

ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضد رتروویروسی در بزرگسالان و نوجوانان

دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

مرکز مدیریت بیماریها

اردیبهشت ۱۳۸۲

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از مرکز تحقیقات ایدز ایران که در تدوین این متن نقشی اساسی داشته تشکر میگردد. همچنین از یکایک اعضای کمیته تدوین پیش نویس اولیه، کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ آی وی و ایدز (مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) و پانل نهایی سازی دستورالعمل تشکر میشود. اعضاء این کمیته هابه ترتیب حروف الفباء به صورت زیر است:

کمیته تدوین پیش نویس اولیه:

۱. دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
۲. دکتر مهراناز رسولی نژاد عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
۳. دکتر بهنام فرهودی عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی
۴. دکتر مینو محرز (رئیس کمیته) عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
۵. دکتر نگین مستوری کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ آی وی و ایدز:

۱. دکتر محمد علی اسحاقی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران
۲. دکتر شهره بهشتی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شیراز
۳. دکتر کتایون طایری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اصفهان
۴. دکتر بهنام فرهودی عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی
۵. دکتر محمد مهدی گویا رئیس مرکز مدیریت بیماری ها وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
۶. دکتر کیانوش کمالی کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
۷. دکتر مسعود مردانی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
۸. دکتر مینو محرز عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
۹. دکتر داود منصوری عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
۱۰. دکتر بهروز نقیلی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تبریز
۱۱. دکتر داود یادگاری عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی

اعضای پانل نهایی سازی دستورالعمل:

۱. دکتر سرور اسدی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
۲. دکتر نگین اسماعیل پور عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
۳. دکتر شیرین افهمی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
۴. دکتر زهرا المعی متخصص بیماریهای عفونی (مترجم متن)
۵. دکتر زهره امین زاده عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
۶. دکتر شهره بهشتی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شیراز
۷. دکتر حسین جباری عضو هیئت علمی دانشگاه بهداشت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی

۸. دکتر سیروس جعفری.....عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
۹. دکتر محبوبه حاجی عبدالباقیعضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
۱۰. دکتر آذر حدادی.....عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
۱۱. دکترعلی محمد حسین پور.... کارشناس ایدز دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی خراسان رضوی
۱۲. دکتر مهرناز رسولی نژاد.....عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
۱۳. دکتر عبدالرضا سودبخش..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
۱۴. دکتر مهران سیف.....مدیر گروه بیماریهای دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی آذربایجان شرقی
۱۵. دکترشروین شکوهی.....عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی شهید بهشتی
۱۶. دکتر مهدی شفیعی.....کارشناس ایدز دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی کرمان
۱۷. دکتر عباس صداقت.....رئیس اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
۱۸. دکتر کتایون طابری.....عضو کمیته مراقبت ودرمان از دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی اصفهان
۱۹. دکتر حمید عمادی.....عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
۲۰. دکتر بهنام فرهودی.....عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی
۲۱. دکتر غلامرضا قهرمانی.....متخصص عفونی و فوکال پوینت مراقبت و درمان دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی آذربایجان شرقی
۲۲. دکتر کیانوش کمالی..... کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
۲۳. دکترمحمد مهدی گویا..... رئیس مرکز مدیریت بیماریها وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
۲۴. دکترمسعود مردانی..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی شهید بهشتی
۲۵. دکتر مینو محرز.....عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی تهران
۲۶. دکتر بهروز نقیلی.....عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی آذربایجان شرقی
۲۷. دکتر داود یادگاری..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی وخدمات درمانی شهید بهشتی

مقدمه

طبق قانون اساسی جمهوری اسلامی ایران برخورداری از خدمات سلامت، حق همه آحاد مردم است. برخورداری از خدمات درمانی و مراقبتی منجر به بهبود کیفیت زندگی و یا طول عمر بیماران می شود و چنین پدیده ای در مبتلایان به اچ آی وی نیز کاملاً به اثبات رسیده است. این امر بخصوص در مورد درمان ضد رترو ویروسی مشاهده شده است. ارائه صحیح درمان ضد رترو ویروسی موثرترین راه افزایش طول عمر بیماران است. برخورداری از این خدمات نه تنها موجب بهره مندی بیمار میشود، بلکه به کنترل همه گیری هم کمک می کند. چرا که بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران یکی از موثرترین راه های کاهش انگ و تبعیض ناشی از اچ آی وی است. کاهش انگ و تبعیض باعث تسهیل مراجعه مبتلایان و افراد در معرض خطر به سرویس های خدمات پیشگیری و مانع زیرزمینی شدن همه گیری می گردد و به این ترتیب به کنترل همه گیری کمک می کند. اما خدمات درمانی و مراقبتی و بخصوص درمان ضد رترو ویروسی برای آنکه بتواند موثر باشد باید با سطح کیفی مطلوبی ارائه شود. وجود دستورالعمل های 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 اچ آی وی تدوین شده است، دستیابی به این مهم است. هر دستورالعمل حاصل ساعت ها تلاش تعداد زیادی از همکارانی است که در تهیه آنها مشارکت داشته اند. مرکز مدیریت بیماریها وظیفه خود می داند که به کلیه ایشان سپاس فراوان خویش را اعلام کند. امید است این دستورالعمل ها بتواند منجر به ارتقاء سطح خدمات شود و به کنترل همه گیری کمک کند.

روش تدوین متن: پیش نویس اولیه این متن بر اساس تصمیم کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ آی وی و ایدز (مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) در مرکز تحقیقات ایدز ایران تدوین شد. بدین منظور کمیته ای در مرکز تحقیقات ایدز ایران تشکیل گردید. این کمیته با استفاده از جستجوی الکترونیکی به زبان انگلیسی در Google Scholar، Medscape و Medline پرتکل های درمانی مهم دنیا و مقالات کلیدی مرتبط را یافت. سپس با مرور و مقایسه این داده ها، پرتکل ها و مقالات و استفاده از تجربه پرتکل قبلی، پیش نویس اولیه با توجه به شرایط ایران و امکانات موجود تدوین شد. این پیش نویس در مرکز مدیریت بیماریها و کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ آی وی و ایدز مرور شد و در نهایت توسط کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ آی وی و ایدز به تصویب رسید و سپس به زبان فارسی ترجمه شد. به هنگام ترجمه متن به زبان فارسی، از ترجمه برخی از جداول به زبان فارسی، با توجه به سهولت استفاده از آنها در شکل کنونی صرف نظر شد. پس از انتشار اولیه این دستورالعمل در شهریور ماه سال ۱۳۸۶، در جلسه ای در اردیبهشت ۱۳۸۷ با حضور اعضای پانلی از بخش های مختلف مرتبط با اچ آی وی، متن بازبینی، اصلاح و به روز شد.

اختصارات

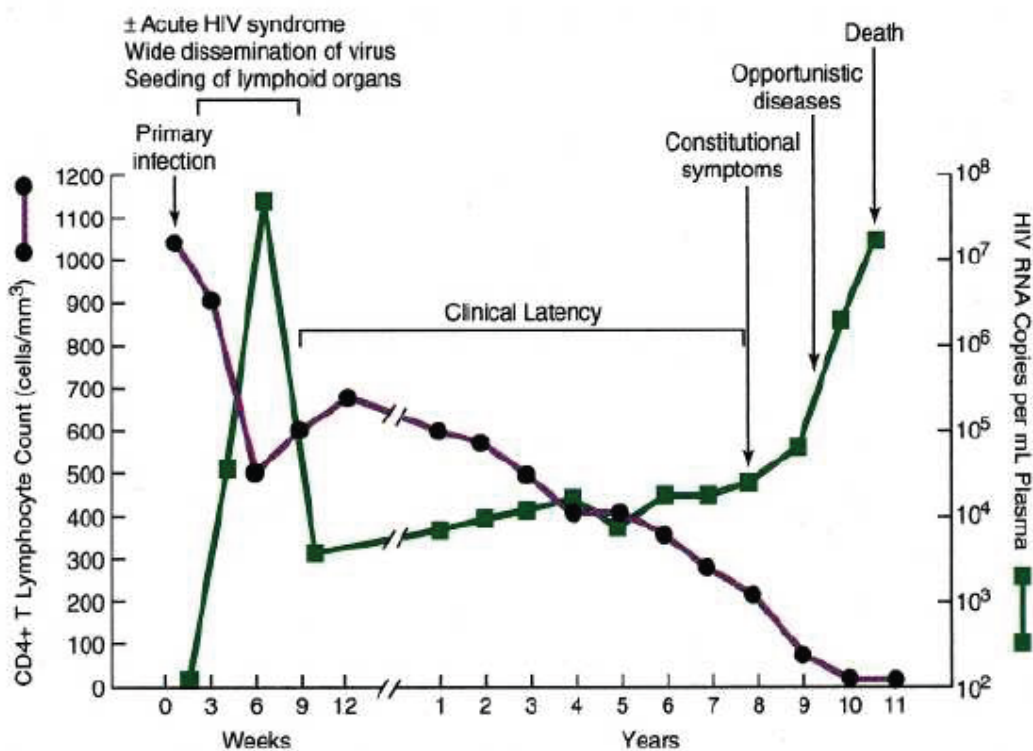
3TC	lamivudine
ABC	abacavir
AIDS	Acquired Immuno deficiency Syndrome
ALT	Alanine Aminotransferase
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ART	Antiretroviral Treatment
ARV	Antiretroviral
AST	Asparate Aminotransferase
ATV	atazanavir
BID	twice daily
BUN	Blood Urea Nitrogen
CD4	cell cluster of differentiation antigen 4 cell
CK	Creatine Kinase
CMV	cytomegalovirus
CNS	Central Nervous System
CRP	C -reactive protein
d4T	stavudine
ddI	didanosine
DOT	Directly Observed Treatment
EFV	efavirenz
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HAART	Highly Active Antiretroviral Treatment
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
IDV	indinavir
IgG	immunoglobulin G
INR	international normalized ratio
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome
LDH	lactate dehydrogenase
LF T	liver function test
LPV	lopinavir
MAI	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
MTCT	mother-to-child transmission
NFV	nelfinavir
NN RTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI	nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor
NVP	nevirapine
OD	once daily
OI	opportunistic infection
OST	opioid substitution therapy
PCP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (formerly <i>P. carinii</i> pneumonia)
PC R	polymerase chain reaction
PGL	persistent generalized lymphadenopathy
PI	protease inhibitor
PL WHA	people living with HIV and AIDS
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy
/r	low dose ritonavir (for boosted PI)
RTV	ritonavir
TB	tuberculosis
TDF	tenofovir
TID	three times daily
TSH	thyroid-stimulating hormone
VDRL	venereal disease research laboratory
VL	viral load
VL DL	very-low-density lipoprotein
ZDV	zidovudine (also know as azidothymidine (AZT))

سیر طبیعی عفونت اچ آی وی.....	۸
سندرم حاد اچ آی وی	۸
دوره نهفته	۹
بیماری آشکار بالینی	۱۰
جنبه های مختلف مراقبت و درمان مبتلایان به اچ آی وی.....	۱۰
ارزیابی اولیه و دوره ای بیمار	۱۱
مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت	۱۲
شروع درمان ضد رترو ویروسی	۱۴
ارزیابی برای شروع درمان ضد رترو ویروسی (ART).....	۱۴
زمان شروع	۱۵
نکاتی درباره تعداد کل لنفوسیت ها.....	۱۶
نکاتی درباره بار ویروسی.....	۱۶
نکاتی آزمایش مقاومت دارویی	۱۶
آماده سازی بیمار برای ART	۱۶
حمایت از پایبندی به درمان	۱۷
مواع پایبندی بالا و راهبردهای مقابله.....	۱۷
اجتناب از مقاومت دارویی	۲۰
رژیم آغازین ضد رترو ویروسی (در بیماران بدون سابقه درمان...)	۲۰
ملاحظات درباره مصرف NRTI	۲۲
ملاحظات درباره مصرف NNRTI	۲۲
ملاحظات درباره مصرف نلفیناویر	۲۲
رژیم های ضد رترو ویروسی و اجزایی که توصیه نمی شوند.....	۲۳
شکست درمان ضد رترو ویروسی.....	۲۴
تعاریف شکست درمان... ..	۲۴
ارتباط بین شکست ویرولوژیک، شکست ایمنولوژیک و شکست بالینی... ..	۲۶
ارزیابی شکست درمان ضد رترو ویروسی.....	۲۶
معیار تغییر رژیم درمانی برای موارد شکست درمان.....	۲۷
رژیم شکست درمان.....	۲۸
قطع یا وقفه درمان ضد رترو ویروسی	۲۹
وقفه های کوتاه مدت درمان	۳۰

۳۱	درمان ضد تر ویروسی در برخی گروههای خاص
۳۱	مصرف کنندگان تزریقی مواد
۳۲	عفونت همزمان هپاتیت HBV /HIV
۳۲	عفونت همزمان هپاتیت c و HIV
۳۲	عفونت همزمان TB/HIV
۳۳	عفونت اولیه HIV
۳۴	پیگیری و پایش بالینی بیماران مبتلا به HIV
۳۴	پیگیری و پایش بالینی بیمارانی که ART برای آنها شروع نشده است
۳۵	آموزش بیمار قبل از شروع ART
۳۷	پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند
۳۸	پایش پایداری
۳۹	پایش واکنشهای نامطلوب به داروهای ARV
۳۹	زمینه
۴۰	ارزیابی واکنش به داروهای ضد تر ویروسی
۵۸	سندرم تجدید ساختار ایمنی
۵۸	زمینه
۵۹	نحوه بروز بالینی
۶۲	ارزیابی تشخیصی IRS
۶۲	درمان
۶۳	تداخلات دارویی با ARVs
۷۰	داروهای تفریحی و تداخل ART
۷۰	ویژگی های ARVs موجود در جمهوری اسلامی ایران
۷۲	ضمائم
۷۲	ضمیمه ۱: جدول سوالات شرح حال اولیه
۷۷	ضمیمه ۲: جدول سوالات مرور سیستم ها
۷۹	ضمیمه ۳: جدول معاینات فیزیکی اولیه
۸۰	ضمیمه ۴: جدول عناوین شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی
۸۰	ضمیمه ۵: جدول آزمایشات اولیه و بعدی
۸۳	منابع

۱- سیر طبیعی عفونت اچ آی وی

اگرچه سیر عفونت اچ آی وی در میان بیماران ممکن است متغیر باشد، اما الگوی شایعی در بیماران دیده میشود (شکل ۱). عفونت اولیه با اچ آی وی به ایجاد یک پاسخ ایمنی سلولی وهمورال نسبت به ویروس می انجامد که با دوره طولانی نهفتگی (متوسط ۱۰ سال) همراه است که بیمار طی آن معمولاً بی علامت است.



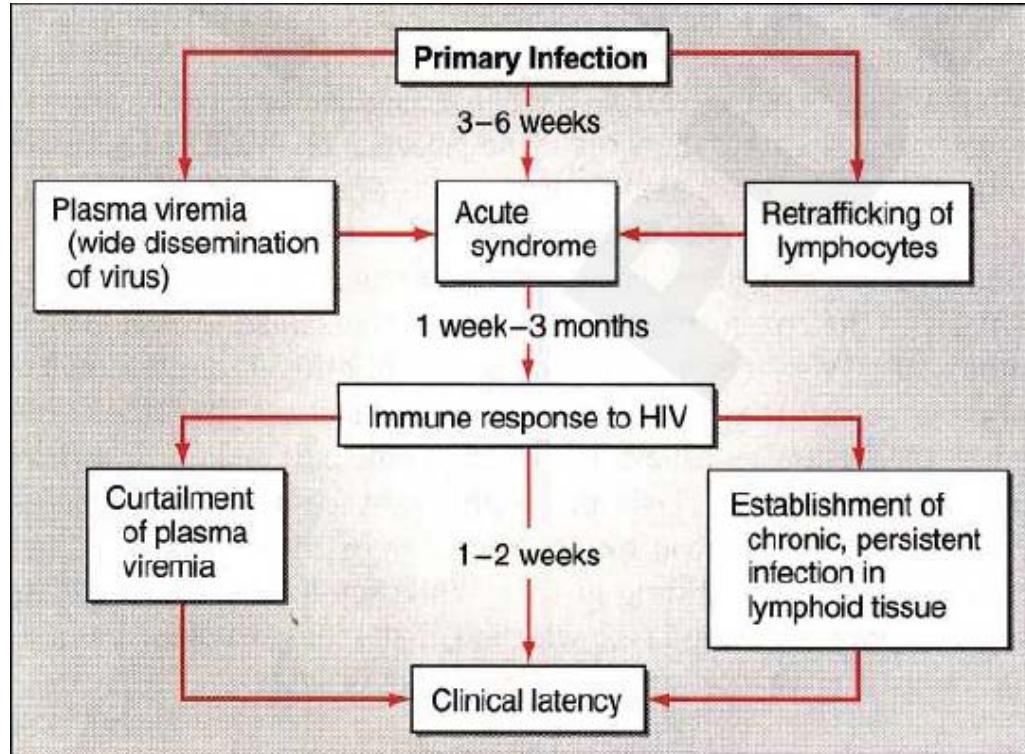
FIGURE

۱ شکل Typical course of an HIV-infected individual . (From A Fauci et al: Ann Intern Med 124 :654, 1996 .)

۱-۱- سندرم حاد اچ آی وی

در ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به عفونت اولیه اچ آی وی، حدود سه تا شش هفته بعد از تماس با ویروس، یک سندرم شبیه به مونونوکلیوز ایجاد می شود (شکل ۲). این دوره با ویرمی شدید همراه است و طی یک تا سه هفته پاسخ ایمنی به اچ آی وی ایجاد می شود. اگرچه ایمنی ویژه اچ آی وی که طی این دوره ایجاد می شود با

کاهش ویرمی همراه است ولی نمی تواند به ریشه کنی کامل ویروس بیانجامد. هر چند گروه قابل توجهی از بیماران سندرم حاد ضد رتروویروسی را تجربه نمی کنند، ولی حوادث فوق در اغلب بیماران رخ می دهد.



شکل ۲. The acute HIV syndrome .. (Adapted from G Pantaleo et al : N Engl J Med 328:327, 1993 .)

۱-۲- دوره نهفته

پس از عفونت اولیه، انتشار ویروس، ظهور ایمنی ویژه اچ آی وی و توقف ظاهری تکثیر ویروس، اغلب بیماران یک دوره نهفته را تجربه می کنند که سالها طول می کشد. اما کلمه «نهفته» گمراه کننده است، چرا که طی این دوره سیستم ایمنی در همه بیماران تخریب می شود. این تخریب بخصوص با کاهش سلول های CD4 تظاهر می یابد. اگرچه این تخریب حتی بدون سطح بالای ویرمی رخ می دهد، اما به نظر می آید تکثیر ویروس در ارگان های لنفوئید همراه با طیفی از وقایع ایمنی که به طور مسقیم و غیر مستقیم توسط ویروس ایجاد میشود در آن نقش دارد. پس در این دوره «نهفته»، بیماری در حال پیشرفت است.

۱-۳- بیماری آشکار بالینی

تخریب پیشرونده سیستم ایمنی که در اغلب بیماران رخ میدهد، سرانجام به بیماری آشکار بالینی و یا ایدز با علائم و نشانه های زمینه ای پایدار و شدید یا عفونت ها یا بدخیمی های فرصت طلب می انجامد. اگرچه ارتباط بین تخریب سیستم ایمنی و بیماری آشکار بالینی استثناهایی دارد. لنفادنوپاتی ژنرالیزه پایدار- در اثر پاسخ ایمنی شدید به ویروس - و سارکوم کاپوزی- تحت تاثیر تعامل پیچیده فاکتورهای رشد- و بیماریهای نورولوژیک- احتمالاً تحت تاثیر ویروس و محصولات آن -از این مواردند. از سال ۱۹۹۶ با معرفی بازدارنده های پروتئاز در درمان ضد رتروویروسی، پی آمد عفونت اچ آی وی متحول شده است. بررسی های متعددی نشان داده اند که در فاصله زمانی ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۰ در ایالات متحده آمریکا، مرگ ناشی از ایدز، عفونت های فرصت طلب و بستری ناشی از آن ۶۰ تا ۸۰ درصد کاهش یافته است.

۲- جنبه های مختلف مراقبت و درمان مبتلایان به HIV

۲-۱- کنترل مناسب بیمارانی که با HIV/AIDS زندگی می کنند یک روند جامع مادام العمر، 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 بیماری های همزمان
- حمایت روانی
- حمایت پایبندی به درمان (Adherence)
- مشاوره های لازم
- در صورت لزوم ارجاع برای ادامه مراقبت

۲-۲- مشاوره با بیمار از اجزای لازم روشهای کنترل بیمار است. اگر چه این رهنمود برای پایش وضعیت سلامت و درمان ضد رترو ویروسی تدوین شده است ولی با توجه به اهمیت مشاوره از جنبه های مختلف بیماری HIV، رنوس این مشاوره در زیر ارائه می شود:

- افرادی که باید از وضعیت اچ آی وی بیمار مطلع شوند.
- افرادی که کارکنان مراقبتهای بهداشتی می توانند با آنها در باره مسائل مرتبط باسلامتی بیمار صحبت کنند.
- روابط خانوادگی
- عوامل مربوط به سبک زندگی که ممکن است با درمان تداخل داشته باشند.
- روش های کاهش خطر انتقال (آمیزش جنسی مطمئن، شیوه تزریق و غیره) باید توضیح داده شود. از جمله خطر آمیزش جنسی بدون کاندوم با شریک جنسی HIV مثبت که ممکن است منجر به اضافه شدن عفونت با یک سوش دیگر HIV و احتمال مقاومت به داروهای ضد رترو ویروسی (ARVS) شود.
- لازم است درباره اهمیت توقف مصرف مواد با مصرف کنندگان صحبت شود. در صورت عدم تمایل به قطع مصرف و یا قادر نبودن بیمار به قطع دارو، باید درباره مزیت های اقدامات کاهش آسیب صحبت شود. از جمله مزیت های 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.
- براساس ارزیابی شرایط اجتماعی، باید بیمار به عادات روزانه بهداشتی، خواب و تغذیه مناسب، و ورزش تشویق شود.

۳- ارزیابی اولیه و دوره ای بیمار

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. با ارزیابی دقیق می توان بسیاری از شرایطی که فرد مبتلا به نقص

ایمنی را در معرض خطر بیماری قرار می دهند، در مراحل اولیه کشف کرد. ارزیابی اولیه بیمار باید شامل موارد زیر باشد:

- شرح حال و سوابق دقیق فردی، خانوادگی و پزشکی (برای مرور مفصل آن به ضمیمه های ۱ و ۲ مراجعه کنید)
 - معاینه فیزیکی (برای مرور مفصل آن به ضمیمه ۳ مراجعه کنید)
 - بررسیهای آزمایشگاهی (برای مرور مفصل آن به ضمیمه ۵ مراجعه کنید)
- ارزیابی های بعدی، شامل نکاتی است که در شرح حال، معاینات فیزیکی و درخواست آزمایشات باید در نظر باشد (برای مرور مفصل آن به ضمیمه ۴ و ۵ مراجعه کنید)

۴- مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت

تعریف مورد مبتلا به HIV و مرحله بندی بالینی در سال ۱۹۹۰ توسط سازمان جهانی بهداشت ارائه شد و در سال ۲۰۰۵ مورد تجدید نظر قرار گرفت. این مرحله بندی بر اساس یافته های بالینی موثر در تشخیص، ارزیابی و درمان HIV/AIDS است و نیازمند شمارش سلولهای CD4 نیست.

این سیستم مرحله بندی در بسیاری از کشورها برای تعیین واجدین شرایط درمان ضد رترو ویروسی به کار میرود. مراحل بالینی از ۱ تا ۴ به صورت پیشروی از عفونت اولیه HIV به عفونت پیشرفته HIV طبقه بندی می شوند. (جدول ۱) این مراحل از روی علائم خاص یا شرایط بالینی تعریف می شوند. برای کاربرد سیستم مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت، نوجوانان و بزرگسالان به عنوان افراد بالای ۱۵ سال تعریف می شوند.

جدول ۱: مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت از HIV/AIDS برای بزرگسالان و نوجوانان

Primary HIV Infection		
• Asymptomatic	• Acute retroviral syndrome	
Clinical Stage 1		
• Asymptomatic	• Persistent generalized lymphadenopathy	
Clinical Stage 2		
<ul style="list-style-type: none"> Moderate unexplained weight loss (<10% of presumed or measured body weight) Recurrent respiratory infections (respiratory tract infections, upper respiratory infections, sinusitis, bronchitis, otitis media, pharyngitis) Herpes zoster 	<ul style="list-style-type: none"> Minor mucocutaneous manifestations (angular cheilitis, recurrent oral ulcerations, seborrheic dermatitis, prurigo, papular pruritic eruptions, fungal fingernail infections) 	
Clinical Stage 3		
<i>Conditions for which a presumptive diagnosis can be made on the basis of clinical signs or simple investigations</i>		
<ul style="list-style-type: none"> Severe weight loss (>10% of presumed or measured body weight) Unexplained chronic diarrhea for >1 month Unexplained persistent fever for >1 month (intermittent or constant) Oral candidiasis (thrush) Oral hairy leukoplakia Pulmonary tuberculosis within the last 2 years 	<ul style="list-style-type: none"> Severe presumed bacterial infections (eg, pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, bacteremia) Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis or periodontitis 	
<i>Conditions for which confirmatory diagnostic testing is necessary</i>		
<ul style="list-style-type: none"> Unexplained anemia (hemoglobin <8 g/dL) Neutropenia (neutrophils <500 cells/μL) 	<ul style="list-style-type: none"> Thrombocytopenia (platelets <50,000 cells/μL) 	
Clinical Stage 4		
<i>Conditions for which a presumptive diagnosis can be made on the basis of clinical signs or simple investigations</i>		
<ul style="list-style-type: none"> HIV wasting syndrome, as defined by the CDC (see Table 3, above) <i>Pneumocystis jiroveci</i> (formerly <i>carinii</i>) pneumonia Recurrent severe or radiologic bacterial pneumonia Chronic herpes simplex infection (oral or genital, or anorectal site) for >1 month 	<ul style="list-style-type: none"> Esophageal candidiasis Extrapulmonary tuberculosis Kaposi sarcoma Central nervous system toxoplasmosis HIV encephalopathy 	
<i>Conditions for which a confirmatory diagnostic testing is necessary</i>		
<ul style="list-style-type: none"> Cryptococcosis, extrapulmonary Disseminated nontuberculous Mycobacteria infection Progressive multifocal leukoencephalopathy Candida of the trachea, bronchi, or lungs 	<ul style="list-style-type: none"> Cryptosporidiosis Isosporiasis Visceral herpes simplex infection, cytomegalovirus infection (retinitis or organ other than liver, spleen, or lymph node) 	<ul style="list-style-type: none"> Any disseminated mycosis (eg, histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis) Recurrent nontyphoidal salmonella septicemia Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin) Invasive cervical carcinoma Visceral leishmaniasis

۵- شروع درمان ضد رترو ویروسی

اهداف درمان ضد رترو ویروسی عبارتند از:

۱. دستیابی به حداکثر سرکوب با دوام ویروس، ۲. حفظ عملکرد ایمنی یا به حال اول برگرداندن آن، ۳. بهبود کیفیت زندگی و ۴. کاهش موربیدیتی و مورالتیتی ناشی از HIV.
- در مناطقی از دنیا که به ARVs دسترسی دارند، درمان موثر ضد رترو ویروسی (ART) شامل سه داروی ضد رترو ویروسی (ARVs) یا بیشتر، میزانهای سلامت و بقای بیماران مبتلا به HIV را بسیار بهتر کرده است. در کشورهای پیشرفته بیش از ۲۰ نوع داروی ضد رترو ویروسی در اشکال دارویی مختلف بصورت مجزا و یا ترکیبی در دسترسند. در حال حاضر ۱۲ نوع ARV در جمهوری اسلامی ایران در دسترس است. برای تجویز رژیمهای مؤثر درمانی می توان از ترکیبی از این داروها استفاده کرد. ART محدودیتهایی دارد. ART عفونت HIV را به طور کامل مداوا نمی کند و مستلزم مصرف داروهای متعدد به مدت طولانی (معمولا مادام العمر) است. رژیم های ART گران قیمت هستند و ممکن است باعث انواع عوارض جانبی نامطلوب (گاه شدید) شوند و برای مؤثر بودن و جلوگیری از ظهور مقاومت، نیازمند پایداری دقیق بیمار به درمان است و متأسفانه شکست در آن ناشایع نیست (به دلیل همکاری ناقص و یا سایر عوامل). شکست یک رژیم ARV در صورت همراهی با مقاومت دارویی معمولاً به این معنی است که رژیم های بعدی هم کمتر احتمال موفقیت دارند.

۵-۱- ارزیابی برای شروع درمان ضد رترو ویروسی (ART)

تصمیم گیری های اساسی زیر انجام شود:

۱. بیمار در این مقطع زمانی احتمالاً از درمان سود خواهد برد یا نه؟
۲. بیمار در حال حاضر تمایل به شروع ARV دارد یا نه؟
۳. پایداری بیمار به درمان با رژیم ARV محتمل است یا نه؟ (مشاوره درباره پایداری به درمان با یا بدون روانپزشک ممکن است بتواند به این ارزیابی کمک کند و در صورت در دسترس بودن باید ترتیب ملاقات داده شود). بیمار حق عدم شروع یا به تعویق انداختن ART را دارد. این تصمیم نباید بر جنبه های دیگر مراقبت تأثیری داشته باشد و برای بیمارانی که معیارهای درمان را دارند و از شروع آن خودداری می کنند

باید در هر ویزیت، دوباره ART پیشنهاد شود. اگر مشکلات ناشی از بهداشت روانی، اعتیاد و یا وضعیت اجتماعی بیمار مانع پایبندی به درمان باشند، ارجاع لازم برای حل آنها و ارزیابی مجدد موانع پایبندی در فواصل منظم انجام شود.

۵-۲- زمان شروع

بهترین زمان شروع ART هنوز مورد بحث است. براساس مطالعات موجود تعداد CD4 بهترین نشانگر و بار ویروسی دومین نشانگر برای این تصمیم گیری هستند. در حال حاضر کمیته علمی درمان و مراقبت مبتلایان به اچ آی وی و ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی جمهوری اسلامی ایران، توصیه های سازمان جهانی بهداشت برای شروع ART را با استفاده از معیارهای بالینی و ایمونولوژیک پیشنهاد می کند (جدول ۲).

جدول ۲: معیارهای شروع ART در بیماران مبتلا به HIV*

when CD4 is available		
WHO clinical Stage**	CD4 cell count***	Recommendation
1	<200/mm ³	Treat
	200-350/mm ³ ”	Consider Treatment in special condition****
2	<200/mm ³	Treat
	200-350/mm ³	Consider Treatment in special condition****
3	<350/mm ³	Treat
4	Regardless of CD4 count	Treat
when CD4 is unavalable		
WHO clinical Stage**	Total lymphocyte count(TLC)	Recommendation
4	Regardless of Total lymphocyte count	Treat
3	Regardless of Total lymphocyte count	Treat
2	TLC<1200	Consider Treatment

*Adopted from reference number 1, 2 and 4.

**See section 4. for description on clinical stages

*** It is probably better that the decision to initiate ART be based on two different CD4 count 14–28 days apart to rule out laboratory mistakes and other variances (for example, concurrent illnesses).

****including: Plasma HIV RNA >100,000 copies/mL, and Rapid CD4 decline.

“Therapy should be deferred for asymptomatic patients with CD4 counts of >350 cells/μL

۵-۲-۱- نکاتی درباره تعداد کل لنفوسیت ها

TLC در شرایط محدودیت منابع، TLC به عنوان یک جایگزین بالقوه برای CD4 مطرح شده است. اینکه چه حدی از TLC را مهم فرض کنیم بر حساسیت و ویژگی آن در پیش بینی تعداد سلولهای CD4 تاثیر زیادی دارد. پذیرفتن حد بالاتری از TLC این سودمندی را دارد که براحتمال شناسایی افرادی که به ART یا پیشگیری از عفونتهای فرصت طلب نیاز دارند، می افزاید. ضرر این رویکرد در آن است که احتمال شروع زودرس ART بدون آنکه به آن نیازی باشد را افزایش می دهد. گفته می شود هنگامی که هم از TLC ($TLC < 1200 \text{ cells/mm}^3$) و هم از هموگلوبین ($Hb < 12 \text{ g/dL}$) استفاده شود، برحساسیت پیش بینی $CD4 < 200$ افزوده می شود.

۵-۲-۲- نکاتی در باره بار ویروسی

بار ویروسی به تنهایی نشانگری برای شروع ART نیست. البته در موارد بار ویروسی بیشتر از 10^5 copies/ml ممکن است سرعت کاهش شمار CD4 بیشتر باشد. با آن که آزمایش بار ویروسی پر هزینه است، داشتن این اطلاعات پایه برای پایش تاثیر درمان اهمیت دارد. در شرایطی که آزمایش HIV PCR در دسترس نباشد، معیارهای بالینی و ایمونولوژیک (CD4) برای شروع ART کافی است. نداشتن اطلاعات PCR و بار ویروسی نباید معیار صرف نظر از درمان باشند.

۵-۲-۳- نکاتی در باره آزمایش مقاومت دارویی

نظرات کارشناسی درباره انجام آزمایش مقاومت دارویی قبل از شروع درمان خط اول متفاوتند. در مناطقی با مقاومت اولیه بالا انجام این آزمایش عاقلانه است. در حال حاضر متخصصان برای جمهوری اسلامی ایران، پیشنهاد تشکیل نظام پایش مقاومت دارویی را مناسب می دانند که روند مقاومت دارویی را در جامعه مبتلایان پیگیری می نماید. البته در حال حاضر، ART را می توان بدون آزمایش مقاومت دارویی ARV شروع کرد.

۵-۳- آماده سازی بیمار برای ART

قبل از شروع ART لازم است با بیمار درباره آمادگی قبول مصرف یک رژیم دارویی دشوار و بالقوه سمی و لزوم مراجعه های بعدی برای ویزیت های پیگیری به طور مفصل گفتگو شود. همچنین بیمار باید درک کند که

اولین رژیم درمانی بهترین فرصت را برای سرکوب ویروس و تجدید ساختار ایمنی فراهم می کند که اهداف اولیه ART هستند.

۵-۴- حمایت از پایداری به درمان

برخورداری از بهترین نتیجه درمان نیازمند پایداری کامل به ART است. به خوبی مشخص شده است که در صورت پایداری بالا به درمان، کاهش چشمگیر در مرگ و میر و مورییدیتی ناشی از HIV رخ می دهد. در حالی که پایداری کم منجر به بروز مقاومت دارویی می شود. سطوح پایداری موثر برای ART به طور کامل تعریف نشده است و تفاوتی بین بعضی از رژیم های درمانی وجود دارد. اما بیمارانی که سطح پایداری کمتر از ۹۵٪ دارند، یعنی بیمارانی که در کمتر از ۹۵٪ موارد داروها را با دوز مناسب و در زمان مناسب مصرف می کنند، پاسخ ویرولوژیک و ایمنولوژیک ضعیفی دارند، و هر چه سطح پایداری به درمان از ۹۵٪ بیشتر باشد پاسخ درمانی بهتر خواهد بود.

۵-۴-۱- موانع پایداری بالا و راهبردهای مقابله: عوامل مربوط به بیمار و

راهبردها:

نقش خود بیمار از اساسی است. هیچ کس نمی تواند پتانسیل پایداری بیمار را بطور قطع پیش بینی کند. مطالعات بررسی نقش جنس، نژاد، سن، نحوه انتقال و سطح تحصیلات به عنوان شاخص های پایداری، نتایج متناقض داشته اند. همچنین میزانهای پایداری فردی با گذشت زمان متفاوتند. بسیاری از مبتلایان به HIV تحت درمان، بعضی اوقات پایداری کمتری نشان می دهند.

عوامل مربوط به بیمار در پایداری و راهکارها: دلایل احتمالی پایداری کم عبارتند از:

- اعتیاد و مصرف الکل (ممکن است باعث اختلال مصرف روزمره داروها شوند)
- سوء تغذیه به دلیل فقر
- ترس از فاش شدن وضعیت HIV از طریق مصرف داروهای معمولی
- بیماریهای روانی
- ترس از عوارض جانبی و تردید درباره لزوم درمان دارویی

روش های مقابله احتمالی عبارتند از:

- آموزش درباره ضرورت ART
- توجه فوری به برداشتهای غلط بیمار و تلاش برای اصلاح آنها
- ارزیابی منظم باور بیمار به ART
- مداخله از طریق افراد همسان (peer intervention)
- ارزیابی منظم مشکلات سلامت روان
- ارزیابی مهارتهای رفتاری لازم برای پایبندی به درمان
- تماس با سرویس های خدمات تخصصی مراقبتهای اجتماعی و سایر انجمن ها

عوامل مربوط به تامین کنندگان خدمات مراقبت در پایبندی و راهکارها: تامین کنندگان خدمات

مراقبتهای بهداشتی باید به وضوح اهمیت «پایبندی» و نقش آن را در ظهور مقاومت، درک کنند. متخصصانی که در زمینه HIV/AIDS کار می کنند نیاز به آموزش مداوم درباره پایبندی دارند. روش های متعددی وجود دارد که باید کارکنان مراقبت های بهداشتی برای افزایش پایبندی به کار گیرند.

- هر مرکز درمان HIV باید از استراتژی مکتوب وزارت درمان، بهداشت و آموزش پزشکی در باره پایبندی پیروی کند.

- لازم است کلیه ارائه دهندگان خدمات برای مبتلایان به HIV، در برنامه های حمایت از پایبندی وارد شوند.

- بررسی سلیقه ها و اولویتهای بیمار ممکن است وسیله ای برای کمک به پایبندی بیمار باشد.

- با در نظر گرفتن درجات متفاوت پایبندی بیماران طی دوره درمان، خدمات پایبندی باید به همه بیماران پیشنهاد شوند.

- حمایت پایبندی باید برای رژیم های «شکست درمان» ادامه داشته باشند. شکست درمان حاکی از لزوم مداخله های حمایتی برای تقویت پایبندی است.

- از آنجا که پایبندی بالا یک «فرآیند مستمر» است نه یک «رویداد منفرد»، حمایت از پایبندی باید در زمان شروع ART، تغییر رژیم ART و به عنوان پیگیری روتین اعمال شود.

- ارائه دهندگان خدمات بهداشتی باید مطمئن شوند که بیماران نسبت به HIV و ارتباط بین پایداری و مقاومت دارویی و الزامات رژیم درمانی و اثرات جانبی احتمالی، درک کافی دارند. هم آموزش های چهره به چهره و هم آموزش توسط روش های مکتوب می تواند کمک کننده باشد.
- مشارکت بین مراکز درمانی و سازمانهای مبتنی بر جامعه می تواند درک اطلاعات رابه ویژه در میان جمعیت های دور از دسترس (hard to reach) افزایش دهد.
- دفتر یادداشت قرص، چارت های قرص و ظروف دارو و تعیین افراد خانواده و دوستان به عنوان یاد آور، همه می توانند توسط تامین کنندگان مراقبت بهداشتی توصیه شوند.
- پایداری به ART زمانی که بیماران به پزشک خود و سایر ارائه دهندگان مراقبتهای بهداشتی اطمینان داشته باشند، بهتر می شود.
- باید به نیاز بیمار برای اطلاعات بیشتر یا وجود مشکلاتی که شناسایی نشده اند، توجه نمود.

عوامل مربوط به رژیم در پایداری و راهبرد ها: مصرف دارو بیش از دو نوبت در روز با کاهش میزان پایداری همراه است. در حالی که احتمالاً در صورت مصرف دارو در یک نوبت یا دو نوبت، تفاوتی در میزان پایداری مشاهده نمی شود. مصرف دیرتر از زمان تجویز شده در آنالیز چند متغیری، با شکست درمانی همراه بوده است.

- میزان پایداری با انواع داروهای ضد رترو ویروسی ارتباطی ندارد. با این حال عادات غذایی مختلف برای داروهایی که با غذا تداخل دارند، ممکن است مسئله ساز باشد.
 - رژیم های حاوی تعداد کمتر قرص با افزایش احتمال دستیابی به بار ویروسی زیر ۵۰ copies/ml پس از ۴۸ هفته از شروع درمان، همراه است.
 - تداخل های دارویی زیانبار و عوارض جانبی میتوانند بر پایداری تاثیر داشته باشند. ممکن است چند دوز به دلیل استفراغ یا اسهال ترک شوند و خستگی ممکن است باعث خواب و عدم مصرف دارو شود.
- راهبردهای احتمالی مقابله عبارتند از:

- ارزیابی سبک زندگی نظیر الگوهای خوردن، خوابیدن و کار و تعدیل رژیم برحسب اولویتهای فردی با توجه به ویژگی های رژیم مانند اندازه قرص، فرمولاسیون، تعداد قرص، محدودیتهای غذایی و...

- نشان دادن قرص ها به بیماران قبل از انتخاب رژیم
- آموزش درباره عوارض جانبی و نحوه تسکین فوری آنها و اطلاع درباره تحمل آنها.

۵-۵- اجتناب از مقاومت دارویی

داروهای ARV به دلیل پتانسیل ظهور مقاومت هرگز نباید به صورت تک تک، رژیم دو دارویی و یا رژیم های با کارآیی کمتر (کمتر از مطلوب) و یا مقادیر کمتر از مقدار توصیه شده تجویز شوند. در این مواقع مقاومت در سطح بالا نسبت به NNRTIS و نیز لامیوودین ممکن است به سرعت ایجاد شود (یعنی طی چند روز تا چند هفته). این مدت برای ظهور مقاومت سطح بالا نسبت به سایر NRTIS و PIs 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). 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. سوش های مقاوم ویروسی به محض ایجاد ممکن است به سایرین منتقل شوند.

۶- رژیم آغازین ضد رترو ویروسی (در بیماران بدون سابقه درمان (Treatment Naive patient))

رژیم آغازین ART را می توان به رژیم ترجیحی و رژیم جایگزین تقسیم کرد. زمانی که داده های کارآزمایی های بالینی نشان دهنده کارآیی خوب، دوام، قابلیت تحمل، سهولت مصرف و هزینه کم باشند، رژیم درمانی برای استفاده در بیمارانی که تا به حال درمان نشده اند، رژیم «ترجیحی» نامیده میشود. رژیم «جایگزین» رژیمی است که داده های کارآزمایی بالینی نشان دهنده کارآیی آن باشند اما به دلیل وجود نقاط ضعف از نظر فعالیت ضد رترو ویروسی، دوام، قابلیت تحمل، سهولت مصرف و یا هزینه بسیار بالا در مقایسه با رژیم ترجیحی به عنوان رژیم «جایگزین» در نظر گرفته می شود. در بعضی موارد براساس ویژگی های فردی بیمار و نیازهای او یک رژیم جایگزین ممکن است واقعا در آن بیمار رژیم ترجیحی

باشد. رژیم های ترجیحی ARVs در جمهوری اسلامی ایران بر اساس این دستورعمل عبارتست از ترکیبی شامل دو مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزید/نوکلئوتید (NRTIS) و یک مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTI) به صورتیکه در جدول ۳ ارائه شده است. رژیم های جایگزین می توانند بر پایه PIs یا بر پایه NTRIS به علاوه دو مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی/نوکلئوتید (NRTIS) یا شامل سه NRTIS باشند. شروع درمان ضد تروروویروسی با رژیم های جایگزین، نیاز به یک دلیل قانع کننده دارد و در تمام موارد دیگر باید از رژیم ترجیحی استفاده شود. برای دوزاژ توصیه شده داروها به جدول ۱۶ مراجعه کنید.

جدول ۳ - رژیم های آغازین ضد تروروویروسی &

Preferred Regimens	
Efavirenz* + lamivudine + zidovudine	
Or	
Nevirapine** + lamivudine + zidovudine	
Alternative Regimens	
NNRTI-Based	Efavirenz* + lamivudine + (abacavir or didanosine or stavudine***) Or Nevirapine** + lamivudine + (stavudine or didanosine or abacavir)
3 NRTI-Based****	Abacavir + zidovudine + lamivudine

&Adopted from references numbe 1-4,8 and 14.

* Efavirenz is not recommended for use in first trimester of pregnancy or in women with high pregnancy potential or who are not using effective and consistent contraception.

**A high incidence of symptomatic hepatic events was observed in women with pre-nevirapine CD4 counts >250 cells/ μ L and men with CD4 counts >400 cells/ μ L; nevirapine should not be initiated in these patients unless the potential benefit clearly outweighs the risk.

***Stavudine + lamivudine combination has significant toxicities including lipoatrophy, peripheral neuropathy, hyperlactatemia including symptomatic and life-threatening lactic acidosis, hepatic steatosis, and pancreatitis and should be used only when preferred or alternative dual- NRTI combination cannot be used.

****This combination has inferior virologic response and should be used only when preferred or alternative regymen cannot be used

۶-۱- ملاحظات در باره مصرف NRTI

- توجه به این نکته لازم است که آباکاویر (ABC) خطر سندرم افزایش حساسیت را در پی دارد که می تواند مرگ آور باشد.
- مطالعات اخیر میزان بالاتر اثرات جانبی استاودین (d4t) را نشان داده اند. بنا بر این d4t تنها در صورتی باید انتخاب شود که سایر گزینه ها در دسترس نباشند یا ممنوعیت داشته باشند.

۶-۲- ملاحظات در باره مصرف NNRTI

- بهترین اطلاعات موجود، در مورد رژیم ZDV+3TC+EFV وجود دارد. این ترکیب سه دارویی در دو دوز روزانه تجویز می شود. سریع الاثر است. بار ویروسی در دو هفته اول با EFV به سرعت کاهش می یابد. تعداد CD4 مشابه سایر رژیم ها افزایش می یابد و مشکلات اندکی به همراه دارد. با این حال قبل از شروع این رژیم بررسی دقیق از نظر بیماریهای همزمان روانی الزامی است.
- نویراپین (NVP) یک NNRTI توصیه شده دیگر برای ترکیب با NRTI است. سمیت آن همراه با اختلال کبدی به صورت بالقوه بیشتر است. بنابراین مصرف آن محدود به بیماران زن با CD4 کمتر از 250 cell/mm^3 و بیماران مرد دارای CD4 کمتر از 400 cell/mm^3 است. تعداد CD4 بالاتر از این مقادیر با سمیت کبدی بیشتر همراه است. تاثیر NVP مشابه EFV است. در صورت استفاده از این رژیم برای تحمل بهتر در ۱۴ روز اول شروع درمان NVP 200mg یک بار در روز پیشنهاد می شود و بعد از ۱۴ روز مقدار دارو به 200mg دو بار در روز افزایش می یابد.
- رژیم حاوی سه NRTI (زیدودین+لامیوودین+آباکاویر) تنها در شرایط خاص باید به کار گرفته شود مانند عفونتهای همزمان با TB یا HCV که نیازمند درمان همزمان هستند و یا به صورت جایگزین در شرایطی که NNRTI در دسترس نباشند.

۶-۳- ملاحظات در باره مصرف نلفیناویر

- در حال حاضر به علت وجود مواد ژنوتوکسیک به میزان بیش از حد مجاز در روند تولید نلفیناویر، مصرف این دارو در زنان باردار به هیچ عنوان مجاز نیست. این دارو به عنوان رژیم آغازین نیز نباید شروع شود. در مورد سایر

بیمارانی که از قبل تحت درمان با رژیم های دارویی حاوی نلفیناویر بوده اند و پاسخ مناسب بالینی وایمونولوژیک داده اند، ادامه آن بلا مانع است.

۶-۴- رژیم های ضد رترو ویروسی و اجزایی که توصیه نمی شوند

- تک درمانی (مونوتراپی): درمان تک دارویی فعالیت ضد رترو ویروسی قوی و مداوم ندارد و نباید مورد استفاده قرار گیرد.
- رژیم های دارویی حاوی دو نوکلئوزید: این رژیم ها در مقایسه با رژیم های ترکیبی سه دارویی، به دلیل نداشتن فعالیت ضد رترو ویروسی قوی و مداوم توصیه نمی شوند و نباید مصرف شوند.
- رژیم حاوی سه داروی 3TC+TDF+ABC: در رژیم شامل آباکاویر + تنوفویر + لامیوودین در مقایسه با بیماران تحت درمان با افویرنز + آباکاویر + لامیوودین، میزان «عدم پاسخ ویرولوژیک اولیه» به طور قابل توجهی بالاتر است. این ترکیب نباید به عنوان رژیم حاوی سه NRTI در هیچ بیماری استفاده شود.
- رژیم سه دارویی ddi+3TC+TDF: میزان بالای شکست ویرولوژیک (۹۱٪) در بیمارانی که تا بحال درمان نشده اند و با این رژیم درمان شده اند، مشاهده می شود. این ترکیب نباید به عنوان رژیم سه NRTI در هیچ بیماری استفاده شود.
- ترکیب دو NNRTIS به علاوه یک NRTI نباید شود.
- دیدانوزین + استاوودین: مصرف ترکیب دیدانوزین و استاوودین، میتواند منجر به بروز بالای سمیت ها به ویژه نوروپاتی محیطی، پانکراتیت و اسیدوز لاکتیک شود.
- استاوودین + زیدوودین: به دلیل اثر آنتاگونیسم در محیط آزمایشگاه و بدن جانوران باید از رژیم های ترکیبی حاوی این دو NRTIS اجتناب شود.

۷- شکست درمان ضد رترو ویروسی

شکست درمان ضد رترو ویروسی را می توان به صورت پاسخ کمتر از حد مطلوب (suboptimal) به درمان تعریف کرد. شکست درمان اغلب با شکست ویرولوژیک، شکست ایمونولوژیک و یا پسرفت بالینی همراه است.

عوامل متعددی احتمال شکست درمان را افزایش می دهند از جمله:

- وضعیت پایه بیمار مانند طول مدت درمان، سطح بالاتر HIV RNA قبل از درمان و یا میزان پایه HIV RNA (بسته به رژیم خاص مورد استفاده)، تعداد سلول CD4 قبل از شروع درمان یا سابقه حداقل پایین تر در CD4، تشخیص قبلی ایدز، بیماری های همزمان (مثل افسردگی، مصرف فعالانه مواد)، وجود مقاومت دارویی در ویروس، سابقه شکست پیشین درمان همراه با ظهور مقاومت دارویی یا مقاومت متقاطع
 - پایبندی ناقص نسبت به دارو و عدم حضور برای ویزیت درمانگاهی
 - اثرات جانبی دارو و سمیت
 - فارماکوکینتیک کمتر از حد مطلوب (جذب متغیر، متابولیسم و یا نفوذ به ذخایر، لزوم شرایط ناشتا/غیرناشتا، تداخل های نامطلوب دارویی با داروهای همزمان)
 - تاثیر کمتر از حد مطلوب رژیم ضد رترو ویروسی و یا سایر علل ناشناخته
- ممکن است در یک بیمار دلایل متعددی برای وقوع شکست درمان بطور همزمان وجود داشته باشد. بعضی عوامل که با شکست درمان ارتباطی ندارد عبارتند از: جنس، نژاد، بارداری، سابقه قبلی مصرف مواد.

۷-۱- تعاریف شکست درمان

شکست درمان را می توان به شکست بالینی، شکست ایمونولوژیک و شکست ویرولوژیک تقسیم کرد (جدول ۴).

۷-۱-۱- تعریف شکست ویرولوژیک

شکست ویرولوژیک را می توان به صورت پاسخ ناقص یا فقدان پاسخ HIV RNA به درمان ضد رترو

ویروسی، یا عود ویروسی به صورت زیر تعریف کرد:

- پاسخ ناقص ویرولوژیک: HIV RNA > 400 copies/ml بعد از ۲۴ هفته درمان و یا بیش از ۵۰ copies/ml در هفته ۴۸ پس از شروع درمان در بیماری که تا به حال درمان نشده است. HIV RNA پایه ممکن است بر سیر زمانی پاسخ تاثیر داشته باشد و در بعضی بیماران سرکوب سطح HIV RNA بیشتر از سایرین طول بکشد.
- عود (برگشت) ویرولوژیک (virologic rebound): ظهور مجدد HIV RNA بعد از سرکوب ویرولوژیک. زمانی که بار ویروسی که تا حد غیر قابل کشف کاهش یافته، در دو نوبت اندازه گیری به فاصله ۴ تا ۸ هفته به بالاتر از ۴۰۰-۱۰۰۰ copies/ml برسد، به معنی وجود خطر شکست ویرولوژیک است.

۷-۱-۲- تعریف شکست ایمونولوژیک

شکست ایمونولوژیک را میتوان به صورت زیر تعریف کرد:

عدم افزایش تعداد سلول های CD4، طی اولین سال پس از شروع درمان به اندازه $50-25 \text{ cell/mm}^3$ یا کاهش تعداد سلول های CD4 به کمتر از تعداد پایه ضمن درمان.

متوسط افزایش تعداد سلول CD4 با رژیم های ضد رترو ویروسی اولیه در بیمارانی که تا به حال درمان نشده اند حدود 150 cell/mm^3 در سال اول است. تعداد سلول CD4 کمتر در وضعیت پایه، ممکن است با پاسخ کمتر به درمان همراه باشد. به دلایلی که کاملا شناخته نشده اند ممکن است در بعضی بیماران سلولهای CD4 در ابتدا افزایش یابند اما پس از آن افزایش مطلوبی نداشته باشند.

۷-۱-۳- تعریف شکست بالینی

شکست بالینی را می توان به صورت زیر تعریف کرد:

وقوع یا عود وقایع مرتبط با HIV، پس از حداقل شش ماه درمان با رژیم ضد رترو ویروسی به جز سندرم های باز ساخت ایمنی.

جدول ۴- تعریف های شکست درمان*

	Virologic failure	Immunologic failure	Clinical failure
Marker	VL	CD ₄	HIV associated OI*
Time**	48 weeks	24-48 weeks	After 6 months of starting ART
Limits**	>50 copies/ml	Increase to <50 cells/mm ³	OI(rule out IRS)

*Adopted from reference number 1,2 and 4.

**Time and limits have to be seen as a range, not as absolute and strict numbers.

۷-۲- ارتباط بین شکست ویرولوژیک، شکست ایمنولوژیک و شکست بالینی

بعضی بیماران پاسخهای متضادی در پارامترهای بالینی، ایمنولوژیک، ویرولوژیک نشان می دهند. به علاوه شکست ویرولوژیک، شکست ایمنولوژیک و شکست بالینی سیر زمانی مجزا دارند و ممکن است به صورت جداگانه یا همزمان رخ دهند. به طور کلی ابتدا شکست ویرولوژیک رخ می دهد و به دنبال آن شکست ایمنولوژیک و بالاخره پسرفت بالینی. این وقایع ممکن است ماهها تا سالها از یکدیگر فاصله داشته باشند.

۷-۳- ارزیابی شکست درمان ضد رترو ویروسی

به طور کلی بررسی علت شکست درمان باید با مرور تاریخچه طبی و انجام معاینه فیزیکی از نظر ارزیابی علائم پسرفت بالینی شروع شود. اجزای مهم تاریخچه طبی عبارتند از تغییرات HIV RNA و روند تغییرات تعداد سلول های CD4، وقوع وقایع بالینی مرتبط با HIV، تاریخچه درمان ضد رترو ویروسی و نتایج آزمون های قبلی مقاومت (در صورت وجود)، نحوه مصرف دارو شامل پایبندی به دوز توصیه شده داروها تعداد دوز و شرایط ناشتا/ غذایی، تحمل به دارو ها، داروهای همزمان (با در نظر گرفتن تداخل های دارویی نا مطلوب) و بیماری های همزمان (مانند مصرف مواد). در صورت امکان در حال مصرف رژیم نا موفق یا طی چهار هفته بعد

از قطع آن، آزمایش مقاومت انجام شود. در بسیاری موارد علل شکست درمان به سادگی معلوم خواهد شد. در بعضی موارد هم ممکن است هیچ علت واضحی مشخص نشود.

۷-۴- معیار تغییر رژیم درمانی برای موارد شکست درمان

زمانی که بیمار از نظر پایبندی به درمان، تحمل دارو و مشکلات فارماکوکینتیک بررسی شد و این موارد مانع پاسخ درمانی نبودند، شکست درمان مطرح می شود. در صورتی که این موانع باعث عدم پاسخ به درمان ضد رتروویروسی شده اند، باید آنها را رفع نمود و رژیم اولیه را بدون تغییر ادامه داد و متعاقباً بیمار را از نظر پاسخ درمانی ارزیابی نمود. در حال حاضر در جمهوری اسلامی ایران، فقط بیمارانی که شکست ویرولوژیک در آنها ثابت شده باشد، کاندید تغییر رژیم درمانی به رژیم های شکست درمان هستند و شکست بالینی یا ایمونولوژیک اگر با شکست ویرولوژیک همراه نباشد دلیلی برای شروع رژیم های شکست درمان نیست. در باره هر یک از این موارد در زیر توضیحاتی آورده شده است.

شکست ویرولوژیک: هیچ اتفاق نظری درباره زمان مناسب تغییر درمان برای شکست ویرولوژیک وجود ندارد، اما به نظر می رسد زمانی که پاسخ ویرولوژیک بیمار معیارهای شکست ویرولوژیک را داشته باشد، ادامه همان رژیم خطر موتاسیون های بعدی و مقاومت بیشتر به داروهای دیگر را افزایش می دهد و اگر دلیلی برای شکست ویرولوژیک پیدا نشود (پایبندی اندک و سطوح دارویی کمتر از حد مطلوب، تداخل های دارویی و...) شروع یک رژیم شکست درمانی باید مورد بررسی قرار گیرد. باید توجه نمود که افزایش خفیف بار ویروسی از میزان کمتر از حد آستانه شناسایی به حدود ۲۰۰-۵۰۰ copies/ml و حتی تا سطوحی نزدیک به ۱۰۰۰ copies/ml ممکن است بدون ظهور سوش های مقاوم ویروس (و در اثر خطاهای آزمایشگاهی) اتفاق بیافتد و الزاماً نشانه ضرورت شروع یک رژیم دارویی جدید نیست. اما باید انگیزه ای برای تاکید بر پایبندی باشد. به این تغییرات "Blip" (تغییر زود گذر) می گویند. هر گونه Blip باید طی چهار هفته مجدداً کنترل شود.

شکست ایمونولوژیک: شکست ایمونولوژیک در صورت دستیابی به سرکوب ویروسی، ممکن است دلیل قانع کننده ای برای تغییر درمان نباشد. ارزیابی باید شامل سایر علل احتمالی سرکوب سیستم ایمنی (از جمله HIV2- HTLV ۱- HTLV ۲ و سمیت دارویی) باشد. ترکیب دیدانوزین و تنوفویر با کاهش سلولهای CD4 یا کند

کردن پاسخ سلول CD4 همراه بوده است. در صورت بروز شکست ایمونولوژیک با این ترکیب تغییر یکی از این داروها عاقلانه خواهد بود. چنانچه شکست ایمونولوژیک علل قابل رفع نداشت، باید VL چک شود. اگر VL کمتر از محدوده شناسایی باشد رژیم آغازین باید ادامه یابد و اگر بالاتر از ۱۰۰۰-۴۰۰ باشد باید صحت پابندی بررسی و در صورت اطمینان از پابندی، یک رژیم شکست درمان شروع شود.

شکست بالینی: احتمال سندرم های تجدید ساختار ایمنی را که معمولاً طی سه ماه اول بعد از شروع درمان موثر ضد رتروویروسی رخ می دهد، باید در نظر داشت. این موارد ممکن است به درمان ضد التهابی پاسخ دهند. علاوه بر این بار ویروسی در تصمیم گیری برای شروع خط دوم ارزشمند است و پسرقت بالینی در صورتی که بار ویروسی بطور مطلوبی سرکوب شده باشد، دلیل قانع کننده ای برای تغییر درمان نیست.

۷-۵- رژیم شکست درمان

- رژیم های شکست درمان باید شامل دو داروی جدید NRTI باشند. در موارد مشکوک به مقاومت هرگز تنها یک دارو را تعویض نکنید.
- با رژیم اولیه حاوی NNRTI ، رژیم شکست درمان باید شامل یک PI باشد (جدول ۵).
- در گروه PI اکثریت داروها با مقادیر کم ریتوناویر 100mg BID (r / یا RTV) که خود یک PI است، تقویت می شوند.
- LPV/r ، به دلیل تاثیر اثبات شده قطعی، PI انتخابی محسوب می شود.
- اگر رژیمهای اولیه حاوی PI با شکست مواجه شوند، انتخاب رژیم خط دوم عمدتاً بر اساس تاریخچه مقاومت است. اگر تاریخچه مقاومت در دسترس نباشد، باید مقاومت به PIs موجود در رژیم اولیه علت شکست درمان فرض شود.
- گزینه های احتمالی در مورد شکست رژیم خط اول حاوی PI عبارتند از:
 - ZDV+3TC+SQV/r (or ATV/r, FPV/r, IDV/r) → ABC+DDI+LP V/r
 - ZDV+3TC+LPV/r → ABC+ddI+NNRTI(darunavir (TMC114) or boosted tipranavir(TP V/r) (فقط در چارچوب طرح تحقیقاتی)

- با توجه به آنکه شروع رژیم های شکست درمان تنها در صورت اثبات شکست ویرولوژیک امکان پذیر است و نیاز به دسترسی به آزمایش VL دارد، شروع این رژیم ها فقط در مراکز مرجع، مجاز است. در حال حاضر تنها مرکز مجاز برای شروع رژیم شکست درمان، مرکز تحقیقات ایدز ایران مستقر در بیمارستان امام خمینی تهران است. متعاقبا با گسترش امکانات، تعداد مراکز مرجع مجاز برای شروع رژیم شکست درمان افزایش خواهد یافت. پس از شروع رژیم شکست درمان، بیمار می تواند در صورت تمایل با هماهنگی مرکز تحقیقات ایدز ایران داروهای خود را از مرکز مشاوره بیماریهای رفتاری نزدیک به محل سکونت خود دریافت دارد.
- برای دوزاژ توصیه شده داروها به جدول ۱۶ مراجعه کنید.

جدول ۵- رژیم های توصیه شده در موارد شکست درمان برای بزرگسالان و نوجوانان

Initial regimen	Failure regimen
ZDV + 3TC + (EFV or NVP)	LPV/r* (or ATV/r, IDV/r) + ddI + ABC or LPV/r*(or ATV/r, IDV/r) + TDF + ABC
TDF + FTC + (EFV or NVP)	LPV/r* (or ATV/r, FPV/r, IDV/r) + ddI + ABC or LPV/r* (or ATV/r, IDV/r) + ddI + ZDV
ABC + 3TC + (EFV or NVP)	LPV/r* (or ATV/r, IDV/r) + ddI + ZDV

&Adopted from references number 1 and 3.

* LPV/r is listed as the preferred RTV-boosted PI in this table, but other boosted PIs can be substituted. In the absence of a cold chain, NFV can be employed as the PI component for non-pregnant women, but it is considered less potent than an RTV-boosted PI.

۸. قطع یا وقفه درمان ضد رتروویروسی

قطع برنامه ریزی شده درمان (وقفه سازمان یافته درمان) به عنوان یک استراتژی در برخی از شرایط مثل بیمارانی که موفق به سرکوب ویروسی شده اند، برای کاهش هزینه ها و سمیت های بلندمدت، یا در بیمارانی که شکست درمان را تجربه کرده اند، برای فراهم شدن امکان بازگشت به ویروس نوع وحشی بررسی شده است. ولی قطع برنامه ریزی شده درمان تجربه موفقیتی نبوده و در حال حاضر در هیچ یک از موارد فوق توصیه نمی شود. اما وقفه ناخواسته درمان ضد رترو ویروسی ممکن است به دلیل سمیت جدی دارو، وقوع بیماری، جراحی های مانع درمان خوراکی، و یا در دسترس نبودن داروها لازم باشد. منافع و خطرات احتمالی وقفه ناخواسته

درمان بسته به عوامل متعددی از جمله وضعیت بالینی و ایمونولوژیک بیمار، دلیل وقفه، طول دوره وقفه و وجود یا نبود HIV مقاوم در زمان وقفه متفاوتند. بحث مختصری پیرامون دانسته های فعلی درباره خطرات و منافع وقفه درمان در بعضی از این شرایط در زیر آمده است.

۸-۱- وقفه های کوتاه مدت درمان

دلایل وقفه کوتاه مدت درمان ضد رتروویروسی متفاوتند از جمله سمیت دارو، بیماری های مختلف که مانع تغذیه دهانی شوند مانند گاسترو آنتریت یا پانکراتیت، جراحی یا عدم دسترسی به داروها. توصیه عمومی قطع همزمان همه داروهای ضد رتروویروسی است، به ویژه اگر وقفه به علت سمیت های جدی باشد. با این حال اگر وقفه کوتاه مدت برای آمادگی در جراحی انتخابی باشد، ویژگی های فارماکوکینتیک و شرایط غذایی داروهای خاص باید مدنظر باشند. توصیه هایی برای بعضی شرایط در زیر آمده است:

- **زمانی که همه اجزای رژیم دارای نیمه عمر یکسان هستند و برای جذب بهتر نیاز به غذا ندارند:**
همه داروها باید همزمان قطع شوند و یا در صورت امکان با یک جرعه آب تجویز شود. اگر داروها قطع شده اند، باید همه آنها دوباره به صورت همزمان شروع شوند.
- **زمانی که همه اجزای رژیم دارای نیمه عمر یکسان هستند و برای جذب کافی نیاز به غذا دارند ولی بیمار نباید تا مدتی از راه دهان چیزی بخورد:** قطع موقت همه اجزای دارویی لازم است. رژیم باید به محض اینکه بیمار بتواند تغذیه خوراکی را دوباره شروع کند، مجدداً آغاز شود.
- **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 در قطع یک رژیم NRTI/NNRTI ممکن است این طور منطقی تر باشد که ابتدا NNRTI قطع شود و حدود هفت روز بعد NRTIS نیز قطع گردد.
- **زمانی که بیمار مبتلا به یک سمیت جدی یا تهدید کننده حیات شود:** همه اجزای رژیم دارویی صرفنظر از نیمه عمر دارو، باید همزمان قطع شوند.

- **قطع درمان بعد از ختم بارداری:** زنان باردار مبتلا به HIV که معیارهای دستورالعمل برای شروع درمان را ندارند، باید به منظور پیشگیری از انتقال HIV از مادر به کودک درمان ضد رتر ویروسی را شروع کنند. این زنان ممکن است بعد از زایمان تمایل به قطع درمان داشته باشند. توصیه های قطع در «اچ ای وی و حاملگی». دستورالعمل بالینی مراقبت برای جمهوری اسلامی ایران» موجود است.
- **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 دو هفته دارد و بعدا باید آن را شروع کند، نویراپین باید با دوز ۲۰۰ mg روزانه به مدت ۱۴ روز شروع شود و سپس با افزایش به ۲۰۰ mg دو بار در روز ادامه یابد.
- **قطع لامیوودین یا تنوفویر در بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت B:** در بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت B (HBSAg یا HBeAg مثبت) که تحت درمان با یک یا چند داروی NRTIs و موثر بر هپاتیت B 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 یا طغیان کبدی پایش شود.

۹- درمان ضد رترو ویروسی در برخی گروههای خاص

۹-۱- مصرف کنندگان تزریقی مواد

مصرف تزریقی مواد شایعترین راه انتقال HIV در جمهوری اسلامی ایران است. با این که درمان عفونت HIV در آنها می تواند موفقیت آمیز باشد، اما این گروه چالش های درمانی خاص خود دارند. برای بحث درباره

جزئیات به دستورالعمل مربوط تحت عنوان «مصرف مواد واچ آی وی. دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران» مراجعه شود.

۹-۲- عفونت همزمان هیپاتیت HBV / HIV

مناسب ترین راهبردهای درمان برای بیماران مبتلا به عفونت همزمان HIV و HBV روشن نشده است و درمان با در نظر گرفتن ویژگی های فردی بیماران انجام می شود. برای بحث درباره جزئیات به دستورالعمل مربوط تحت عنوان «بررسی شکایات ویژه و درمان ویژه بیماریها در بیماران مبتلا به اچ آی وی. دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران» مراجعه شود.

۹-۳- عفونت همزمان هیپاتیت C و HIV

مطالعات بلند مدت بیماران مبتلا به هیپاتیت C مزمن نشان دهنده آن است که بین ۲۰-۲۰٪ طی ۲۰ سال مبتلا به سیروز می شوند. این میزان با سن بالاتر، الکلیسم و عفونت HIV افزایش می یابد. برای بحث مشروح به دستورالعمل مربوط تحت عنوان «بررسی شکایات ویژه و درمان ویژه بیماریها در بیماران مبتلا به اچ آی وی. دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران» مراجعه شود.

۹-۴- عفونت همزمان HIV و TB

عفونت HIV خطر پیشرفت از توبرکولوز نهفته به فعال را حدود ۱۰۰ برابر می سازد. تعداد سلول CD4 بر فراوانی و چهره بالینی سل فعال تاثیر دارد. سل همچنین اثر منفی بر بیماری HIV دارد و با بار ویروسی بالاتر HIV و پیشرفت سریعتر بیماری همراه است. مسائل مهم در مورد مصرف داروهای ضد رترو ویروسی در بیماران مبتلا به عفونت همزمان سل، ترتیب درمانها، تداخل های بالقوه دارویی قابل توجه با ریفامپسین ها، میزان بالای هپاتوتوکسیستی با داروهای مورد استفاده در هر دو عفونت و ظهور سل ناشی از تجدید ساختار ایمنی هستند . برای بحث مشروح به دستورالعمل مربوط تحت عنوان «عفونت همزمان سل و اچ آی وی. دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران» مراجعه شود.

۹-۵- عفونت اولیه HIV

عفونت اولیه HIV به مراحل بسیار زودرس عفونت HIV گفته می شود. یعنی فاصله زمانی بین عفونت اولیه تا زمانی که آنتی بادی نسبت به HIV قابل کشف شود. طی این مرحله از عفونت HIV، بیماران معمولاً علائم بیماری تغییر سرمی حاد HIV و سطوح $HIVRNA > 100000$ copies/ml و آزمایش آنتی بادی HIV منفی یا مبهم دارند. برای بیمارانی که علائم مطابق با بیماری تغییر سرمی و تاریخچه مواجهه اخیر احتمالی با HIV دارند، آزمایش HIVRNA (بار ویروسی)، علاوه بر آزمایش آنتی بادی HIV، به عنوان قسمتی از ارزیابی را می توان انجام داد. بیماران دارای آزمایش منفی آنتی بادی و بار ویروسی بالا (بالا تر از 100000 copies/ml) را می توان مبتلا به HIV، در نظر گرفت ولی آزمایش آنتی بادی باید بعداً برای اثبات تغییر سرمی تکرار شود. در بیمارانی که نتایج آزمایش آنتی بادی HIV در آنها مبهم و بار ویروسی پایین است، و سابقه احتمالی مواجهه با ویروس یا علائم اولیه عفونت HIV نیز ندارند، باید بدون هیچگونه مداخله دیگر آزمایش آنتی بادی ۴-۶ هفته بعد تکرار شود. در بیمارانی که عوامل خطر ساز قابل توجهی ندارند و نتایج آزمایش آنتی بادی آنها مبهم است، به ندرت تغییر سرمی پیدا میشود. در زمینه درمان بیماران در این مرحله، مشخص نیست که شروع زود هنگام درمان فواید بلند مدت ایمونولوژیک، ویرولوژیک و یا بالینی داشته باشد. مزیت بالقوه ART برای عفونت اولیه باید با احتمال توکسیسیتی بلندمدت و کوتاه مدت، احتمال ایجاد مقاومت دارویی و مشکلات پایبندی همراه با شروع زود هنگام داروهای ضد رترو ویروسی در بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده اند، سنجیده شوند. در حال حاضر در جمهوری اسلامی ایران بجز در چارچوب کار آزمایشی های بالینی تایید شده، درمان بیماران مبتلا به عفونت اولیه HIV با ART توصیه نمی شود.

۱۰- پیگیری و پایش بالینی بیماران مبتلا به HIV

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

۱۰-۱- پیگیری و پایش بالینی بیماران که ART برای آنها شروع نشده است.

- **بیمارانی که ممکن است از ART سود ببرند اما درمان برای آنها شروع نشده است:** این بیماران باید برای پایش، پروفیلاکسی و سایر درمانهای طبی ویزیت های منظم و حداقل ۳ ماهه داشته باشند. تغییر در نتایج آزمایشات و وضعیت بیمار باید به عنوان فرصتی برای ارزیابی مجدد درمان ضد رترو ویروسی ARVs، آموزش در زمینه داروهای جدید و یافته های تحقیقاتی و بحث درباره خطرات تاخیر درمان از جمله خطر پیشرفت به ایدز یا مرگ، تلقی شود. همچنین باید داروهای ضد رترو ویروسی در فواصل زمانی منظم به هر کسی که در ابتدا از درمان خودداری کرده، پیشنهاد شود. در صورت فقدان آمادگی یا وجود مشکلات احتمالی در پایبندی، یک مشاور در امور پایبندی (در صورت دسترسی) و یا یک ارائه دهنده خدمات بهداشت روانی برای تقویت حمایت از بیماران و مکانیسم های سازش، می تواند کمک کننده باشد.

- **بیمارانی که معیارهای عمومی برای شروع درمان ضد رترو ویروسی (ARVs) را ندارند:** این بیماران باید به طور منظم با بررسیهای آزمایشگاهی و معاینه فیزیکی پایش شوند، پروفیلاکسی های مناسب ارائه و مجددا در صورت وجود معیارهای شروع درمان، برای درمان با ARV ارزیابی شوند.

• **پایش شاخص های آزمایشگاهی قبل از ART:**

- **تعداد سلول CD₄** هر ۶ ماه یکبار تکرار شود. مگر آن که نتایج غیر منتظره وجود داشته باشد (افت سریع تعداد سلول های CD₄ یا تشخیص عفونت فرصت طلب). اگر شروع ART مورد بحث باشد (CD₄ 350cell/mm³ یا کمتر باشد) شمارش CD₄ هر سه ماه تکرار شود.

- **بار ویروسی.** با این که آزمایش بار ویروسی پرهزینه است، اما هزینه های ART بدون نظارت بسیار بالاتر است (داروهای بی فایده، بستری در بیمارستان، موارد شکست). بنابراین انجام این آزمایش مطلوب است اما در اکثر نقاط کشور امکان انجام آن وجود ندارد و انجام آن اجباری نیست. در صورت امکان بار ویروسی باید در فواصل زمانی مشابه تعداد سلول CD₄ کنترل شود. نتیجه آزمایش به شدت عفونت HIV اشاره دارد.

بار ویروسی پایین (1000-5000copies/ml) نشان دهنده پیشرفت آهسته و بار ویروسی بالا (>100000copies/ml) نشان دهنده خطر بالا برای پیشرفت سریع است.

➤ **پانل آزمایش های عمومی** همانطور که در ضمیمه ۳ آمده است باید تکرار شوند.

۱۰-۲- آموزش بیمار قبل از شروع ART

شروع ART به ندرت اورژانس است. قبل از شروع ART ارائه دهندگان مراقبت بهداشتی باید با بیماران برای تعیین این که درمان چقدر برای آنها اهمیت دارد، احتمالاً به کدامیک از اهداف درمانی دست می یابند و تعیین ویژگی های فردی برای انتخاب بهترین رژیم مناسب با سبک زندگی آنها صحبت کنند. ارائه دهندگان باید رژیم دارویی برنامه ریزی شده را با بیماران مرور کنند و مطمئن شوند که بیماران دستورات مصرف درباره دوزاژ، برنامه، نیازها و محدودیتهای غذایی، نحوه نگهداری دارو، اثرات نامطلوب، سمیت های دارویی و نوع واکنشهایی که باید فوراً گزارش شوند و نیز آمادگی های لازم برای اثرات نامطلوب را درک کرده اند. ارائه دهندگان باید به بیماران توضیح دهند که داروهای ضد رترو ویروسی باید دقیقاً مطابق دستورات مصرف شوند. انواع داروهای ARVs محدود است و در صورت مصرف نادرست، ویروس به سرعت به داروها مقاوم میشود. این به معنی تعداد کمتر گزینه های دارویی و تاثیر کمتر درمان در آینده است. 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 منتقل کنند. بیماران باید بدانند که داروهای ضد رترو ویروسی مانع انتقال عفونت به دیگران نمی شوند. بنابر این باید بر استفاده از کاندوم در فعالیت جنسی و عدم اشتراک سوزن یا وسایل مصرف مواد حتی با دیگر افراد آلوده به HIV تاکید شود. بیماران باید بدانند که اگر ویروس آنها به بعضی از ARVs مقاومت پیدا کند و آنها ویروس را به فرد دیگر منتقل کنند ممکن است داروهای ضد رترو ویروسی در آن فرد موثر نباشند. اگر شریک جنسی بیمار علاوه بر ویروسی که از قبل داشته، با یک ویروس مقاوم آلوده شود، ممکن است گزینه های درمانی محدودتر شوند. باید به بیمار تاکید شود که حتی در صورت اجبار به قطع ARVs این امر باید با دستور پزشک انجام گیرد. حتی وقفه های دقیقاً کنترل شده می توانند موجب ایجاد موتاسیونهای مقاومت دارویی شوند. این امر گزینه های درمانی آینده را محدود خواهد ساخت و در صورت امکان باید حتی از وقفه های کوتاه اجتناب شود. درباره احتمالاتی که مراجعان نتوانند داروی ARVs را به مدت یک یا چند روز (مثل بیماری، عوارض نامطلوب جدی، بستری و یا سایر شرایط پیش بینی نشده) مصرف کنند بحث کنید.

جدول ۶- سوالات مهم در بیماری که نامزد درمان ضد رترو و ویروسی هستند

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 فکر می کنید به اندازه کافی انگیزه و آمادگی مصرف داروها را دارید؟
آیا می دانید در رژیمهای دارویی موجود هر روز باید تعداد نسبتاً 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 تحمل را کنید؟
چه داروهای دیگری از جمله داروهای بدون نسخه و گیاهی مصرف می کنید؟
برنامه غذایی خاصی دارید؟
آیا مواد، الکل یا حشیش مصرف می کنید؟
چه کسی از وضعیت اچ ای وی شما مطلع است و ممکن است به شما در زمینه مصرف دارو کمک کند؟

۱۰-۳- پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند

بیمارانی که یک رژیم جدید ART را شروع می کنند باید در ماه اول حداقل دوبار برای ارزیابی کارآیی، پایداری و قابلیت تحمل و اثرات نامطلوب رژیم ویزیت شوند.

۱۰-۳-۱- پایش آزمایشگاهی بعد از شروع ART

اولین نشانه موفقیت ART کاهش بار ویروسی است. پاسخ ایمنونولوژیک یکی از نتایج کاهش بار ویروسی است و بنابراین دیرتر اتفاق می افتد. بهترین وسیله پایش ART بار ویروسی و تعداد CD4 است.

➤ **بار ویروس:** در ابتدا تاکید می شود که عدم امکان انجام VL در حال حاضر منعی برای شروع ART

نیست اما در صورت امکان، انجام آن پایش درمان را موثرتر می کند.

VL معمولاً طی ۲۴-۱۶ هفته به کمتر از حد قابل کشف سقوط می کند. به محض اینکه بار ویروسی به

کمتر از حد آستانه آزمایش (کمتر از

50 copies/ml) رسید (یا ۶۰-۷۰ copias/ml به تست موجود) باید در همان حد باقی بماند. پایش

بعدی بار ویروسی به فواصل ۶ ماه در صورت امکان انجام می شود.

➤ **شمارش سلول CD4:** شمارش سلولهای CD4 باید هر ۶ ماه تکرار شود به جز در موارد شکست بالینی که

براساس نیاز زودتر انجام می شود.

➤ **پانل آزمایش های عمومی** همانطور که در جدول ۷ نشان داده شده است باید تکرار شوند.

جدول ۷- تکرار ویزیت ها و بررسی ای آزمایشگاهی ، عمومی و بر حسب مصرف ARV خاص

	Baseline	48 hours	Week 1	Week 2	Week 4	month 2	month 3	month 6	Every 3 to 6 month
Viral Load	If possible							If possible	If possible
CD4 Count	*					*		*	*
Complete Blood Count	*				*	*	*	*	*
Liver Function Tests	*			*(NVP)	*	*(NVP,ZDV,PIs)	*(NVP,PIs)	*	*
Cholesterol ,Triglycerides	*(PIs)						*(PIs)	*(PIs)	*(PIs)
Renal Function Tests	*			*(TDF)	*(TDF,IDV)			*	*
Visit	*	*	*	*	*	*	*	*	*(every 3 month)

*Should be performed irrespective of administered ARVs

(ARV): should be performed if an ARVs in parantheses is being administered

۱۱- پایش پایبندی به درمان

پایبندی هر بیمار به ART باید طی ویزیت های درمانگاهی معمول سنجیده و ثبت شود. در صورت برگشت مجدد بار ویروسی، باید همیشه پزشکان درباره پایبندی به درمان با بیماران گفتگو کنند. بهینه سازی پایبندی در چهار تا شش ماه اول درمان برای اطمینان از موفقیت بلند مدت ایمونو ویرولوژیک، سرنوشت ساز است. نشان داده شده است گزارش خود بیمار موثرترین وسیله سنجش پایبندی است. با این حال طبق بعضی مطالعات گزارش بیمار از پایبندی خوب به عنوان پیش بینی کننده پایبندی خوب، ارزش محدودی دارد. گزارش بیمار از پایبندی کمتر از حد مطلوب باید به عنوان یک پیش بینی کننده واقعی پایبندی ضعیف تلقی شود. پیش از شروع (یا تغییر) ART، ارزیابی آمادگی بیمار برای پایبندی به ART اهمیت دارد. عوامل مربوط به بیمار که با پایبندی ضعیف همراهند عبارتند از: افسردگی، مصرف فعالانه الکل و مواد، سواد کم، فقدان حمایت اجتماعی، نداشتن اعتقاد به اثر بخشی درمان، بی ثباتی مسکن، اولویت های متناقض (مثل داروها، مسکن، مراقبت کودک، غذا، کار). بیشتر این عوامل قابل تغییرند. پیش از شروع ART باید مداخله های مناسب انجام شود و منابع حمایت پایبندی برای کمک به بیماران در غلبه بر موانع احتمالی پایبندی مشخص شوند. سیستم حمایت بیمار بررسی شود و درباره کسی که از وضعیت HIV بیمار مطلع است، سوال شود. خانواده و دوستان دلسوز می توانند در یادآوری مصرف داروها و همکاری در کنترل عوارض نامطلوب، کمک کنند. برای بیمارانی که عفونت HIV را در زندگی خود به عنوان یک مسئله مهم پذیرفته اند، مصرف داروها به رغم وجود موانع بالقوه پایبندی مانند الکل و یا مصرف مواد می تواند به صورت برنامه ریزه درآید. آمادگی بیمار برای پذیرش و تحمل عوارض نامطلوب شایع ART باید ارزیابی شود. این مسئله در انتخاب داروهای ARV متناسب برای هر فرد کمک کننده است. استراتژیهای کنترل عوارض نامطلوب پیش از شروع رژیم شرح داده شوند. بعضی پزشکان قبل از تجویز ARVs با استفاده از قرص های دارونما یا قرصهای مولتی ویتامین بیماران را از نظر پایبندی می آزمایند. این کار آزمایی به بیماران امکان می دهد تا ببینند چگونه می توان به رژیم دارویی پایبند بود، درمان چگونه بر سبک زندگی روزانه آنها تاثیر خواهد گذاشت و برای سازگاری با رژیم دارویی چه تغییراتی لازم است. نقطه ضعف کار آزمایی های دارونما آن است که بیماران با اثرات جانبی نامطلوب احتمالی ناشی از داروهای ضد رترو ویروسی، روبرو نمی شوند. همچنین بعضی پزشکان آمادگی بیمار برای پایبندی به

ART را با ارائه سایر مراقبتها و رژیم درمانی مانند درمان سل نهفته ارزیابی می کنند و آنها را برای پایداری کامل آماده می کنند. برای بیمارانی که داروهای ART را می خورند ارزیابی پایداری در هر ویزیت درمانگاهی اهمیت دارد. اثرات جانبی نامطلوب علت شایع کاهش پایداری به ART است. پرسش درباره وجود اثرات جانبی نامطلوب داروهای ARV و ارزیابی توانایی بیمار برای پذیرش و تحمل آنها باید ادامه یابد. کنترل دقیق بیمار برای درمان اثرات جانبی نامطلوب و در نظر داشتن تغییر در ART در صورت عدم تحمل اثرات نامطلوب، لازم است. ارائه حمایت برای بهبود یا حفظ پایداری مطلوب باید ادامه داشته باشد. بعضی سوالات مهم در جدول ۸ ارائه شده اند.

جدول ۸- سوالات مهم برای بیمارانی که درمان ضد رترو و پروسی را پذیرفته اند

<p>ایا شما خودتان داروهایتان را مصرف می کنید یا کسی آنها را به شما می دهد؟ چه داروهایی می خورید؟ با چه دوزی؟ چه موقع داروها را می خورید؟ در ۷۲ ساعت گذشته چند بار داروهایتان را نخورده اید؟ در یک هفته گذشته؟ در یک ماه گذشته؟ آیا هیچگاه پیش می آید بخشی از داروهایتان را نخورید؟ ایا در صورت خوردن داروها پیش دیگران راحتید؟ چه موقع بیشتر داروهایتان را ممکن است نخورید؟ آیا هیچگاه داروها برای شما عوارض ایجاد کرده است؟ چه چیزی بیش از همه مصرف دارو را برای شما دشوار می کند؟</p>
--

۱۲- پایش واکنشهای نامطلوب به داروهای ARV

۱۲-۱- زمینه

با آن که عوامل متعددی در پایداری به درمان دخیلند، اما واکنشهای جانبی نامطلوب به داروها از جمله مهمترین عوامل هستند. پایش و کنترل واکنشهای نامطلوب به ARVs در تعیین رژیم موفق ضد رترو ویروسی سرنوشت ساز است. با آن که واکنشهای نامطلوب شایع و اغلب قابل پیش بینی هستند، اما کنترل آنها باید بر حسب فرد باشد. بیماران باید آگاهی داشته باشند که لازم است هرگونه واکنش نامطلوب در اسرع وقت به ارائه دهنده مراقبت پزشکی گزارش شود. پایش از شروع یک داروی جدید باید با بیماران درباره اثرات نامطلوب شایع و درمان های موجود برای به حداقل رساندن شدت این اثرات مشورت نمود. عوامل

متعددی از جمله بیماریهای همزمان، داروهای تسکین دهنده فعلی بیمار، دسترسی به رژیم های جایگزین و سابقه عدم تحمل دارویی بیمار، بر کنترل واکنش های نامطلوب اثر خواهند داشت. به علاوه گزارش بیمار از شدت واکنش ممکن است با تفسیر بالینی مطابقت نداشته باشد. مثلاً بعضی بیماران ممکن است اصرار بیش از حد بر علائم داشته باشند. در حالیکه بعضی دیگر کمتر از حد واقعیت بر علائم تکیه دارند و این موضوع در زمان درمان واکنش های جانبی باید در نظر باشد. در این بخش بعضی از شایع ترین اثرات نامطلوب مشاهده شده داروهای ARV مرور میشود و استراتژیهای کنترل اثرات نامطلوب بیان می شود.

۱۲-۲- ارزیابی واکنش به داروهای ضد رتروویروسی

مرحله اول: شدت، شروع و دفعات علائم را مشخص کنید. همچنین روند تغییرات علائم بیمار با گذشت زمان، کمک کننده است. سؤال درباره این که آیا بیمار درمانی برای تسکین علائم امتحان کرده است و این که آیا درمانها کمک کننده بوده اند یا نه نیز مهم است. بررسی این که در حال حاضر بیمار چگونه رژیم دارویی را مصرف می کند با سوالاتی نظیر «در حال حاضر چه داروهای مصرف می کنید؟»، «چند وقت یکبار آنها را مصرف می کنید؟» از هر دارو چند قرص مصرف می کنید؟»، «داروها را با غذا میل می کنید یا بدون غذا؟» در تشخیص مصرف صحیح داروها کمک کننده است. مصرف نادرست داروها (مانند مصرف مقادیر بالاتر از میزان توصیه شده) ممکن است باعث اثرات نامطلوب شود که اغلب ارائه دهندگان خدمات آن را نادیده می گیرند.

مرحله دوم: ارزیابی شدت واکنش به منظور تعیین لزوم ادامه یا قطع رژیم فعلی. بررسی امکان دسترسی به رژیم ARV جایگزین در این ارزیابی اهمیت دارد. بیشتر اثرات نامطلوب خود بخود محدود شونده و از نظر شدت خفیف تا متوسط اند و با مراقبت های حمایتی، بیماران اغلب میتوانند داروهای فعلی خود را ادامه دهند. این امر به ویژه برای علائم گوارشی صحت دارد. (از جمله تهوع، استفراغ، نفخ و...). درمان حمایتی عوارض گوارشی عبارتند از یادآوری مصرف داروها با غذا (در موارد مناسب)، پیشنهاد مصرف نوشابه ها و یا غذاهای حاوی زنجبیل برای تسکین علائم و تجویز داروهای ضد تهوع در صورت لزوم. علائم دیگر که می توان ضمن پایش دقیق، رویکردی با درمان حمایتی به آنها داشت عبارتند از: خستگی، کسالت، بثورات خفیف، درد شکمی و نفخ. واکنشهای شدیدتر اغلب نیاز به قطع داروی مسبب دارند. این عوارض عبارتند از تب، اختلالات کارکرد کبد و

یا علائم شدید سیستمیک. تعیین قطعی داروی مسبب واکنش اغلب دشوار است، چون بیماران معمولاً داروهای متعددی با تداخل سمیت مصرف می کنند. آستانه قطع دارو تا حدودی به دسترسی به داروهای جایگزین برای هر بیمار بستگی دارد. بعضی بیماران به دلیل مقاومت ویروس به سایر داروهای ARVs، جایگزین های محدودی دارند و برای بعضی بیماران جایگزین ها به دلیل اثرات نامطلوب قبلی داروهای جایگزین محدودند. برای بیمارانی که با شروع رژیم ART دچار اثرات نامطلوب شدیدی که خودبخود محدود نمی شود، می گردند، برای اجتناب از عدم پایداری ناشی از این اثرات در اسرع وقت باید به فکر رژیم جایگزینی بود که بهتر تحمل می شود. در چنین شرایطی، جایگزین کردن داروی ایجادکننده اثرات نامطلوب، اغلب تحمل دارویی و دستیابی به سرکوب بلندمدت ویروس را بهبود می بخشد. بعضی از بیماران ممکن است از ادامه درمان خودداری کنند. در این شرایط بهتر است همه داروهای ARV قطع شوند و برای تعیین زمان شروع مجدد داروها و نوع داروها آمادگی پایداری ارزیابی شود.

با آنکه بعضی عوارض نامطلوب مستقیماً به وسیله خود داروها ایجاد می شوند، ولی بعضی علائم ممکن است فقط به علت مشکلات روانی ناشی از شروع ART رخ دهند. شروع ART ممکن است باعث تغییر قابل توجه روانی در درک بیمار از خود، در زندگی با عفونت HIV و در کارهای روزمره شود. به خصوص بیمارانی که قبلاً عفونت اچ آی وی را به عنوان جزیی از زندگی روزمره خود نپذیرفته اند، ممکن است متوجه تغییرات قابل توجهی مانند مصرف روزانه داروها، مراجعه برای دریافت داروها و ویژگی های مکرر درمانگاهی برای بررسی و انجام آزمایشات شوند. بعضی بیماران بسته به درک شدت بیماری خود و نیاز به درمان افسرده می شوند. این تغییرات روانشناختی ممکن است موجب علائم قابل توجهی شوند که باید به صورت مشابه با واکنش های نامطلوب دارویی ارزیابی و درمان شوند. این اثرات روانشناختی را میتوان اثرات «فرآیند ناشی از شروع ART» دانست. اثرات فرآیند مانند اثرات نامطلوب خود محدود شونده ART، باید به مرور زمان با روتین شدن رژیم دارویی برای بیمار قابل تحمل تر شوند. یکی از شایعترین اثرات این فرآیند خستگی است. بسیاری از بیماران امید دارند که رژیم ART موجب افزایش انرژی و سلامت آنها شود و با دیدن افزایش خستگی بعد از شروع رژیم مایوس می شوند. این بیماران باید برای کنار گذاشتن عوارض نامطلوب شایع موثر بر خستگی (مانند آنمی، هیپاتیت و اسیدوز لاکتیک) ارزیابی شوند. در مورد سایر علائم ناشی از عوارض دارویی هم باید همواره بیمار راز

نظر سایر علل احتمالی علائم نیز ارزیابی نمود. علائم خستگی به ویژه در بیمارانی که یک رژیم جدید را شروع می کنند ممکن است نشان دهنده افسردگی یا علامتی از مشکلات عاطفی در فرآیند مصرف داروها باشد. مشاوره، حمایت همسانان و داروهای ضد افسردگی برای درمان این نوع خستگی کاربرد دارند. اغلب به محض آن که بیماران بعضی از اهداف درمان را مشاهده کنند (مانند افزایش تعداد CD4، غیرقابل شناسایی شدن بار ویروسی HIV یا بهبود علائم عفونت HIV) فواید داروهای ARV را درک می کنند و خستگی یا سایر علائم نامطلوب همراه با فرآیند شروع رژیم ممکن است کاهش یابند.

جدول ۹ - عوارض جانبی جدی و بالقوه تهدید کننده حیات

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Hepatic Events (nevirapine-associated symptomatic events, including hepatic necrosis)	NVP	<p>Onset: Greatest risk within few weeks of therapy; can occur through 18 weeks</p> <p>Symptoms: Abrupt onset of flu- like symptoms (nausea, vomiting, myalgia, fatigue), abdominal pain, jaundice, or fever with or without skin rash; may progress to fulminant hepatic failure with encephalopathy</p> <p>Some may present as part of DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)</p>	<p>Symptomatic Hepatic events:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 4% overall (2.5%-11% from different trials) <input type="checkbox"/> In women - 11% in those w/ pre-NVP CD4₃ >250 cells/mm³ vs. 0.9% w/ CD4 <250 cells/m <input type="checkbox"/> In men - 6.3% w/ pre-NVP CD4 >400 cells/mm³ vs. 2.3% w/ CD4 <400 cells/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Higher CD4 T cell count at initiation (>250 cells/mm³ in women & >400 cells/mm³ in men) <input type="checkbox"/> Female gender (including pregnant women) <input type="checkbox"/> Elevated ALT or AST at baseline; <input type="checkbox"/> HBV and/or HCV co-infection; <input type="checkbox"/> Alcoholic liver disease <input type="checkbox"/> HIV (-) individuals when NVP is used for post-exposure prophylaxis <input type="checkbox"/> High NVP concentration 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Avoid initiation of NVP in women w/ CD4 >250 cells/mm³ or men w/ CD4 >400 cells/mm³ unless the benefit clearly outweighs the risk <input type="checkbox"/> Counsel pts : stop NVP & seek medical attention if signs & symptoms of hepatitis, severe skin rash, or hypersensitivity reactions appear <input type="checkbox"/> Monitoring of ALT & AST (every 2 weeks x 1 month, then monthly x 3 months, then every 3 months <input type="checkbox"/> Obtain AST & ALT in patients with rash <input type="checkbox"/> 2-week dose escalation may reduce incidence of hepatic events 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Discontinue ARV including nevirapine (caution should be taken in discontinuation of 3TC, FTC, or TDF in HBV co-infected patients) <input type="checkbox"/> Discontinue all other hepatotoxic agents if possible <input type="checkbox"/> Rule out other causes of hepatitis <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Aggressive supportive care as indicated <p>Note: Hepatic injury may progress despite treatment discontinuation. Careful monitoring should continue until symptom resolution.</p> <p>Do not rechallenge patient with NVP</p>

<p>Lactic acidosis/ hepatic steatosis +/- pancreatitis (severe mitochondrial toxicities)</p>	<p>NTIs specialyl ZDV, d4t ,ddi</p>	<p>Onset: months after initiation of NRTIs Symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Initial onset may be insidious with nonspecific gastrointestinal prodrome (nausea, anorexia, abdominal pain, vomiting), weight loss, and fatigue; <input type="checkbox"/> Subsequent symptoms may be rapidly progressive with tachycardia, tachypnea, hyperventilation, jaundice, muscular weakness, mental status changes, or respiratory distress <input type="checkbox"/> Some may present with multi-organ failure, such as fulminant hepatic failure, acute pancreatitis, encephalopathy, and respiratory failure <p>Laboratory findings:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Increased lactate (often > 5 mmole) <input type="checkbox"/> Low arterial pH (some as low as < 7.0) <input type="checkbox"/> Low serum bicarbonate <input type="checkbox"/> Increased anion gap <input type="checkbox"/> Elevated serum transaminases, prothrombin time, bilirubin <input type="checkbox"/> Low serum albumin <input type="checkbox"/> Increase serum amylase & lipase in patients with pancreatitis 	<p>Rare</p> <p>One estimate 0.85 cases per 1000 patient-years</p> <p>Mortality up to 50% in some case series</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> d4T + ddI <input type="checkbox"/> d4T, ZDV, ddI use (d4T most frequently implicated) <input type="checkbox"/> Long duration of NRTI use <input type="checkbox"/> Female gender <input type="checkbox"/> Obesity <input type="checkbox"/> Pregnancy (esp. with d4T+ddI) <input type="checkbox"/> ddI + hydroxyurea or ribavirin <input type="checkbox"/> High baseline body mass index 	<p>Routine monitoring of lactic acid is generally not recommended;</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Consider obtaining lactate levels in patients with low serum bicarbonate or high anion gap and with complaints consistent with lactic acidosis; <input type="checkbox"/> Appropriate phlebotomy technique for obtaining lactate level should be employed 	<p>Discontinue all ARVs if this syndrome is highly suspected (diagnosis is established by clinical correlations, drug history, and lactate level)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Symptomatic support with fluid hydration <input type="checkbox"/> Some patients may require IV bicarbonate infusion, hemodialysis or hemofiltration, parenteral nutrition or mechanical ventilation <input type="checkbox"/> IV thiamine and/or riboflavin – resulted in rapid resolution of hyperlactatemia in some case reports <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Interpretation of high lactate level should be done in the context of clinical findings. <input type="checkbox"/> The implication of asymptomatic hyperlactatemia is unknown at this point <p>ARV treatment options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> May consider using NRTIs with less propensity of mitochondrial toxicities – (e.g., ABC, TDF, 3TC, FTC) – should not be introduced until lactate returns to normal. <input type="checkbox"/> Recommend close monitoring of serum lactate after restarting NRTIs
--	---	--	--	--	---	---

جدول ۹ - عوارض جانبی جدی و بالقوه تهدید کننده حیات (ادامه)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors		
Stevens-Johnson Syndrome (SJS)/ Toxic epidermal necrosis (TEN)	NVP > EFV, Also reported with: APV, f-APV, ABC, ZDV, ddI, IDV, LPV/r, ATV	Onset: first few days to <u>weeks</u> after initiation of therapy Symptoms: <i>Cutaneous involvement:</i> <input type="checkbox"/> Skin eruption with mucosal ulcerations (may involve orolingival mucosa, conjunctiva, anogenital area); <input type="checkbox"/> Can rapidly evolve with blister or bullae formation; <input type="checkbox"/> May eventually evolve to epidermal detachment and/or necrosis <i>Systemic Symptoms:</i> fever, tachycardia, malaise, myalgia, arthralgia <i>Complications:</i> ↓ oral intake → fluid depletion; bacterial or fungal superinfection; multiorgan failure	NVP: 0.3% to 1% & EFV: 0.1% 1-2 case reports for ABC, f-APV, ddI, ZDV, IDV, LPV/r, ATV	NVP – Female, Black, Asian, Hispanic	NVP: 2-week lead in period with 200mg once daily, then escalate to 200mg twice daily <input type="checkbox"/> Educate patients to report symptoms as soon as they appear <input type="checkbox"/> Avoid use of corticosteroid during NVP dose escalation – may increase incidence of rash	Discontinue all ARVs and any other possible agent(s) (e.g., cotrimoxazole) <u>Aggressive symptomatic support may include:</u> <input type="checkbox"/> Intensive care support <input type="checkbox"/> Aggressive local wound care (e.g., in a burn unit) <input type="checkbox"/> Intravenous hydration <input type="checkbox"/> Parenteral nutrition, if necessary <input type="checkbox"/> Pain management <input type="checkbox"/> Antipyretics <input type="checkbox"/> Empiric broad-spectrum antimicrobial therapy if superinfection is suspected <u>Controversial management strategies:</u> <input type="checkbox"/> Corticosteroid <input type="checkbox"/> Intravenous immunoglobulin <input type="checkbox"/> Do not rechallenge patient with offending agent <input type="checkbox"/> It is unknown whether patients who experienced SJS while NNRTI are more susceptible to SJS from another NNRTI – most experts would suggest avoiding use of this class unless no other option available

<p>Hypersensitivity reaction (HSR)</p>	<p>ABC</p>	<p><u>Onset of 1st reaction:</u> median onset – 9 days; approximately 90% within 1st 6 weeks</p> <p><u>Onset of rechallenge reactions:</u> within hours of rechallenge dose</p> <p><u>Symptoms:</u> acute onset of symptoms (in descending frequency): high fever, diffuse skin rash, malaise, nausea, headache, myalgia, chills, diarrhea, vomiting, abdominal pain, dyspnea, arthralgia, respiratory symptoms (pharyngitis, dyspnea/tachypnea)</p> <p><i>With continuation of ABC, symptoms may worsen to include:</i> hypotension, respiratory distress, vascular collapse</p> <p><i>Rechallenge reactions:</i> generally greater intensity than 1st reaction, can mimic anaphylaxis</p>	<p>Approximately 8% in clinical trial (2-9%); 5% in retrospective analysis</p>	<p><input type="checkbox"/> some HLA types</p> <p><input type="checkbox"/> ARV-naive patients</p> <p><input type="checkbox"/> Higher incidence of grade 3 or 4 HSR with 600mg once daily dose than 300mg twice daily dose in one study (5% vs. 2%)</p>	<p><input type="checkbox"/> Educate patients about potential signs and symptoms of HSR and need for reporting of symptoms promptly</p>	<p>Discontinue ABC and other ARVs</p> <p><input type="checkbox"/> Rule out other causes of symptoms (e.g., intercurrent illnesses such as viral syndromes, and other causes of skin rash, etc)</p> <p><input type="checkbox"/> Most signs and symptoms resolve 48 hours after discontinuation of ABC</p> <p><i>More severe cases:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Symptomatic support – antipyretic, fluid resuscitation, pressure support (if necessary)</p> <p><input type="checkbox"/> Do not rechallenge patients with ABC after suspected HSR</p>
---	------------	--	--	--	--	---

جدول ۹ - عوارض جانبی جدی و بالقوه تهدید کننده حیات (ادامه)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Bleeding episodes – increase in hemophiliac patients	PIs	Onset: few weeks Symptoms: ↑ spontaneous bleeding tendency – in joints, muscles, soft tissues, and hematuria	Frequency unknown	<input type="checkbox"/> PI use in hemophiliac patients	<input type="checkbox"/> Consider using NNRTI-based regimen <input type="checkbox"/> Monitor for spontaneous bleeding	May require increase use of Factor VIII products
Bone marrow suppression	ZDV	Onset: few weeks to months Laboratory abnormalities: <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Neutropenia Symptoms: fatigue because of anemia; potential for increase bacterial infections because of neutropenia	<input type="checkbox"/> Anemia -1.1 to 4% Neutropenia – 1.8-8%	<input type="checkbox"/> Advanced HIV <input type="checkbox"/> High dose <input type="checkbox"/> Pre-existing anemia or neutropenia; <input type="checkbox"/> Concomitant use of bone marrow suppressants (such as cotrimoxazole, ribavirin, ganciclovir, etc.)	<input type="checkbox"/> Avoid use in patients at risk <input type="checkbox"/> Avoid other bone marrow suppressants if possible <input type="checkbox"/> Monitor CBC with differential at least every three months (more frequently in patients at risk)	<input type="checkbox"/> Switch to another NRTI if there is alternative option; <input type="checkbox"/> Discontinue concomitant bone marrow suppressant if there is alternative option; otherwise: For neutropenia: <input type="checkbox"/> Identify and treat other causes <input type="checkbox"/> Consider treatment with filgrastim For anemia: <input type="checkbox"/> Identify and treat other causes of anemia (if present) <input type="checkbox"/> Blood transfusion if indicated <input type="checkbox"/> Consider erythropoietin therapy

<p>Hepatotoxicity (clinical hepatitis or asymptomatic serum transaminase elevation)</p>	<p>All NNRTIs; All PIs; All NRTIs</p>	<p>Onset: NNRTI – for NVP - 2/3 within 1st 12 weeks NRTI – over months to years PI – generally after weeks to months</p> <p>Symptoms/Findings: NNRTI – asymptomatic to non-specific symptoms such as anorexia, weight loss, or fatigue. Approximately ½ of patients with NVP-associated symptomatic hepatic events present with skin rash.</p> <p>NRTI – <input type="checkbox"/> ZDV, ddI, d4T - may cause hepatotoxicity associated with lactic acidosis with microvesicular or macrovesicular hepatic steatosis because of mitochondrial toxicity <input type="checkbox"/> 3TC, FTC, or tenofovir –</p> <p>HBV co-infected patients may develop severe hepatic flare when these drugs are withdrawn or when resistance develops.</p> <p>PI – <input type="checkbox"/> Clinical hepatitis & hepatic decompensation have been reported with TPV/RTV. Underlying liver disease increases risk. <input type="checkbox"/> Generally asymptomatic, some with anorexia, weight loss, jaundice, etc.</p>	<p>Varies with the different agents</p>	<p><input type="checkbox"/> Hepatitis B or C co-infection <input type="checkbox"/> Alcoholism <input type="checkbox"/> Concomitant hepatotoxic drugs <input type="checkbox"/> For NVP-associated hepatic events – female w/ pre-NVP CD4 >250cells/mm³ or male w/ pre-NVP CD4 >400cells/mm³</p>	<p>NVP – monitor liver associated enzymes at baseline, 2 & 4 weeks, then monthly for 1st 3 months; then every 3 months</p> <p>TPV/RTV – contraindicated in patients with moderate to severe hepatic insufficiency; for other patients follow “frequently” during treatment</p> <p>Other agents: monitor liver-associated enzymes at least every 3-4 months or more frequently in patients at risk</p>	<p>Rule out other causes of hepatotoxicity – alcoholism, viral hepatitis, chronic HBV w/ 3TC, FTC or TDF withdrawal, or HBV resistance, etc.</p> <p>For symptomatic patients: <input type="checkbox"/> Discontinue all ARV (with caution in patients with chronic HBV infection treated w/ 3TC, FTC and/or TDF) and other potential hepatotoxic agents <input type="checkbox"/> After symptoms subside & serum transaminases returned to normal, construct a new ARV regimen without the potential offending agent(s)</p> <p>For asymptomatic patients: <input type="checkbox"/> If ALT > 5-10x ULN, some may consider discontinuing ARVs, others may continue therapy with close monitoring <input type="checkbox"/> After serum transaminases returned to normal, construct a new ARV regimen without the potential offending agent(s)</p> <p>Note: Please refer to information regarding NVP-associated symptomatic hepatic events & NRTI-associated lactic acidosis with hepatic steatosis in this table</p>
---	---	--	---	--	---	--

<p>Nephrolithiasis/ urolithiasis/ crystalluria</p>	<p>IDV – most frequent</p>	<p><u>Onset:</u> any time after beginning of therapy – especially at times of reduced fluid intake</p> <p><u>Laboratory abnormalities:</u> pyuria, hematuria, crystalluria; rarely – rise in serum creatinine & acute renal failure</p> <p><u>Symptoms:</u> flank pain and/or abdominal pain (can be severe), dysuria, frequency</p>	<p>2.4% of nephrolithiasis reported in clinical trials (4.7% -34.4% in different trials)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> History of nephrolithiasis <input type="checkbox"/> Patients unable to maintain adequate fluid intake <input type="checkbox"/> High peak IDV concentration <input type="checkbox"/> duration of exposure 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Drink at least 1.5 to 2 liters of non-caffeinated fluid (preferably water) per day <input type="checkbox"/> Increase fluid intake at first sign of darkened urine <input type="checkbox"/> Monitor urinalysis and serum creatinine every 3-6 months 	<p>Increase hydration</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Pain control <input type="checkbox"/> May consider switching to alternative agent or therapeutic drug monitoring if treatment option is limited <input type="checkbox"/> Stent placement may be required
---	---	---	---	--	---	---

جدول ۹ - عوارض جانبی جدی و بالقوه تهدید کننده حیات (ادامه)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Nephrotoxicity	IDV Potentially TDF	<p>Onset: IDV – months after therapy TDF – weeks to months after therapy</p> <p>Laboratory and other findings: IDV: <input type="checkbox"/> serum creatinine, pyuria; hydronephrosis or renal atrophy TDF: <input type="checkbox"/> serum creatinine, proteinuria, hypophosphatemia, glycosuria, hypokalemia, non-anion gap metabolic acidosis</p> <p>Symptoms: IDV: asymptomatic; rarely develop to end stage renal disease TDF: asymptomatic to signs of nephrogenic diabetes insipidus, Fanconi Syndrome</p>	Not known	<p>History of renal</p> <p><input type="checkbox"/> Concomitant use of nephrotoxic drugs</p>	<p><input type="checkbox"/> Avoid use of other nephrotoxic drugs</p> <p><input type="checkbox"/> Adequate hydration if on IDV therapy</p> <p><input type="checkbox"/> Monitor serum creatinine, urinalysis, serum potassium and phosphorus in patients at risk</p>	<p><input type="checkbox"/> Stop offending agent, generally reversible</p> <p><input type="checkbox"/> Supportive care</p> <p><input type="checkbox"/> Electrolyte replacement as indicated</p>

جدول ۹ - عوارض جانبی جدی و بالقوه تهدید کننده حیات (ادامه)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Pancreatitis	ddI alone; ddI + d4T; ddI + hydroxyurea (HU) or ribavirin (RBV); 3TC in children	Onset: usually weeks to months Laboratory abnormalities: increased serum amylase and lipase Symptoms: post-prandial abdominal pain, nausea, vomiting	ddI alone – 1-7% ddI with HU - <input type="checkbox"/> by 4-5 fold ddI with RBV, d4T or TDF - <input type="checkbox"/> frequency 3TC in children – early trials: 14-18%; later trial - <1%	<input type="checkbox"/> High intracellular and/or serum ddI concentrations <input type="checkbox"/> History of pancreatitis <input type="checkbox"/> Alcoholism <input type="checkbox"/> Hypertriglyceridemia <input type="checkbox"/> Concomitant use of ddI with d4T, HU, or RBV <input type="checkbox"/> Use of ddI + TDF without ddI dose reduction	<input type="checkbox"/> ddI should not be used in patients with history of pancreatitis <input type="checkbox"/> Avoid concomitant use of ddI with d4T, HU or RBV <input type="checkbox"/> Reduce ddI dose when used with TDF <input type="checkbox"/> Monitoring of amylase/lipase in asymptomatic patients is generally not recommended	<input type="checkbox"/> Discontinue offending agent(s) <input type="checkbox"/> Symptomatic management of pancreatitis – bowel rest, IV hydration, pain control, then gradual resumption of oral intake <input type="checkbox"/> Parenteral nutrition may be necessary in patients with recurrent symptoms upon resumption of oral intake

جدول ۹ - عوارض جانبی جدی و بالقوه تهدید کننده حیات (ادامه)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Skin rash	NVP > EFV, DLV; ABC, APV, f-APV, ATV, TPV/RTV	<p>Onset: within first few days to weeks after initiation of therapy</p> <p>Symptoms: most rashes are mild to moderate in nature; diffuse maculopapular rash with or without pruritus; severe rash, rash with fever or with mucus membrane involvement warrants immediate discontinuation of ARV</p> <p>TPV-RTV - Rash accompanied by joint pain/ stiffness, throat tightness, or generalized pruritus have been reported.</p> <p>Note: Please also see sections on Stevens-Johnson Syndrome & Systemic Hypersensitivity Reaction</p>	<p>All Grades (severe)</p> <p>NVP: 14.8% (1.5% severe)</p> <p>EFV: 26% (1% grades 3- 4)</p> <p>DLV: 35.4% (4.4% grades 3-4)</p> <p>ABC: <5% in pts w/o HSR</p> <p>APV: 20-27% (1.0% grades 3-4)</p> <p>f-APV: 19% (< 1% grades 3-4)</p> <p>ATV: 21% (<1% severe)</p> <p>TPV/RTV 14% female & 8-10% male in Phase 2/3 trials; 33% in female HIV- subjects in Phase 1 study with ethinyl estradiol</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> NVP – female, Black, Asian, Hispanic <input type="checkbox"/> f-APV, APV, TPV – sulfonamide derivative – potential for cross hypersensitivity with other sulfa drugs <input type="checkbox"/> TPV – female gender associated with an increased frequency of skin rash associated with TPV <input type="checkbox"/> EFV – higher incidence in children 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> NVP – always use a 2-week low dose lead-in period <input type="checkbox"/> Avoid use of corticosteroid during NVP dose escalation – may increase incidence of rash <input type="checkbox"/> Patient education – advise to report first sign of rash <input type="checkbox"/> Most experts suggest avoidance of EFV or DLV in patients with history of severe rash from NVP, and vice versa 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mild to moderate rash may be managed by symptomatic treatment with antihistamine and continuation of offending agent <input type="checkbox"/> Discontinue therapy if skin rash progresses to severe in nature (accompanied by blisters, fever, mucous membrane involvement, conjunctivitis, edema, or arthralgias) or in presence of systemic symptoms (including fever) <p>Do not restart offending medication in case of severe rash</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> If rash develops during first 18 weeks of NVP treatment – obtain serum transaminases to rule out symptomatic hepatic event

جدول ١٠- اثرات جانبی با عوارض بلند مدت بالقوه (به ترتیب الفبایی)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Cardiovascular effects	Possibly all PIs; maybe except for ATV	Onset: months to years after beginning of therapy Presentation: premature coronary artery disease	3-6 per 1000/pt years	Other risk factors for cardiovascular disease such as smoking, age, hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, family history of premature coronary artery disease and personal history of coronary artery disease	<input type="checkbox"/> Assess each patient's cardiac risk factors <input type="checkbox"/> Consider non-PI based regimen <input type="checkbox"/> Monitor & identify pts w/ hyperlipidemia or hyperglycemia <input type="checkbox"/> Counseling for life style modification - smoking cessation, diet, and exercise	<input type="checkbox"/> Early diagnosis, prevention, and pharmacologic management of other cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia, hypertension, and insulin-resistance/diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Assess cardiac risk factors <input type="checkbox"/> Lifestyle modifications: diet, exercise, and/or smoking cessation <input type="checkbox"/> Switch to agents with less propensity for increasing cardiovascular risk factors, ie NNRTI- or ATV-based regimen & avoid d4T use
Hyperlipidemia	All PIs(except ATV); d4T; EFV (to a lesser extent)	Onset: weeks to months after beginning of therapy Presentation: <u>All PIs except ATV</u> – ↑ in LDL & total cholesterol (TC) & triglyceride (TG), ↓ in HDL <u>LPV/r & RTV</u> – disproportionate □ in TG <u>d4T</u> – mostly □ in TG; may also have □ in LDL & total cholesterol (TC) <u>EFV or NVP:</u> □ in HDL, slight □ TG	Varies with different agents; 47% -75% of pts receiving PI in some clinics; <u>Swiss Cohort:</u> □ TC & TG – 1.7-2.3x higher in pts receiving (non-ATV) PI	<input type="checkbox"/> Underlying hyperlipidemia <input type="checkbox"/> Risk based on ARV therapy <u>PI:</u> LPV/r & RTV > NFV & APV > IDV & SQV > ATV; <u>NNRTI:</u> less than PIs; <u>NRTI:</u> d4T > ZDV & TDF	<input type="checkbox"/> Use non-PI, non-d4T based regimen <input type="checkbox"/> Use ATV-based regimen <input type="checkbox"/> Fasting lipid profile at baseline, 3-6 months after starting new regimen, then annually or more frequently if indicated (in high risk patients, or patients with abnormal baseline levels)	<input type="checkbox"/> Follow ACTG guidelines's recommendations for management <input type="checkbox"/> Assess cardiac risk factor <input type="checkbox"/> Lifestyle modification: diet, exercise, and/or smoking cessation <input type="checkbox"/> Switching to agents with less propensity for causing hyperlipidemia <u>Pharmacologic Management:</u> <input type="checkbox"/> □ total cholesterol, LDL, TG 200-500 mg/dL: “statins” – pravastatin or atorvastatin <input type="checkbox"/> □ TG > 500 mg/dL – gemfibrozil or micronized fenofibrate

جدول ١٠- اثرات جانبی با عوارض بلند مدت بالقوه (به ترتیب الفبایی) (ادامه)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Insulin resistance/ Diabetes mellitus	All PIs	Onset: weeks to months after beginning of therapy Presentation: Polyuria, polydipsia, polyphagia, fatigue, weakness; exacerbation of hyperglycemia in patients with underlying diabetes	Up to 3-5% of patients developed diabetes in some series	Underlying hyperglycemia, family history of diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Use PI-sparing regimens <input type="checkbox"/> Fasting blood glucose 1-3 months after starting new regimen, then at least every 3-6 months	<input type="checkbox"/> Diet and exercise <input type="checkbox"/> Consider switching to an NNRTI-based regimen <input type="checkbox"/> Metformin <input type="checkbox"/> "glitazones" <input type="checkbox"/> Sulfonylurea <input type="checkbox"/> Insulin
Insulin resistance/ Diabetes mellitus	All PIs	Onset: weeks to months after beginning of therapy Presentation: Polyuria, polydipsia, polyphagia, fatigue, weakness; exacerbation of hyperglycemia in patients with underlying diabetes	Up to 3-5% of patients developed diabetes in some series	Underlying hyperglycemia, family history of diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Use PI-sparing regimens <input type="checkbox"/> Fasting blood glucose 1-3 months after starting new regimen, then at least every 3-6 months	<input type="checkbox"/> Diet and exercise <input type="checkbox"/> Consider switching to an NNRTI-based regimen <input type="checkbox"/> Metformin <input type="checkbox"/> "glitazones" <input type="checkbox"/> Sulfonylurea <input type="checkbox"/> Insulin
Osteonecrosis	All PIs ¹⁶	Clinical Presentation (generally similar to non-HIV population): <input type="checkbox"/> Insidious in onset, with subtle symptoms of mild to moderate periarticular pain <input type="checkbox"/> 85% of the cases involving one or both femoral heads, but other bones may also be affected <input type="checkbox"/> Pain may be triggered by weight bearing or movement	Reported incidence on the rise. Symptomatic osteonecrosis: 0.08% to 1.33%; Asymptomatic osteonecrosis: 4% from MRI reports	<input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Prior steroid use <input type="checkbox"/> Old age <input type="checkbox"/> Alcohol use <input type="checkbox"/> Hyperlipidemia <input type="checkbox"/> Role of ARVs and osteonecrosis – still controversial	<input type="checkbox"/> Risk reduction (e.g., limit steroid and alcohol use) <input type="checkbox"/> Asymptomatic cases w/ < 15% bony head involvement – follow with MRI every 3-6 months x 1 yr, then every 6 mon x 1 yr, then annually – to assess for disease progression	Conservative management: <input type="checkbox"/> weight bearing on affected joint; <input type="checkbox"/> Remove or reduce risk factors <input type="checkbox"/> Analgesics as needed Surgical Intervention: <input type="checkbox"/> Core decompression +/- bone grafting – for early stages of disease <input type="checkbox"/> For more severe and debilitating disease – total joint arthroplasty

جدول ۱۱- اثرات جانبی زیانبار برای کیفیت زندگی و یا اثر بالقوه بر پایداری به دارو (به ترتیب حروف الفبایی)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Central nervous system effects	EFV	Onset: begin with first few doses Symptoms: may include one or more of the following: drowsiness, somnolence, insomnia, abnormal dreams, dizziness, impaired concentration & attention span, depression, hallucination; exacerbation of psychiatric disorders; psychosis; suicidal ideation Most symptoms subside or diminish after 2-4 weeks	> 50% of patients may have some symptoms	<input type="checkbox"/> Pre-existing or unstable psychiatric illnesses; <input type="checkbox"/> Use of concomitant drugs with CNS effects	<input type="checkbox"/> Take at bedtime or 2-3 hours before bedtime; <input type="checkbox"/> Take on an empty stomach to reduce drug concentration & CNS effects <input type="checkbox"/> Warn patients regarding restriction of risky activities – such as operating heavy machinery during the 1 st 2-4 weeks of therapy	<input type="checkbox"/> Symptoms usually diminish or disappear after 2-4 weeks <input type="checkbox"/> May consider discontinuing therapy if symptoms persist and cause significant impairment in daily function or exacerbation of psychiatric illness
Fat maldistribution	PIs, d4T	Onset: gradual - months after initiation of therapy Symptoms: <input type="checkbox"/> Lipoatrophy – peripheral fat loss manifested as facial thinning, thinning of extremities and buttocks (d4T) <input type="checkbox"/> Increase in abdominal girth, breast size, and dorsocervical fat pad (buffalo hump)	High – exact frequency uncertain; increases with duration on offending agents	Lipoatrophy – low baseline body mass index	None to date	<input type="checkbox"/> Switching to other agents – may slow or halt progression, however, may not reverse effects <input type="checkbox"/> Injectable poly-L-lactic acid for treatment of facial lipoatrophy

جدول ۱۱- اثرات جانبی زیانبار برای کیفیت زندگی و یا اثر بالقوه بر پایداری به دارو (به ترتیب حروف الفبایی) (ادامه)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Gastrointestinal (GI) intolerance	All PIs, ZDV, ddI	Onset: Begin within first doses Symptoms: <input type="checkbox"/> Nausea, vomiting, abdominal pain – all listed agents <input type="checkbox"/> Diarrhea – commonly seen with NFV, LPV/r, & ddI buffered formulations	Varies with different agents	All patients	<input type="checkbox"/> Taking with food may reduce symptoms (not recommended for ddI or unboosted IDV) <input type="checkbox"/> Some patients may require antiemetics or antidiarrheals pre-emptively to reduce symptoms	May spontaneously resolve or become tolerable with time; if not: For nausea & vomiting, consider: <input type="checkbox"/> Antiemetic prior to dosing <input type="checkbox"/> Switch to less emetogenic ARV For diarrhea, consider: <input type="checkbox"/> Antimotility agents – such as loperamide, diphenoxylate/atropine <input type="checkbox"/> Calcium tablets <input type="checkbox"/> Bulk-forming agents, such as psyllium products <input type="checkbox"/> Pancreatic enzymes In case of severe GI loss: <input type="checkbox"/> Rehydration & electrolyte replacement as indicated
Peripheral neuropathy	ddI, d4T, ddC	Onset: weeks to months after initiation of therapy (may be sooner in patients with pre-existing neuropathy) Symptoms: <input type="checkbox"/> Begins with numbness & paresthesia of toes and feet; <input type="checkbox"/> May progress to painful neuropathy of feet and calf; <input type="checkbox"/> Upper extremities less frequently involved <input type="checkbox"/> Can be debilitating for some patients. <input type="checkbox"/> May be irreversible despite discontinuation of offending agent(s)	ddI: 12-34% in clinical trials d4T: 52% in monotherapy trial ddC: 22-35% in clinical trials Incidence increases with prolonged exposure	<input type="checkbox"/> Pre-existing peripheral neuropathy; <input type="checkbox"/> Combined use of these NRTIs or concomitant use of other drugs which may cause neuropathy <input type="checkbox"/> Advanced HIV disease <input type="checkbox"/> High dose or concomitant use of drugs which may increase ddI intracellular activities (e.g., HU or RBV)	<input type="checkbox"/> Avoid using these agents in patients at risk – if possible <input type="checkbox"/> Avoid combined use of these agents <input type="checkbox"/> Patient query at each encounter	<input type="checkbox"/> May consider discontinuing offending agent before pain becomes disabling – may halt further progression, but symptoms maybe irreversible Pharmacological management (with variable successes): <input type="checkbox"/> Gabapentin (most experience), tricyclic antidepressants, lamotrigine, oxycarbamazepine (potential for CYP interactions), topiramate, tramadol <input type="checkbox"/> Narcotic analgesics <input type="checkbox"/> Capsaicin cream <input type="checkbox"/> Topical lidocaine

جدول ۱۲- داورهای مربوط به HIV با اثرات سمی مشابه

Bone Marrow Suppression	Peripheral Neuropathy	Pancreatitis	Nephrotoxicity	Hepato toxicity	Rash	Diarrhea	Ocular Effects
AmphotericinB	Didanosine	Cotrimoxazole	Acyclovir (IV, high dose)	Azithromycin	Abacavir	Atovaquone	Cidofovir
Cidofovir	Isoniazid	Didanosine	Adefovir	Clarithromycin	Amprenavir	Clindamycin	Didanosine
Cotrimoxazole	Linezolid	Lamivudine (children)	Aminoglycosides	Delavirdine Efavirenz	Atazanavir	Didanosine (buffered formulations)	Ethambutol
Cytotoxic Chemotherapy	Stavudine	Pentamidine	Amphotericin B	Fluconazole Isoniazid	Atovaquone	Fos- amprenavir	Linezolid
Dapsone Flucytosine	Zalcitabine	Ritonavir	Cidofovir	Itraconazole	Cotrimoxazole	Lopinavir/ ritonavir Nelfinavir	Rifabutin
Ganciclovir Hydroxyurea		Stavudine	Foscarnet	Ketoconazole	Dapsone Delavirdine	Ritonavir	Voriconazole
Interferon- α Linezolid		Zalcitabine	Indinavir	Nevirapine	Efavirenz	Tipranavir	
Peginterferon- α			Pentamidine	NRTIs	Fosamprenavir		
Primaquine			Tenofovir	PI (esp. Tipranavir)	Nevirapine		
Pyrimethamine				Rifabutin	Sulfadiazine		
Ribavirin				Rifampin	Tipranavir		
Rifabutin				Voriconazole	Voriconazole		
Sulfadiazine							
Trimetrexat							
Valganciclovir							
Zidovudin							

۱۳- سندرم تجدید ساختار ایمنی

۱۳-۱- زمینه

برای بیشتر بیماران شروع ART، پاسخ ایمنی به مجموعه گسترده ای از پاتوژنهای فرصت طلب را بهبود می بخشد. فرآیند تجدید ساختار ایمنی ناشی از ART معمولاً یکنواخت و بدون رخداد خاص است. اما درصد اندکی از بیماران طی چند هفته یا چند ماه بعد از شروع درمان در پاسخ به عوامل پاتوژن فرصت طلب بیماری التهابی پیدا می کنند. این پاسخ التهابی اضافی سندرم تجدید ساختار ایمنی (Immune Reconstitution Syndrome "IRS") نامیده می شود و همچنین به سندرم التهاب تجدید ساختار ایمنی یا بیماری تجدید ساختار ایمنی معروف است. در دو مطالعه بزرگ تا ۳۰٪ از افراد پاسخ دهنده به ART به یک یا چند سندرم التهابی مطابق IRS دچار شدند. IRS ممکن است به صورتهای زیر تظاهر کند: وخامت یک عفونت فرصت طلب (OI) که قبلاً با موفقیت درمان شده یا تشدید علائم عفونت فرصت طلب (تحت بالینی) که قبلاً تشخیص داده نشده است. IRS ممکن است در پاسخ به بعضی عوامل پاتوژن مانند مایکوباکتریوم توبرکلوز (TB)، مایکوباکتریوم آویوم کمپکس (MAC)، سیتومگالوویروس (CMV)، کریپتوکوک، پنوموسیستیس کارینی، توکسو پلاسما، هپاتیت B و ویروس وارسلا زوستر رخ دهد. بسیاری از موارد IRS، طی چند ماه از شروع ART و در شرایط افزایش سریع و بارز تعداد CD4 از سطح بسیار پایین قبل از درمان (اغلب $50-100 \text{copies/ml}$) رخ می دهند. یک استثنای مهم این اصل عمومی سل است. IRS ثانویه به عفونت قبلی مایکوباکتریوم توبرکلوز ممکن است در افرادی با $CD4 > 200$ رخ دهد. مکانیسم های خاص در پاتوژن IRS به خوبی شناخته نشده اند و ممکن است در عفونتهای مختلف متفاوت باشد. با این حال متخصصان عقیده دارند که IRS ناشی از پاسخ ایمنی تقویت شده به آنتی ژنهای خاص پاتوژن است که منجر به تولید بیش از حد مدیاتورهای التهابی می شود. ممکن است تشخیص IRS در کلینیک به دلیل تظاهرات بالینی غیر اختصاصی، دشوار باشد. IRS باید از سایر علل بیماری نظیر تظاهر یک OI جدید یا سایر بیماریها، شکست درمان یک OI که از قبل درمان می شده و یا سمیت دارویی، افتراق داده شود. شدت IRS از خفیف تا تهدیدکننده حیات کاملاً متفاوت است. درمان براساس

پاتوزن اختصاصی و وضعیت بالینی متفاوت است اما معمولاً عبارتست از ادامه ART در صورت امکان، درمان OI در هنگام ضرورت و افزودن درمان ضد التهابی بر حسب لزوم.

۱۳-۲- نحوه بروز بالینی

IRS عمدتاً یک تشخیص بالینی است. برای در نظر گرفتن IRS در تشخیص افتراقی پزشک باید یافته های بالینی (معمول و غیر معمول) یک OI خاص و نیز ارتباط زمانی با شروع ART و افزایش تعداد سلولهای CD4 را بشناسد.

۱۳-۲-۱- **IRS ناشی از توبرکلوز: علائم و نشانه های IRS و TB ممکن است شامل موارد زیر باشد:** تب بالا، لنفادنوپاتی جدید و یا بدتر شدن لنفادنوپاتی (مدیاستینال یا محیطی)، وخامت علائم ریوی و انفیلتراسیون آن، افزایش یا ایجاد پلورال ایفیوژن جدید. تظاهرات غیر ریوی عبارتند از: ضایعات در حال گسترش سیستم عصبی مرکزی، آبسه های پوستی یا احشایی، ضایعات استخوانی، هیپرکلسمی. در بیمار تحت درمان برای TB فعال، شروع IRS ناشی از TB معمولاً ۶-۱ هفته بعد از شروع ART رخ می دهد.

۱۳-۲-۲- **IRS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس:** لنفادنیت و تب علائم شایع IRS ناشی از MAC هستند اما علائم ریوی و یا سایر علائم هم ممکن است ایجاد شوند. این علائم و نشانه های IRS MAC ممکن است از نظر بالینی از MAC فعال غیر قابل افتراق باشد. برخلاف MAC منتشر، IRS MAC با افزایش سریع و چشمگیر تعداد CD4 (معمولاً کمتر ۵۰ cell/ml تا بیش از ۱۰۰ cell/ml) همراه است و معمولاً باکتری می وجود ندارد. IRS MAC ممکن است خفیف و لوکالیزه و یا شدید و نیازمند درمان ضدالتهابی به علاوه درمان ضد MAC باشد.

۱۳-۲-۳- IRS ناشی از سیتومگالوویروس: رتینیت CMV

رتینیت CMV ممکن است در بیمارانی با سابقه رتینیت CMV یا بیمارانی بدون شواهد قبلی رتینیت رخ دهد. در بیمارانی با سابقه قبلی رتینیت CMV یک ضایعه شبکیه ای جدید کدر اغلب در محل ضایعه قبلی، ایجاد

میشود. رتینیت CMV IRS 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 IRS، علائم از نظر زمانی با شروع ART و افزایش اخیر در تعداد CD4 ارتباط خواهند داشت. در بیمارانی که به اندازه کافی برای CMV درمان شده‌اند و دچار IRS می‌شوند، معاینات پیاپی افتالمولوژیک نشان خواهد داد که ضایعات، بدون درمان جدید بهبود می‌یابد یا خیر. اما در عفونت‌های کنترل نشده در صورت عدم شروع درمان CMV، اندازه ضایعات بزرگتر می‌شوند و یا ضایعات جدید ظاهر می‌گردد.

ویتریت CMV: منحصرراً در افرادی با عفونت رتینیت قبلی CMV مشاهده می‌شود که به ART پاسخ داده‌اند. یک سندرم هشداردهنده ولی خوش‌خیم است و بیماران تحت درمان ضد CMV معمولاً با شروع ناگهانی تاری دید و مگس پران (Floater) ناشی از التهاب مراجعه می‌نمایند. معاینه افتالمولوژیک نشان‌دهنده سلولهای التهابی متعدد در زجاجیه است. علائم معمولاً طی یکماه بدون درمان اختصاصی و بدون اثرات طولانی مدت بر بینایی بهبود می‌یابند.

یووئیت CMV: منحصرراً در افرادی با عفونت رتینیت قبلی CMV مشاهده می‌شود که به ART پاسخ داده‌اند. در بیماران با سابقه رتینیت CMV، یووئیت CMV IRS ممکن است طی چند ماه از شروع ART رخ دهد اما معمولاً یک عارضه دیررس است و حدود ۳ سال بعد از شروع ART ایجاد می‌شود. اوئیت بدون درد و عمدتاً شامل درگیری عنبیه، اجسام مژگانی و لایه‌های کورئوئید 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.

۱۳-۲-۴- IRS ناشی از مننژیت کریپتوکوکی: در بیمارانی با تشخیص قبلی مننژیت کریپتوکوکی و یا بدون آن، تظاهر IRS کریپتوکوکی عبارتست: از تب، سردرد و علائم نشانه‌های مننژیتال. شروع بین یک هفته تا ۱۱ ماه بعد از شروع ART گزارش شده است. لنفادیت نیز گزارش شده است.

۱۳-۲-۵-IRS ناشی از پنومونی پنوموسیستیس کارینی:PCP IRS ممکن است در بیمارانی با PCP فعلی و یا اخیر، با شروع ART در چند هفته اول بعد از شروع درمان PCP رخ دهد. PCP IRS ممکن است با وخامت علائم ریوی و تب بالا در بیمارانی که در حال درمان PCP رو به بهبود بوده اند و یا در بیمارانی با درمان اخیر موفق برای PCP تظاهر کند. گرافی ریه ممکن است نشان دهنده بدتر شدن درگیری ریه باشد و اشباع اکسیژن یا سنجه های گاز خون شریانی ممکن است نمایانگر بدتر شدن هیپوکسی و یا گرادیان اکسیژن آلوئولی-شریانی باشد. PCP IRS ممکن است گاهی اوقات موجب نارسایی شدید حاد تنفسی شود.

۱۳-۲-۶-IRS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC:بیماران آلوده 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 آلوده به HIV با PML سه تا شش ماه بعد از HAART مستمر بهبود می یابند، ولی حدود ۱۰ تا ۲۰ 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 ایدز مبتلا به PML وجود ندارد). در بعضی موارد IRS همراه با ویروس JC ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم به رغم پاسخ ویرولوژیک عالی به HAART، حتی در صورت کاربرد درمان کمکی کورتیکواستروئید منجر به پیامدی مهلک شود. بیشتر موارد IRS همراه با عفونت ویروس JC سه تا شش هفته بعد از شروع HAART رخ می دهند. بیوپسی در چنین مواردی نشان دهنده دمیالینزاسیون گسترده و التهاب اطراف آن است.

۱۳-۲-۷-IRS همراه با هپاتیت B و C:علائم و اختلالات آزمایشگاهی حاکی از وخامت هپاتیت ممکن است در بیماران آلوده به عفونت همزمان HCV یا HBV به دنبال HAART رخ دهند. 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 آرتريت قرنيه التهابی، گاهی همراه با کرایوگلوبولینی مختلط و یا پورفیری کوتانه آتاردا پیدا می کنند. IRS همراه با ویروسهای هپاتیت B و C معمولاً طی دو تا هشت هفته از شروع HAART 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 HAART ممکن است ناشی از علل مختلف از جمله اثرات

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

۱۳-۳- ارزیابی تشخیصی IRS: در شرایط بالینی مناسب در بیمارانی که به تازگی ART را شروع کرده اند (به ویژه در بیماران مبتلا به ایدز پیشرفته) IRS باید در تشخیص افتراقی بیمارانی که با علائم جدید یا تشدید علائم مراجعه می کنند مد نظر باشد. کنار گذاشتن عفونتهای جدید، درمان نشده یا ناقص درمان شده، بد خیمی، سمیت دارویی، واکنش افزایش حساسیت، شکست ART، پیشروی ایدز و سایر بیماریها قبل از نتیجه گیری IRS در بیمار باید مورد توجه باشد. بررسی بیماری که احتمال ابتلا به IRS دارد، به نحوه خاص بروز بالینی بستگی خواهد داشت. انجام مطالعات آزمایشگاهی، کشت خون، سایر آزمایشات تشخیص متناسب در هر بیمار باید انجام شود. این بررسی ها عبارتند از: CBC-diff، الکترولیت ها، کراتی نین، آزمایشات عملکرد کبدی، تعداد سلول CD4، کشت خون برای باکتریهای معمولی و باکتری های اسیدفست 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.

۱۳-۴- درمان

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

- ادامه رژیم ART فعلی (مگر اینکه تظاهر بالینی تهدیدکننده حیات باشد).
- درمان OI همانطور که لازم است.
- در صورت لزوم تجویز داروهای ضد التهابی (غیر استروئیدی یا کورتیکو استروئید سیستمیک) برای سرکوب فرآیند التهابی. برای بیماران مبتلا به OI، که با یک دوره کامل درمان مناسب بهبود یافته اند، معمولاً شروع دوباره درمان ضد میکروبی یا تغییر درمان نگهدارنده لازم نیست. برای مثال در صورتی که یک بیمار مبتلا

به TB IRS یک دوره کامل درمان TB را به اتمام رسانده ، تکرار درمان لازم نیست. یا در صورتی که بیماری سابقه مننژیت کریپتوکوکی درمان شده داشته و تحت درمان نگهدارنده باشد و IRS ایجاد شود، درمان نیاز به تغییر ندارد. با این حال اگر IRS نشان دهنده یک OI جدید درمان نشده باشد عفونت باید به نحو مناسب درمان شود.

۱۴- تداخلات دارویی با ARVs

تداخل دارویی یک مشکل جدی ART است. افراد مبتلا به HIV و ایدز به دلیل بیماری های همزمان یا تظاهر HIV و ایدز 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 می توان به صورت ترکیبی تجویز کرد. البته احتمال عوارض جانبی بیشتر خواهد شد و باید به دقت کنترل شوند. جداول ۱۳ تا ۱۵ تداخلهای دارویی با NNRI و PIS را نشان می دهند.

جدول ۱۳- تداخلهای دارویی بین داروهای ضد رترو ویروسی و سایر داروها: PIs

Drugs Affected	Indinavir (IDV)	lopinavir + Ritonavir (LPV/r)
ANTIFUNGALS		
Itraconazole	Level: When IDV 600 mg Q8H given with itraconazole 200 mg bid, IDV AUC similar to IDV 800 mg Q8H. Dose: IDV 600 mg Q8H; Itraconazole: Do not exceed 200 mg BID.	Levels: Itraconazole ↑ when administered with LPV/r. Dose: Itraconazole – consider not exceeding 200 mg/day, or monitor level and toxicity.
Ketoconazole	Levels: IDV ↑ 68%. Dose: IDV 600 mg Q8H.	Levels: LPV AUC ↓13%. Azole↑3-fold. Dose: Use with caution; do not exceed 200 mg ketoconazole daily.
Voriconazole	Levels: No significant changes in AUC of azole or IDV (healthy subjects). See RTV recommendations if boosted with RTV. Dose: Standard	Voriconazole AUC ↓ 39% with RTV 100 mg BID; Co-administration is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
ANTI-MYCOBACTERIALS		
Clarithromycin	Levels: Clarithromycin ↑ 53%. No dose adjustment.	Levels: ↑ Clarithromycin AUC 77%. Dose: Adjust clarithromycin dose for moderate and severe renal impairment.
Rifabutin	Levels: IDV ↓ 32%. Rifabutin ↑ 2X. Dose: ↓ rifabutin to 150 mg per day or 300 mg 3x/week. IDV 1,000 mg Q8H. If RTV boosted, rifabutin 150mg QOD or 3x/week continue	Levels: Rifabutin AUC ↑ 3-fold. 25-O-desacetyl metabolite ↑ 47.5-fold. Dose: Decrease rifabutin dose to 150 mg QOD or 3x/week; LPV/r: Standard.

	current dose of boosted IDV.	
Rifampin	Levels: IDV (unboosted) ↓ 89%; IDV (boosted) ↓ 87%; Should not be coadministered.	Levels: LPV AUC ↓ 75%.* Should not be coadministered.
HORMONAL CONTRACEPTIVES		
	Levels: Norethindrone ↑ 26%. Ethinylestradiol ↑ 24%. No dose adjustment.	Levels: ethinyl estradiol ↓ 42%. Use alternative or additional method.
LIPID-LOWERING AGENTS		
Atorvastatin	Levels: Potential for increase in atorvastatin levels. Use lowest possible starting dose of atorvastatin with careful monitoring.	Atorvastatin AUC ↑ 5.88-fold. Use lowest possible starting dose of atorvastatin with careful monitoring.
Simvastatin Lovastatin	Levels: Potential for large increase in statin levels. Avoid concomitant use.	Levels: Potential for large increase in statin levels. Avoid concomitant use.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Carbamazepine markedly ↓ IDV AUC. Consider alternative anticonvulsant, ritonavir-boosting, and/or monitoring IDV level.	Many possible interactions: carbamazepine: ↑ levels when co-administered with RTV. Use with caution. Monitor ↓ anticonvulsant levels. Phenytoin: levels of LPV, RTV, and ↓ levels of phenytoin when administered together. Avoid concomitant use or monitor LPV level.
METHADONE	No change in methadone levels.	Methadone AUC ↓ 53%. Opiate withdrawal may occur. Monitor and titrate dose if needed. May require ↑ methadone dose.
ERECTILE DYSFUNCTION AGENTS		
Sildenafil	Sildenafil AUC ↑ 3-fold. Use cautiously. Start with reduced dose of 25 mg every 48 hours and monitor for adverse effects.	Sildenafil AUC ↑ 11-fold in combination with RTV. Do not exceed 25 mg every 48 hours.
MISCELLANEOUS	Grapefruit juice ↓ IDV levels by ↓26%. Vitamin C >1 gram/day IDV AUC by 14% and Cmin by 32%. Amlodipine: Amlodipine AUC ↑ 90% when co-administered with IDV/RTV. No change in IDV/RTV levels. Monitor closely.	LPV/r levels unchanged when tablets are given with omeprazole or ranitidine.

جدول ۱۳- تداخلهای دارویی بین داروهای ضد رترو ویروسی و سایر داروها: PIs

Drugs Affected	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir* (RTV)
ANTIFUNGALS		
Itraconazole	No data, but potential for bi-directional inhibition between itraconazole and PIs; monitor for toxicities.	No data, but potential for bi-directional inhibition between itraconazole and RTV; monitor for toxicities. Dose: Dose adjustment for patients receiving > 400 mg itraconazole may be needed, or consider monitoring itraconazole level.
Ketoconazole	No dose adjustment necessary.	Levels: ketoconazole ↑ 3X. Dose: Use with caution; do not exceed 200 mg ketoconazole daily.
Voriconazole	No data, but potential for bi-directional inhibition between voriconazole and PIs exists; monitor for toxicities.	Levels: voriconazole AUC ↓ 82% when co-administered with 400 mg BID of RTV, and concomitant therapy of voriconazole with RTV 400 mg BID or higher is contraindicated. Voriconazole AUC ↓ 39% with RTV 100 mg BID; administration of voriconazole and RTV 100 mg is not recommended unless benefit outweighs risk.
ANTI-MYCOBACTERIALS		
Clarithromycin	No data.	Levels: Clarithromycin ↑ 77%. Dose: Adjust clarithromycin dose for moderate and severe renal impairment.
Rifabutin	Levels: NFV ↓ 32% if 750 mg Q8H dose given; no change if 1,250 mg Q12H dose used. Rifabutin ↑ 2X. Dose: ↓ rifabutin to 150 mg QD or 300 mg 3x/wk. NFV 1,250 mg BID.	Levels: Rifabutin ↑ 4X. Dose: ↓ rifabutin to 150 mg QOD or dose 3x/week. RTV: Maintain current dose.
Rifampin	Levels: NFV ↓ 82%. Should not be coadministered.	Levels: RTV ↓ 35%. Increased liver toxicity possible. Co-administration may lead to loss of virologic response if RTV sole PI. Alternative antimycobacterial agents, such as rifabutin, should be considered. Should not be coadministered.
HORMONAL CONTRACEPTIVES		
	Levels: Norethindrone ↓ 18%. Ethinyl estradiol ↓ 47%. Use alternative or additional method.	Levels: Ethinyl estradiol ↓ 40%. Use alternative or additional method.
LIPID-LOWERING AGENTS		
Atorvastatin	Atorvastatin AUC ↑ 74%. Use lowest possible starting dose of atorvastatin with careful monitoring.	Levels: 450% ↑ when administered with SQV/RTV combination. Use lowest possible starting dose of atorvastatin with careful monitoring.

Simvastatin Lovastatin	Simvastatin AUC ↑ 505%. Potential for large increase in lovastatin AUC. Avoid concomitant use.	Levels: Potential for large increase in statin levels. Avoid concomitant use.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Unknown, but may decrease NFV levels substantially. Monitor anticonvulsant levels and virologic response. Consider alternative anticonvulsant or NFV levels.	Carbamazepine: ↑ serum levels when co-administered with RTV. Use with caution. Monitor anticonvulsant levels.
METHADONE	NFV may decrease methadone levels, but opiate withdrawal rarely occurs. Monitor and titrate dose if needed. May require ↑ methadone dose.	Methadone ↓ 37%. Monitor and titrate dose if needed. May require ↑ methadone dose.
ERECTILE DYSFUNCTION AGENTS		
Sildenafil	Sildenafil AUC ↑ 2- to 11-fold. Use cautiously. Start with reduced dose of 25 mg every 48 hours; monitor for adverse effects.	Sildenafil AUC ↑ 11-fold. Use cautiously. Start with reduced dose of 25 mg every 48 hours and monitor for adverse effects
MISCELLANEOUS		Many possible interactions. Desipramine ↑ 145%; reduce dose. Trazodone AUC ↑ 2.4-fold when given with RTV 200 mg BID. Use lowest dose of trazodone and monitor for CNS and CV adverse effects. Theophylline ↓ 47%; monitor theophylline levels. RTV 100 mg BID significantly increases systemic exposure of inhaled (oral or nasal) fluticasone and may predispose patients to systemic corticosteroid effects. Coadministration not recommended unless benefit of fluticasone outweighs the risk.

جدول ۱۴- تداخلهای دارویی بین داروهای ضد رترو ویروسی و سایر داروها: NRIs

Drugs Affected	Efavirenz (EFV)	Nevirapine (NVP)
ANTIFUNGALS		
fluconazole	No clinically significant changes in EFV or fluconazole concentrations.	↑Levels: NVP: Cmax, AUC, and Cmin 100%. Fluconazole: No change. Risk of hepatotoxicity may ↑ with this combination. If co-administered, monitor NVP toxicity.
Ketoconazole	No data.	Levels: Keto ↓ 63%. NVP ↑ 15%-30%. Dose: Not recommended.
Voriconazole	↓Levels: EFV ↑ 44%. Voriconazole 77%. This combination is not recommended.	Metabolism of voriconazole may be induced by NVP. Voriconazole may inhibit NNRTI metabolism. Carefully monitor for NNRTI toxicity and antifungal outcome
ANTI-MYCOBACTERIALS		
Clarithromycin	Levels: Clarithromycin ↓ 39%. Monitor for efficacy or use alternative agent.	Levels: NVP ↑ 26%. Clarithromycin ↓ 30%. Monitor for efficacy or use alternative agent
Rifabutin	Levels: EFV unchanged. Rif ↓ 35%. Dose: ↑ rifabutin dose to 450-600 mg QD or 600 mg 3x/week.* EFV: Standard.	Levels: NVP ↓ 16%. No dose adjustment.
Rifampin	Levels: EFV ↓ 25%. Dose: Maintain EFV dose at 600mg QD in patients weighing <50 kg or consider EFV to 800 mg QD.↑	Levels: NVP ↓ 20%-58%. Virologic consequences are uncertain; the potential for additive hepatotoxicity exists. Combination is not recommended; if used, co-administration should be done with careful monitoring.
HORMONAL CONTRACEPTIVES		
	Levels: Ethinyl estradiol ↑ 37%. No data on other component. Use alternative or additional methods.	Levels: Ethinyl estradiol ↓ approx 20%. Use alternative or additional methods
LIPID-LOWERING AGENTS		
Atorvastatin	Levels: Atorvastatin AUC ↓43%; EFV unchanged. Dose: Adjust atorvastatin dose according to lipid responses, not to exceed the maximum recommended dose.	No data.
Simvastatin Lovastatin	Levels: Simvastatin AUC ↓ by 58%; EFV unchanged. Dose: Adjust simvastatin dose according to lipid responses, not to exceed the maximum recommended dose.	No data.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Use with caution. CBZ and EFV AUCs 27% and 36%, respectively, when ↓ combined. One case report showed low EFV concentrations with phenytoin. Monitor anticonvulsant and EFV levels. If possible, alternative anticonvulsant should be used.	

METHADONE	Levels: Methadone ↓ 60%. Opiate withdrawal common; increased methadone dose often necessary. Titrate methadone dose to effect.	Levels: NVP unchanged. Methadone ↓ significantly. Opiate withdrawal common when this combination is used; increased methadone dose often necessary. Titrate methadone dose to effect
ERECTILE DYSFUNCTION AGENTS		
Sildenafil		
MISCELLANEOUS	Monitor warfarin when used concomitantly.	No data.

جدول ۱۵ - تداخل های دارویی بین داروهای ضد رترو ویروسی و سایر داروها: NRIs

Drugs Affected	Didanosine (ddI)	Stavudine (d4T)	Tenofovir (TDF)	Zidovudine (ZDV)
Atazanavir (ATV)	Levels: Buffered ddi + ATV simultaneously: ↓ AUC of ATV 87%. Take ATV with food 2 hrs before or 1 hr after buffered ddi. Simultaneous EC ddi + ATV (with food): ↓ AUC of ddi 34%. ATV no change. Administer separately; ATV should be taken with food and ddi-EC on an empty stomach.	No data.	ATV 400 mg + TDF 300 mg Levels: ATV AUC ↓ 25% and Cmin 40%. TDF AUC ↑ ↓ 24%. Avoid concomitant use without RTV. ATV + RTV 300/100 mg QD + TDF 300 mg QD - Levels: ATV AUC ↓ 25% and Cmin 23%; ATV Cmin ↓ higher with RTV than without. TDF AUC ↑ 30%; monitor for toxicities. Dose: ATV + RTV 300/100 mg QD co-administered with TDF 300 mg QD.	ZDV: No change in AUC but 30% ↓ in Cmin. Significance unknown.
Cidofovir, Valganciclovir	Buffered ddi + ganciclovir (GCV): ddi AUC ↑ 50%-111%; GCV AUC ↓ 21% when ddi administered 2 hours prior to oral GCV; no change in IV GCV concentrations. Appropriate doses for the combination of ddi and GCV have not been established.	No data.	Serum concentration of these drugs and/or tenofovir may be increased. Monitor for dose-related toxicities.	Ganciclovir + ZDV: No significant changes in levels for either drug. Potential increase in hematologic toxicities.

Didanosine	•	Peripheral neuropathy, lactic acidosis, and pancreatitis seen with this combination; should be avoided unless potential benefit far outweighs potential risks.	Levels: ddi EC AUC ↑ by 48-60%, Cmax ↑ by 48-64% For patients >60 kg, 250 mg/day of ddi EC is recommended; for patients <60 kg, 200 mg EC ddi is recommended; the ddi doses apply to patients with creatinine clearance >60 mL/min. Monitor for ddi-associated toxicities.	No significant interactions.
Indinavir (IDV)	Buffered ddi and IDV simultaneously: Levels: ↓ AUC of IDV; take IDV 1 hr before or after buffered ddi. EC ddi can be taken together with IDV	No significant PK interaction.	Levels: IDV Cmax ↑ 14%. Dose: Standard.	No significant PK interaction.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	No data.	No data.	LPV/r 400/100 mg AUC ↓ 15%; TDF AUC ↑ 34%; clinical significance of interaction is unknown; monitor for tenofovir toxicities.	No data.
Methadone	Levels: EC ddi unchanged. Buffered ddi AUC ↓ 63%; methadone unchanged. Dose: No change EC ddi. May consider buffered ddi dose increase or maintain standard.	Levels: d4T ↓ 27%; methadone unchanged. Dose: No dose adjustment.	No change in methadone or TDF levels.	ZDV AUC ↑ 43%. Monitor for ZDV-related adverse effects.
Ribavirin	Co-administration not recommended. Ribavirin increases the intracellular levels of the active metabolite of ddi and may cause serious toxicities.	No data.	Level: Ribavirin unchanged; no data on TDF level.	Ribavirin inhibits phosphorylation of ZDV; this combination should be avoided if possible, or closely monitor virologic response.

۱۵- داروهای تفریحی و تداخل ART

اطلاعات ناچیزی درباره تداخل بین داروهای ضد رترو ویروسی و داروهای تفریحی وجود دارد. برای بحث بیشتر به دستورالعمل مربوط تحت عنوان «مصرف مواد واچ آی وی. دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران» رجوع شود.

۱۶- ویژگی های ARVs موجود در جمهوری اسلامی ایران

در حال حاضر ۱۲ داروی ARVs در ایران در دسترس است. ویژگی های بالینی مهم از جمله دوز داروها در جدول ۱۶ خلاصه شده اند.

جدول ۱۶ - ویژگی های ARVs موجود در جمهوری اسلامی ایران

Generic Name/ Trade Name	Formulation	Dosing Recommendations	Food Effect	Storage
Indinavir/ Crixivan	400 mg capsules	800 mg every 8 hours; <u>With RTV:</u> [IDV 800 mg + RTV 100 or 200 mg] every 12 hours	<u>For unboosted IDV:</u> Levels decrease by 77% Take 1 hour before or 2 hours after meals; may take with skim milk or low-fat meal <u>For RTV-boosted IDV:</u> Take with or without food	Room temperature 15-30°C (59-86°F), protect from moisture
Nelfinavir (NFV)/ Viracept	250 mg tablets 50 mg/g oral powder	1,250 mg two times/day or 750 mg three times/day	Levels increase 2-3 fold Take with meal or	Room temperature 15-30°C (59-86°F)
Ritonavir (RTV)/ Norvir	100 mg capsules	600 mg every 12 hours (when ritonavir is used as sole PI) As pharmacokinetic booster for other PIs - 100 mg - 400 mg per day - in 1-2 divided doses	Levels increase 15% Take with food if possible; this may improve tolerability	Refrigerate capsules Capsules can be left at room temperature (up to 25°C or 77°F) for ≤30 days; Oral solution should NOT be refrigerated

Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)/ Kaletra	Each tablet contains LPV 200 mg + RTV 50 mg Oral solution: Each 5 mL contains LPV 400 mg + RTV 100 mg Note: Oral solution contains 42% alcohol	LPV 400 mg + RTV 100 mg (2 tablets or 5 mL) twice daily <u>With EFV or NVP:</u> For treatment-experienced pts: LPV 600 mg + RTV 150 mg (3 oral tablets) twice daily or LPV 533 mg + RTV 133 mg (6.7 mL oral solution) twice daily with food	Oral tablet - No food effect; take with or with Oral solution - Moderately fatty meal ↑ LPV AUC & Cmin by 80% & 54%, respectively ; take with food	Oral tablet is stable at room temperature Oral solution is stable at 2-8°C until date on label; is stable when stored at room temperature (up to 25°C or 77°F) for 2 months
Nevirapine (NVP)/ Viramune	200 mg tablets or 50 mg/5 mL oral suspension	200 mg daily for 14 days; thereafter, 200 mg by mouth two times/day	Take without regard to meals	
Efavirenz (EFV)/ Sustiva	600 mg tablets	600 mg daily on an empty stomach, at or before bedtime	High-fat/high-caloric meals increase peak plasma concentrations of capsules by 39% and tablets by 79%; take on an empty stomach	
Abacavir (ABC) Ziagen	<u>Ziagen</u> [®] 300 mg tablets or 20 mg/mL oral solution	300 mg two times/day; or 600mg once daily;	Take without regard to meals; Alcohol increases abacavir levels	
Lamivudine (3TC) Epivir	<u>Epivir</u> [®] 150 mg and 10 mg/mL oral solution	<u>Epivir</u> [®] 150 mg two times/day; or 300 mg daily	Take without regard to meals	
Didanosine (ddI) Videx, Videx EC, Generic didanosine enteric coated (dose same as Videx EC)	<u>Videx EC</u> [®] 200 mg <u>Videx</u> [®] buffered tabs 200 mg <u>Videx</u> [®] -buffered powders: 100, 167, 250 mg	<u>Body weight ≥ 60kg:</u> 400 mg once daily (buffered tablets or EC capsule); or 200 mg two times/day (buffered tablets); <u>with TDF:</u> 250 mg/day daily (buffered tablets or EC capsule); or 125mg two times/day (buffered tablets) <u>with TDF:</u> appropriate dose not established; probably < 250 mg/day	Levels decrease 55%; Take 1/2 hour before or 2 hours after meal	

Stavudine (d4T) Zerit	<u>Zerit</u> 40 mg capsules or 1mg/mL for oral solution	Body weight >60 kg: 40 mg two times/day; Body weight ≤60 kg: 30 mg two times/day	Take without regard to meals	
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Viread	<u>Viread</u> 300 mg tablet	<u>Viread</u> 1 tablet once daily	Take without regard to meals	
Zidovudine (AZT, ZDV) Retrovir	<u>Retrovir®</u> 100 mg capsules, 300 mg tablets, 10 mg/mL oral solution	<u>Retrovir®</u> 300 mg two times/day or 200 mg three times/ day	Take without regard to meals	

۱۷ - ضمایم: این جداول صرفاً جهت یادآوری به ارائه دهندگان خدمات است و رعایت مواردی

که در جداول ۱ تا ۳ عنوان شده بر اساس صلاحدید پزشک و وضعیت بیمار می تواند تغییر نماید.

ضمیمه یک: جدول سوالات شرح حال اولیه

سؤال	موضوع تاریخچه بیماری موجود
<ul style="list-style-type: none"> - چه تاریخی نتیجه تست HIV شما مثبت بوده؟ - آیا شما تست قبلی داشته اید؟ در صورت بلی آخرین تاریخ تست HIV منفی شما چه بوده؟ - فکر میکنید کی مبتلا شده اید؟ 	تست HIV
<ul style="list-style-type: none"> - آیا تا به حال برای عفونت HIV تحت مراقبت قرار گرفته اید؟ - آخرین تاریخ ویزیت شما برای مراقبت عفونت HIV شما کی بوده؟ - آیا می دانید اولین شمارش CD4 شما چند بوده است؟ - پایین ترین CD4 شما چند بوده است؟ - آیا بار ویروسی خود را تعیین کرده اید؟ 	وضعیت درمان

<ul style="list-style-type: none"> - آیا شما مواد مصرف می کنید؟ - در صورت جواب مثبت چه موادی و چطور استفاده می کنید؟ (تزریقی، استنشاقی، دود کردنی و غیره) - آخرین تزریق مواد شما کی بوده است؟ - آیا وسیله تزریق خود را با شخص دیگری شریک شده اید؟ - آخرین باری که وسیله تزریق خود را با شخص دیگری شریک شده اید کی بوده؟ - آخرین باری که مواد استنشاقی مصرف کرده اید کی بوده؟ - آیا شما مایل به درمان مصرف الکل یا مواد هستید؟ 	سوء مصرف مواد
<ul style="list-style-type: none"> - آیا شما خون یا فرآورده های خونی استفاده کرده اید؟ 	تزریق خون
<ul style="list-style-type: none"> - آیا تا به حال تماس شغلی با یکی از مایعات بدن داشته اید؟ - تماس چگونه بوده، آیا انجام تست HIV جزو اقدامات انجام شده بوده است؟ 	شغلی
<ul style="list-style-type: none"> - آیا خالکوبی شده اید؟ - آیا برای خالکوبی از سوزن و جوهر استریل استفاده شده است؟ 	خالکوبی
<ul style="list-style-type: none"> - چه عفونت (یا عفونتهای) فرصت طلب HIV داشته اید؟ (PCP, MAC، مننژیت کریپتوکوکی، سل و غیره) - چه سالی (یا سالهایی) به بیماری فوق مبتلا شدید؟ - آیا سرطان داشته اید؟ - چه بیماریهای دیگری که مربوط به HIV باشد داشته اید؟ 	بیماریهای مربوط به HIV
سئوالات	موضوع
<ul style="list-style-type: none"> - آخرین تست جلدی PPD شما کی بوده؟ - نتایج تست چه بوده؟ - آیا تا بحال تست PPD مثبت داشته اید؟ - چه داروهایی مصرف کرده اید و چه مدت؟ - آیا تا بحال سل فعال داشته اید؟ - آیا برای سل فعال درمان شده اید؟ - چه رژیم درمانی و چه مدت؟ 	سابقه بیماری سل و تست سل

<ul style="list-style-type: none"> - آیا در حال حاضر داروهای HIV را مصرف می کنید؟ - اگر مصرف می کنید نام آنها و دوز آن را شرح دهید. - در عرض سه روز گذشته چند دوز دارویی را فراموش کرده اید؟ در عرض هفته گذشته؟ در عرض ماه گذشته؟ - در گذشته چه داروهای HIV را مصرف کرده اید (در صورت امکان بیمار لیست تمام ARV را با تاریخ مصرف و CD4, viral load همزمان دارد؟) - کی آن داروها را شروع و کی قطع کردید؟ - آیا میدانید چرا داروها را قطع کردید؟ - آیا میدانید میزان CD4 و viral load شما در زمانیکه دارو مصرف می کردید چقدر بود؟ - در حال حاضر چه داروهای دیگری مصرف می کنید؟ - در حال حاضر چه داروهای گیاهی یا سایر ترکیبات ویتامین ها را مصرف می کنید؟ 	داروها
تاریخچه بیماریهای طی و جراحی گذشته؟	
<p>آیا دیابت، فشار خون بالا، بیماری قلبی، کلسترول بالا، آسم، آمفیزم، بیماری سیکل سل، زخم اثنی عشر، رفلاکس اسید سندررم روده تحریک پذیر، اختلالات تیروئید، مشکلات کلیوی یا کبدی یا مشکلات روانی داشته اید؟</p> <p>در صورت مثبت بودن، آیا دارو مصرف می کردید؟</p>	بیماری مزمن
سئوالات	موضوع
<ul style="list-style-type: none"> - آیا سابقه بستری در بیمارستان را دارید؟ کی، کجا و به چه علت؟ - آیا سابقه بیماری شدید یا اختلالات روانی داشتید؟ 	بیماریهای قبلی
<ul style="list-style-type: none"> - آیا تا بحال هپاتیت داشتید؟ چه نوع (C,B,A) 	هپاتیت
<ul style="list-style-type: none"> - آخرین پاپ اسمیر شما کی بوده؟ - نتایج چه بوده؟ - آخرین پرئود شما کی بوده؟ - آیا سابقه سنگ کلیه دارید؟ 	ادرازی - تناسلی

<ul style="list-style-type: none"> - چه تعداد زایمان داشتید؟ سن بچه ها؟ - در جریان حاملگی ها آیا تست HIV شدید؟ - از زمانیکه HIV مثبت هستید زایمان داشتید؟ - آیا در زمان حاملگی و زایمان داروهای آنتی رتروویرال دریافت کردید؟ - آیا بچه مبتلا به HIV دارید؟ - آیا مایل به حامله شدن هستید؟ 	مامایی
<ul style="list-style-type: none"> - آیا تا بحال برای موارد زیر درمان شده اید؟ - سیفلیس، واژینیت - هرپس ژنتیال، اورتریت غیر گونوکوکی، سوزاک/زگیل تناسلی، کلامیدیا، پروکتیت؟ PID 	بیماریهای های منتقل از طریق جنسی
<ul style="list-style-type: none"> - آیا سیگار میکشید؟ - چه مدت است سیگار میکشید؟ - در روز چند عدد؟ - آیا الکل مصرف می کنید؟ - چه مقدار؟ 	رفتارهای بهداشتی
<ul style="list-style-type: none"> - تاریخ آخرین واکسیناسیون شما برای: - کزاز و دیفتری؟ - پنوموواکس؟ - آنفلوانزا؟ - هپاتیت B؟ 	واکسیناسیون
<ul style="list-style-type: none"> - نسبت به داروها چه نوع حساسیتی دارید؟ - واکنش چطور بود؟ 	حساسیت ها
<ul style="list-style-type: none"> - آیا بیماری خاصی در خانواده دارید؟ 	سابقه فامیلی
تاریخچه اجتماعی	
<ul style="list-style-type: none"> - در حال حاضر وضعیت تاهل شما چیست؟ مجرد، مزدوج، جدا از همسر، مطلقه، بیوه؟ 	وضعیت تاهل
<ul style="list-style-type: none"> - آیا تنها زندگی می کنید یا با دیگران؟ با کی؟ 	وضعیت زندگی
<ul style="list-style-type: none"> - چه کسی از عفونت HIV شما اطلاع دارد؟ - چه کسی بیشتر از همه از شما مراقبت و پشتیبانی میکند؟ - آیا تا بحال از سرویس های نگهدارنده اجتماع مثل گروه پشتیبان استفاده کرده اید؟ 	سیستم محافظتی

<ul style="list-style-type: none"> - آیا در حال حاضر اشتغال به کار دارید؟ - کجا کار می کنید؟ - در صورت از کار افتادگی چه مدت از کار افتاده بودید؟ 	اشتغال
<ul style="list-style-type: none"> - آیا به خارج از کشور سفر کرده اید؟ - به کجا؟ 	مسافرت
<ul style="list-style-type: none"> - آیا شیر غیرپاستوریزه، تخم مرغ خام، گوشت نیمه پخته، ماهی خام، یا پنیر تازه استفاده می کنید؟ - منبع آب آشامیدنی شما چیست؟ 	غذا
<ul style="list-style-type: none"> - آیا حیوانی در منزل داشتید یا دارید؟ - چه نوع حیوانی؟ 	حیوانات خانگی
<ul style="list-style-type: none"> - در چه نوع ورزش یا فعالیت های بازتوانی شرکت می کنید؟ - هر چند وقت یک بار؟ 	ورزشی
<ul style="list-style-type: none"> - آیا وضعیت HIV شریک جنسی خود را می دانید؟ - آیا شما شرکای جنسی خود را از ابتلا به HIV محافظت می کنید؟ - چگونه؟ 	پیشگیری
<ul style="list-style-type: none"> - آیا تا بحال برای غذا، سر پناه، مواد یا پول تن فروشی کرده اید؟ 	تجارت جنسی
<ul style="list-style-type: none"> - چه راههایی برای پیشگیری از حاملگی بکار می برید؟ - آیا از کاندوم استفاده می کنید؟ 	پیشگیری از حاملگی
بهداشت روانی	
<ul style="list-style-type: none"> - آیا تا بحال تشخیص افسردگی، اضطراب، پانیک، اختلالات دوقطبی برای شما داده شده؟ - آیا دارویی برای این منظور استفاده می کنید؟ - آیا برای مشکل خود روانکاو می شوید؟ - آیا قبلا مشکلات بهداشتی روانی و مشاوره داشته اید؟ - هیچگاه فکر کرده اید که خودآزاری کنید؟ - در صورت بلی، آیا احساس خودکشی دارید؟ 	

ضمیمه دو: جدول سوالات مرور سیستم ها

General	Do you ever wake up feeling tired?
Fever	Do you have fevers? How high, and for how long?
Night sweet	Do you ever sweat so much at night that it soaks your sheets and nightclothes?
Chills	Do you experience shaking or teeth-chattering when you feel cold?
Anorexia	How is your appetite?
Weight	What was your weight 1 year ago? Have you lost or gained weight unintentionally?
Eyes	Have you noticed any changes in your vision, especially blurred vision or vision loss, double vision, new "floaters" or flashes of light?
Head, Ears, Nose, and Throat	Have you noticed any white spots in your mouth or a white coating on your tongue (thrush, oral hairy leukoplakia)? Do you ever get sores in your mouth or the back of your throat? Gum problems?
Cardiovascular	Any swelling in feet or hands? Any palpitations or chest pain? Any shortness of breath during activities or while you are lying down?
Pulmonary	Do you have a cough? Can you describe it? Dry or productive, amount, color, odor, presence of blood in sputum? When is it the worst? Do you ever feel short of breath? Does that happen when you are sitting still, lying down, or moving around? How severe is your shortness of breath? Does it prevent you from doing anything? Do you ever wheeze?
Gastrointestinal	Do you have nausea or vomiting? Do you have diarrhea, or more than 3-5 formed stools a day? bloody, pus, mucus? Pain or cramping with diarrhea? Tenesmus? Do you have problems with constipation, blood in the stools, or other? Do you have pain in your throat, esophagus, or behind your breastbone when you swallow? Do you have any problems with food sticking in your throat or being difficult to swallow?
Genitourinary	Wemon: Do you have any lesions or sores on your genital area now, or have you in the past? Have you had any lower abdominal pain? Have you noticed a vaginal discharge or odor? urination? Frequent Do you have any burning or pain on urination? Men: Any discharge from your penis? Have you noticed any swelling or testicular pain? Do you have difficulty starting your stream of urine? Are you getting up at night to urinate? Have you had burning or pain on urination? Do you lose control of your urine or have problems getting to the bathroom before you start to urinate?

Musculoskeletal	Do you have any muscle aches or pains? Back pain, joint pain, and/or swelling?
Skin	Have you ever had “shingles” (zoster)? Have you noticed any rash or skin problems? If so, where?
Neurologic	How often do you get headaches? Describe the headaches—location, timing, duration, alleviating or aggravating factors. Do you have difficulty with your memory or ability to concentrate? If so, describe. Have you noticed any changes in the way you walk? Do you have any numbness, tingling, burning, or pain in your hands or feet? Have you ever had a seizure or “fit”? If so, describe the seizure—When? How long did it last? Loss of consciousness? Was medical care sought? Do you have or have you had any weakness in your arms or legs?
Endocrine	Sex Steroids: Have you noticed any changes in your libido? Diabetes: Have you had any increase in thirst, hunger, or urination? Thyroid: Have you noticed changes in your energy level? Do you have intolerance to heat or cold?
Hematologic/Lymphatic	Do you have swollen glands? If so, describe—location, painful, size if measurable. bleeding after injury? Nosebleeds or bleeding gums?
Psychiatric	Have you experienced a decrease in your interest or pleasure in your activities? . How is your sleep? Do you feel more angry, sad, depressed, numb, irritable, or anxious than usual? How many hours do you sleep each night? What is your sleeping schedule?

ضمیمہ سہ: جدول معاینات فیزیکی اولیہ

Weight	Record at each visit.
Height	Should be measured once.
Temperature	Document at each visit.
Blood Pressure	Measure at each visit
Heart Rate	Provide a baseline rate for later evaluation of anemia, dehydration, and other physical conditions.
Eyes	Funduscopy examination—with or without mydriatics; especially important if CD4 count is <100 cells/ μ L.
Ears/Nose	Palpate frontal and maxillary facial sinuses.
Oral Cavity	Assess gingiva and teeth. Assess mucosal surfaces (remove dentures, if present); note any lesions, discolorations, or skin abnormalities. Have patient lift tongue to assess the posterior side. Assess teeth status
Lymph Nodes	Document site, size, and characteristic of each palpable node.
Skin	Examine the entire body, including scalp, axillae, palms, pubic and perianal areas, soles of feet. Describe all lesions: size, borders, color, symmetry/asymmetry, distribution, raised/flat, induration, encrustation. Note evidence of folliculitis, seborrheic dermatitis, psoriasis, Kapos sarcoma, fungal infections, prurigo nodularis, etc.
Lungs	Auscultate and percuss. Note any abnormal sounds including crackles or wheezes Note any absence of air movement (pneumothorax, pleural effusion, etc) and form of thorax
Heart	Note rate and rhythm, heart sounds, murmurs, extra heart sounds. Palpate for PMI (point of maximal impulse). Examine for JVD (jugular venous distension).
Breasts	Palpate for breast masses in both men and women.
Abdomen	note distension, obesity, undernutrition, vascular prominence, petechiae. Palpate—note hepatomegaly or splenomegaly; note any tenderness or rebound
Genitals/Rectum	Inspect the genitalia and perirectal area; note lesions, warts, etc. Rectal examination for anorectal lesions, warts, etc, and evaluation
Female Patients	Speculum examination—note any lesions on vaginal walls or cervix. Obtain a Papanicolaou smear
Extremities/ Musculoskeletal	Joints—note any enlargement, swelling, or tenderness. Muscles—for the major muscle groups, pay close attention to Note nail changes (clubbing, cyanosis, fungal infections). Assess for pedal or leg edema. muscle bulk (normal or decreased), tenderness, or weakness.
Neurologic	Mental status—including orientation, registration, recent and remote memory, and ability to calculate (serial subtraction) Cranial nerves Peripheral sensory examination should include pinprick, temperature, and vibratory stimuli. Extremity strength and gait for myopathy, neuropathy, and cerebellardisease Fine motor skills such as rapid alternating movements (often abnormal in dementia) Deep tendon and plantar reflexes
Psychiatric	Patient's general mood (depressed, anxious, hypertalkative, etc) Verbal content—answers questions appropriately; . Inappropriate or unusual behavior, such as extremes of denial, hostility, or compulsiveness

ضمیمه چهار: جدول عناوین شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی

History	Physical Examination
Every visit (at least every 3 months)	
<ul style="list-style-type: none"> •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 	<ul style="list-style-type: none"> •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	
<ul style="list-style-type: none"> •As above 	<ul style="list-style-type: none"> •As above plus: •Visual and fundoscopic 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

ضمیمه پنج: جدول آزمایشات اولیه و بعدی: آزمایش هایی که با ستاره مشخص شده اند، بر اساس

تصمیم پزشک و با توجه به شرایط بیمار می تواند درخواست شود. سایر آزمایش بطور روتین درخواست می

شود.

Test	Rationale	Result	Frequency and Comments
CD4 Count	<ul style="list-style-type: none"> •For HIV staging and prognosis •Guides initiation of ART •Indicates risk of opportunistic illnesses and guides initiation of prophylaxis against opportunistic infections •Used to monitor immune reconstitution during ART 	Reported in cells/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> •Repeat every 6 months for patients not taking ART. •Repeat every 3 months for patients taking ART. •Repeat if results are inconsistent with the clinical picture or with previous trends.
Quantitative Plasma HIV RNA (HIV Viral Load) *	•Detects virologic failure	Reported in copies/mL.	•at the time of suspicious treatment failure
Complete Blood	•Detects anemia,	Normal	•Repeat every 6 months

Count (CBC) with Differential and Platelets	thrombocytopenia, leukopenia	Abnormal	<ul style="list-style-type: none"> Requires follow-up evaluation as indicated; may influence choice of ARVs. Repeat more frequently if the patient's results are abnormal or he/she is taking bone marrow suppressive drugs.
Chemistry Profile (Electrolytes, Creatinine, Blood Urea Nitrogen, Liver Transaminases)	<ul style="list-style-type: none"> Detects electrolyte abnormalities, renal insufficiency, hepatic enzyme elevations 	Normal/abnormal	<ul style="list-style-type: none"> Repeat every 3-6 months, and as needed to monitor ART. May influence ARV selection. May be useful to monitor drug toxicities. Abnormalities should prompt evaluation of cause.
(Total Cholesterol, LDL, HDL, Triglycerides) (Fasting Blood Glucose)	<ul style="list-style-type: none"> Baseline before starting ART Monitoring during ART 	Normal	<ul style="list-style-type: none"> Repeat annually or more frequently (every 3-6 months) based on initial results, ARV use, or risk of cardiovascular disease.
		Abnormal	<ul style="list-style-type: none"> every 3-6 Month depending on management protocol
Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)	<ul style="list-style-type: none"> Indicates active hepatitis B 	<ul style="list-style-type: none"> HBsAg negative 	<ul style="list-style-type: none"> Consider vaccination if HBsAb negative
		<ul style="list-style-type: none"> HBsAg positive 	<ul style="list-style-type: none"> Indicates chronic or acute hepatitis B infection; requires further evaluation
Hepatitis B Core Antibody (Anti-HBc, IgG)	<ul style="list-style-type: none"> Indicates past exposure or ongoing infection 	<ul style="list-style-type: none"> Anti-HBc negative 	<ul style="list-style-type: none"> The patient most likely has not been infected with hepatitis B; consider vaccination if HBsAg negative.
		<ul style="list-style-type: none"> Anti-HBc positive 	<ul style="list-style-type: none"> The patient most likely has been infected with hepatitis B; this test alone does not distinguish past exposure from active infection. In those with negative HBsAb and negative HBsAg, in rare cases, may be falsely negative with chronic infection. If sAb is positive, patient is immune.
Hepatitis B Surface Antibody (Anti-HBs)	<ul style="list-style-type: none"> Indicates immunity status 	<ul style="list-style-type: none"> Anti-HBs negative 	<ul style="list-style-type: none"> the patient is not immune to hepatitis B; consider vaccination, unless patient has active hepatitis B
		<ul style="list-style-type: none"> Anti-HBs positive 	<ul style="list-style-type: none"> The patient is immune to hepatitis B either by previous infection or by immunization; may be negative in acute hepatitis B infection.
Anti-HCV Antibody (HCV Ab)	<ul style="list-style-type: none"> Hepatitis C status 	<ul style="list-style-type: none"> HCV negative 	<ul style="list-style-type: none"> patient is not infected with hepatitis C. Consider annual screening in high-risk patients.

		• HCV positive	• Patient has chronic hepatitis C infection or past infection with immunity (confirmation by positive HCV RNA)
<i>Toxoplasma gondii</i> IgG	• Detects exposure; if positive, increased risk of developing CNS toxoplasmosis if CD4 count <100 cells/μL	Normal/negative	• Repeat if patient becomes symptomatic or when CD4 count drops to <100 cells/μL.
		Abnormal/positive	• Note as baseline information. • Start toxoplasmosis prophylaxis when CD4 count drops to <100 cells/μL.
PPD (tuberculin skin test) (if no history of TB or positive PPD)	• Detects latent TB infection	• Normal	• Repeat every 6-12 months. • Repeat if CD4 count was <200 cells/μL on initial test but increases to >200 cells/μL.
		Abnormal (induration >5 mm)	• Treat for latent Tb infection after ruling out active TB.
Chest X-Ray	• Detects latent or active diseases	• Normal	• Repeat as indicated for pulmonary symptoms or positive PPD.
		• Abnormal	• Evaluate for TB, PCP, or other pathology.
Papanicolaou Smear (cervical for women)	• Detects abnormal cell changes, dysplasia	• Normal	• Repeat in 6 months; then annually if negative on 2 smears and no ongoing risk factors.
		• Abnormal	• Perform workup, treat and follow up more frequently as indicated by condition.
(VDRL); or (RPR)	• Syphilis screening	• Negative titer	• Repeat every 3-12 months, depending on risk factors, if indicated.
		• Positive titer: confirm With FTabs-Ab	Treat patient; refer partner(s) of previous 60 days for evaluation and treatment; counsel about safer sex. Perform serial testing if monitoring active disease.
Urinalysis (UA)	• Detects proteinuria or pyuria	• Normal	• Repeat annually.
		• Abnormal	• Rule out HIV-associated nephropathy and other causes of nephropathy.
ECG*	• baseline for comparison due to greater risk for cardiovascular disease with ART		• Repeat as indicated

1. Eramova I, Matic S, and Munz M. Patient Evaluation and Antiretroviral Treatment, for Adults and Adolescents. Clinical Protocol for the WHO European Region. World Health Organization 2006, Denmark.
 2. Clinical Manual for Management of the HIV-Infected Adult. AETC National Resource Center University of Medicine and Dentistry of New Jersey, 2006, USA.
 3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. DHHS, May 4, 2006, USA.
 4. European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults, 2005.
 5. Hammer S M. Management of Newly Diagnosed HIV Infection. N Engl J Med, 2005; 353:1702-1710.
 6. Centers for Disease Control and Prevention. HIV-AIDS Surveillance Report 1985-2002, United States. www.cdc.gov/hiv/dhap.htm (Accessed 3/9/05).
 7. Schreiber T and Friedland G. Use of Total Lymphocyte Count for Monitoring Response to Antiretroviral Therapy. Clinical Infectious Diseases, 2004; 38:257-262.
 8. Attawell K and Mundy J. Provision of antiretroviral therapy in resource-limited settings: a review of experience up to August 2003. WHO AND THE UK'S DEPARTMENT FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT, November 2003.
 9. DeSimone, JA, Pomerantz, RJ, Babinchak, TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2000; 133:447.
 10. Pantaleo G, Graziosi C, and Fauci A S. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med, 1993; 328:327-335.
 11. Charles H. Hinkin C H, Barclay T R, Castellon S A, Levine A J, Durvasula R S, Marion S D, Myers H F and Longshore D. Drug Use and Medication Adherence Among HIV-1 Infected Individuals. AIDS Behav. 2007; 11:185-194.
 12. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB and Glazier RH. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS, 2006 Issue 4. Accessed at 2/8/2007.
 13. Bartlett J. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006; 355:2283-2296.
۱۴. دستور العمل کشوری نحوه برخورد بالینی با مبتلایان به اچ آی وی وایدز. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی معاونت سلامت - مرکز مدیریت بیماریها. بازبینی شده در مهر ماه ۱۳۸۳