماً الگوی شایعی در بیماران دیده می شود (شکل 1). عفونت اولیه با HIV به ایجاد یک پاسخ ایمنی سلولی و همورال نسبت به ویروس می انجامد که با دوره طولانی نهفتگی (متوسط 10 سال) همراه است که بیمار طی آن مدت معمولاً بی علامت است. اگرچه در این دوران علائم بالینی مشخصی وجود ندارد ولی بتدریج سیستم ایمنی تحلیل رفته و نهایتاً با افت سلولهای CD4 خود را نشان می دهد.



شکل 1: سیر طبیعی تیپیک در مبتلایان به HIV

عفونت اخیر HIV (Recent HIV infection)

عفونت اخیر HIV به معنای دوره زمانی 6 ماهه پس از ابتلا به HIV است که در طی آن آنتی بادی‌های اختصاصی علیه HIV تولید می‌شود که با روش‌های سرولوژیک قابل شناسایی است و زمانی است که بار ویروسی به سطح ثابتی می‌رسد (Set point) و مخازن ویروسی (reservoirs) ایجاد شده است.

در طی هفته‌های اول این فاز، تعدادی از افرادی که اخیراً مبتلا شده باشند ممکن است برخی علائم حاد بالینی مرتبط به ورود اولیه ویروس یا افزایش ناگهانی بار ویروسی را پیدا کنند که بصورت علائم خود محدود شونده نظیر تب، میالژی، فارنژیت و بثورات جلدی تظاهر می‌کند که معمولاً بین 2-4 هفته طول می‌کشد. در طی عفونت اولیه HIV، سیستم ایمنی آسیب دیده و بار ویروسی بسیار بالاست و فرد که عموماً از بیماری خودش اطلاعی ندارد به شدت برای دیگران آلوده کننده است. مطالعات نشان می‌دهد که بین 2٪ تا 89٪ موارد انتقال HIV به دیگران در این مرحله اتفاق می‌افتد.

با شروع درمان در مراحل ابتدایی ابتلا، تعداد مخازن نهفته ویروسی کاهش یافته، پیشرفت بیماری به تأخیر می‌افتد، ترمیم سیستم ایمنی و افزایش تعداد سلولهای CD4 تسهیل شده و بازگشت ویروس با قطع دارو به تأخیر می‌افتد. این موارد تأکیدی بر اهمیت شروع درمان زودهنگام در مبتلایان به HIV می‌باشد.

دوره نهفته

پس از عفونت اولیه و تکثیر ویروس و بدنبال آن تغییرات ایمنولوژیک ویژه HIV، اغلب بیماران یک دوره نهفته را تجربه می‌کنند که سالها طول می‌کشد. اما کلمه «نهفته» گمراه کننده است، چرا که طی این دوره، در صورت عدم شروع درمان ضد رتروویروسی، سیستم ایمنی بتدریج در بیماران تخریب می‌شود. این تخریب بخصوص با کاهش سلولهای CD4 تظاهر می‌یابد. اگرچه این تخریب حتی بدون سطح بالای ویرمی رخ می‌دهد، اما به نظر می‌آید تکثیر ویروس در ارگانهای لنفوئید همراه با طیفی از وقایع ایمنی که به طور مستقیم و غیرمستقیم توسط ویروس ایجاد می‌شود در آن نقش دارد. پس در این دوره «نهفته»، بیماری در حال پیشرفت تدریجی است.

بیماری آشکار بالینی

تخریب پیشرونده سیستم ایمنی که در اغلب بیمارانی که درمان ضد رتروویروسی دریافت نکنند رخ می‌دهد و سرانجام به بیماری آشکار بالینی و در مراحل پیشرفته به مرحله ایدز با علائم و نشانه‌های زمینه ای پایدار و شدید، عفونت ها یا بدخیمی‌های فرصت طلب، می‌انجامد. با این وجود ارتباط بین تخریب سیستم ایمنی و بیماری آشکار بالینی استثنائاتی نیز دارد و همیشه متناسب با هم تظاهر نمی‌کند. لنفادنوپاتی ژنرالیزه پایدار - در اثر پاسخ ایمنی شدید به ویروس - و سارکوم کاپوزی (تحت تاثیر تعامل پیچیده فاکتورهای رشد) و بیماریهای نورولوژیک (احتمالا تحت تاثیر ویروس و محصولات آن) از این مواردند.

برای آشنایی با علائم بالینی و مرحله بندی بیماری HIV به جدول تقسیم بندی بالینی WHO رجوع کنید.

مرحله بندی WHO

تعریف مورد مبتلا به HIV و مرحله بندی بالینی در سال 1990 توسط سازمان جهانی بهداشت ارائه شد و در سال 2005 مورد تجدید نظر قرار گرفت. این مرحله بندی بر اساس یافته های بالینی موثر در تشخیص، ارزیابی و درمان مبتلایان به HIV است و نیازمند شمارش سلولهای CD4 نیست.

مراحل بالینی از 1 تا 4 به صورت پیشروی از عفونت اولیه HIV به عفونت پیشرفته HIV طبقه بندی می‌شوند. (جدول شماره 1) این مراحل از روی علائم خاص یا شرایط بالینی تعریف می‌شوند.

جدول 1: مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت در مورد عفونت HIV برای بزرگسالان و نوجوانان بالای 15 سال

stage	Symptoms
Clinical stage 1	Asymptomatic Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical stage 2	Moderate unexplained weight loss (<10% of presumed or measured body weight) Recurrent respiratory tract infections (sinusitis, tonsillitis, otitis media, pharyngitis) Herpes zoster Angular cheilitis Recurrent oral ulceration Papular pruritic eruption Fungal nail infections Seborrhoeic dermatitis
Clinical stage 3	Unexplained severe weight loss (>10% of presumed or measured body weight) Unexplained chronic diarrhoea for longer than 1 month Unexplained persistent fever (intermittent or constant for longer than 1 month) Persistent oral candidiasis Oral hairy leukoplakia Pulmonary tuberculosis Severe bacterial infections (such as pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, bacteraemia) Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis or periodontitis Unexplained anaemia (<8 g/dl), neutropaenia (<0.5 x 10 ⁹ /l) and/or chronic thrombocytopaenia (<50 x 10 ⁹ /l)
Clinical stage 4	HIV wasting syndrome* Pneumocystis (jirovecii) pneumonia Recurrent severe bacterial pneumonia Chronic herpes simplex infection (orolabial, genital or anorectal of more than 1 month's duration or visceral at any site) Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs) Extrapulmonary tuberculosis Kaposi sarcoma Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs) Central nervous system toxoplasmosis HIV encephalopathy Extrapulmonary cryptococcosis, including meningitis Disseminated nontuberculous mycobacterial infection Progressive multifocal leukoencephalopathy Chronic cryptosporidiosis Chronic isosporiasis Disseminated mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis) Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin) Symptomatic HIV-associated nephropathy or cardiomyopathy Recurrent septicaemia (including nontyphoidal Salmonella) Invasive cervical carcinoma Atypical disseminated leishmaniasis

*Wasting syndrome caused by HIV (involuntary weight loss >10% of baseline body weight) associated with either chronic diarrhea (two or more loose stools per day for ≥1 month) or chronic weakness and documented fever for ≥1 month

جنبه‌های مختلف مراقبت و درمان مبتلایان به HIV

کنترل مناسب بیمارانی که با HIV زندگی می‌کنند یک روند جامع مادام‌العمر، دارای جوانب فراوان و با تکیه بر نیازهای بیماران است و باید شامل موارد زیر باشد:

- پایش وضعیت سلامت بیمار
- شروع به موقع درمان ضد رترو ویروسی (ART) و ادامه آن
- پیشگیری و درمان عفونت‌های فرصت طلب (OIs) و سایر عفونت‌ها و بیماری‌های همزمان
- حمایت روانی
- حمایت پایبندی به درمان (Adherence)
- در صورت لزوم ارجاع برای خدمات تخصصی

مشاوره‌های لازم شامل:

- مشاوره در بحران
- مشاوره حل مشکل
- مشاوره تصمیم‌گیری
- مشاوره خانواده
- مشاوره افشاء

برای مطالعه در مورد مشاوره‌های لازم به دستورالعمل مربوطه مراجعه شود.

با توجه به این که درصد قابل ملاحظه‌ای از بیماران سابقه مصرف مواد مخدر داشته یا بصورت فعال مصرف می‌کنند لازم است درباره اهمیت تغییر رفتار مصرف مواد با مصرف‌کنندگان صحبت شود که خصوصا در زمان شروع درمان ضد رترو ویروسی اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. در صورت عدم تمایل و یا قادر نبودن بیمار به قطع مصرف، باید درباره اقدامات کاهش آسیب از جمله مزیت‌های کاهش مصرف مواد، عدم تزریق، عدم استفاده از سوزن و سرنگ و یا سایر وسایل مشترک در تزریق و درمان دارویی اعتیاد (مانند درمان جایگزینی متادون) بحث شود. خاطر نشان می‌شود که شروع درمان ضد رترو ویروسی نباید منوط به ترک مصرف مواد مخدر در فرد باشد. بدیهی است که مراقبت و مانیتور درمان در این گروه باید با دقت و نظارت بیشتری صورت گیرد.

بر اساس ارزیابی شرایط اجتماعی، باید بیمار به عادات روزانه بهداشتی، خواب و تغذیه مناسب و ورزش تشویق شود.

ارزیابی اولیه و دوره‌ای بیمار

هدف ارزیابی اولیه آنست که تشخیص اچ ای وی را تایید کند، اطلاعات پایه بالینی و آزمایشگاهی را فراهم نماید، از اینکه بیمار مفهوم اچ ای وی و راه های انتقال انرا فهمیده اطمینان یابد و مراقبت و درمان بیمار را با توجه به رهنمودهای کشوری شروع کند. ارزیابی اولیه باید شامل گفتگو در باره سودهای درمان رتروویروسی برای فرد و برای پیشگیری از انتقال باشد. در نهایت درمانگر باید اهداف درمان و برنامه مراقبت و درمان بیمار را با توجه به اطلاعات به دست آمده از ارزیابی اولیه و با مشارکت وی تعیین نماید در نهایت درمانگر باید اهداف درمان و برنامه مراقبت و درمان بیمار را با توجه به اطلاعات به دست آمده از ارزیابی اولیه و با مشارکت وی تعیین نماید..

برای هر بیمار مبتلا به HIV باید شرح حال پزشکی دقیقی گرفته شده و تحت معاینات بالینی و آزمایشات متناسب قرار گیرد. هدف از ارزیابی اولیه پس از تأیید ابتلا به HIV، دسترسی به اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی متناسب و اطمینان از آگاهی بیمار نسبت به ابتلا به بیماری و دانستن راه های انتقال و پیشگیری است و متعاقباً بیمار وارد چرخه خدمات مراقبت و درمان می شود.

ارزیابی اولیه باید شامل گفتگوهای ابتدایی در مورد اهمیت و منافع درمان ضد رتروویروسی برای سلامت فرد و پیشگیری از انتقال HIV به دیگران نیز باشد.

در صورتی که فرد قبلاً در محلی دیگر تحت مراقبت بوده باشد، باید در اولین ویزیت در مرکز جدید، اطلاعات کاملی در مورد سابقه درمان بیمار گرفته شود. این اطلاعات باید از خود بیمار و نیز مرکز درمانی قبلی اخذ شود. شرح حال دقیق اولیه و انجام معاینه فیزیکی حتی در صورت در دسترس بودن پرونده پزشکی اهمیت دارد. این بهترین فرصت برای درک کامل وضعیت فرد مبتلا به HIV و شرایط جسمی و روحی او و همچنین ایجاد و تثبیت پایه های ارتباط مستمر با بیمار است. ارزیابی اولیه بیمار باید شامل موارد زیر باشد:

- شرح حال و سوابق دقیق فردی، خانوادگی و پزشکی
- معاینه فیزیکی
- بررسی های آزمایشگاهی
- ارزیابی های اولیه باید آمادگی فرد برای دریافت داروهای ضد رتروویروسی، بررسی رفتارهای پرخطر، مصرف مواد مخدر، برخورداری از حمایت های خانوادگی و اجتماعی، وضعیت روحی، بیماری های فرصت طلب و وضعیت مالی فرد نیز باید مورد توجه قرار گیرد.

آموزش های لازم در مورد HIV، رفتارهای آسیب زا و پیشگیری از انتقال HIV به دیگران باید در هر ویزیت مورد تأکید قرار گیرد.

آزمایشات مورد نیاز:

تعدادی از آزمایشات برای ارزیابی اولیه و نیز قبل و بعد از شروع درمان ضد رتروویروسی ضروری است و باید به صورت دوره‌ای انجام شود که در جدول شماره 2 نشان داده شده است.

جدول 2: آزمایشات مورد نیاز در جریان مراقبت و درمان بیماران

آزمایش/مراقبت	شروع مراقبت	در صورت به تعویق افتادن درمان	شروع درمان	پیگیری 8-2 هفته پس از شروع یا تغییر درمان	هر 3-6 ماه	هر 6 ماه	هر 12 ماه	شکست درمان	در صورت الزام بالینی
اختصاصی HIV									
شمارش CD4	✓	✓ هر 3-6 ماه	✓	✓ طی دو سال اول شروع درمان یا CD4 < 300 یا بروز ویرومی حین درمان	✓		بعد از 2 سال از شروع درمان با تداوم بار ویروسی منفی: CD4 = 300-500 هر 12 ماه: CD4 > 500 در صورت نیاز	✓	✓
سطح ویروس			✓ در صورت امکان	✓ در صورت امکان		✓		✓	✓
تست مقاومت								✓	✓

مدیریت مراقبت و درمان افراد مبتلا HIV/AIDS در نوجوانان و بزرگسالان



آزمایش/مراقبت	شروع مراقبت	در صورت به تعویق افتادن درمان	شروع درمان	پیگیری 8-2 هفته پس از شروع یا تغییر درمان	هر 3-6 ماه	هر 6 ماه	هر 12 ماه	شکست درمان	در صورت الزام بالینی
	اند از اهمیت بیشتری برخوردار است.								
HLA-B 5701			✓ در صورت امکان قبل از شروع آباکاویر						
آزمایش بارداری	در همه زنان در سنین بارداری قبل از شروع درمان								در همه زنان در سنین بارداری
بیماری های همراه									
HBs Ag * HBc Ab	✓						✓ در صورت منفی بودن و داشتن عوامل خطر انتقال		
HBsAb	✓								1✓
HCV Ab	✓						✓ در صورت منفی بودن و داشتن عوامل خطر انتقال		
VDRL	✓						✓ در صورت داشتن عوامل خطر انتقال		
PPD	✓						✓ در صورت منفی بودن		تکرار انجام آن هنگامی که CD4 به بالاتر از 200 رسید
CXR	✓ در بیمارانی که CD4 پایینی داشته و علائم تنفسی دارند								✓

مدیریت مراقبت و درمان افراد مبتلا HIV/AIDS در نوجوانان و بزرگسالان



آزمایش/مراقبت	شروع مراقبت	به تعویق افتادن درمان	در صورت شروع درمان	پیگیری 8-2 هفته پس از شروع یا تغییر درمان	هر 3-6 ماه	هر 6 ماه	هر 12 ماه	شکست درمان	در صورت الزام بالینی
	انجام سی تی اسکن در صورت امکان ارجح است.								
Toxo Ab	✓						✓ در صورت منفی بودن		
CMV Ab	✓						✓ در صورت منفی بودن		
Co-morbidities									
AST, ALT, Bil	✓	✓ هر 6-12 ماه	✓		✓				✓
CBC/dif	✓	✓ هر 6-12 ماه	✓	✓ با دریافت زیدوویدین	✓				✓
G6PD	✓ در صورت امکان								
TC, HDL, LDL, TG الزامی برای ناشتا بودن در هنگام انجام آزمایش وجود ندارد.	✓	✓ در صورت نرمال بودن، سالیانه	✓	✓ در صورت تجویز داروهایی که روی چربی تاثیر گذار است		✓ اگر در آخرین آزمایش غیر طبیعی باشد	✓		
FBS or BS HbA _{1c}	✓	✓ در صورت نرمال بودن، سالیانه	✓		✓ اگر در آخرین چک غیر طبیعی باشد	✓ اگر در آخرین آزمایش غیر طبیعی باشد	✓		
آزمایش ادرار	✓		✓			✓ با مصرف تنوفویر. در صورت وجود	✓		✓

مدیریت مراقبت و درمان افراد مبتلا HIV/AIDS در نوجوانان و بزرگسالان

آزمایش/مراقبت	شروع مراقبت	به تعویق افتادن درمان	در صورت شروع درمان	پیگیری 8-2 هفته پس از شروع یا تغییر درمان	هر 3-6 ماه	هر 6 ماه	هر 12 ماه	شکست درمان	در صورت الزام بالینی
						پروتئوری اندازه گیری آلبومین و پروتئین و فسفر ادرار			
BUN/Cr	✓		✓	✓ با مصرف تنوفویر			✓		✓
25 (OH) Vit D	✓								✓
Calcium, PO4, ALP	✓		✓				✓		✓
ECG	✓								✓
**ارزیابی قلبی با ASCVD Score	✓		✓						✓
Pap smear Co-test ¹	✓								هر سه سال یکبار

* در صورتی که HBsAg و HBcAb منفی بوده و نیز HBsAb منفی باشد، بیمار تحت واکسیناسیون هپاتیت B قرار گرفته و یک تا سه ماه

پس از آخرین نوبت واکسن، تیتر آنتی بادی چک شود

** برای تمام افراد بالای 40 سال ارزیابی ریسک ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی با استفاده از score ASCVD Score صورت گیرد محاسبه را می توان با استفاده از فرمولی که با جستجوی ASCVD Estimator Plus بر روی اینترنت بدست می آید محاسبه کنید و سپس برای شروع استاتین بر اساس گایدلاین مراقبت مزمن در HIV/AIDS اقدام نمایید. البته انجام آن برای بیماران دیابتی و بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی فامیلیال توصیه نمی شود.

نکته: برای انجام ماموگرافی و تست سنجش استخوان نیز بر اساس شرایط بیمار باید تصمیم گیری شود.

نکته: مردانی که دچار کاهش میل و فانتزی جنسی، ناتوانی جنسی، کاهش توده عضلانی و کاهش موهای بدن می شوند، ممکن است دچار کاهش تستوسترون شده باشند. در این شرایط باید سطح تستوسترون خون چک شده و در صورت اختلال با متخصص غدد مشورت شود. با توجه به ریسک بالای اختلالات اندوکرین انجام آزمایشات دیگر هورمونی منوط به وجود علائم می باشد.

¹ Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update), 16 DECEMBER 2022

اهداف درمان ضد رترو ویروسی

اهداف درمان ضد رترو ویروسی عبارتند از:

1. دستیابی به حداکثر سرکوب با دوام ویروس
2. حفظ عملکرد ایمنی و نیز برگرداندن آن به وضعیت تقریباً نرمال
3. بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر بیمار
4. کاهش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از HIV
5. پیشگیری از انتقال HIV به سایرین

بعد از شروع درمان مؤثر، معمولاً در طی 12 تا 24 هفته اول، بار ویروسی به حد غیر قابل شناسایی می‌رسد. عوامل مؤثر در موفقیت کنترل بار ویروسی شامل موارد زیر است:

- بار ویروسی پایه بالا نباشد.
- رژیم دارویی انتخاب شده به حد کافی قوی و مؤثر باشد.
- درمان انتخابی متناسب بوده و داروها به خوبی تحمل شود.
- پایداری عالی به درمان وجود داشته باشد.

متأسفانه در صورت عدم پایداری دقیق، شکست درمان بسیار شایع است. پایداری ناکافی ممکن است حاصل عوامل مختلفی چون عوارض و عدم تحمل داروها، مصرف مواد مخدر، افسردگی، شرایط اجتماعی و اقتصادی و عدم دسترسی کافی به داروها باشد. بنابراین در روند درمان، مشاوره پایداری به درمان برای بیماران باید به طور مداوم انجام شود. در حال حاضر از گروه داروهای ضد رترو ویروسی، انواع مختلفی در ایران وجود دارد که نام و برخی از مشخصات مهم آنها در جدول شماره 8 آورده شده است.

آماده سازی بیمار قبل از شروع درمان

قبل از شروع درمان ضد رترو ویروسی، باید بحث دقیق و مفصلی بین ارائه دهندگان خدمات و مبتلایان به HIV برای شروع درمان انجام شود تا در مورد تمایل و آمادگی بیمار برای شروع درمان، رژیم های دارویی، دوزها، داروها، منافع درمان، عوارض نامطلوب داروها و نیاز به پیگیری و مراجعات منظم، صورت گیرد.

در این جلسات حتماً به مواردی چون بررسی وضعیت تغذیه ای بیماران، بیماری های همراه و مصرف سایر داروها حتی داروهای ضد بارداری (به علت تداخلات یا ممنوعیت های دارویی) توجه شود. باید توضیحات کاملی در مورد روند بیماری و تأثیرات درمان به بیماران ارائه شود و نقش درمان در کاهش میزان ناتوانی و مرگ و میر و بروز بیماری های فرصت طلب تشریح

شود. بیمار باید بداند که با مصرف منظم داروها و مراجعات برای معاینات و آزمایشات لازم، می تواند طول عمر تقریباً طبیعی داشته باشد. درمان مؤثر با کاهش میزان ویروس در خون و ترشحات، به گونه ای که میزان بارویروسی را حداقل به مدت شش ماه زیر 200 نکه دارد خطر انتقال به همسر را تا نزدیک به صفر کاهش می دهد و حتی نیاز به استفاده از کاندوم و استفاده از داروی پیشگیری را منتفی می سازد. با این وجود تا هنگامی که بار ویروسی به طور کامل غیر قابل شناسایی نشده، بیمار باید به استفاده از کاندوم ادامه دهد. اگر احتمال اختلال در پایداری هم وجود داشته باشد هم باید استفاده از کاندوم ادامه یابد. اگرچه در مورد انتقال از طریق خون و مادر به فرزند هنوز مطالعات کافی در دست نیست.

انتخاب پذیرش و یارد دریافت داروهای ضد رتروویروسی نهایتاً به خود بیمار می باشد. این تصمیم نباید بر جنبه های دیگر مراقبت تأثیری داشته باشد و برای بیمارانی که از شروع درمان خودداری می کنند باید در هر ویزیت، دوباره ART پیشنهاد شود. اگر بیمار با موانع شروع یا پایداری به درمان مواجه است (نظیر اختلالات روانپزشکی، مصرف مواد مخدر و...)، باید حمایت های متناسبی برای دریافت خدمات درمانی بیمار در نظر گرفته شود. استفاده از گروه های همسان و نیز حمایت های اجتماعی می تواند در تصمیم گیری بیماران کمک کننده باشد.

بیمار و پزشک باید بدانند که اولین رژیم دارویی و درمان به هنگام با پایداری کامل به درمان، بهترین فرصت برای دستیابی به اهداف درمان است. بر اساس ارزیابی آمادگی بیمار، تمام تلاش ها باید در جهت کاهش زمان بین تشخیص HIV و شروع درمان ضد رتروویروسی باشد.

قبل از شروع ART، ارائه دهندگان مراقبت بهداشتی باید با بیماران در مورد اهداف درمانی صحبت و با در نظر گرفتن ویژگی های فردی برای انتخاب بهترین رژیم مناسب با سبک زندگی آنها تصمیم بگیرند. ارائه دهندگان باید رژیم دارویی برنامه ریزی شده را با بیماران مرور کنند و مطمئن شوند که بیماران دستورهای لازم درباره مقدار دارو، فواصل زمانی، نحوه نگهداری دارو، اثرات نامطلوب، نوع واکنش هایی که باید فوراً گزارش شوند و آمادگی های لازم برای اثرات نامطلوب و نیازها و محدودیت های غذایی را درک کرده اند.

انواع داروهای ARV محدود است و در صورت مصرف نادرست، ویروس ممکن است به سرعت به داروها مقاوم شود و این به معنی تعداد کمتر گزینه های دارویی و تأثیر کمتر درمان در آینده خواهد بود. همچنین ممکن است به معنی آن باشد که بیماران می توانند ویروس مقاوم را به شریک جنسی خود و یا در صورت بارداری به نوزاد خود منتقل کنند.

باید به بیمار تأکید شود که حتی در صورت اجبار به قطع داروهای ضد رتروویروسی، این امر باید با دستور پزشک انجام شود. حتی وقفه های دقیقاً کنترل شده می تواند موجب ایجاد موتاسیون های مقاومت دارویی شود. این امر گزینه های درمانی آینده را محدود خواهد ساخت و در صورت امکان باید حتی از وقفه های کوتاه مدت اجتناب شود.

پایبندی به درمان

اثر گذاری مناسب ART نیازمند پایبندی کامل است. پایبندی کم، منجر به بروز مقاومت دارویی می شود. در مورد بعضی داروها نظیر افایرنز، بیمارانی که در کمتر از 95٪ موارد داروها را با دوز مناسب و در زمان مناسب مصرف می کنند، پاسخ ویرولوژیک و ایمنولوژیک ضعیفی دارند، و هر چه سطح پایبندی به درمان از 95٪ بیشتر باشد، پاسخ درمانی بهتر خواهد بود. از آنجا که پایبندی بالا یک «فرآیند مستمر» است و نه یک «رویداد منفرد»، حمایت از پایبندی باید در زمان شروع داروها، طی ادامه درمان و تغییر رژیم ART به عنوان پیگیری روتین اعمال شود. (رجوع به جدول 3 و 4)

در نهایت ارائه دهندگان خدمات بهداشتی باید مطمئن شوند که بیماران نسبت به HIV و ارتباط بین پایبندی و مقاومت دارویی و الزامات رژیم درمانی و اثرات جانبی احتمالی، درک کافی دارند. آموزش های چهره به چهره و نیز آموزش توسط روش های مکتوب می تواند کمک کننده باشد.

مطالعات نشان می دهد که شروع هرچه سریعتر دارو در صورت آمادگی بیمار، پای بندی به درمان بیشتری را به دنبال خواهد داشت. اقدامات لازم برای حمایت پایبندی در دو جدول شماره 3 و 4 خلاصه شده است.

جدول 3: نحوه آماده سازی بیمار برای پایبندی به درمان

ارزیابی کنید	هدف بیمار از ویزیت امروز چیست؟ درک بیمار از اطلاعات داده شده قبلی چگونه است؟ (آیا بیمار مفهوم بیماری، درمان و عوارض دارویی را متوجه شده) سئوالات زیر میتواند کمک کننده باشد: نظرتان در باره درمان ضد رترو ویروسی چیست؟ فکر می کنید این داروها برای شما چه می کند؟ آیا آماده اید داروهایتان را هر روز و در سر ساعت مصرف کنید؟ آیا می دانید در برخی از رژیم های دارویی موجود هر روز باید تعداد نسبتا زیادی قرص بخورید؟ آیا میدانید این داروها عوارضی دارند که ممکن است دلیلی برای قطع دارو نباشند و در این حالت شما باید این عوارض را تحمل کنید؟ آیا تمایل و آمادگی لازم برای این درمان را دارید؟ چه داروهای دیگری از جمله داروهای بدون نسخه و گیاهی مصرف می کنید؟ برنامه غذایی خاصی دارید؟ آیا مواد یا الکل مصرف می کنید؟ چه کسی از وضعیت HIV شما مطلع است و ممکن است به شما در زمینه مصرف دارو کمک کند؟
توضیح دهید	اطلاعات داده شده قبلی را با بیمار مرور کنید و بر روی آنها تاکید کنید. رژیم درمانی اولیه را برای بیمار تشریح کنید:

توضیح دهید هدف از درمان چیست، دفعات، تعداد و چگونگی مصرف هر یک از داروها را توضیح دهید، در صورت امکان از کارتها یا کتابچه هایی که اطلاعات در مورد دارو میدهند استفاده کنید (شکل دارو ، عوارض احتمالی) اطمینان حاصل کنید که بیمار اهمیت پایبندی را دریافته است در باره رژیم غذایی توصیه های لازم را به بیمار بدهید در مورد محدودیت مصرف الکل و مواد توضیح دهید. برای پرهیز کامل یا کم مصرف کردن با بیمار مشاوری کنید. در صورت لزوم بیمار را به مراکز مربوطه ارجاع دهید عوارض داروها را توضیح دهید: بیمار و حامی درمان را برای برخورد با عوارض دارویی توجیه کنید. اغلب عوارض بصورت علامتی قابل کنترل هستند. در مورد عوارض گذرا که با شروع درمان ظاهر میشوند، توضیح دهید. شرح دهید حدودا چه مدتی این علائم ممکن است طول بکشند. عوارض جدی که نیاز به مراجعه دارند را توضیح دهید. توضیح دهید که علیرغم دریافت دارو، HIV ممکن است قابلیت سرایت داشته باشد. بنابراین مراقبت در تماس جنسی و سایر رفتارهای پرخطر باید همچنان رعایت شود.	
---	--

از اینکه بیمار تمایل به شروع درمان دارد و در برنامه درمانی مشارکت مناسب خواهد داشت، اطمینان حاصل کنید. اطمینان حاصل کنید که بیمار متوجه شده که زندگی وی بستگی به مصرف روزانه این داروها دارد. همراه با بیمار یک حامی درمان یا یک برنامه حمایتی انتخاب کنید. (نظیر یک دوست، یک فرد در خانواده یا گروه همسان)	توافق کنید
برنامه دقیق برای مصرف داروها تنظیم شود چه زمانی از روز دارو مصرف شود، چگونه این کار به یک عادت تبدیل شود چگونه هر دوز یادآوری شود (تهیه برنامه نوشته، تهیه چارت مصرف داروها، تهیه جعبه قرص ...) بیمار و فرد حامی را برای مقابله با عوارض شایع آماده کنید. (اقدامی که بیمار باید انجام دهد، در چه مواقعی باید مراجعه کند) در صورت امکان از کارتها یا کتابچه های راهنمای درمان استفاده کنید. در صورت امکان بیمار را به شرکت در باشگاههای مثبت (positive club) تشویق کنید. در صورت امکان و نیاز از برنامه های مراقبت در منزل کمک بگیرید.	همراهی کنید
زمان ملاقات بعدی را تنظیم کنید. اطمینان حاصل کنید بیمار متوجه شده که در موارد نیاز کجا و در چه زمانی به پرسنل بهداشتی درمانی دسترسی دارد.	تنظیم کنید

جدول 4: نحوه پایش و حمایت پایبندی حین درمان

در هر ویزیت بیمار را از نظر بالینی ، عوارض دارویی و پایبندی به درمان ارزیابی کنید: با بیمار و فرد حامی صحبت کنید. مشخصا کنید آیا مشکلی در دریافت داروها وجود داشته یا نه؟	ارزیابی کنید
--	--------------

مدیریت مراقبت و درمان افراد مبتلا HIV/AIDS در نوجوانان و بزرگسالان

سوالات خود را بصورت محترمانه و بدون قضاوت مطرح کنید تا پاسخ حقیقی را دریافت کنید (مثال): بسیاری از بیماران با مصرف داروها مشکل دارند. شما چه مشکلی دارید؟ داروها را چه وقت و چگونه خوردید؟ چه زمانی بیشترین مشکل را در خوردن دارو دارید؟ گاهی مشکل است که هر روز بموقع دارو را مصرف کنید. در طی هفته گذشته شما چند بار موفق به خوردن دارو نشدید؟ پایبندی بیمار به مراجعه در زمان ویزیت می تواند نشانگر خوبی از پایبندی به درمان باشد. در مورد عوامل شایع تاثیرگذار روی پایبندی سؤال کنید. در مورد انگ و ارتباط آن با مصرف داروها سؤال کنید. شمارش قرصهای باقیمانده میتواند نشان دهد آیا بیمار تعداد کافی را مصرف کرده است یا نه. میتوان از بیمار درخواست کرد برای ویزیت بعد داروها را همراه داشته باشد. در روز گذشته، سه روز گذشته، ماه گذشته چند نوبت قرص فراموش شده. در صورت پایبندی نامناسب، مشکل را تعیین کنید: تغییر برنامه زندگی به علت نبودن در منزل در اثر عواملی چون مسافرت، تعطیلات و... مختل شدن نظم داخل منزل مشکل با رژیم غذایی وجود مشکل پزشکی دیگر مصرف زیاده از حد الکل، مصرف مواد افسردگی انگ و تبعیض ناشی از مشخص شدن بیماری عوارض دارویی تمام شدن دارو فراموش کردن دارو (کدام دوز را فراموش کرده: صبح، ظهر یا شب؟ چرا) درک اشتباه از برنامه مصرف دارو تغییر شغل	
اطلاعات داده شده قبلی را با بیمار مرور کنید و بر روی آنها تاکید کنید. برای بیمارانی که مشکل در پایبندی دارند: اطلاعات بیشتری که در افزایش پایبندی موثر است به بیمار بدهید. در صورت درخواست بیمار برای تغییر رژیم درمانی با بیمار درباره مشکلات آن صحبت کنید و ضرورت ادامه رژیم اولیه را شرح دهید	توضیح دهید

	به بیمار توضیح دهید هیچ یک از داروها را بدون نظر پزشک قطع نکند. به بیمار توضیح دهید حذف تنها یکی از داروها به معنی ناموثر درمان است و علاوه بر آن خطر ایجاد مقاومت دارویی را در بر دارد.
توافق کنید	در مورد راه حل مشکل پایداری و یا تغییر رژیم درمانی با بیمار توافق کنید. راه حل پیشنهادی خود را با بیمار مرور کنید و مطمئن شوید که با آن موافق است.
همراهی کنید	بسته به مشکل بیمار برای پایداری راه حل مناسب را انتخاب کنید فرد حامی درمان یا برنامه حمایتی را انتخاب کنید. اطمینان حاصل کنید که بیمار برنامه مصرف داروها را با برنامه های روزانه بیمار مثل وعده های غذایی هماهنگ کرده است. از وسیله کمکی برای یادآوری دارو (کتابچه، چارت، ساعت، موبایل، ...) استفاده کند. اطمینان حاصل کنید که بیمار از حمایت های لازم برخوردار است. از دوستان، افراد خانواده، گروه های همسان یا در صورت امکان برنامه مراقبت در منزل کمک بگیرید. به بیمار و فرد حامی درمان کمک کنید که راه حل های مناسب را پیدا کنند.
تنظیم کنید	زمان ملاقات بعدی را تنظیم کنید. اطمینان حاصل کنید بیمار متوجه شده که در موارد نیاز کجا و در چه زمانی به پرسنل بهداشتی درمانی دسترسی دارد.

موانع پایداری به درمان و راهبردهای مقابله با آن

- اعتیاد و مصرف الکل (ممکن است باعث اختلال مصرف روزمره داروها شوند)
- وضعیت اقتصادی - اجتماعی نامطلوب
- سوء تغذیه
- ترس از فاش شدن وضعیت HIV از طریق مصرف داروهای ARV
- بیماری های روانی زمینه ای
- ترس از عوارض جانبی و تردید درباره لزوم درمان دارویی
- هماهنگ نبودن برنامه مصرف دارو با برنامه های روزانه بیمار (نظیر زمان خواب و استراحت و زمان کار)
- تداخلات غذایی مختلف با داروهای مصرفی
- تعداد زیاد داروهای مصرفی در روز
- بروز عوارض دارویی غیرقابل تحمل
- اشکال در زنجیره تامین و توزیع دارو

شروع درمان ضد رترو ویروسی

درمان ضد رترو ویروسی یک درمان مادام العمر است که باعث کاهش مرگ و میر و ناتوانی در مبتلایان به HIV در مراحل مختلف بالینی شده و نیز میزان انتقال ویروس را به دیگران بشدت کاهش می دهد. سرکوب بار ویروسی با داروهای ضد رترو ویروسی می تواند باعث کاهش التهاب و فعال شدن سیستم ایمنی گردد و در نتیجه میزان عوارض قلبی-عروقی و آسیب به اعضا مختلف نیز کاهش می یابد. قطع درمان با برگشت بار ویروسی خون، با تضعیف سیستم ایمنی، بروز مقاومت دارویی، افزایش ناتوانی و مرگ و میر همراه است.

درمان ضد رترو ویروسی باید در همه مبتلایان به HIV، بدون توجه به تعداد سلولهای CD4 شروع شود. این موضوع برای همه صادق است ولی به خصوص در مرحله ایدز، در مادران باردار و عفونت حاد یا اخیر اچ آی وی اهمیت بسیاری دارد زیرا یا فرد را در معرض مرگ و میر و موربیدیت قرار می دهد و یا خطر انتقال به دیگران را می افزاید. باز هم تاکید می شود که در شروع درمان باید بیمار را از فواید داروهای ضد ویروسی آگاه نمود و راهبردهایی را به کار برد که وی را در مراقبت نگاه داشته و به درمان پایبند نماید.

در زمینه بعضی عفونتهای فرصت طلب نظیر مننژیت کریپتوکوکی و مننژیت سلی، شروع زودهنگام درمان ممکن است منجر به IRIS جدی و شدید شده و لازم است درمان ضد رترو ویروسی را متناسب با نوع بیماری فرصت طلب و وضعیت ایمنی فرد، به تعویق اندازیم. توجه داشته باشید که قبل از تشخیص و درمان عفونتهای فرصت طلب مبادرت به شروع درمان آنتی رترو ویرال نکنید. گرچه شروع درمان همزمان آنها به جز در مورد ذکر شده فوق بلامانع می باشد. در بیماری که با تب و یا علائم دیگری که با HIV توجیه نمی شود مراجعه کرده است بررسی کامل و رسیدن به تشخیص الزامی می باشد و شروع درمان HIV از آنجایی که ریسک IRIS را افزایش می دهد می تواند برای بیمار مخاطره آمیز باشد.

رژیم آغازین درمان ضد رترو ویروسی

رژیم درمانی آغازین و جایگزین:

رژیم آغازین ART را می توان به رژیم برتر (Preferred) و رژیم جایگزین (Alternative) تقسیم کرد. با توجه به نتایج مطالعات مختلف در ایران و نیز مطالعه کشوری انجام شده (با حجم نمونه قابل تعمیم به کل کشور)، شیوع مقاومت دارویی اولیه به NNRTIs (افاویرنز / نویراپین) بیش از 10٪ می باشد. در این شرایط در صورت عدم دسترسی به انجام تست مقاومت دارویی برای ارزیابی حساسیت داروها، استفاده از رژیم دارویی NNRTIs-based توصیه نمی شود و باید از ترکیبی استفاده نمود که بیشترین احتمال تأثیر و حساسیت دارویی را داشته باشد. به همین دلیل رژیم INSTIs-based بتواند رژیم ارجح در کشور انتخاب شد

شروع درمان ضد رتروویروسی با رژیم‌های جایگزین، نیاز به یک دلیل قانع کننده دارد و در تمام موارد دیگر باید از رژیم برتر استفاده شود.

جدول 5- رژیم های آغازین ضد رتروویروسی در بیماران بالای 14 سال

Recommended Initial Regimens
INSTI + 2 NRTI regimen - DTG plus (TDF or TAF^①) plus (FTC or 3TC) - DTG^② /ABC^③/3TC
Alternative regimens
Boosted PI + 2 NRTI regimen - DRV/r^④ plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC) - ATV/r plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC) - DRV/r plus ABC/3TC INSTI^⑤ + 2 NRTI regimen - RAL plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC) NNRTI + 2 NRTI regimen - EFV 600 mg plus TDF plus (FTC or 3TC) - EFV 400^⑥ mg/TDF/3TC - EFV 600 mg plus TAF/FTC
Preferred Regimens for HIV/HBV coinfection
INSTI + 2 NRTI regimen DTG plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC)

① در صورتی که بیمار دچار بیماری کلیوی و یا استئوپوروز باشد استفاده از TAF توصیه می شود. در بیماران با سابقه دیابت و فشارخون و یا در مواردی که قصد تجویز PIS وجود دارد، توصیه به استفاده از TAF ارجح است
-در بیمار مبتلا به هیپرلیپیدمی استفاده از TDF به TAF ارجح است چرا که تنوفویر سطح لیپید را کاهش می دهد.

-رژیم های حاوی مهارکننده اینتگراز، خصوصا دولتگراویر نسبت به رژیم های حاوی NNRTIs باعث افزایش وزن بیشتری می شوند. خصوصا این اتفاق در همراهی با TAF بمراتب بیشتر می باشد. افزایش وزن ناشی از این داروها در خانم ها بیشتر دیده می شود. بطور متوسط افزایش وزن در رژیم DTG+TAF+FTC حدود 7kg، در گروه DTG+TDF+FTC حدود 4.3kg و در رژیم EFV+TDF+FTC حدود 2.3kg گزارش شده است

-بطور کلی رژیم های حاوی DTG با افزایش وزن بیشتری همراه هستند

② در مطالعات جدید انجام شده ریسک ابتلا به مشکلات نورولوژیک در نوزادان مادرانی که از دالوتگراویر در سه ماهه اول بارداری استفاده می کردند بسیار کمتر از قبل گزارش شده است. بر اساس توصیه سازمان بهداشت جهانی ممنوعیتی در استفاده از دالوتگراویر در دوران بارداری وجود ندارد

-بیماران مبتلا به مشکلات سایکولوژیک که تحت درمان با INSTIS قرار می گیرند نیاز به مانیتورینگ دقیق دارند.

-دولوتگراویر و حتی آنتی پروتئازها از ترشح کراتی نین به توبولهای کلیوی جلوگیری کرده و مقدار آن را در ماه اول درمان به طور کاذب بالا می برد. در این شرایط بهتر است کراتینین جدید 2-1 ماه بعد را بعنوان Set point جدید در نظر بگیرید. افزایش کراتینین عموماً 0.1-0.2 و

حتی تا 0.5 دیده می شود (خصوصاً در موارد $CD4 > 200$ نیاز به تغییر ندارد). نکته حائز اهمیت، مانیتور سیر افزایش تدریجی است که عموماً در

طی چند ماه متوقف می شود و ممکن است اندکی نیز کاهش یابد

③ در صورت استفاده از آباکاویر ترجیحاً تست HLAB5701 برای بیمار انجام شود. در صورت در دسترس نبودن تست بدلیل احتمال وجود عوارض ناشی از حساسیت شدید به دارو، شروع آباکاویر با احتیاط و مانیتورینگ دقیق انجام شود.

- در صورتی که آباکاویر در ترکیب با NNRTIS، آنتی پروتئازها و یا رالتگراویر استفاده شود، بار ویروسی در شروع درمان باید چک شده و کمتر از 100000 باشد و تنها در ترکیب با دالوتگراویر نیاز به چک ویرال لود نیست. با توجه به اینکه اندازه گیری قبل از درمان بار ویروسی جزو برنامه روتین کشوری نیست (البته در صورتی که بیمار بتواند هزینه تست را بپردازد انجام آن توصیه می شود) ترکیب آباکاویر با داروهای غیر از دالوتگراویر در جدول ذکر نشده است.

-در بیماران در ریسک بالای عوارض قلبی عروقی (اسکور بالای 10٪) از تجویز آباکاویر تا حد امکان امتناع شود.

④ در میان آنتی پروتئازها داروناویر به آتازاناویر ارجح است. در صورت نبود داروناویر 800 میلی گرم در ایران می توان دو عدد داروناویر

600 را به همراه یک ریتوناویر (به جای دو ریتوناویر در روز) تجویز کرد تا عوارض ریتوناویر کاهش یابد. البته با توجه به احتمال عوارض

گوارشی تجویز دارو باید با مانیتور علائم بیمار صورت گیرد. نکته مهم دیگر اینکه در بیماران با ریسک بالای بیماریهای قلبی عروقی بهتر است از

داروهای جایگزین استفاده شود. با توجه به عوارض لوپیناویر/ریتوناویر، در انتخاب درمان استفاده نمی شود و در افراد تحت درمان با این دارو

توصیه می شود که با داروی مناسب جایگزین شود

⑤ از مصرف همزمان آنتی اسیدهای حاوی کاتیونها، مسهل، مکملهای کلسیم و آهن خودداری شود و دارو دو ساعت قبل یا شش ساعت پس از مصرف آنها استفاده شود.

⑥ در بیماران مبتلا به دمانس ناشی از HIV ترجیحاً از افویرنز استفاده نشود. به دلیل احتمال بالای مقاومت اولیه به افویرنز در بیماران (حدود

20٪) در صورت تصمیم به شروع رژیم دارویی حاوی افویرنز باید از تست مقاومت استفاده از حساسیت ویروس به دارو اطمینان داشته

باشیم

در صورت دسترسی به قرص افویرنز 400mg می توان آن را در ترکیب با ترووآدا استفاده کرد.

در مطالعات انجام شده ترکیب های دو دارویی مانند دالوتگراویر و لامیوودین (به شرط بارویروسی پایین تر از 500000

کپی در میلی لیتر عدم وجود هپاتیت بی همزمان و داشتن تست مقاومت مبنی بر عدم مقاومت به لامیوودین) و نیز ترکیب

رالتگراویر و داروناویر/ریتوناویر (به شرط CD4 بالای 200 و بار ویروسی کمتر از 100000 کپی در میلی لیتر) نیز اثر مشابهی با ترکیب های سه دارویی داشته اند و می توانند به عنوان داروهای خط اول مورد استفاده قرار گیرند.

درمان ضد رتروویروسی در برخی گروه های خاص:

عفونت همزمان HBV / HIV

همانطور که در جدول 5 نیز در مورد رژیم های درمانی آغازین در درمان ضد رتروویروسی آمده، در بیمارانی که مبتلا به عفونت همزمان HIV/HBV هستند و اندیکاسیون درمان برای HBV یا HIV دارند، رژیم درمانی باید حداقل دو داروی موثر بر HBV هم داشته باشد. یکی از رژیم های پیشنهادی ارجح در حال حاضر توصیه می شود. نکته مهم این است که حتی در صورت شکست درمان و نیاز به تغییر داروها، همواره تا جای ممکن و نبود ممنوعیت، تنوفویر بعنوان داروی مؤثر بر هپاتیت B (حتی اگر فرد در آزمایش تست مقاومت HIV به آن ها مقاوم باشد) باید در رژیم دارویی فرد باقی بماند.

عفونت همزمان HCV و HIV

عفونت HIV، پیشرفت HCV را به سمت سیروز تسریع می کند. خاطر نشان می شود که شرایط شروع درمان ضد رتروویروسی در این گروه مشابه سایر بیماران می باشد.

توجه به این نکته لازم است که عوارض کبدی داروهای ضد رتروویروسی در مبتلایان به HCV بیشتر است. نوسانات خفیف تا متوسط ترانس آمینازها قابل انتظار بوده، در صورت نبود علائم بالینی اقدام خاصی لازم نیست. افزایش بیش از 5 برابر ترانس آمینازها توجه فوری به علائم نارسایی کبدی و بررسی سایر علل محتمل (مانند سایر هپاتیت های ویروسی، مصرف الکل و ...) را ضروری می سازد. قطع کوتاه مدت درمان در این شرایط میتواند مد نظر قرار گیرد.

عفونت همزمان HIV و مایکو باکتریوم توپر کولوز

به رهنمود «عفونت همزمان سل و HIV» از مجموعه دستورالعمل های کشوری مراقبت و درمان HIV/AIDS

مراجعه شود.

HIV در مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی

یکی از مهم ترین راه های انتقال HIV در کشور ما، تزریق مشترک در مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی است. این مواد که بصورت تزریقی و غیر تزریقی مورد مصرف قرار می گیرند شامل هروئین، کوکائین، داروهای محرک (Club drug)

نظیر مت آمفتامین، کتامین، گاما هیدروکسی بوتیرات و آمیل نیترات هستند که در حال حاضر به وفور توسط مبتلایان به HIV و نیز افراد در معرض ابتلا به HIV مورد استفاده قرار می گیرند.

مصرف مواد مخدر عمدتاً همراه با افسردگی و اضطراب است که ناشی از سندروم محرومیت از مخدر یا مصرف مزمن آن می باشد. افسردگی یکی از قویترین علل کاهش پایبندی به درمان در مبتلایان می باشد. درمان مبتلایان به HIV با سابقه مصرف مواد مخدر می تواند مطلوب باشد اما چالش های خاص خود را دارد که شامل موارد زیر است:

- وجود مجموعه ای از بیماریهای پزشکی و روانپزشکی همراه در این افراد
- محدودیت دسترسی به خدمات مراقبت و درمان HIV
- پایبندی ناکافی به درمان
- عوارض و مسمومیت های دارویی
- نیاز به مصرف موارد مخدر جایگزین نظیر متادون
- تداخلات دارویی که ممکن است سیر درمان HIV را مختل کنند

بیماریهایی چون هپاتیت B و C، سل، عفونت های بافت نرم، پنومونی ها و اندوکاردیت همواره از جمله بیماریهایی هستند که این گروه از مبتلایان با آنها دست به گریباند. اختلالات روانپزشکی و مشکلات کلیوی نیز ناشایع نیستند. نکته مهم اینکه ابتلا به HIV در این بیماران بدلیل بیماریهای کبدی و کلیوی و عصبی زمینه ای، شانس بروز Over dose را در این گروه افزایش می دهد. ضامن درمان موفق ضد رتروویروسی در معتادان، آشنایی کامل پزشک درمانگر با بیمارهای همراه و خطرات Over dose در این گروه است.

از عوامل مؤثر در کاهش مصرف منظم داروهای ضد رتروویروسی در معتادان می توان به موارد زیر اشاره نمود:

- مصرف فعلی مواد مخدر
- جوانان، زنان
- زندانی شدن
- عدم دسترسی به برنامه های بازپروری
- تجربه ناکافی پرسنل در درمان این بیماران
- نوع زندگی این بیماران و عدم درک و آگاهی در مورد اثربخشی درمان ضد رتروویروسی

اولین قدم در مورد تصمیم گیری برای درمان این بیماران، آگاهی از مصرف فعلی مواد مخدر است. طراحی درمان و پیگیری در این بیماران باید با توجه به وضعیت مصرف مخدر آنها صورت گیرد. اثربخشی درمان ضد رتروویروسی در افراد با سابقه مصرف مواد مخدر، در صورتیکه در حین درمان از مخدرها استفاده نکنند، مشابه سایر افراد است. عمدتاً شکست درمان

در این افراد متناسب با میزان محدودیت در فعالیت های روزمره این افراد است که توسط مصرف مخدرها ایجاد می شود. بنابراین گرفتن شرح حال مصرف فعلی مواد مخدر باید بطور مرتب و در هر ویزیت توسط درمانگر صورت گیرد. معمولاً درمان های قطعی یا جایگزین مصرف مواد مخدر برای شروع و تداوم درمان ضد رتروویروسی ضروری است. درمان این گروه افراد عموماً نیازمند ارائه یک بسته خدماتی جامع و جامعه محور است که تمام نیازهای مختلف این گروه را در نظر گرفته باشد (شناسایی و درمان سل، شناسایی و درمان هپاتیت های ویروسی، شناسایی و درمان بیماری های آمیزشی، درمان های جایگزین مواد مخدر، درمان ضد رتروویروسی و ...)

درمان ضد رتروویروسی و داروهای جایگزین مخدرها

داروهایی نظیر متادون، بوپرنورفین، نالوکسان و نالتروکسان به وفور در این بیماران استفاده می شود.

متادون

این دارو که شایع ترین داروهای مورد استفاده در مراکز ترک اعتیاد با درمانهای نگهدارنده است، با بسیاری از داروهای ضد رتروویروسی تداخل دارد و مصرف همزمان آنها باعث کاهش اثربخشی داروها از جمله ARV، بروز سندروم محرومیت مخدر و مسمومیت با متادون می شود. افلوپرنز، نوپراپین و کلترابشدد سطح خونی متادون را کاهش می دهند. باید مراکز ترک از تأثیر این داروها مطلع باشند و گرنه منجر به قطع مصرف ARV توسط بیمار خواهد شد. عملاً این تأثیر پس از 7 روز از شروع درمان ARV رخ می دهد و باید دوز متادون با مقادیر متناسب 5-10mg روزانه یا دو بار در هفته اضافه شود تا به سطح مطلوب نیاز بیمار برسد.

بوپرنورفین

این دارو در مقایسه با متادون عوارض کمتری دارد و میزان دپرسیون تنفسی و overdose ناشی از آن کمتر است. میزان تداخلات این دارو با داروهای ARV به مراتب کمتر از متادون است.

نالوکسان

این دارو با داروهای ضد رتروویروسی از دسته های NNRTIs و PIs تداخلی ندارد.

Party drugs

داروهایی چون Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), GHB, ketamine, methamphetamine بدلیل اینکه همگی از طریق سیستم CYP450 متابولیزه می شوند، بالقوه با داروهای ضد رتروویروسی ممکن است تداخل داشته باشند و واکنشهای مہلکی گزارش شده است.

با توجه به مجموعه شرایط فوق همواره ارجاع بیمار به مراکز کاهش آسیب و برخورداری از خدمت آن مراکز، نقش مهمی در ارتقاء درمان ضد رتروویروسی این بیماران دارد. با توجه به شرایط بیمار، باید بهترین و متناسبترین رژیم دارویی برای این گروه انتخاب شود که خطر کمتری برای بیماریهای همراه فرد و نیز تداخل کمتری با داروهای مصرفی وی داشته باشد. داروهایی که نیازمند پایداری بسیار بالا (بیشتر مساوی 95٪) باشند، بالقوه انتخاب مناسبی برای این گروه نیستند. با توجه با ویژگی داروی Dolutegravir، رژیم های دارویی حاوی این دارو در افراد مصرف کننده یا با سابقه مصرف مخدرها، ارجحیت دارد.

پیگیری و پایش بالینی بیماران مبتلا به HIV

به محض تشخیص ابتلای فرد به عفونت HIV مجموعه ای از مراقبت ها و پایش ها و درمان ضد رتروویروسی باید ارائه شود.

پیگیری و پایش بالینی بیمارانی که ART برای آنها شروع نشده است

در حال حاضر باید درمان ضد رتروویروسی برای تمام بیمارانی که تشخیص HIV برای آنان مطرح شده است، در سریعترین زمان ممکن (ترجیحا در طی مدت کمتر از یک هفته از اعلام نتیجه به بیمار) شروع شود. در صورتی که به هر دلیلی بیمار تحت درمان قرار نگرفته باشد، ضمن تکرار مشاوره های درمان در هر جلسه مراجعه بیمار، این بیماران باید هر سه ماه یک بار مورد ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی قرار گیرند. CD4 در این بیماران هر 3 ماه یک بار چک شود. تغییر در نتایج آزمایشات و وضعیت بیمار باید با وی مطرح گردد.

در صورت فقدان آمادگی یا وجود مشکلات احتمالی در پایداری، تکرار و استمرار مشاوره درمان و پایداری به داروها، توسط یک مشاور یا روانشناس برای تقویت حمایت از بیماران و ارائه راه کارهای درمانی مناسب (نظیر مکانیسم های سازش)، می تواند کمک کننده باشد

پیگیری و پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند

بیمارانی که یک رژیم جدید ART را شروع می کنند باید در ماه اول حداقل دو بار و بعد از آن در فواصل زمانی مشخص برای ارزیابی بالینی، آزمایشگاهی، پایداری، قابلیت تحمل و اثرات نامطلوب رژیم درمانی ویزیت شوند. تعیین زمان

ویزیت با توجه به نیاز بیمار و تشخیص پزشک متغیر است ولی ویزیت ماهیانه در ابتدای شروع درمان و سپس افزایش فاصله های ویزیت به حداقل هر سه ماه منطقی به نظر می رسد. اولین نشانه موفقیت ART کاهش بار ویروسی است. پاسخ ایمنولوژیک یکی از نتایج کاهش بار ویروسی است و بنابراین دیرتر اتفاق می افتد. تواتر انجام بار ویروسی طبق جدول شماره 7 توصیه می شود. خاطر نشان می شود که در صورت داشتن امکان در انجام سطح ویروس در شرایط ما، اولین نوبت آن 6 ماه پس از درمان و متعاقبا حداقل هر 12 ماه یکبار باید انجام شود، گرچه انجام ویرال لود در شرایط خاصی که در جدول ذکر شده است در ابتدای مراجعه الزامی است. لازم به ذکر است که انجام ویرال لود به فواصل حداقل هر شش ماه ضروری است و یاد آوری آن به بیمار در صورتی که خود بیمار امکان انجام آن را داشته باشد بدیهی می باشد. توجه داشته باشید که وجود بیماری همزمان مانند سل و یا انجام واکسیناسیون می توانند ویرال لود را به طور موقت بالا برده و میزان CD4 را نیز پایین تر نشان دهند و بهتر است انجام این آزمایشات به زمان دیگری موکول شود.

در صورتی که روند درمان مطلوب باشد انتظار پاسخ بالینی، ایمنولوژیک و ویرولوژیک در بیمار خواهیم داشت:

پاسخ بالینی:

در روند درمان بیماران، ماه های اول درمان اهمیت بسیاری دارد. انتظار می رود که با مصرف منظم داروها، بهبود وضعیت بالینی و ایمنولوژیک و سرکوب بار ویروسی حاصل شود، اما در بیماران که CD4 خیلی پایین داشته اند امکان بروز عفونت های فرصت طلب و IRIS وجود دارد؛ ضمن این که عوارض جانبی دارویی و حساسیت به داروها، خصوصا در سه ماهه اول درمان ممکن است ایجاد شود. احتمال بروز عفونتهای فرصت طلب در بیماران که قبل از شروع درمان به خوبی بررسی و اسکرین نشده اند بیشتر است. هنگام بروز علائم باید از دریافت مرتب داروها توسط بیمار مطمئن شد و بین عوارض دارویی و بروز بیماریهای دیگر افتراق گذاشت. حمایت روانی بیمار در این مرحله از اهمیت ویژه ای برخوردار است. انتظار می رود بیمار با گذشت زمان حال عمومی بهتری پیدا کرده و افزایش وزن و اشتها را ذکر کند.

پاسخ ایمنولوژیک:

شمارش سلول های CD4 مهمترین شاخص آزمایشگاهی عملکرد سیستم ایمنی در مبتلایان به HIV است و می تواند پیش بینی کننده پیشرفت بیماری و یا بروز عفونت های فرصت طلب باشد. تعداد سلول های CD4 ممکن است بر اساس تکنیک آزمایشگاهی و یا حتی زمان انجام آزمایش متغیر باشد. بیشترین تغییرات بین دو بار تست سلول های CD4 میتواند معادل 30٪ در تعداد سلولها و یا افزایش/کاهش 3٪ در درصد سلولها باشد. بنابراین در تفسیر آزمایشات تعیین سلول های CD4 باید محتاط بود. تکنیک های مختلف آزمایشگاهی و حتی زمان انجام آزمایش می تواند در تعداد CD4 تاثیر گذار باشد.

بدیهی است که اغلب عفونت‌های فرصت‌طلب در $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ رخ می‌دهد. در اغلب بیماران با شروع درمان در طی سال اول شروع درمان تعداد سلول‌های $CD4$ معمولاً حدود $50-150 \text{ cells/mm}^3$ افزایش می‌یابد که بیشترین آن در 3 ماه اول شروع درمان است. در ادامه سالیانه حدود $50-100 \text{ cells/mm}^3$ افزایش خواهد یافت تا به عدد تقریباً ثابتی برسد. در صورتی که شروع درمان در افراد با تعداد سلول‌های $CD4$ خیلی پایین و یا سن بالا باشد، ممکن است علیرغم منفی شدن بار ویروسی، هرگز تعداد سلول‌های $CD4$ به مقدار مورد انتظار نرسد.

پاسخ ویرولوژیک:

سرکوب بار ویروسی: میزان بار ویروسی کمتر از حد قابل شناسایی با روش‌های آزمایشگاهی در دسترس است. معمولاً پاسخ ویرولوژیک شش ماه پس از شروع درمان ایجاد می‌شود البته در مواردی که ویرال لود اولیه بسیار بالا باشد، ممکن است سرکوب بار ویروسی با سرعت کمتری صورت بگیرد. به طور معمول کاهش حداقل یک لوگاریتم در عرض چهار هفته انتظار می‌رود. هدف از درمان ضد رتروویروسی، سرکوب بار ویروسی در حدی است که امکان ایجاد مقاومت دارویی وجود نداشته باشد، در غیر این صورت یکی از مهمترین و نگران‌کننده‌ترین اتفاقات در سیر درمان، بروز موتاسیون‌های مختلف می‌باشد که می‌تواند بشدت انتخاب‌های دارویی آتی و پاسخ به درمان فرد را تحت تأثیر قرار دهد. در حال حاضر رژیم دارویی پیشنهاد شده بعنوان خط اول درمان ضد رتروویروسی بسیار مؤثر است و می‌تواند بار ویروسی را در حد غیر قابل شناسایی تا سالهای متمادی نگهدارد.

شکست درمان ضد رتروویروسی

شکست درمان ضد رتروویروسی را می‌توان به صورت پاسخ کمتر از حد مطلوب (suboptimal) به درمان تعریف کرد. شکست درمان شامل شکست ویرولوژیک، شکست ایمونولوژیک و یا پسرفت بالینی است.

شکست بالینی:

عبارتست از بروز یا عود شرایط مرحله 4 طبقه بندی بالینی HIV سازمان جهانی بهداشت، پس از حداقل شش ماه درمان با رژیم‌های ضد رتروویروسی در صورتی که IRIS رد شود. برخی شرایط مرحله بالینی 3 مانند سل ریوی و عفونتهای شدید باکتریال نیز می‌توانند شواهدی از شکست درمان باشند. لازم به ذکر است که به محض مشاهده این روند انجام ویرال لود الزامی می‌باشد.

شکست ایمونولوژیک:

متوسط افزایش تعداد سلول CD4 با رژیم های ضد رترو ویروسی اولیه در بیمارانی که تا به حال درمان نشده اند حداقل حدود $20-50 \text{ cell/mm}^3$ در سال اول است. تعداد سلول CD4 کمتر در وضعیت پایه، ممکن است با پاسخ کمتر به درمان همراه باشد.

در صورت رد عوارض دارویی یا عفونتهای همزمان که باعث افت موقت CD4 میشود، وجود هر یک از حالات زیر نشان دهنده شکست ایمنولوژیک است:

__کاهش تعداد سلول های CD4 به حد تعداد پایه ضمن درمان؛

50% کاهش از حداکثر تعداد CD4 در حین درمان؛

باقی ماندن تعداد CD4 بصورت مداوم زیر 100

لازم به ذکر است که به محض مشاهده این روند انجام ویرال لود الزامی می باشد.

ترمیم نا کافی سلولهای CD4:

__با شروع درمان ضد رترو ویروسی و به موازات افت بار ویروسی، بتدریج تعداد سلولهای CD4 افزایش می یابد. معمولاً در 3 ماهه اول درمان افزایش تعداد سلولهای CD4 سریعتر است و پس از آن روند تدریجی تری پیدا می کند. اگر سرکوب بار ویروسی تحت فشار درمان ضد رترو ویروسی ادامه یابد، سیستم ایمنی ترمیم شده و تعداد سلولهای CD4 به حد نرمال بالای 500 میرسد. اما در 15-20% افراد تحت درمان که شروع درمان دیرتر و یا تعداد CD4 کمتر از 200 باشد، ممکن است افزایش سلولها چشمگیر نبوده و هرگز به حد نرمال نرسند و یا در یک وضعیت ثابت باقی بمانند. اگرچه تداوم پایین ماندن سلولهای CD4 بعنوان یکی از عوامل مؤثر در افزایش ناتوانی و مرگ و میر این افراد قلمداد می شود (نظیر بیماریهای قلبی عروقی، استئوپوروز و شکستگی ها) ولی درمان اضافه تری برای کنترل این وضعیت وجود ندارد. فقط توصیه می شود که در این شرایط بیمار از نظر وجود بیماریهای همراه نظیر بدخیمی ها، درمان های وابسته به ایترترو، مصرف زیدوودین و سایر ترکیبات دارویی مشابه بررسی و مشکل بوجود آمده اصلاح شود.

__در صورت تداوم بار ویروسی منفی، اگر تعداد سلولهای CD4 بیمار افزایش مناسبی نداشته باشد، تغییر داروهای ضد رترو ویروسی یا افزودن داروی جدید بهیچ وجه توصیه نمی شود.

شکست ویرولوژیک:

شکست ویرولوژیک به بار ویروسی بالاتر از 200 copies/ml پس از حداقل 6 ماه از شروع ART اطلاق می شود. شکست ویرولوژیک می تواند دو علت عمده داشته باشد:

مدیریت مراقبت و درمان افراد مبتلا HIV/AIDS در نوجوانان و بزرگسالان

الف) در بسیاری از بیماران علت بار ویروسی بالا قطع درمان توسط بیمار، اسهال، استفراغ، عدم تجویز صحیح ART و یا تداخلات دارویی است و هنوز موتاسیونهای دارویی و مقاومت به درمان حادث نشده است ولی در صورتی که شکست ویرولوژیک به طول انجامد ایجاد موتاسیونهای دارویی را به دنبال خواهد داشت و احتمال ایجاد این موتاسیونها در صورتی که بیمار تحت درمان با داروهای با بریر ژنتیک پایین باشد افزایش می یابد.

برای جلوگیری از مقاومت دارویی باید توجه داشت که داروهای ضد رتروویروسی به دلیل پتانسیل ظهور مقاومت هرگز نباید به صورت تک تک، رژیم دو دارویی (مگر در شرایط خاص)، رژیمهای با قدرت کم و یا مقادیر کمتر از مقدار توصیه شده تجویز شوند. به خصوص در مورد NNRTIs، لامیوودین و رالتگراویر که بریر ژنتیکی پایینی دارند در صورت عدم مصرف صحیح طی چند روز تا چند هفته احتمال مقاومت به آنها وجود دارد. این مدت برای ظهور مقاومت در مورد سایر دسته های دارویی شامل NRTIs و PIs و INSTIs طولانی تر است. بیماران باید درباره مصرف کامل همه داروها برحسب توصیه پزشک و اجتناب از عدم مصرف یک دوز یا عدم مصرف چند روزه دارو به منظور استراحت دادن به خود، آموزش ببینند. تنظیم دقیق دوز اهمیت دارد زیرا مقاومت به یک دارو در یک گروه خاص ممکن است به سایر داروهای همان گروه انتقال یابد (مقاومت متقاطع cross resistance). مقاومت متقاطع ممکن است گزینه های درمانی آینده را به طور قابل توجهی محدود نماید یا در آینده به رژیم های بسیار پیچیده نیاز شود.

ب) مقاومت دارویی: این بیماران اغلب موتاسیون های مقاوم نسبت به یک یا چند دارو دارند که یا قبل از شروع درمان وجود داشته (مقاومت اولیه) و یا در طی درمان ایجاد شده است (مقاومت ثانویه).

به خاطر داشته باشیم که تفکیک بار ویروسی بالا به علت مقاومت دارویی از بالا بودن بار ویروسی به علت قطع درمان دارویی توسط بیمار و یا عللی چون سوء جذب یا تداخلات دارویی که سطح دارو را پایین می اندازد، به علت تفاوت در مدیریت بیمار از اهمیت بالایی برخوردار است.

توصیه اکید بر این است که درمانگران به محض مشاهده ویرال لود بالا با فوکل پوینت یا پزشکان متخصص در مراکز ارجاعی تماس بگیرند.

گاهی اوقات بنا به دلایلی چون واکسیناسیون یا بروز عفونتها ویرال لود پس از سرکوب بار ویروسی و پاسخ ویرولوژیک تا حداکثر 200 copies/ml افزایش می یابد ولی در آزمایشات بعدی غیر قابل شناسایی می شود. به این پدیده Blip اطلاق می شود و با مشاهده این پدیده نیاز به اقدام خاصی وجود ندارد.

ارزیابی نیاز به تغییر رژیم درمانی در موارد شکست ویرولوژیک

در موارد شکست ویرولوژیک بررسی عوامل موثر بر شکست از اهمیت ویژه ای برخوردار است. از آنجایی که در صورت احتمال مقاومت دارویی با توجه به تجمع موتاسیونهای مقاوم به دارو در صورت تاخیر تشخیصی تصمیم گیری هرچه سریعتر جهت تغییر درمان الزامی است.

عوامل مؤثر در شکست ویرولوژیک

مطالعات نشان می دهد که پایداری ناکافی و عدم تحمل/عوارض دارویی مسئول 28٪ تا 40٪ موارد شکست ویرولوژیک و قطع درمان است. از علل دیگر می توان به موارد زیر اشاره کرد:

عوامل مربوط به بیمار:

- مشکلات همراه (مصرف مخدرها، بیماریهای روانپزشکی، اختلالات عصبی شناختی)
- مقاومت ویروسی اولیه و یا ثانویه
- پایداری ناکافی به درمان و فراموش کردن نوبت های دارویی
- دسترسی ناکافی به داروها
- عوامل مرتبط با رژیم های دارویی:
- عوارض دارویی
- فاماگوکیتیک کمتر از حد مطلوب (جذب، متابولیسم، نفوذ به مخازن و ...)
- قدرت ناکافی داروها، تداخلات غذایی، تداخلات دارویی با سایر داروهای بیمار
- تعداد زیاد داروهای مصرفی

بر اساس اینکه طبق ارزیابی بیمار علت احتمالی شکست ویرولوژیک کدامیک از موارد فوق باشد، باید در جهت رفع علت اقدام شود. لازم به ذکر است که برطرف کردن این علل الزاما جایگزین تغییر درمان نیست ولی می تواند جهت تصمیم گیری در انتخاب داروی جدید و پیشگیری از مقاومت های بعدی کمک کننده باشد.

پایداری ناکافی: بیمار را مجددا ارزیابی کنید. علل احتمالی پایداری ناکافی را شناسایی کنید نظیر عدم تحمل داروها، دسترسی ناکافی به داروها، افسردگی، مصرف مواد مخدر مختلف، ... و در صورت امکان درمان را ساده تر کنید نظیر استفاده از داروهای ترکیبی مشابه.

عدم تحمل داروها: با ارزیابی بیمار، شدت و طول مدت زمان بروز عوارض دارویی را بررسی کنید. توجه کنید که گاهی تأثیرات و عوارض به ظاهر کوچک ممکن است تأثیرات بزرگی در پایداری بیماران داشته باشند. عوارض دارویی را در بیماران باید مدیریت کنید نظیر استفاده از داروهایی که علائم آزار دهنده (نظیر گوارشی) را در بیمار بهبود می‌بخشند (ضد تهوع، که می‌توان از قرص های حاوی زنجبیل کمک گرفت) و نیز داروهای ضد اسهال (استفاده از قرص های کلسم با دوز حداقل 1500 میلیگرم در روز برای 2 تا 3 هفته می‌تواند اسهال ناشی از داروهای سرکوب کننده پروتئاز را کاهش دهد). سیپروهیپتادین قبل از مصرف افویرنز برای کاهش عوارض عصبی افویرنز کمک کننده است. در نهایت ممکن است به دلیل عدم تحمل بیمار، تصمیم به تغییر دارو بگیرید. فراموش نکنید که اطمینان دادن به برطرف شدن عوارض دارویی در طی چند هفته پس از شروع درمان می‌تواند تأثیر بسزایی در افزایش پایداری بیمار داشته باشد.

جنبه های فارماکو کینتیک : زمان بندی خوردن داروها و ارتباط با غذا خوردن بیمار باید بررسی شود. شرح حال کاملی از علائم گوارشی اخیر بیمار نظیر استفراغ و اسهال گرفته شود. همواره به فکر داروهای دیگر مصرفی بیمار باشید و در مورد آن سؤال کنید. در صورت لزوم بعضی داروها ممکن است نیاز به اصلاح و جایگزینی داشته باشد.. تداخلات و عوارض دارویی را بررسی نمایید

آزمایشات مقاومت دارویی

انجام تست مقاومت دارویی برای تعیین موتاسیونها و پیدا کردن مناسب ترین درمان صورت می پذیرد. توجه داشته باشیم که در صورتی که از قطع داروهای بیمار بیش از چهار هفته گذشته باشد به علت اینکه تکثیر ویروسهای جهش نیافته با سرعت بیشتری صورت می پذیرد پیدا کردن گونه های جهش یافته بسیار سخت خواهد شد در نتیجه انجام تست مقاومت باید زمانی انجام شود که بیمار تحت درمان بوده و بار ویروسی بیش از 1000 copies/ml داشته باشد. گرچه انجام تست در بعضی از مراکز با ویرال لود بالای 500 کپی در میلی لیتر نیز امکان پذیر است. همچنین در صورتی که بیمار درمانش را قطع کرده ولی هنوز کمتر از چهار هفته از قطع درمان گذشته باشد می‌توان تست مقاومت را ارسال نمود، در غیر اینصورت ممکن است نتایج درستی بدست نیاید. در صورتی که از قطع داروهای بیمار بیش از چهار هفته گذشته باشد می‌توان بیمار را مجدد تحت همان درمان قبلی قرار داد و پس از گذشت چهار هفته مبادرت به انجام تست مقاومت نمود، البته انجام این کار تنها در صورتی ممکن است که CD4 بیمار در حد قابل قبولی باشد و بیمار تحت درمان با داروهایی باشد که بریر ژنتیکی بالایی دارند (مانند دالوتگراویر و آنتی پروتئازها). در غیر این صورت و هنگامی که مقاومت دارویی محتمل است می‌توان به تغییر درمان بدون انجام تست مقاومت فکر کرد. توجه داشته باشیم که انجام تست مقاومت در موارد قطع درمان هم می‌تواند کمک

کننده باشد گرچه ممکن است تمامی موتاسیونها را به درستی نشان ندهد با توجه به اینکه معمولاً تصمیم گیری در این موارد آسان نیست، بحث در گروه و تصمیم گیری جمعی توصیه می شود.

تست مقاومت با روش های ژنوتیپی و فنوتیپی برای تعیین مقاومت دارویی و انتخاب بهترین رژیم درمانی بکار می روند.

روش ژنوتیپی:

در این روش از طریق بررسی ژنوم ویروسی به شناسایی مقاومت دارویی می پردازند. اغلب بررسی های ژنوتیپی شامل سکانس کردن بخش ژنتیکی مربوط به Reverse transcriptase (RT)، پروتئاز (PR)، و اینتگراز (IN) برای شناسایی موتاسیون های شناخته شده ای است که می توانند منجر به بروز مقاومت دارویی شوند. آزمایش به سرعت انجام شده و نتایج این روش در عرض یک تا دو هفته پس از نمونه گیری، اعلام می شود. برای تفسیر نتایج این تست باید اطلاعات کافی در مورد موتاسیون هایی که بالقوه می توانند منجر به مقاومت به هر یک از داروهای ضد رتروویروسی شوند، داشته باشیم. لیست به روز رسانی شده این موتاسیون ها در سایت های معتبری چون IAS-USA و نیز Stanford University HIV Drug Resistance Database همواره در دسترس است. روش ژنوتیپی به عنوان تست ارجح در بررسی های مقاومت دارویی است.

روش فنوتیپی:

این روش توانایی رشد ویروس را در غلظت های مختلف داروهای ضد رتروویروسی اندازه گیری می کند. این روش بسیار وقت گیر و گران است و در موارد خاصی که ممکن است آزمایش ژنوتیپی نتیجه ی مطلوبی نداشته باشد به کار می رود.

محدودیت های استفاده از روش های ژنوتیپی و فنوتیپی:

قیمت بالا، عدم حساسیت به مقادیر اندک ویروس های مقاوم و نبود آزمایشات کنترل کیفی یکسان، از محدودیت های جدی تست های مقاومت دارویی است. ویروس های مقاوم به دارو که کمتر از 10% تا 20% ویروس های در چرخش را تشکیل بدهند، احتمالاً با روش های فعلی قابل شناسایی نمی باشند. این محدودیت بسیار مهم است چرا که پس از قطع درمان ضد رتروویروسی، ویروس وحشی (Wild type) که توسط همان داروها سرکوب شده بود، اغلب به سرعت افزایش می یابد. در مورد بعضی از داروها، پس از 4-6 هفته از قطع دارو این اتفاق می افتد. بنابراین اگر قبل از 4 هفته از قطع درمان تست مقاومت انجام شود، میتوان به نتایج آن اطمینان داشت ولی پس از آن ممکن است تست مقاومت بر ویروس وحشی افزایش یافته انجام شده باشد و چندان مطمئن نیست. بنابراین وقتی زمان طولانی از قطع درمان بگذرد و نتایج تست مقاومت انجام شده بیانگر هیچ مقاومتی نباشد، باید در مورد قضاوت بالینی برای انتخاب بهترین رژیم دارویی احتیاط کرد.

رویکرد برخورد با شکست ویرولوژیک در سناریوهای مختلف

(در مواجهه با شکست ویرولوژیک در ابتدا رد تمامی عوامل موثر در شکست که در بالا ذکر شد ضروری می باشد).

1- وایرال لود کمتر از 200 copies/ml گزارش شده است:

احتمال Blip مطرح است و تکرار تست وایرال لود 1-2 ماه بعد و توجه به عوامل ایجاد کننده Blip ضروری است.

-در صورتی که در آزمایش بعدی نتیجه وایرال لود کمتر از 50 copies/ml و یا undetectable شد، دلیل افزایش بار ویروسی همان Blip بوده ولی اگر بالا بود احتمال مقاومت دارویی وجود دارد.

- اگر وایرال لود در آزمایش دوم کمتر از 1000 copies/ml بود و وایرال لود بعدی را در فاصله کمتر از شش ماه انجام می دهیم و در صورتی که بالای 1000 بود طبق دستورالعمل شماره 2 عمل می کنیم.

تا زمانی که بار ویروسی کمتر از 200 copies/ml باشد جای نگرانی وجود ندارد چون احتمال موتاسیون کم است ولی با افزایش وایرال لود احتمال مقاومت بالا می رود ولی در وایرال لود زیر 1000 copies/ml احتمال پیدا کردن موتاسیون به دلیل مشکلات تکنیکی کم است. پس در صورت تکرار وایرال لودهای بالا ولی کمتر از 1000 می توان در صورتی که بیمار تحت درمان با افایرنز و رالتگراویر باشد بدون انجام تست مقاومت به تغییر درمان فکر کرد

2- بار ویروسی بین 200 copies/ml تا کمتر از 1000 copies/ml است:

احتمال بروز موتاسیون های منجر به مقاومت در این مقادیر ، خصوصا کمتر از 500 copies/ml، بسیار اندک است. با توجه به عدم پاسخ دهی تست های تعیین مقاومت فعلی، ارسال تست مقاومت توصیه نمی شود. در صورت امکان، فواصل انجام بار ویروسی بیمار کوتاه تر از شش ماه باشد:

-در صورت تکرار وایرال لودهای بالا ولی کمتر از 1000 می توان در صورتی که بیمار تحت درمان با افایرنز و رالتگراویر باشد بدون انجام تست مقاومت به تغییر درمان فکر کرد.

-در صورت تکرار وایرال لود بالای 1000 طبق دستورالعمل شماره 3 عمل می کنیم.

3- بار ویروسی بین 1000 copies/ml تا 5000 copies/ml است:

در اینجا بار ویروسی را **تکرار** می کنیم و همزمان تست مقاومت هم درخواست می کنیم.

به عنوان یک قانون کلی تغییر هرچه سریعتر رژیم درمانی در موارد شکست ویرولوژیک در صورتی که احتمال مقاومت دارویی بالا باشد الزامی است و ارسال همزمان نمونه نیز جهت انجام تست مقاومت ژنوتیپی و تصمیم گیری بعدی الزامی می باشد. پس از حاضر شدن پاسخ تست مقاومت در مورد تغییر یا ادامه رژیم درمانی گذاشته شده تصمیم می گیریم. انجام تست مقاومت در مواردی که بیمار روی خط دوم درمان قرار دارد از اهمیت بیشتری برخوردار است. در مواردی که مقاومت به چند خط درمانی ایجاد شده است تفسیر تست مقاومت برای تعیین بهترین رژیم درمانی باید با قرار دادن تک تک موتاسیونهای ذکر شده در آزمایشات متعدد در زمان های گوناگون در سایت استنفورد صورت گیرد و قاعدتا این کار باید توسط پزشک صورت گیرد.

4- بار ویروسی بیشتر از 5000 copies/ml است:

اگر از ابتدا ویرال لود بالای 5000 copies/ml گزارش شد و بیمار پابندی خوبی به درمان داشته و نگرانی از عدم مصرف دارو نیست نیازی به تکرار ویرال لود نیست. همزمان با تغییر درمان تست مقاومت در خواست می کنیم و پس از حاضر شدن جواب آزمایش در مورد تغییر یا حفظ درمان تجربی گذاشته شده تصمیم می گیریم.

انتخاب رژیم درمانی در موارد قطع درمان

در صورتی که از قطع داروهای بیمار بیش از چهار هفته گذشته باشد می توان بیمار را مجدد تحت همان درمان قبلی قرار داد و پس از گذشت دو الی چهار هفته مبادرت به انجام تست مقاومت نمود، البته انجام این کار تنها در صورتی ممکن است که CD4 بیمار در حد قابل قبولی باشد، باردار نباشد و نیز بیمار تحت درمان با داروهایی باشد که سد ژنتیکی بالایی دارند (مانند دالوتگراویر و آنتی پروتئازها). در غیر این صورت و هنگامی که مقاومت دارویی محتمل است از ابتدا می توان به تغییر درمان فکر کرد.

توجه داشته باشیم که انجام تست مقاومت در موارد قطع درمان هم می تواند کمک کننده باشد گرچه ممکن است تمامی موتاسیونها را به درستی نشان ندهد. با توجه به اینکه معمولاً تصمیم گیری در این موارد آسان نیست، توصیه می شود که در این شرایط حتماً با فوکال پوینت درمان مشورت شود. در صورت عدم دسترسی به تست مقاومت دارویی، انتخاب رژیم دارویی برای بیمار بر اساس تاریخچه داروهای دریافتی وی خواهد بود.

انتخاب رژیم درمانی جدید در هنگام شکست ویرولوژیک

شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم NRTI s+ NNRTI s

اغلب بیمارانی که با این درمان دچار شکست ویروسی می شوند به داروهای گروه NNRTI مقاومت دارند. موتاسیون M184V/I نیز که نشانه مقاومت به لامیودین یا امتریستاتین است معمولاً در این بیماران ایجاد می شود. در صورتی که مدت زیادی از بروز مقاومت گذشته و داروهای بیمار تغییر پیدا نکرده باشد، احتمال تجمع موتاسیون های دیگر مربوط به مقاومت به گروه NRTIs نیز وجود دارد. در مطالعات مختلف دیده شده که با وجود مقاومت به NRTIs در بیمارانی که در خط دوم درمان آنها کماکان این دسته دارویی وجود دارد، پاسخ ویرولوژیک قابل قبولی دیده می شود و این مسئله نشانگر این است که مقاومت ژنوتیپی به تنهایی در پاسخ به درمان نقش بازی نمی کند و فاکتورهای دیگری نیز در این امر دخیل هستند.

در این گروه از بیماران که احتمال مقاومت های فوق حتی بدون در دست داشتن تست مقاومت قابل پیش بینی است انتخاب بعدی می تواند طبق جدول صورت بگیرد. خاطر نشان می شود که تغییر درمان در این بیماران باید هرچه سریعتر صورت بگیرد ولی می توان تست مقاومت را نیز همزمان انجام داد و پس از آماده شدن تست مقاومت نسبت به تغییر رژیم انتخاب شده مبادرت نمود. در کنار تغییر درمان تست مقاومت هم انجام می دهیم و بر اساس جواب تست در مورد تغییر یا حفظ درمان تجربی که گذاشته ایم تصمیم می گیریم

شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم NRTI s+ INSTI s

اطلاعات زیادی در مورد زمانی که INSTI جزئی از رژیم دارویی خط اول باشد و دچار شکست ویرولوژیک شده باشد، وجود ندارد. در این شرایط ترکیب Boosted PI با اضافه NRTI می تواند انتخابی باشد. در مواردی که مقاومت به رالتگراویر گزارش شده باشد، استفاده از دولوتگراویر در ترکیب رژیم دارویی بعدی با دوز دو برابر توصیه می شود.

شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم NRTI s+ Boosted PI s

در بیماران دریافت کننده این رژیم مقاومت دارویی به سرعت اتفاق نمی افتد و برای ایجاد آن زمان نسبتاً طولانی مورد نیاز است. شکست ویروسی در این دسته رژیم های دارویی اغلب ناشی از اشکالات فاما کوکینتیکی نظیر پایبندی ناکافی و تداخلات دارویی و غذایی است. به همین دلیل برای تغییر دارو باید دلیل موجهی وجود داشته باشد و لازم است تست مقاومت دارویی ارسال و بر اساس نتایج آن تصمیم گیری شود. این به آن معناست که اگر بیماری تحت درمان با داروهای PIs باشد، در صورت شک به مقاومت دارویی باید از تمام امکانات برای انجام تست مقاومت استفاده کرد. لازم به ذکر است که در این گروه از بیماران نیز نیاز به تصمیم گیری سریع به علت اجتناب از افزایش تعداد موتاسیونها وجود دارد.

جدول شماره 6- رژیم های توصیه شده در موارد شکست درمان برای بزرگسالان و نوجوانان

1th line regimen	2th line regimen
2 NRTIs + NNRTIs	2 NRTIs + Boosted PI
	2NRTIs + DTG
	Boosted PI + INSTI
2 NRTIs + INSTI	2 NRTIs + Boosted PI
	2 NRTIs + DTG ^①
	Boosted PI + INSTI ^②
2NRTIs + Boosted PIs	2 NRTIs + Another Boosted PIs
	2 NRTIs + INSTIs
	Another boosted PI + INSTI

① در صورتی که بیمار به رالتگراویر مقاوم باشد استفاده از این رژیم توصیه می شود ولی دوز دالوتگراویر باید به میزان دو قرص در روز افزایش یابد (دو برابر شود).

② در صورتی که مقاومت به INSTIs وجود نداشته باشد مجاز به استفاده از این ترکیب هستیم. نکته دیگر اینکه استفاده از این ترکیب تنها زمانی که CD4 بالای 200 و بار ویروسی کمتر از 100000 کپی در میلی لیتر باشد مجاز است.

نکته: در صورتی که بر اساس ارزیابی بالینی یا نتایج مقاومت دارویی مجبور به استفاده از رژیم های حاوی زیدوودین باشید، لازم است اطلاعات کافی در مورد ویژگی ها و عوارض این دارو در اختیار بیمار قرار گیرد. زیدوودین دارویی با عوارض شدید و بعضا بسیار ناراحت کننده است و خصوصا تحلیل های عضلانی در اندامها، از عوارض نگران کننده این دارو می باشد. ضمن توجه به این مهم در معاینات روتین بیماران، باید به بیماران آموزش دهید که در صورت استفاده از این دارو بطور متناوب نسبت به اندازه گیری دور ران و دور بازو در منزل اقدام کنند و در صورتی که علائمی از تحلیل عضلات و یا احساس ضعف شدید مشاهده شد سریعا به پزشک اطلاع دهند. عارضه مهم بعدی در مورد زیدوودین، بروز آنمی است که خصوصا ممکن است در همراهی با برخی داروها (از جمله متادون) بسیار شدید باشد. انجام آزمایشات مرتبط با تواتر مناسب توصیه می شود

شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم خط دوم

در این بیماران انجام تست مقاومت جهت تغییر درمان الزامی است. لازم به ذکر است که تحلیل نتایج تست می باید با جمع موتاسیونهای فعلی و قبلی بیمار در سایت استنفورد <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/> صورت گیرد و انجام آن به عهده خود پزشک می باشد. در این بیماران ممکن است نیاز به ترکیب سه دسته دارویی وجود داشته باشد. مشاوره با فو کال پوینت و طرح در جلسات گروهی در مورد این بیماران توصیه می شود.

ویروس مقاوم به چندین دارو

ممکن است بدلیل دریافت رژیم های دارویی مختلف و یا بروز عوارض دارویی مختلف و عدم تحمل داروها، عملاً بیمار نسبت به همه داروهای در دسترس، مقاوم باشد. اگر با داروهای موجود امکان سرکوب کامل بارویروسی وجود نداشته باشد، هدف از درمان حفظ عملکرد سیستم ایمنی، پیشگیری از پیشرفت بالینی و کاهش مقاومت دارویی خواهد بود. ادامه درمان حتی در حضور بار ویروسی کنترل نشده و حتی بدون افزایش سلولهای CD4 باعث کاهش پیشرفت بیماری می شود. همواره منافع این نوع درمان را باید با احتمال تبعات نامطلوب درمان سنجیده شود.

رژیم Holding: در شرایطی ممکن است که بیمار بر اساس تست مقاومت دارویی، به تمام داروهای موجود در کشور مقاوم باشد. در اینصورت تا تهیه داروهای جدیدتر لازم است درمان بیمار با داروهای در دسترس بعنوان رژیم Holding ادامه یابد. این رژیم حداقل حاوی سه دارو خواهد بود. در این رژیم حتماً از لامیوودین یا امتریستاتین، علیرغم مقاومت ذکر شده در تست مقاومت، استفاده شود. معمولاً ترکیب PI و 2NRTI در این رژیم استفاده می شود.

تداوم فعالیت سیستم ایمنی و التهاب

عفونت HIV فعالیت سیستمیک ایمنی و التهاب را تشدید می کند و با مزمن شدن بیماری و عدم درمان با پیشروی به سمت افت CD4 و پیشرفت به سمت ایدز، حتی بدون ارتباط با بار ویروسی منجر به فوت می شود. اگرچه این پرفعالی سیستم ایمنی با درمان مؤثر ضد رتروویروسی کاهش می یابد ولی ممکن است در بسیاری از بیماران حتی با درمان مطلوب و افزایش CD4 نیز هرگز طبیعی نشود. مارکهای التهابی و پرکاری ایمنی نظیر IL-6, D-dimer و CRP بعنوان پیش بینی کننده مرگ و میر و موربیدیتی غیر ایدز طی درمان ضد رتروویروسی نظیر بیماریهای قلبی عروقی و ترومبومبولی، کانسر، اختلالات عصبی-شناختی و ضعف شدید می باشند. بروز این اتفاقات در موارد $CD4 < 350$ بمراتب بیشتر خواهد بود ولی حتی با $CD4 > 500$ نیز رخ می دهد. تداوم بار ویروسی، عفونتهای همراه و microbial translocation نیز نقش مهمی در تشدید

مدیریت مراقبت و درمان افراد مبتلا HIV/AIDS در نوجوانان و بزرگسالان

التهاب و عوارض ذکر شده دارند ولی همچنان عامل/عوامل اصلی پیش برنده این التهاب تحت بررسی است. در حال حاضر راه حل قطعی برای کنترل این التهاب وجود ندارد.

قطع یا وقفه درمان ضد رتروویروسی

قطع درمان ضد رتروویروسی ممکن است منجر به بازگشت بار ویروسی، تخریب سیستم ایمنی و پیشرفت بیماری شود. بنابراین قطع برنامه ریزی شده درمان ضد رتروویروسی عموماً توصیه نمی شود. در مواردی ممکن است این اتفاق بیفتد که توجه به موارد زیر ضروری است

سناریوهای محتمل در قطع درمان

وقفه ناخواسته درمان ضد رترو ویروسی ممکن است به دلیل سمیت جدی دارو، مشکل در مصرف خوراکی داروها نظیر برخی بیماری ها (گاسترو آنتریت یا پانکراتیت)، جراحی و یا در دسترس نبودن آنها لازم باشد.

زمانی که بیمار مبتلا به یک سمیت جدی یا تهدید کننده حیات شود: همه اجزای رژیم دارویی صرف نظر از نیمه عمر دارو، باید همزمان قطع شوند.

زمانی که نیاز به قطع درمان تنها برای یک تا دو روز باشد: داروها همزمان قطع و همزمان پس از رفع مشکل شروع میشوند.

وقفه کوتاه مدت تا حداکثر 2 هفته: ویژگی های فارماکوکینتیک داروهای خاص باید مدنظر باشند. البته توصیه می شود که تا حد ممکن داروها قطع نشده و حتی در صورت امکان با یک جرعه آب تجویز شود. توصیه هایی برای بعضی شرایط در زیر آمده است:

- **زمانی که همه اجزای رژیم درمانی دارای نیمه عمر یکسان هستند:** همه داروها باید همزمان قطع شوند. اگر داروها قطع شده اند، باید همه آنها دوباره به صورت همزمان شروع شوند.
- **زمانی که رژیم ضد رتروویروسی شامل داروهایی با نیمه عمرهای مختلف باشد:** قطع همزمان همه داروها ممکن است عملاً منجر به مونوتراپی با دارویی شود که طولانی ترین نیمه عمر را دارد. بدلیل نیمه عمر طولانی EFV و NVP قطع همزمان آنها با NRTIS در یک رژیم، به این معنی است که EFV یا NVP به مدت طولانی تر از NRTIS در جریان خون در سطوح قابل اندازه گیری باقی خواهد ماند و خطر موتاسیونهای مقاوم وجود دارد. لذا به هنگام نیاز برای قطع درمان در یک رژیم حاوی NRTIS/NNRTI ممکن است این طور منطقی تر باشد که ابتدا NNRTI قطع شود و حدود 2-4 هفته بعد NRTIS نیز قطع گردد.

اقدام بعدی این است که در طول این 4 هفته که NNRTI را قطع کرده ایم یک داروی Boosted PI جایگزین کنیم و بعد از 4 هفته همه را با هم قطع کنیم.

نکات لازم برای قطع برخی از داروها

قطع و شروع مجدد نویراپین

از آنجا که نویراپین القاکننده آنزیمهای کبدی متابولیزه کننده داروست، در شروع درمان دوز آن باید نصف دوز معمول باشد و پس از دو هفته به دوز کامل افزایش یابد و گرنه منجر به افزایش سطوح پلاسمایی دارو و افزایش بالقوه خطر سمیت خواهد شد. بنابراین در بیماری که وقفه درمانی با نویراپین به مدت بیش از یک هفته دارد و بعداً باید آن را شروع کند، نویراپین باید با دوز 200 mg روزانه به مدت 14 روز شروع شود و سپس با افزایش به 200 mg دو بار در روز ادامه یابد مگر در مواردی که بیمار به طور همزمان ریفامپین دریافت می کند که دیگر نیازی به دوز Lead-in نیست.

قطع لامیوودین یا تنوفویر در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV

در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV که تحت درمان با یک یا چند داروی NRTIs و موثر بر HBV هستند ممکن است در صورت قطع دارو، هپاتیت تشدید شود. اگر هر یک از داروهای فوق قطع شده باشد، باید بیمار به دقت از نظر تشدید هپاتیت پایش شود. لازم است این بیماران به متخصصین ذیصلاح ارجاع داده شوند.

بهینه سازی رژیم درمانی در بیماران با سرکوب بار ویروسی با تغییر آن

با بهبود رژیم های درمانی ضد رتروویروسی و دست یابی به رژیم های درمانی با اثربخشی بیشتر یا عوارض کمتر یا ارزانتر گاه با وجود سرکوب بار ویروسی به تغییر رژیم درمانی نیاز است. تداخلات دارویی، کاهش تعداد قرص مصرفی، تداخل با غذا، بارداری یا تمایل بیمار برای دریافت رژیم های ساده تر از موارد دیگری است که ممکن است باعث نیاز به جایگزینی یک رژیم درمانی با رژیمی دیگر شود. به نظر می رسد که زمان آن رسیده که به این موضوع توجه بیشتری شود. به طور مثال در انتهای اذر 1398، هنوز حدود 15٪ بیماران بر روی رژیم های درمانی حاوی نویراپین و/یا زیدوودین بوده اند. این داروها امروزه جزو داروهای ارجح برای درمان محسوب نمی شوند. با این وجود، بهینه سازی درمان اجباری نیست. تمایل بیمار در بهینه سازی یک اصل است. تغییر رژیم درمانی برای بهینه سازی آن در کسانی که بار ویروسی شان سرکوب شده، یک پیشنهاد به بیمار است و هیچ اجباری در آن نیست. بیمار باید با فواید و ضررهای احتمالی تغییر رژیم آشنا شود و سپس اگر موافق بود نسبت به آن اقدام کرد. اصل بنیادی دیگر در بهینه سازی رژیم درمانی، حفظ سرکوب بار ویروسی بدون به خطر انداختن

امکان انتخاب رژیم های بعدی به هنگام ضرورت ان است. همچنین در زنانی که در سن بارداری هستند، باید قبل از تغییر رژیم درمانی، آزمایش بارداری چک شود.

هنگامی که بتوان، تعداد قرص های بیمار را در همان رژیم قبلی با داروهای ترکیبی (Fixed Drug Combination, FDC) کاست، حتما باید نسبت به آن اقدام کرد. به هنگام تغییر رژیم باید توجه داشت که در کسانی که عفونت همزمان هپاتیت بی دارند، حتما باید رژیم جدید هم شامل تنوفویر (TDF یا TAF) باشد، مگر آنکه این داروها به علتی ممنوع باشند. استفاده از لامی وودین به تنهایی و بدون همراهی داروی موثر دیگری علیه HBV ممنوع است و می تواند به بازگشت علامت دار هپاتیت بی و گاهی مرگ و میر بیانجامد. ضروری است که به هنگام جایگزینی یک رژیم درمانی، سابقه عوارض قبلی داروهای ضدتروویروسی و تحمل بیمار نسبت به آنها، پاسخ ویروس به این داروها و در صورت وجود سوابق آزمایش مقاومت دارویی به داروهای ضدتروویروسی به دقت مرور شود.

سندرم التهابی تجدید ساختار ایمنی (IRIS)

سندرم التهابی بازسازی سیستم ایمنی (IRIS) پدیده ای است که ممکن است متعاقب بازیابی سریع ایمنی اختصاصی به پاتوژن های فرصت طلب اتفاق افتد و نیاز به توجه خاص دارد. دو شکل عمده برای این سندرم دیده می شود:

- بدتر شدن یک عفونت درمان شده یا در حال درمان (Paradoxical)

- پدیدار شدن تظاهرات جدید یک عفونت Subclinical (unmasking)

IRIS معمولاً در طی ماههای اول شروع ART اتفاق می افتد و طیف وسیعی از پاتوژنها به خصوص مایکوباکتریوم ها، ویروسهای هرپس و عفونتهای قارچی عمقی همانند کریپتوکوک را در بر می گیرد. بسیاری از موارد IRIS، طی چند ماه از شروع ART و در شرایط افزایش سریع و بارز تعداد CD4 از سطح بسیار پایین قبل از درمان (اغلب <100 copies/ml) رخ می دهند. شدت IRIS از خفیف تا تهدیدکننده حیات متفاوت است.

نحوه بروز بالینی IRIS

IRIS عمدتاً یک تشخیص بالینی است. برای در نظر گرفتن IRIS در تشخیص افتراقی، پزشک باید با یافته های بالینی (معمول و غیر معمول) یک عفونت فرصت طلب خاص و نیز ارتباط زمانی با شروع ART و افزایش تعداد سلولهای CD4 را آشنا باشد.

IRIS ناشی از سل

در بیمارانی که اخیراً تشخیص سل فعال داده شده (و یا تشخیص داده نشده)، TB-IRIS یک عارضه زودرس شایع است. این حالت ناشی از ترمیم سیستم ایمنی که موجب واکنشهای التهابی علیه مایکوباکتریوم سلی در محلی که بیماری ایجاد

شده است، می شود. TB-IRIS با التهاب موضعی یا سیستمیک تظاهری کند. TB-IRIS به دو فرم paradoxical و unmasking وجود دارد.

Paradoxical TB-IRIS در بیمارانی رخ می دهد که تشخیص سل قبل از شروع ART داده شده است. این بیماران در ابتدا بهبودی واضحی دارند. در طی چند هفته (معمولا 4-1 هفته) از شروع ART علائم جدیدی تظاهر می کند و تظاهرات گرافیک نیز عارض می شود. بندرت ممکن است این عارض ماهها و حتی یکسال بعد از شروع درمان ایجاد شود. شایعترین و مهمترین علائم Paradoxical TB-IRIS شامل تب بسیار شدید، لنفادنوپاتی و تشدید یا بروز انفیلتراسون ریوی است. مرگ و میر در اثر این عارضه ناشایع است ولی علائم تهدید کننده حیات در مواردی چون بزرگی تویر کولوم مغزی، مننژیت سلی، افزایش افیوژن پریکارد و بروز تامپوناد و درگیری وسیع ریه، بیمار را در شرایط خطرناکی قرار می دهد. در بیمار با سل منتشر، علائم Paradoxical TB-IRIS ممکن است بصورت بزرگی دردناک کبد، تهوع و استفراغ، انسداد کلستاتیک کبدی و زردی باشد.

تشخیص هپاتیت ناشی از IRIS از مسمومیت دارویی با دارهای ضد سل بسیار دشوار است. IRIS اغلب خودبخود یا با مصرف داروهای ضد التهاب بهبود می یابد. در صورت بدحالی بیمار و اطمینان از بروز IRIS استفاده از پردنیزون با دوز زیر توصیه می شود:

1.5 mg/kg/day for 2 weeks followed by 0.75 mg/kg/day for 2 weeks

و پس از آن به تدریج دوز کاهش خواهد یافت تا قطع شود.

Unmasking TB-IRIS ممکن است در بیمارانی که در زمان شروع درمان ART هنوز تشخیص سل داده نشده باشد، ایجاد شود (علائم سل بسیار اندک بوده یا اصلا وجود نداشته است و تشخیص داده نشده). در طی هفته های ابتدایی شروع درمان ARV بیمار بسرعت علائم سل را پیدا می کند. تظاهرات معمول بصورت تب بالا، تنگی نفس، سندرم سپسیس، انفیلتراسیون در گرافی قفسه صدی است. ممکن است آبسه و لنفادنیت هم ایجاد شود. درمان ضد سل باید شروع شود و در صورت بدحالی، کورتیکواستروئید نیز تجویز شود.

IRIS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس

لنفادنیت و تب علائم شایع IRIS ناشی از MAC هستند. اما علائم ریوی و یا سایر علائم هم ممکن است ایجاد شوند. این علائم و نشانه های MAC IRIS ممکن است از نظر بالینی از MAC فعال غیر قابل افتراق باشد. برخلاف MAC منتشر، MAC IRIS با افزایش سریع و چشمگیر تعداد CD4 (معمولا کمتر از 50cell/ml تا بیش از 100cell/ml) همراه است و معمولا باکتری می وجود ندارد. MAC IRIS ممکن است خفیف و لوکالیزه و یا شدید و نیازمند درمان ضدالتهابی به علاوه درمان ضد MAC باشد.

IRIS ناشی از سیتومگالوویروس

رتینیت CMV: ممکن است در بیماران با سابقه رتینیت CMV یا بیمارانی بدون شواهد قبلی رتینیت رخ دهد. در بیماران با سابقه قبلی رتینیت CMV یک ضایعه شبکیه ای جدید کدر اغلب در محل ضایعه قبلی، ایجاد میشود. رتینیت CMV IRIS در معاینه افتالمولوژیک کاملاً مشابه رتینیت فعال CMV است. بنابراین با اطلاعات بالینی تشخیص داده خواهد شد و بیماران باید به دقت کنترل شوند. مشابه سایر واکنشهای IRIS، علائم از نظر زمانی با شروع ART و افزایش اخیر در تعداد CD4 ارتباط دارد. در بیمارانی که به اندازه کافی برای CMV درمان شده اند و دچار IRIS می شوند، معاینات پیاپی افتالمولوژیک نشان خواهد داد که ضایعات، بدون درمان جدید بهبود می یابد یا خیر. اما در عفونت های کنترل نشده در صورت عدم شروع درمان CMV، اندازه ضایعات بزرگتر می شوند و یا ضایعات جدید ظاهر می گردد.

ویتريت CMV: منحصرأ در افرادی با عفونت رتینیت قبلی CMV مشاهده می شود که به ART پاسخ داده اند. یک سندرم هشداردهنده ولی خوش خیم است و بیماران تحت درمان ضد CMV معمولاً با شروع ناگهانی تاری دید و مگس پران (Floater) ناشی از التهاب مراجعه می نمایند. معاینه افتالمولوژیک نشان دهنده سلولهای التهابی متعدد در زجاجیه است. علائم معمولاً طی یکماه بدون درمان اختصاصی و بدون اثرات طولانی مدت بر بینایی بهبود می یابند.

یووئیت CMV: منحصرأ در افرادی با عفونت رتینیت قبلی CMV مشاهده می شود که به ART پاسخ داده اند. در بیماران با سابقه رتینیت CMV، یووئیت CMV IRIS ممکن است طی چند ماه از شروع ART رخ دهد اما معمولاً یک عارضه دیررس است و حدود 3 سال بعد از شروع ART ایجاد می شود. اوئیت بدون درد و عمدتاً شامل درگیری عنبیه، اجسام مژگانی و لایه های کوروئید است. با این همه یووئیت CMV ممکن است عوارض جدی داشته باشد و اغلب منجر به ادم ماکولا، تشکیل غشای روی شبکیه یا کاتاراکت میشود که ممکن است به از دست رفتن دائمی بینایی منجر شود. به دلیل خطر کاهش بینایی پزشکان باید ظن قوی برای تشخیص یووئیت CMV داشته باشند.

IRIS ناشی از مننژیت کریپتوکوکی

در بیماران مبتلا به کریپتوکوکوز شدید، خصوصاً در مواردی که فشار CSF بالاست و نقص ایمنی شدید با $CD4 < 50$ و بار ویروسی بالا وجود دارد و شروع درمان ARV زودتر و در طی 2 هفته اول است، اتفاق می افتد. در این شرایط همیشه احتمال بروز IRIS وجود دارد. تا 30٪ مبتلایان به مننژیت کریپتوکوکی ممکن است IRIS را تجربه کنند. تشخیص IRIS از شکست درمان مشکل است. عموماً علائم IRIS بصورت تشدید علائم بالینی علیرغم بهبود آزمایشگاهی و میکروبیولوژیک است که نشان دهنده اثربخشی داروهای ضد قارچ است. تظاهر IRIS کریپتوکوکی عمدتاً شامل تب، سردرد و علائم نشانه های مننژیتال است. شروع بین یک هفته تا 11 ماه بعد از شروع ART گزارش شده است. لنفادیت نیز گزارش شده است.

درمان شامل ادامه درمان ضد قارچ و ART و پایین آوردن فشار CSF است و در موارد شدید کورتیکواستروئید هم می تواند مؤثر باشد.

IRIS ناشی از پنومونی پنوموسیستیس جیرووچی

PCP IRIS ممکن است در بیمارانی با PCP فعلی و یا اخیر، با شروع ART در چند هفته اول بعد از شروع درمان PCP رخ دهد. عموماً Paradoxical IRIS است. PCP IRIS ممکن است با تب بالا و وخامت علائم ریوی شامل سرفه، تنگی نفس در بیمارانی که با درمان PCP رو به بهبود بوده اند تظاهر کند. گرافی ریه ممکن است نشان دهنده بدتر شدن درگیری ریه باشد و اشباع اکسیژن یا سنجش گاز خون شریانی ممکن است نمایانگر بدتر شدن هیپوکسی و یا گرادیان اکسیژن آلوئولی-شریانی باشد. PCP IRIS ممکن است گاهی اوقات موجب نارسایی حاد تنفسی شود. پس از رد سایر علل، در بیماران با تشدید علائم تنفسی تجویز کورتیکواستروئید می تواند کمک کننده باشد.

IRIS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC

بیماران مبتلا به HIV و ویروس JC ممکن است بعد از کاهش تعداد CD4 به کمتر از 200/ml به لوکوآنسفالوپاتی پیشرونده چند کانونی (PML) دچار شوند. با آن که بیشتر بیماران مبتلا به HIV با PML سه تا شش ماه بعد از ART مستمر بهبود می یابند، ولی حدود 10 تا 20 درصد بیماران ممکن است دچار علائم نورولوژیک جدید یا بدتر شدن علائم نورولوژیک همراه با بزرگ شدن ضایعات CNS شوند که بعد از تزریق ماده حاجب، جذب ثانوی آن را نشان می دهند (یافته ای که معمولاً در بیماران مبتلا به PML وجود ندارد). در بعضی موارد IRIS همراه با ویروس JC ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم به رغم پاسخ ویرولوژیک عالی به ART، حتی در صورت کاربرد درمان کمکی کورتیکواستروئید منجر به پیامدی مهلک شود. بیشتر موارد IRIS همراه با عفونت ویروس JC سه تا شش هفته بعد از شروع ART رخ می دهند. بیوپسی در چنین مواردی نشان دهنده دمیالینزاسیون گسترده و التهاب اطراف آن است.

IRIS همراه با HBV و HCV

علائم و اختلالات آزمایشگاهی حاکی از وخامت هپاتیت ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HCV یا HBV به دنبال ART رخ دهد. در بیماران مبتلا معمولاً افزایش سرمی آنزیمهای کبدی همراه با تعریق شبانه، بی اشتها، تهوع، خستگی، هپاتومگالی دردناک و زردی مشاهده می شود. بعضی بیماران پلی آرتریت قرنیة التهابی، گاهی همراه با کرایوگلوبولینمی مختلط و یا پورفیری کوتانه آتاردا پیدا می کنند. IRIS همراه با ویروسهای هپاتیت B و C معمولاً طی دو تا هشت هفته از شروع ART رخ می دهند. اما شروع ممکن است تا نه ماه به تاخیر بیافتد. از آنجا که افزایش آنزیم های کبدی در بیماران مبتلا به عفونت همزمان و تحت درمان با ART ممکن است ناشی از علل مختلف از جمله اثرات

هپاتوتوکسیک داروها، اسیدوز لاکتیک ناشی از دارو، قطع درمان با لامیوودین، سارکوم کاپوزی یا سایر علل عفونی مانند عفونت جدید با ویروس های دیگر هپاتوتروپیک باشد، اغلب اثبات تشخیص قطعی IRIS احتمالی ناشی از عفونت قبلی ویروس های هپاتیت B و C دشوار است.

ارزیابی تشخیصی IRIS

تشخیص IRIS بر مبنای معیارهای زیر صورت میگیرد:

- وقوع یا بدتر شدن علائم یک عفونت یا وضعیت التهابی بعد از شروع ART
- عدم امکان توجیه این علائم با:
 - ابتلای به یک عفونت یا بدخیمی جدید
 - سیر قابل پیش بینی یک عفونت که قبلاً تشخیص داده شده
 - اثرات نامطلوب داروها
 - شکست درمان ضد رترو ویروسی
 - مصرف نکردن یا سوء جذب داروهای بیماری فرصت طلب

در بیمارانی که تحت ART هستند (به ویژه در بیماران با $CD4 < 100$)، باید IRIS در تشخیص افتراقی علائم جدید یا تشدید علائم قبلی مد نظر باشد. همانطور که در معیارهای فوق گفته شد کنار گذاشتن عفونتهای جدید، درمان نشده یا ناقص درمان شده، بدخیمی، سمیت دارویی، واکنش افزایش حساسیت، شکست ART، و سایر بیماریها قبل از نتیجه گیری IRIS در بیمار باید مورد توجه باشد. آزمایشات تشخیصی متناسب در هر بیمار باید انجام شود. این بررسی ها بسته به نوع بیماری عبارتند از چک بار ویروسی، CBC-diff، الکترولیت ها، کراتی نین، آزمایشات عملکرد کبدی، تعداد سلول $CD4$ ، کشت خون برای باکتریهای معمولی و باکتری های اسید فست و قارچها، گرافی قفسه سینه، سایر مطالعات رادیوگرافیک در صورت لزوم، رنگ آمیزی و کشت خلط، بیوپسی و یا کشت ضایعات پوستی یا سایر ضایعات، بررسی مایع مغزی نخاعی و معاینه افتالموژیک.

درمان IRIS

توصیه های پیشگیری و درمان بنا بر کارآزمایی های تصادفی شده و آینده نگر برای IRIS وجود ندارد. با این حال به نظر می رسد بیشتر موارد IRIS، طی چند هفته با در نظر گرفتن مواردی که در زیر می آید، بهبود می یابند:

- ادامه رژیم ART فعلی (مگر اینکه تظاهر بالینی تهدید کننده حیات باشد).
- درمان عفونت فرصت طلب.

- در صورت لزوم تجویز داروهای ضد التهابی (غیر استروئیدی یا کورتیکواستروئید سیستمیک) برای سرکوب فرآیند التهابی.

برای بیماران تحت درمان عفونت های فرصت طلب ، که با درمان مناسب بهبود یافته اند، معمولاً شروع دوباره درمان ضد میکروبی یا تغییر درمان نگهدارنده لازم نیست. برای مثال در صورتی که بیماری سابقه مننژیت کریپتوکوکی درمان شده داشته و تحت درمان نگهدارنده باشد و IRIS ایجاد شود، درمان نیاز به تغییر ندارد. با این حال اگر IRIS نشان دهنده یک عفونت های فرصت طلب جدید باشد عفونت باید به نحو مناسب درمان شود.

ملاحظات خاص مراقبت و درمان HIV در سالمندان

کاهش دفاع مخاطی و ایمنولوژیک (نظیر واژینیت آتروفیک پس از یائسگی) ، خطر ابتلا و انتقال HIV را بیشتر می کند. نهایتاً احتمال ابتلا به HIV در افراد سالمند کمتر مورد توجه قرار می گیرد و این موضوع اغلب تشخیص و درمان را در این افراد به تعویق خواهد انداخت.

درمان مؤثر ضد رتروویروسی باعث افزایش طول عمر در مبتلایان به HIV می شود و نتیجه آن افزایش تعداد موارد مبتلایان سالمند (بالای 60 سال) خواهد بود. سالمندان از بیماریهای همراه که ممکن است درمان HIV را تحت تأثیر قرار دهد عموماً رنج می برند. از سویی دیگر HIV بیولوژی پیری را تحت تأثیر قرار می دهد و احتمالاً باعث می شود که سندرم های مرتبط با پیری، بسیار زودتر تظاهر کنند.

تأثیرات سن بر پیشرفت HIV

HIV باعث ایجاد تغییرات immune-phenotypic شده و پروسه پیری را تشدید می کند. مطالعات اخیر نشان داده است که HIV بیان طرح ایمنولوژیک و کروموزومال فرد را بسیار شبیه وضعیت مشابه پیری می کند. طبعاً میزان بروز و شیوع عوارض ناشی از پیری، در سالمندان مبتلا به HIV بطور فزاینده ای افزایش می یابد.

سالمندان مبتلا به HIV نسبت به هم سن های غیر مبتلا به HIV از نظر ظاهری هم ناتوان تر هستند و عموماً با کاهش توده عضلانی، کاهش وزن و انرژی و فعالیت های بدنی همراه است

در انتخاب رژیم دارویی ضد رتروویروسی برای سالمندان باید شرایط جسمی و پزشکی، مصرف داروهای همراه را در نظر گرفت (نظیر بیماریهای کلیوی، خطر بیماریهای قلبی _ ریوی، استئوپوروز).

ممکن است از ابتدا بیمار نیازمند تعدیل دوز باشد. مانیتورینگ پاسخ به درمان ARV در سالمندان مشابه بقیه است. به هر حال در سالمندان باید توجه ویژه به عوارض نامطلوب داروها بر کلیه ها، کبد، قلب و عروق ، متابولیک و استخوانها بشود.

تأثیرات درمان ضد رتروویروسی در سالمندی

بنظر می رسد که تأثیر داروها بر سرکوب بار ویروسی مشابه سایر افراد باشد ولی بهبود تعداد سلولهای CD4 در سالمندان کندتر و نیز عدد نهایی نیز کمتر از جوانان خواهد بود. همین نکته، اهمیت شروع درمان را هر چه سریعتر و در سنین پایین نشان می دهد.

بدلیل اینکه اغلب سالمندان داروهای مختلفی را به دلایل مختلف مصرف می کنند که بعضا بدون تجویز پزشک نیز ممکن است باشد، در صورت بروز هر مشکل بالینی، همواره احتمال مصرف داروها و تداخلات دارویی را مد نظر داشته باشید. پایداری نامناسب، شایعترین علت قطع درمان در این گروه بیماران است. عواملی چون رژیمهای دارویی پیچیده، تعداد زیاد قرص ها، کم سواد، دسترسی ناکافی به داروها، افسردگی، فراموشی، اختلالات عصبی-شناختی از جمله عوامل منجر به پایداری ناکافی هستند. البته بنظر میرسد که اساسا سالمندان نسبت به درمان خود پایداری بیشتری دارند و با برطرف کردن عوامل نامناسب، امکان موفقیت بیشتر خواهد شد.

با درمان ضد رتروویروسی، ناتوانی و مرگ و میر ناشی از ایدز بشدت کاهش می یابد ولی همواره مشکلات غیر وابسته به ایدز مسئله جدی مبتلا به این بیماران است. اختلالات عصبی-شناختی از قبل بعنوان یکی از مشکلات مهم همه سالمندان می باشد که تحت تأثیر HIV بر مغز تشدید می شود. از عوامل غیر وابسته به ایدز مؤثر بر بقاء بر درمان می توان به منزوی شدن، افسردگی، بیماریهای قلبی، کبدی و بدخیمی ها اشاره کرد. مجموعه ای از بیماریهای غیر وابسته به ایدز با تأثیرات ایمنولوژیک HIV، آسیب ناشی از HIV را در سالمندی بیشتر می کند.

کنترل چربی خون، تنظیم قند خون، ارزیابی و درمان بیماریهای استخوانی و مراقبت های کلیوی در این سالمندان کلیدی است

پیوست‌ها

پیوست 1: واکسیناسیون

بزرگسالان مبتلا به عفونت HIV در مقایسه با افراد سالم ممکن است به دنبال مواجهه با بیماریهای قابل پیشگیری به وسیله واکسن، در معرض خطر عفونت به میزان بیشتر یا ابتلا به بیماری شدیدتر باشند. در نتیجه ممکن است آستانه توصیه به ایمن سازی نسبت به جمعیت عمومی، پایین تر باشد. پاسخ به واکسیناسیون در افراد مبتلا به عفونت HIV اغلب کمتر از حد مطلوب است و این افراد ممکن است از دوزهای بالاتر یا دفعات بیشتر واکسیناسیون بهره ببرند. به علاوه با توجه به میزان کمتر پاسخ و دوام کمتر اثر واکسن ممکن است بعد از واکسیناسیون برای تعیین سطح آنتی بادی و بررسی نیاز به دوز یادآوری و کنترل مکرر آزمایش های سرولوژیک لازم باشد.

بی زیانی واکسیناسیون یکی از مهمترین مسائل است. واکسنهای غیر فعال را می توان در افراد مبتلا به عفونت HIV با اطمینان خاطر استفاده کرد. به طور کلی واکسن های زنده در عفونت HIV منع مصرف دارند. با این حال بازسازی ایمنی ناشی از ART احتمال خطر عوارض نامطلوب را کاهش داده و در بعضی موارد نسبت خطر به فایده به نفع واکسیناسیون تغییر یافته است. مثالهای مهمی از واکسن های زنده که می توان در افراد مبتلا به عفونت HIV با احتیاط استفاده کرد عبارتند از سرخک، اوریون و سرخجه (MMR) و واریسلا.

اصول کلی ایمن سازی در بزرگسالان مبتلا به HIV

- در افراد مبتلا به عفونت علامت دار HIV یا $CD4 < 200 \text{ cell/ml}$ نباید واکسن های زنده تجویز شوند. در صورت لزوم بعد از بازسازی ایمنی واکسیناسیون باید مجدداً مدنظر قرار گیرد.
- افراد خانواده و سایر نزدیکان افراد مبتلا به عفونت HIV و مبتلا به نقص ایمنی شدید نباید واکسن پولیوی خوراکی و واکسن های آنفلونزای داخل بینی را دریافت کنند اما می توانند واکسن MMR و واریسلا را استفاده کنند.
- افراد بدون علامت مبتلا به HIV با تعداد $CD4$ بالاتر از $400-500 \text{ cell/ml}$ معمولاً واجد صلاحیت کافی ایمنی در نظر گرفته می شوند در حالیکه افراد با تعداد $CD4$ بین 200 و $400-500 \text{ cell/ml}$ دارای نقص ایمنی محدود به حساب می آیند. در حالیکه می دانیم در افراد درمان شده با سابقه بیماری علامتدار و افت شمارش سلول $CD4$ ممکن است بازسازی ایمنی نا کامل باشد، ولی معمولاً توصیه می شود که شمارش فعلی $CD4$ را برای دسته بندی افراد مبتلا به عفونت HIV به کاربرد. زمانی که براساس سطح نوسازی ایمنی، نگرانی از بی زیانی واکسن باعث محدودیت استفاده از واکسن شود توصیه می شود که حداقل به مدت سه ماه قبل از اقدام به واکسیناسیون شمارش سلول $CD4$ به طور ثابت بالاتر از سطح آستانه قرار داشته باشد.
- به طور کلی توصیه می شود که واکسیناسیون در افراد دارای $CD4$ کمتر از 200 cell/ml در صورت لزوم و بی زیانی واکسن، انجام شود و در صورت ضرورت بعد از نوسازی ایمنی تکرار شود.
- افزایش گذرا در مقدار HIV RNA در پلاسما بعد از تجویز چندین واکسن گزارش شده است.

جنبه های عملی ایمن سازی و موارد ممنوعیت عمومی

- واکسن های زنده را می توان همزمان در نقاط مختلف یا با فاصله زمانی 4 هفته تجویز نمود. زمانی که چند واکسن هم زمان تجویز می شوند باید از نقاط جداگانه برای تزریق استفاده شود. اگر واکسن ها در یک اندام تزریق شوند نقاط تزریق حداقل باید 2.5 سانتی متر جدا از یکدیگر باشند.
- واکسن های زنده حداقل باید 14 روز قبل یا حداقل سه ماه بعد از استفاده از فرآورده های خونی حاوی آنتی بادی، تزریق شوند. زیرا ممکن است آنتی بادی های اکتسابی پاسیو با پاسخ به واکسن تداخل داشته باشند.
- به عنوان یک قانون کلی، در افراد دارای سابقه قبلی واکنش شدید یا آلرژی به واکسن یا اجزای آن، این واکسن ها ممنوعیت دارند. به علاوه افراد مبتلا به بیماری های حاد همراه با تب شدید یا متوسط معمولاً تا بهبود علائم نباید واکسینه شوند.
- واکسن های غیر فعال در صورت وجود خطر قابل توجه عفونت ممکن است در بارداری استفاده شوند. واکسن های زنده در بارداری ممنوعیت دارند ولی در بسیاری از موارد، خطر فرضی برای جنین در حال رشد بسیار اندک است. با این حال رجوع به نظر متخصصین امر در این موارد توصیه می گردد.
- **BCG Vaccine**: خطر واکسن BCG در شیرخواران مبتلا به عفونت HIV از منافع آن بیشتر است. توصیه می شود تا روشن شدن وضعیت HIV در شیرخوار واکسیناسیون به تاخیر بیافتد و در صورت اثبات عفونت با HIV از تزریق واکسن خودداری شود.
- **Polio Vaccine**: کودکان مبتلا به عفونت HIV باید یک دوره واکسیناسیون با پنج نوبت IPV دریافت کنند. افراد دارای سابقه واکسیناسیون ناکامل باید بقیه دوزهای IPV را، صرف نظر از آخرین نوبت و نوع واکسن دریافتی قبلی، برای تکمیل دوره پنج نوبتی واکسیناسیون دریافت نمایند.
- برای بزرگسالان غیر واکسینه مبتلا به عفونت HIV که در معرض خطر پولیوویروس قرار دارند مجموعه اولیه IPV توصیه می شود.

جدول 7: واکسیناسیون در بالغین مبتلا به HIV:

نوع واکسن	توصیه
آنفلوآنزا (غیر فعال)	در همه مبتلایان به صورت سالیانه توصیه می شود. (اثر بخشی واکسن زنده معلوم نیست و استفاده نشود)
توام بزرگسال	همچون سایر بزرگسالان هر ده سال یکبار

نوع واکسن	توصیه
هپاتیت B	- در همه مبتلایان توصیه می شود، مگر آنکه قبلاً ایمن باشند (HBs Ab+ باشند) یا عفونت فعال داشته باشند (HBsAg+ یا HBc Ab+ و HBV DNA+ باشند): واکسن در 3 دوز تزریق می شود. (صفر، یک ماه و شش ماه) در شرایط خاص ممکن است واکسیناسیون بصورت تسریع شده توصیه شود (0 و 1 و 2 که البته توصیه می شود پس از 12 ماه دوز چهارم تجویز شود. این روش ممکن است در گروههای با دسترسی کمتر نظیر معتادان تزریقی توصیه شود) - تیتراژ HBsAb باید یک تا دو ماه بعد از آخرین دوز تکمیل واکسیناسیون چک شود. تیتراژ بالای 10 نشانه ایمنی است. اگر تیتراژ کمتر بود، واکسیناسیون باید تکرار شود. در این صورت در دور دوم واکسیناسیون، از دوز دو برابر (40µg) استفاده شود. می توان تجویز دوره دوم را به هنگامی که CD4 به مدت سه ماه بالای 350 بود و یا بار ویروسی به مدت یک سال در حد صفر بود موکول نمود. - در مبتلایان به اچ ای وی که دارای یکی از شرایط زیر باشند، تیتراژ HBs Ab سالانه چک شود و اگر تیتراژ کمتر از 10 بود، یک دوز بستر تزریق شود: 1- مصرف کنندگان تزریقی مواد 2- افراد تحت دیالیز 3- افرادی که شریک جنسی هپاتیت بی مثبت دارند - در صورتی که HBcAb مثبت و بقیه سرولوژیها منفی بود، در صورت رد عفونت حاد هپاتیت بی و تکرار سرولوژی می توان یکی از موارد زیر را انجام داد: 1- تجویز یک نوبت واکسیناسیون و چک HBsAb یک تا دو ماه پس از واکسیناسیون و در صورت منفی بودن آن چک HBV DNA 2- چک HBV DNA و در صورت منفی بودن آن انجام واکسیناسیون
پنوموکوک	- در همه مبتلایان توصیه می شود. واکسن پنوموکوکی دارای دو نوع پلی ساکاریدی (PPSV23) و کوئژوگه (PCV13) است. هر دو نوع باید به شیوه زیر تزریق شود. اما اگر یکی از واکسن ها در دسترس نبود، حتماً هر کدام که موجود بود را در اولین فرصت استفاده کنید و پس از تهیه نوع دوم با در نظر گرفتن توصیه های زیر تجویز نمایید: اگر هر دو واکسن موجود بود: ابتدا واکسن PCV13 تزریق و واکسن 23 ظرفیتی بعد از 2 ماه تزریق شود. 5 سال بعد تکرار واکسن 23 ظرفیتی توصیه می شود. اگر CD4 بیمار کمتر از 200 بود می توان تزریق PPSV23 را تا افزایش آن به بیش از 200 به تعویق انداخت. در صورتی که فردی قبلاً واکسن 23 ظرفیتی دریافت کرده باشد، حداقل با فاصله یک سال واکسن PCV13 تزریق شود و واکسن 23 ظرفیتی بعدی با فاصله 5 سال از واکسن 23 ظرفیتی اول تزریق خواهد شد.

نوع واکسن	توصیه
MMR	- در همه افراد با CD4 بالای 200 در دو دوز به فاصله یک ماه توصیه می شود . - در افراد با CD4 کمتر از 200 ممنوع است.
مننگو کوک	دو نوبت واکسن MenACWY-CRM یا MenACWY-D به فاصله 12-8 هفته از هم تزریق می شود. بوستر بعد از 3 سال در افرادی که سری اول واکسن خود را قبل از 7 سالگی دریافت کرده اند و بعد از 5 سال اگر سری اول واکسن بعد از 7 سالگی تجویز شده باشد. حداقل فاصله 4 هفته با واکسن پنومو کوک رعایت شود.
HPV	در صورت در دسترس بودن در همه افراد 3 دوز واکسن در ماههای 0 , 1-2 , 6 توصیه می شود.

پیوست 2: ویژگی های داروهای ضد رتروویروسی

در حال حاضر 18 داروی ARVs در ایران در دسترس است. ویژگی های بالینی مهم از جمله دوز داروها در جدول شماره 8 خلاصه شده اند.

اشکال ترکیبی موجود در کشور به شرح زیر است:

TDF+FTC+EFV
TDF+FTC
TAF+FTC
ZDV+3TC

جدول شماره 8: ویژگی های داروهای ضد رتروویروسی

Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
NRTIs				
Abacavir (ABC)	• 300 mg tablet • 20 mg/mL oral solution	• 300 mg BID, or • 600 mg once daily • Take without regard to meals	Renal excretion of metabolites: 82% Dosage adjustment for ABC is recommended in patients with hepatic insufficiency	HSRs: Patients who test positive for HLA-B*5701 are at highest risk. HLA screening should be done before initiation of ABC For patients with history of HSR, re-challenge is not recommended Symptoms of HSR may include fever, rash, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, malaise, fatigue, or respiratory symptoms such as sore throat, cough, or shortness of breath Some cohort studies suggest increased risk of MI with recent or current use of ABC, but this risk is not substantiated in other studies.
Emtricitabine (FTC)	• 200 mg (in combination with TDF, named Truvada)	200mg once daily • Take without regard to meals	Renal excretion: 86% Dosage adjustment in patients with renal insufficiency is recommended	• Minimal toxicity • Hyperpigmentation/skin discoloration • Severe acute exacerbation of hepatitis may occur in HBV-coinfected patients who discontinue FTC

Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
Lamivudine (3TC)	• 150 and 300 mg tablets • 10 mg/mL oral solution (in combination with ZDV, named combivir)	• 150 mg BID, or • 300 mg once daily • Take without regard to meals.	Renal excretion: 70% Dosage adjustment in patients with renal insufficiency is recommended	• Minimal toxicity • Severe acute exacerbation of hepatitis may occur in HBVcoinfected patients who discontinue 3TC.
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)	• 300 mg tablets • 40 mg/g oral powder	• 300 mg once daily, or • 7.5 level scoops once daily (dosing scoop dispensed with each prescription; 1 level scoop contains 1 g of oral powder). • Take without regard to meals. Mix oral powder with 2–4 ounces of a soft food that does not require chewing (e.g., yogurt). Do not mix oral powder with liquid.	Renal excretion is primary route of elimination. Dosage adjustment in patients with renal insufficiency is recommended	• Renal insufficiency, Fanconi syndrome, proximal renal tubulopathy • Osteomalacia, decrease in bone mineral density • Severe acute exacerbation of hepatitis may occur in HBVcoinfected patients who discontinue TDF. • Asthenia, headache, diarrhea, nausea, vomiting, and flatulence
Tenofovir Alafenamide (TAF)	• 25 mg tablet (in combination with several formulation)	• 1 tablet once daily in fixed-dose combinations	Dosage adjustment in patients with renal insufficiency is recommended	• Renal insufficiency, Fanconi syndrome, proximal renal tubulopathy; less likely than from TDF • Osteomalacia, decrease in bone mineral density; lesser effect than from TDF • Severe acute exacerbation of hepatitis may occur in HBVcoinfected patients who discontinue TAF. • Diarrhea, nausea, headache
Zidovudine (ZDV)	• 300 mg tablet • 10 mg/mL intravenous solution	• 300 mg BID • Take without regard tdo meals	Dosage adjustment in patients with renal insufficiency is recommended	• Bone marrow suppression: macrocytic anemia or neutropenia

Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
	• 10 mg/mL oral solution			• Nausea, vomiting, headache, insomnia, asthenia • Nail pigmentation • Lactic acidosis/severe hepatomegaly with hepatic steatosis (rare but potentially lifethreatening toxicity) • Hyperlipidemia • Insulin resistance/diabetes mellitus • Lipoatrophy • Myopathy
NNRTIs				
Efavirenz (EFV)	• 600 mg tablet	• 600 mg once daily, at or before bedtime • Take on an empty stomach to reduce side effects. (One hour before supper or 2 hours after)	Metabolized by CYPs 2B6 (primary), 3A4, and 2A6 CYP3A4 mixed inducer/inhibitor (more an inducer than an inhibitor) CYP2C9 and 2C19 inhibitor; 2B6 inducer	• Rash • Neuropsychiatric symptoms • Increased transaminase levels • Hyperlipidemia • False-positive results with some cannabinoid and benzodiazepine screening assays reported.
Nevirapine (NVP)	• 200 mg tablet • 50 mg/5 mL oral suspensio	• 200 mg once daily for 14 days (lead-in period); thereafter, 200 mg BID • Take without regard to meals. • Repeat lead-in period if therapy is discontinued for >7 days. • In patients who develop mild-to-	CYP450 substrate, inducer of 3A4 and 2B6; 80% excreted in urine (glucuronidated metabolites, <5% unchanged); 10% in feces	• Rash, including StevensJohnson syndrome • Symptomatic hepatitis, including fatal hepatic necrosis, has been reported • Rash reported in approximately 50% of cases. • Occurs at significantly higher frequency in ARVnaive

Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
		moderate rash without constitutional symptoms, continue leadin period until rash resolves but not longer than 28 days total.		female patients with pre-NVP CD4 counts >250 cells/mm ³ and in ARV-naive male patients with pre-NVP CD4 counts >400 cells/ mm ³ .
Pis				
Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)	300 mg capsules	ATV 300 mg plus RTV 100 mg) once daily Take with food.	Dosage adjustment in patients with hepatic insufficiency is recommended	• Indirect hyperbilirubinemia • PR interval prolongation: First degree symptomatic AV block reported. - Use with caution in patients with underlying conduction defects or on concomitant medications that can cause PR prolongation. • Hyperglycemia • Fat maldistribution • Cholelithiasis • Nephrolithiasis • Renal insufficiency • Serum transaminase elevations • Hyperlipidemia (especially with RTV boosting) • - Skin rash • Increase in serum creatinine (with COBI)
Darunavir (DRV)	• 75, 150, 600, and 800 mg tablets • 100 mg/mL oral suspension	In ARV-Naive Patients or ARV-Experienced Patients with No DRV Mutations: • (DRV 800 mg plus RTV 100 mg) once daily In ARV-Experienced Patients with One or More DRV Resistance Mutations: • (DRV 600 mg plus RTV 100 mg) BID	CYP3A4 inhibitor and substrate CYP2C9 inducer	• Skin rash (10%): DRV has a sulfonamide moiety; StevensJohnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis, and erythema multiforme have been reported. • Hepatotoxicity • Diarrhea, nausea • Headache • Hyperlipidemia • Serum transaminase elevation • Hyperglycemia • Fat maldistribution

Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
		Unboosted DRV is not recommended. Take with food.		• Increase in serum creatinine (with COBI)
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	• (LPV 200 mg plus RTV 50 mg), or • (LPV 100 mg plus RTV 25 mg) Oral Solution: • Each 5 mL contains (LPV 400 mg plus RTV 100 mg). • Oral solution contains 42% alcohol.	• (LPV 400 mg plus RTV 100 mg) BID, or • (LPV 800 mg plus RTV 200 mg) once daily Tablet: • Take without regard to meals. Oral Solution: • Take with food.	CYP3A4 inhibitor and substrate <i>Oral solution is stable at 2° to 8° C until date on label and is stable for up to 2 months when stored at room temperature</i>	• GI intolerance, nausea, vomiting, diarrhea • Pancreatitis • Asthenia • Hyperlipidemia (especially hypertriglyceridemia) • Serum transaminase elevation • Hyperglycemia • Insulin resistance/diabetes mellitus • Fat maldistribution • Possible increased bleeding episodes in patients with hemophilia • PR interval prolongation • QT interval prolongation and torsades de pointes have been reported;
Ritonavir (RTV) Also available as a component of fixed-dose combination	• 100 mg tablet	• 100–200 mg per day Tablet: • Take with food.	CYP3A4 >2D6 substrate; potent 3A4, 2D6 inhibitor; Inducer of CYPs 1A2, 2C8, 2C9, and 2C19 and UGT1A1	• GI intolerance, nausea, vomiting, diarrhea • Paresthesia (circumoral and extremities) • Hyperlipidemia (especially hypertriglyceridemia) • Hepatitis • Asthenia • Taste perversion • Hyperglycemia • Fat maldistribution • Possible increased bleeding episodes in patients with hemophilia
INSTIs				
Dolutegravir (DTG)	• 50 mg tablet	ARV-Naive or ARV-Experienced, INSTINaive Patients: • 50 mg once daily when Co-Administered with EFV, FPV/r, TPV/r, or Rifampin:	UGT1A1 mediated glucuronidation Minor contribution from CYP3A4	• HSRs, including rash, constitutional symptoms, and organ dysfunction (including liver injury) have been reported. • Insomnia • Headache

Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
		• 50 mg BID with Clinically Suspected INSTI Resistance: • 50 mg BID		• Depression and suicidal ideation (rare; usually in patients with preexisting psychiatric conditions)
Raltegravir (RAL)	• 400 mg tablet • 25 and 100 mg chewable tablets • 100 mg single packet for oral suspension	• 400 mg BID With Rifampin: • 800 mg BID Take without regard to meals	UGT1A1 mediated glucuronidation	• Rash, including Stevens-Johnson syndrome, HSR, and toxic epidermal necrolysis • Nausea • Headache • Diarrhea • Pyrexia • CPK elevation, muscle weakness, and rhabdomyolysis • Insomnia • Depression and suicidal ideation (rare; usually in patients with preexisting psychiatric conditions)

FDA = Food and Drug Administration. HSR = hypersensitivity reaction. NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor, INSTIs: integrase inhibitors
 BID = twice daily. CPK = creatine phosphokinase. CrCl = creatinine clearance. HSR = hypersensitivity reaction. RAL = raltegravir. UGT = uridine diphosphate gluconyltransferase

تداخل دارویی یک مشکل جدی ART است. افراد مبتلا به HIV به دلیل بیماری های همزمان یا تظاهر HIV اغلب ناچارند مقدار زیادی داروهای مختلف مصرف کنند. با این که مصرف همزمان بعضی داروها واقعا ممنوعیت دارد، اما بیشتر داروهایی را که تداخل دارند را می توان به صورت ترکیبی تجویز کرد. البته احتمال عوارض جانبی بیشتر خواهد شد و باید به دقت کنترل شوند. برای بررسی تداخل های دارویی، نرم افزارهایی متعددی از جمله Medscape, Drugs.com, www.hiv-druginteractions.org و موارد مشابه وجود دارد که می توان از آنها استفاده کرد.

پیوست 3: جدول عناوین شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی

جدول شماره 9: شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی

History	Physical Examination
Every visit (at least every 3 months)	
•New symptoms •Medications: HIV-related medications, Medications for other conditions •Over-the-counter medications, Herbs or vitamins •Adherence to medications and clinical care •Risk reduction; prevention with positives •Mood •Alcohol and recreational drug use •Tobacco use •Allergies •Pain •Social supports •Housing condition •Domestic violence	•Vital signs (temperature, blood pressure, heart rate, respiratory rate) •Weight •General appearance, body habitus (including evaluation for lipodystrophy) •Skin •Oropharynx •Lymph nodes •Heart and lungs •Abdomen •Psychiatric—mood, affect •Neurologic
Every 6 months	
•As above	•As above plus: •Visual exam •Ears/nose •Screening for syphilis in all patients at risk for this infections
Every 6 months (twice) , and, if both are normal, annually thereafter)	
As above	•Women: cervical Papanicolaou smear, pelvic exam
Annually	
Update initial history: HIV-related symptoms, hospitalizations, major illnesses, family history	- Complete physical to include: - Genitorectal exam - Prostate exam - Breast exam - Testicular exam

پیوست 4: تعدیل دوز داروها در نارسایی کلیوی

جدول شماره 10: تعدیل دوز داروهای ضد رتروویروسی در نارسایی کلیوی:

eGFR (ml/min)					Hemodialysis
	≥ 50	30-49	10-29	<10	
NRTIs					
ABC	300 mg q12h or 600 mg q 24h	No dose adjustment required	No dose adjustment Required	No dose adjustment required	
FTC	200 mg q24h	200 mg q24h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h
3TC	300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	50-25 mg q24h	50-25 mg q24h· AD*
TDF	300 mg q24h	Not recommended 300 mg q48h If no alternative	Not recommended	Not recommended	300 mg q7d AD*
			(300 mg q72-96h· if no alternative)	(300 mg q7d· if no alternative)	
TAF	25mg q 24h	No dose adjustment required	No adjustment	Not recommended if GFR<15	25 mg q 24h (On dialysis days take after dialysis)
ZDV	300 mg q12h	No dose adjustment required		300mg q 24h	300mg q 24h
Tenofovir + Emtricitabine	q24h	Q48h	Not recommended Not recommended		
NNRTIs					
EFV	600 mg q24h	No dose adjustment required			
NVP	200 mg q12h or 400mg q 24h	No dose adjustment required should receive an additional dose of NVP 200 mg AD			Patients on HD
	eGFR (ml/min)				Hemodialysis
	≥ 50	30-49	10-29	<10	
PIs					
ATV/r	300/100 mg q24h	:No dose adjustment required I n ARV-Experienced Patients on HD ATV/r are not recommended			
DRV/r	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	No dose adjustment required			
LPV/r	400/100 mg q12h or 800/200 q 24h	No dose adjustment required Avoid once-daily dosing in patients on HD			
Others					
RAL	400 mg q12h	No dose adjustment required			
DTG	50mg q 24h	No dose adjustment required			

*AD : after dialysis

پیوست 5: تعدیل دوز داروها در نارسایی کبدی

جدول شماره 11: تعدیل دوز داروهای ضد رتروویروسی در نارسایی کبدی

NRTIs	
ABC	Child-Pugh Score 5–6: 200 mg bd (use oral solution) Child-Pugh Score > 6: Contraindicated If ASCVD score > 10% : Not recommended
FTC	No dosage recommendation
3TC	No dosage adjustment
TDF	No dosage adjustment
TAF	Child-Pugh Score > 6: Not recommended
Tenofovir + Emtricitabine	No dosage adjustment Child-Pugh Score > 9: No dosage recommendation
AZT	Reduce dose by 50% or double the interval between doses if Child-Pugh > 9
NNRTIs	
EFV	Moderate to severe hepatic impairment not recommended but controversy exist
Atripla	Moderate to severe hepatic impairment not recommended but controversy exist
NVP	Child-Pugh score > 6: contraindicated
PIs	
ATV/r	Severe hepatic impairment not recommended but controversy exist
LPV/r	No dosage recommendation; use with caution in persons with hepatic impairment
DRV	Severe hepatic impairment not recommended but controversy exist
INSTI	
RAL	Severe hepatic impairment not recommended but controversy exist
DTG	Severe hepatic impairment not recommended but controversy exist

جدول شماره 12: Child-Pugh scoring

Score	Bilirubin	Albumin	PT(sec)	Hepatic encephalopathy	Ascites (grade)
1	<2	>3.5	1-4	None	None
2	2-3	2.8 -3.5	4-6	1-2	Mild
3	>3	<2.8	>6	3-4	Severe

Child class: A: 5 - 6, B: 7 - 9, C: > 9.

A=mild liver disease, B=moderate liver disease, C=severe liver disease

این جدول به ما کمک می کند تا عملکرد کبد را ارزیابی نمائیم. علائم و نشانه های بالینی و آزمایشگاهی بیمار را در جدول قرار داده و با اعداد ستون score امتیازهای بدست آمده را محاسبه میکنیم. مثال: بیماری که هوشیار است و علائم انسفالوپاتی

ندارد (امتیاز 1). آسیت خفیف دارد (امتیاز 2). PT وی 4 ثانیه است (امتیاز 1) بیلیروبین 3 mg/dl است (امتیاز 3). مجموع
امتیاز 7 می شود بنابراین moderate liver disease دارد.

پیوست 6: نحوه خوردن داروها

جدول شماره 13: تجویز ARV به بیمارانی که مشکل در بلعیدن قرص و کپسول دارند:

دارو	فرمولاسیون	امکان شکستن قرص	امکان باز کردن کپسول	توصیه ها
NRTI				
ABC	tablet 300mg Syr 20 mg/ml	بله	-	مزه تلخی دارد
3TC	300،Tab 150 Syr 10 mg/mL	بله	-	-
TDF	Tab 300 mg	بله		بهتر است در 10cc آب یا آب پرتقال حل کنید
ZDV	Cap/ tab 300	خیر	خیر	بد مزه و چسبناک است
	Syr 10mg/ml	-	-	شربت در آب قند حل شود
Tenofovir + Emtricitabine	Tab 200/300	بله	-	بهتر است در 10cc آب یا آب پرتقال حل کنید
NNRTI				
EFV	Tab 600 mg	بله	-	به سختی در آب حل می شود و محلول حاصل کیفیت ندارد.
	Syr 30mg/ml	-		
NVP	Tab 200/400	بله	-	در آب حل می شود
	Syr 10mg/ml	-		
PIs				
ATV	Cap 150، 300mg، 200	خیر	بله	به سختی باز می شود. با غذا خورده شود
DRV	600mg.Tab 400	بله	-	با غذا خورده شود
	Syr 100mg/ml			
LPV/r	Tab 200/50mg	خیر	-	
	Syr 80/20mg/ml	-		حاوی 42٪ الکل است پس با آب نباید رقیق شود . با شیر رقیق کنید، با شیر کاکائو و غذا خورده شود. طعم نعنا و پنیر تلخی آن را کم می کند.
Others				
RAL	Tab 400mg	بله	-	مزه تلخ دارد

دارو	فرمولاسیون	امکان شکستن قرص	امکان باز کردن کپسول	توصیه ها
DTG	Tablet 50 mg Tablet 10 mg	بله (در صورتی که film coated نباشد)		

پیوست 7: تداخلات دارویی در یک نگاه

جدول شماره 14: تداخلات دارویی در یک نگاه

	ABC	TDF	AZT	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	DTG	RAL	ELV+CO BI
Anti TB														
Rifampicin														
Rifabutin														
Isoniazide														
Pyrazinamide														
Ethambutol														
Ethionamide														
Ofloxacin														
Kanamycin														
Cycloserine														
Bedaquiline														
Cotrimoxazole														
Opioid substitution therapy														
Methadone														
Buprenorphine														
Anti Viral														
Ribavirin														
Adefovir														

Gancyclovir														
Aciclovir														
sofosbovir														
Lediposvir+ Sofosbovir														
Dactalasvir														

	ABC	TDF	AZI	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RIV	EFV	NVP	DTG	RAL	ELV+COBI
Anti Parasitic Drugs														
Metronidazole														
Spectinomycine														
Anti Malaria Drugs														
Artemisinin														
Halofantrine														
Pyrimethamine														
Sulfadoxine														
Mefloquine														
Antifungal Drugs														
Itraconazole														
Ketoconazole														
Voriconazole														
Floconazole														
Amphotericine B														
Flucytosine														
Anti Histamine														
Astemisole														

Terfenadine															
Fluticason															
Hormonal															
Estradiol															
Ethinil Estradiol															
Levonorgestrel															
Medroxyprogesteron															

	ABC	TDF	AZT	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	DTG	RAL	ELV+COBI
Medroxyprogesterone														
Norethilindrone														
Antiretroviral drugs														
EFV										-				
NVP											-			
FTC														
AZT			-											
3TC														
ATV						-								
DRV								-						
LPV							-							
ABC	-													
RTV									-					
DTG												-		
Gastrointestinal agents														
Omeprazole														
Cisapride														
Esomperazole														

Lansoprazole														
Pantoprazole														
Rabeprazole														
Metoclopramide														
Al Mg Antiacid														

	ABC	TDF	AZT	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	DTG	RAL	ELV+COBI
Cardiovascular drugs														
Amiodaron														
Bepiridil														
Flecainide														
Lidocaine														
Propafenone														
Quinidine														
Rivaroxaban														
Lovastatine														
Paravastatine														
Amlodipine														
Bisoprolol														
Enalapril														
Hydralazine														
Hydrochlorothiazide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methyldopa														
Antipsychotic and neuroleptic drugs														
Flufenazine														
Pimozide														

	ABC	TDF	AZT	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	DTG	RAL	ELV+COBI
Vitamines and supplements														
Vitamine C														
Vitamine D3														
Vitamine B12														
Vitamine K1														
Vitamine B6														
Folic Acid														
Vitamine A														
Vitamine B2														
Vitamine B1														
Vitamine E														
Mg														
Fe														
Zn														
Ca														
Other														
Hydroxyurea														
Sildenafil- Pulmonary Hypertension														
Sildenafil- Erectile disfunction														
Allopurinol														
Alfuzocine														
Dexamethasone														
Piroxicam														
St Jhon's wort														
Orlistat														

	ABC	TDF	AZT	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	DTG	RAL	ELV+COBI
Anti Migrain agents														
Ergotamine														
Dihydroergotamine														
Anti convulsant drugs														
Carbamazepine														
Phenobarbital														
Phenytoin														
Oxcarbazepine														
Gabapentine														
Valproic Acid														
Recreational drugs														
Marijuana/Cannabis														
Cocaine														
Alcohol														
Methamphetamines														
Gama Hydroxy Butiric Acid														
Ecstasy														
Amyl Nitrate														
Ketamine														
LSD														
Anti depressant drugs														
Fluxetine														
Amitriptyline														
Anti diabetic drugs														
Insuline														
Glidazide														

Glocagon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Metformine														

	No clinically significant interaction or interaction unlikely based on knowledge of drug metabolism
	Potential interaction that may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
	Interaction likely: do not use or use with caution (# indicates cross-reference to interaction explanation).
	No clear data, actual or theoretical, indicate whether an interaction will occur

منابع:

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, Dec 2019
2. Update on recommendations on first and second line antiretroviral regimen, WHO, July 2019
3. European AIDS clinical society (EACS) guidelines version 10.0, Nov 2019
4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf, 2019
5. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed, 2016
6. On the Fast-Track to end AIDS by 2030 Focus on location and population, UNAIDS, 2015
7. دستور العمل کشوری ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضد رترو ویروسی در بزرگسالان و نوجوانان. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی معاونت سلامت - مرکز مدیریت بیماریها. بازبینی شده در 1396.