

ارزیابی بیمار مبتلا به HIV و درمان ضد رترو ویروسی در بزرگسالان و نوجوانان

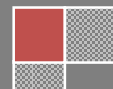
رهنمود بالینی برای جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت بهداشت

مرکز مدیریت بیماریهای واگیر

ویرایش سوم - مرداد 93



تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه عزیزانی که در تهیه پیش نویس، تکمیل و تصویب متن حاضر همکاری داشته‌اند، شامل اعضا کمیته کشوری مراقبت و درمان مبتلایان به HIV، گروه مشاورین و گروه تدوین کننده پیش نویس تشکر و قدردانی می‌گردد.

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

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مجوبه حاج عبدالباقی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مهرناز رسولی نژاد
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر شروین شکوهی
رئیس اداره کنترل ایدز، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی	دکتر عباس صداقت
فوکال پوینت مراقبت و درمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان	دکتر کتایون طایری
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر پیام طبرسی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر لادن عباسیان
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر حمید عمادی کوچک
عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران	دکتر بهنام فرهودی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر رکسانا فتاحی
کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی	دکتر کیانوش کمالی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، رئیس مرکز مدیریت بیماریها	دکتر محمد مهدی گویا
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مینو محرز
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر مسعود مردانی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر داود یادگاری‌نیا

گروه مشاورین به ترتیب حروف الفبا

کارشناس مرکز مدیریت بیماریهای واگیر	دکتر پریسا پورصمیمی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران	دکتر مهشید طالبی طاهر
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان	دکتر ایلا دلعلوی
رئیس اداره امور دارویی معاونت بهداشت	دکتر حسین غیایی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان و معاون بهداشتی دانشگاه	دکتر مهرداد فرخ‌نیا
فوکال پوینت مراقبت و درمان HIV دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز	دکتر غلامرضا قهرمانی
فلوشیپ HIV دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر سعید کلاتری
کارشناس اداره ایمنسازی مرکز مدیریت بیماریهای واگیر	دکتر سوسن محمودی
کارشناس معاونت غذا و دارو	دکتر ناصر هداوند

مرکز مدیریت بیماریهای واگیر از سرکار خانم دکتر مهرناز رسولی‌نژاد، سرکار خانم دکتر لادن عباسیان، سرکار خانم دکتر کتایون طایری و جناب آقای دکتر سعید کلاتری که تلاشی ویژه در گردآوری مطالب جدید و اعمال آن برای بازبینی این رهنمود داشته‌اند، تشکر و قدردانی خویش را ابراز می‌دارد.

عنوان

شماره صفحه

مقدمه	5
روش تدوین متن:	5
اختصارات	6
1- اهداف آموزشی این رهنمود:	7
2- مهمترین تغییرات این رهنمود نسبت به ویرایش پیشین:	7
3- سیر طبیعی عفونت HIV	8
1-3- سندرم حاد HIV	8
2-3- دوره نهفته	9
3-3- بیماری آشکار بالینی	9
4- مرحله بندی WHO:	9
5- جنبه های مختلف مراقبت و درمان مبتلایان به HIV	11
6- ارزیابی اولیه و دوره ای بیمار	12
7- شروع درمان ضد رترو ویروسی	12
1-7- اهداف درمان ضد رترو ویروسی	12
2-7- ارزیابی برای شروع ART	12
3-7- زمان شروع	13
4-7- آماده سازی بیمار برای ART	14
5-7- آموزش بیمار قبل از شروع ART	14
6-7- پایبندی به درمان	14
1-6-7- موانع پایبندی بالا و راهبردهای مقابله:	15
2-6-7- آماده سازی بیمار برای پایبندی:	15
7-7- اجتناب از مقاومت دارویی	19
8- رژیم آغازین ضد رترو ویروسی (در بیماران بدون سابقه درمان)	20
1-8- رژیم درمانی آغازین و جایگزین:	20
2-8- سایر رژیم های درمانی برای موارد خاص	21
3-8- رژیم های ضد رترو ویروسی و اجزایی که در درمان بیماران توصیه نمیشود	21
9- درمان ضد رترو ویروسی در برخی گروههای خاص	21
1-9- عفونت همزمان HBV/HIV	21
2-9- عفونت همزمان HIV و HCV	22
3-9- عفونت همزمان HIV و مایکو باکتریوم توپر کولوز	22
4-9- عفونت اولیه HIV	22
5-9- مصرف کنندگان تزریقی مواد	23

- 10- پیگیری و پایش بالینی بیماران مبتلا به HIV 23
- 1-10- پیگیری و پایش بالینی بیمارانی که ART برای آنها شروع نشده است: 23
- 2-10- پیگیری و پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند: 24
- 11- شکست درمان ضدتروویروسی 26
- 1-11- تعریف های شکست درمان 26
- 2-11- ارزیابی و تغییر رژیم درمانی برای موارد شکست درمان 27
- 3-11- آزمایش مقاومت دارویی 27
- 4-11- رژیم شکست درمان 28
- 12- درمان ضد رتروویروسی در Highly treatment experienced patients 28
- 13- قطع یا وقفه درمان ضد رتروویروسی 29
- 1-13- سناریوهای محتمل در قطع درمان 29
- 2-13- نکات لازم برای قطع برخی از داروها 30
- 14- پایش واکنشهای نامطلوب به داروهای ARV 30
- 1-14- ارزیابی واکنش به داروهای ضدتروویروسی 31
- 15- سندرم التهابی تجدید ساختار ایمنی (IRIS) 32
- 1-15- نحوه بروز بالینی 32
- 1-1-15- IRIS ناشی از سل: 33
- 2-1-15- IRIS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس: 33
- 3-1-15- IRIS ناشی از سیتومگالوویروس: 33
- 4-1-15- IRIS ناشی از مننژیت کریپتوکوکی: 34
- 5-1-15- IRIS ناشی از پنومونی پنوموسیستیس کارینی: 34
- 6-1-15- IRIS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC: 34
- 7-1-15- IRIS همراه با HBV و HCV: 35
- 2-15- ارزیابی تشخیصی IRIS: 35
- 3-15- درمان 36
- 16- تداخلات دارویی با ARVs 36
- 17- ویژگی های داروهای ضدتروویروسی 48
- پیوست ها: 55
- 1: جدول عناوین شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی 56
- 2: جدول تعدیل دوز داروهای ضدتروویروسی در نارسایی کلیوی: 57
- 3: جدول تجویز ARV به بیمارانی که مشکل در بلعیدن قرص و کپسول دارند: 59
- 4: جدول تعدیل دوز داروهای ضدتروویروسی در نارسایی کبدی 61
- 5: جدول بیماریهای استخوان: غربالگری و تشخیص: 63
- 6: جدول کمبود ویتامین D، تشخیص و درمان 64
- 7: واکسیناسیون: 64

- پیوست 8: اختلالات چربی های خون: 67
- پیوست 9: جدول فشار خون: تشخیص و درجه بندی 68
- پیوست 10: جدول دیابت تیپ 2 70
- پیوست 11: جدول مداخلات مربوط به سبک زندگی 72
- منابع: 73

مقدمه

این نسخه سومین ویرایش رهنمود "ارزیابی بیمار مبتلا به HIV و درمان ضدتروویروسی در بزرگسالان و نوجوانان" است که در سطح کشور توزیع می شود. از زمان تدوین متن قبلی تغییرات فراوانی در دانسته های بشر در باره درمان ضد تروویروسی ایجاد شده است. از جمله این تغییرات تمایل به شروع زودتر در درمان و تغییر در رژیم های درمانی است. این رهنمود تلاش نموده تا حدی که امکان ارائه آن وجود دارد، پیشرفت های دانش بشری را در درمان بیماران به کار گیرد. ارائه صحیح درمان ضدتروویروسی 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 به کاهش انگ و تبعیض ناشی از HIV می انجامد و از سوی دیگر با تأکید بر اهمیت درمان بعنوان پیشگیری، از خطر انتقال اچ آی وی می کاهد. اما خدمات درمانی و مراقبتی و بخصوص درمان ضد ترو و ویروسی برای آنکه بتواند موثر باشد باید با کیفیتی 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 HIV 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:

ویرایش اول این رهنمود در سال 1387 و ویرایش دوم آن در سال 1389 منتشر شد. به منظور تهیه پروتکل فعلی، گروهی از اعضاء کمیته علمی مراقبت و درمان HIV که عمدتاً نقش مستقیم در مراقبت و درمان مبتلایان به اچ آی وی دارند و در تدوین پروتکل قبلی نیز نقش داشتند، مسئولیت بازبینی متن را بعهده گرفتند. این گروه متن قبلی را مرور نمودند و با استفاده از آخرین پروتکل های درمانی مهم دنیا و مقالات کلیدی و در نظر گرفتن شرایط ایران، نسخه بازبینی شده را تهیه کردند. نسخه بازبینی شده در جلساتی با حضور سایر اعضاء کمیته علمی و برخی از همکاران دخیل در مراقبت بیماران به بحث گذاشته شد و پس از چند بار مرور و دریافت نظرات مختلف، نسخه تکمیل شده آن در جلساتی با حضور فوکال پوینت های مراقبت و درمان سراسر کشور ارائه گردید. پس از آن با در نظر گرفتن پیشنهاد های مطرح شده در این جلسات نسخه نهایی آماده گردید.

اختصارات

3TC	lamivudine
ABC	abacavir
AIDS	Acquired Immuno deficiency Syndrome
ALT	Alanine Aminotransferase
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ART	Antiretroviral Treatment
ARV	Antiretroviral
AST	Asparate Aminotransferase
ATV	Atazanavir
BID	twice daily
CD4	cell cluster of differentiation antigen 4 cell
CK	Creatine Kinase
Cr	Creatinin
CMV	cytomegalovirus
CNS	Central Nervous System
CRP	C -reactive protein
d4T	stavudine
DAV	Darunavir
ddI	didanosine
FTC	Emtricitabine
DOT	Directly Observed Treatment
EFV	efavirenz
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HAART	Highly Active Antiretroviral Treatment
HIVANP	HIV associated nephropathy
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	high-density lipoprotein
HIV	human immunodeficiency virus
HPV	human papillomavirus
HSV	herpes simplex virus
IDU	injecting drug user
IDV	indinavir
IgG	immunoglobulin G
INR	international normalized ratio
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome
LDH	lactate dehydrogenase
LFT	liver function test
LPV	lopinavir
MAI	Mycobacterium avium-intracellulare
NFV	nelfinavir
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI	nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor
NVP	nevirapine
OD	once daily
OI	opportunistic infection
OST	opioid substitution therapy
PCP	Pneumocystis jirovecii pneumonia (formerly P. carinii pneumonia)
PCR	polymerase chain reaction
PGL	persistent generalized lymphadenopathy
PI	protease inhibitor
PLWHA	people living with HIV and AIDS
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy
/r	low dose ritonavir (for boosted PI)
RAL	Raltegravir
RTV	ritonavir
TB	tuberculosis
TDF	tenofovir
TID	three times daily
TSH	thyroid-stimulating hormone
VDRL	venereal disease research laboratory
VL	viral load
VLDL	very-low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization
ZDV	zidovudine (also known as azidothymidine (AZT))

1- اهداف آموزشی این رهنمود :

هدف از ارائه این رهنمود آنست که خوانندگان بتوانند:

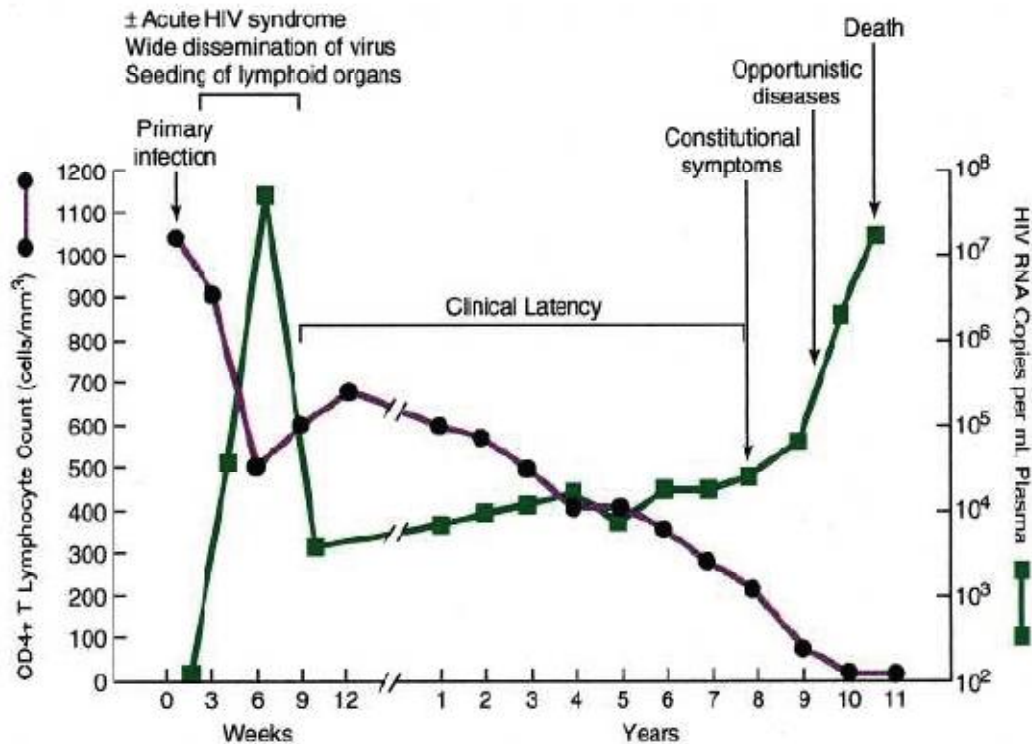
- 1- ارزیابی اولیه بیماران را به طور کامل انجام دهند
- 2- در هر ویزیت تکلیف بیمار را از نظر وضعیت بالینی و آزمایشگاهی، مشخص نموده برای ادامه مراقبت وی تصمیم گیری کنند.
- 3- بهترین زمان شروع درمان ضدتروویروسی را برای هر بیمارشناسایی کرده و به موقع آن را شروع کنند.
- 4- موثرترین رژیم درمانی ضدتروویروسی قابل ارائه در کشور را بشناسند.
- 5- بیماران را به پایبندی به درمان ترغیب کنند و این پایبندی را پایش نمایند
- 6- پایش بیماران را به طور کامل انجام دهند
- 7- شکست درمان ضدتروویروسی را تشخیص دهند و رژیم درمانی آنرا ارائه دهند.
- 8- بتوانند IRIS را تشخیص دهند و آنرا مدیریت کنند.
- 9- عوارض و تداخلات داروهای ضدتروویروسی بدانند و بتوانند آنرا مدیریت کنند.

2- مهمترین تغییرات این رهنمود نسبت به ویرایش پیشین:

1. تغییرات اندیکاسیون های شروع درمان ضدتروویروسی:
 - a. در نظر گرفتن امکان درمان برای بیماران با شمارش سلولهای CD4 بین 350-500
 - b. درمان برای فرد مبتلا در زوجین Serodiscordant صرف نظر از وضعیت بالینی و شمارش CD4
2. تغییرات در رژیم درمانی:
 - a. رژیم درمانی آغازین پیشنهادی ترکیب تنوفویر + لامیوودین / امتریستابین + افویرنز است
 - b. حذف استاودین از کلیه رژیمهای درمانی و جایگزینی با داروی مناسب در صورت تداوم درمان قبلی
 - c. تأکید بر استفاده از داروهای ترکیبی
 - d. افزودن داروهای جدید به خط سوم درمانی در مواردی الگوی مقاومت دارویی آنها به داروهای خط اول و دوم مشخص شده
3. تأکید بیشتر بر اندازه گیری HIV Viral Load بعنوان پیگیری وضعیت درمان
4. در نظر گرفتن امکان انجام تست مقاومت دارویی در موارد مشکوک به مقاومت
5. ساده تر شدن و کاربردی تر شدن جداول عوارض دارویی و تداخلات درمانی
6. افزودن الگوریتمهای ساده برای کنترل بیماریهای همراه

3- سیر طبیعی عفونت HIV

اگرچه سیر طبیعی عفونت HIV، بدون درمان ضدتروویروسی در میان بیماران ممکن است متغیر باشد، اما عموماً الگوی شایعی در بیماران دیده میشود (شکل 1). عفونت اولیه با HIV به ایجاد یک پاسخ ایمنی سلولی و همورال نسبت به ویروس می انجامد که با دوره طولانی نهفتگی (متوسط 10 سال) همراه است که بیمار طی آن مدت معمولاً بی علامت است.



شکل 1: سیر طبیعی تیپیک در مبتلایان به HIV

3-1- سندرم حاد HIV

در 50 تا 70 درصد بیماران مبتلا به عفونت اولیه HIV، حدود سه تا شش هفته بعد از تماس با ویروس، یک سندرم شبیه به مونونوکلئوز ایجاد می شود (شکل 1). این دوره با ویرمی شدید همراه است و طی یک تا سه هفته، بتدریج پاسخ ایمنی نسبت به HIV ایجاد می شود. اگرچه ایمنی ویژه HIV که طی این دوره ایجاد می شود با کاهش ویرمی همراه است ولی نمی تواند به ریشه کنی کامل ویروس بیانجامد.

3-2- دوره نهفته

پس از عفونت اولیه و تکثیر ویروس، و بدنبال آن تغییرات ایمنولوژیک ویژه HIV 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 مستقیم و غیر مستقیم توسط ویروس ایجاد می شود در آن نقش دارد. پس در این دوره «نهفته»، بیماری در حال پیشرفت است.

3-3- بیماری آشکار بالینی

تخریب پیشرونده سیستم ایمنی که در اغلب بیمارانی که درمان ضد رترو ویروسی دریافت نکنند، رخ می دهد، سرانجام به بیماری آشکار بالینی و یا ایدز با علائم و نشانه های زمینه ای پایدار و شدید، عفونت ها یا بدخیمی های فرصت طلب، می انجامد. با این وجود ارتباط بین تخریب سیستم ایمنی و بیماری آشکار بالینی استثنائاتی نیز دارد و همیشه متناسب با هم تظاهر نمی کند. لنفادنوپاتی ژنرالیزه پایدار - در اثر پاسخ ایمنی شدید به ویروس - و سارکوم کاپوزی (تحت تاثیر تعامل پیچیده فاکتورهای رشد) و بیماریهای نورولوژیک (احتمالا تحت تاثیر ویروس و محصولات آن) از این مواردند
برای آشنایی با علائم بالینی و مرحله بندی بیماری HIV به جدول تقسیم بندی بالینی WHO رجوع کنید.

4- مرحله بندی WHO:

تعریف مورد مبتلا به HIV و مرحله بندی بالینی در سال 1990 توسط سازمان جهانی بهداشت ارائه شد و در سال 2005 مورد تجدید نظر قرار گرفت. این مرحله بندی بر اساس یافته های بالینی موثر در تشخیص، ارزیابی و درمان مبتلایان به HIV است و نیازمند شمارش سلولهای CD4 نیست.
این سیستم مرحله بندی در بسیاری از کشورها برای تعیین واجدین شرایط درمان ضد رترو ویروسی به کار می رود. مراحل بالینی از 1 تا 4 به صورت پیشروی از عفونت اولیه HIV به عفونت پیشرفته HIV طبقه بندی می شوند. (جدول 1) این مراحل از روی علائم خاص یا شرایط بالینی تعریف می شوند. این سیستم مرحله بندی برای بزرگسالان و نوجوانان بالای 15 سال تعریف شده است.

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

Primary HIV Infection		
• Asymptomatic		• Acute retroviral syndrome
Clinical Stage 1		
• Asymptomatic		• Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical Stage 2		
- 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		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>		
- 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		- 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>		
- Unexplained anemia (hemoglobin <8 g/dL) - Neutropenia (neutrophils <500 cells/μL)		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>		
- HIV wasting syndrome, as defined by the CDC (see Table 3, above) <i>Pneumocystis jirovecii</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		- Esophageal candidiasis - Extrapulmonary tuberculosis - Kaposi sarcoma - Central nervous system toxoplasmosis - HIV encephalopathy
<i>Conditions for which a confirmatory diagnostic testing is necessary</i>		
- Cryptococcosis, extrapulmonary - Disseminated nontuberculous <i>Mycobacteria</i> infection - Progressive multifocal leukoencephalopathy <i>Candida</i> of the trachea, bronchi, or lungs	- Cryptosporidiosis - Isosporiasis - Visceral herpes simplex infection, cytomegalovirus infection (retinitis or organ other than liver, spleen, or lymph node)	- Any disseminated mycosis (eg, histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis) - Recurrent nontyphoidal salmonella septicemia - Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin) - Invasive cervical carcinoma - Visceral leishmaniasis

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

5- جنبه های مختلف مراقبت و درمان مبتلایان به HIV

کنترل مناسب بیمارانی که با HIV زندگی می کنند یک روند جامع مادام العمر، دارای جوانب فراوان و با تکیه بر نیازهای بیمارانش 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)
- در صورت لزوم ارجاع برای خدمات تخصصی
- مشاوره های لازم شامل:

ü مشاوره در بحران

ü مشاوره حل مشکل

ü مشاوره تصمیم گیری

ü مشاوره خانواده

ü مشاوره افشاء

برای مطالعه در مورد مشاوره های لازم به دستور العمل مربوطه مراجعه شود.

با توجه به اینکه درصد قابل ملاحظه ای از بیماران سابقه مصرف مواد مخدر داشته یا بصورت فعال مصرف می کنند لازم است درباره اهمیت تغییر رفتار مصرف مواد با مصرف کنندگان صحبت شود که خصوصا در زمان شروع درمان ضد رترو ویروسی اهمیت بیشتری پیدا می کند. در صورت عدم تمایل به و یا قادر نبودن بیمار به قطع مصرف، باید درباره اقدامات کاهش آسیب 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. **خاطر نشان می شود که شروع درمان ضد رترو ویروسی الزاما نباید منوط به ترک مصرف مواد مخدر در فرد باشد.** بدیهی است که مراقبت و مانیتور درمان در این گروه باید با دقت و نظارت بیشتری صورت گیرد.

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

6- 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 تثبیت پایه‌های ارتباط مستمر با بیمار است. با ارزیابی دقیق می‌توان بسیاری از شرایطی که فرد مبتلا به نقص ایمنی را در معرض خطر بیماری قرار می‌دهند، در مراحل اولیه کشف کرد. ارزیابی اولیه بیمار باید شامل موارد زیر باشد:

- شرح حال و سوابق دقیق فردی، خانوادگی و پزشکی (جدول شماره 6 و پیوست 1)
 - معاینه فیزیکی (پیوست 1)
 - بررسی‌های آزمایشگاهی (جدول شماره 7)
- ارزیابی‌های بعدی، شامل نکاتی است که در شرح حال، معاینات فیزیکی و درخواست آزمایشات باید در نظر باشد. (جدول شماره 6 و 7 و پیوست 1)

7- شروع درمان ضد رترو ویروسی

7-1- اهداف درمان ضد رترو ویروسی

اهداف درمان ضد رترو ویروسی عبارتند از:

1. دستیابی به حداکثر سرکوب با دوام ویروس، 2. حفظ عملکرد ایمنی یا به حال اول برگرداندن آن، 3. بهبود کیفیت زندگی و 4. کاهش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از HIV. 5. کاهش میزان انتقال ART، عفونت HIV را ریشه کن نمی‌کند و مستلزم مصرف مادام‌العمر داروهای متعدد است. رژیم‌های 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. متأسفانه در صورت عدم پایداری دقیق، شکست درمان بسیار شایع است. بنابراین در روند درمان، مشاوره پایداری به درمان برای بیماران باید به طور مداوم انجام شود. در حال حاضر از گروه داروهای ضد رترو ویروسی، انواع مختلفی در ایران وجود دارد که نام و برخی از مشخصات مهم آنها در جدول شماره 13 قید شده است.

7-2- ارزیابی برای شروع ART

برای تصمیم‌گیری شروع درمان پاسخ به این سؤالات الزامی است:

1. آیا بیمار در این مقطع زمانی از درمان سود خواهد برد؟
2. آیا بیمار در حال حاضر تمایل به شروع ART دارد؟
3. آیا بیمار به درمان پایبند است؟

مشاوره درباره پایداری به درمان، توسط روانشناس/مشاور یا پزشک مرکز مشاوره میتواند به این ارزیابی کمک کند. بیمار حق نپذیرفتن 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 پایداری به درمان باشند، ارجاع لازم برای حل آنها و ارزیابی مجدد موانع پایداری در فواصل منظم انجام شود. تصمیم گیری برای شروع درمان در فرد مبتلا بر اساس ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی او صورت می گیرد. بنابراین با توجه به نتایج آزمایشات دوره ای فرد و یافته های بالینی (جدول شماره 1) تصمیم گیری برای درمان انجام میشود. در جدول شماره 2 معیارهای شروع درمان ARV نشان داده شده است.

7-3- زمان شروع

در حال حاضر شروع درمان در موارد ذیل توصیه میگردد (جدول شماره 2):

جدول 2: معیارهای شروع درمان ARV (برای بیمار بالای 13 سال)

• درمان ARV در مبتلایان به HIV باید در موارد زیر شروع شود:
0 همه افراد با بیماری شدید یا پیشرفته (مرحله بالینی 3 یا 4 بر اساس تقسیم بندی سازمان جهانی بهداشت)
0 افراد با تعداد سلولهای CD4 کمتر از 350 شروع شود
• درمان ARV میتواند در افراد با تعداد سلولهای CD4 بین 500-350 نیز بدون توجه به مرحله بالینی بیماری در نظر گرفته شود.
• درمان ARV باید در افراد زیر بدون توجه به تعداد سلولهای CD4 و مرحله بالینی بیماری شروع شود:
0 عفونت توام هپاتیت B، در صورتیکه ضرورت درمان هپاتیت B وجود داشته باشد
0 در زوج های Serodiscordant (زوجهایی که یکی از طرفین مبتلا به HIV باشند) باید برای فرد مبتلا درمان شروع شود
0 ابتلا به بیماری سل فعال
0 نفروپاتی ناشی از HIV
0 ابتلا به یک بدخیمی
§ بدخیمی وابسته به HIV (سارکوم کاپوزی، لنفوم غیر هوچکین، کانسر سرویکس)
§ سایر بدخیمی های غیر وابسته به HIV که نیازمند شیمی درمانی یا پرتودرمانی باشند
0 سن بالاتر از 50 سال
0 بار ویروسی بالاتر از 100,000
0 مادران باردار (رجوع به راهنمای پیشگیری از انتقال مادر به کودک)

7-4- آماده سازی بیمار برای ART

قبل از شروع ART لازم است با بیمار درباره آمادگی قبول مصرف یک رژیم دارویی دشوار، بالقوه با عارضه و لزوم مراجعات بعدی برای 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.

7-5- آموزش بیمار قبل از شروع ART

اساسا شروع ART اورژانس نیست. قبل از شروع ART، ارائه دهندگان مراقبت بهداشتی باید با بیماران برای مشخص نمودن این که درمان چقدر برای آنها اهمیت دارد، احتمالا 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 دستورهای لازم درباره مقدار دارو، فواصل زمانی، نحوه نگهداری دارو، اثرات نامطلوب، نوع واکنشهایی که باید فوراً گزارش شوند و آمادگی های لازم برای اثرات نامطلوب و نیازها و محدودیتهای غذایی را درک کرده اند. ارائه دهندگان باید به بیماران توضیح دهند که داروهای ضد رترو ویروسی باید دقیقا مطابق دستور مصرف شوند.

انواع داروهای ARV 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 خود منتقل کنند. بیماران باید بدانند که داروهای ضد رترو ویروسی ممکن است نتوانند به طور کامل مانع انتقال عفونت به دیگران شوند. بنابر این باید بر استفاده از کاندوم در روابط جنسی حتی با افراد مبتلا به HIV و عدم اشتراک سوزن یا وسایل مصرف مواد حتی با دیگر افراد مبتلا به HIV تاکید شود. اگر شریک جنسی بیمار علاوه بر ویروسی که از قبل داشته، به یک ویروس مقاوم مبتلا شود، ممکن است گزینه های درمانی محدودتر شوند. باید به بیمار تاکید شود که حتی در صورت اجبار به قطع داروهای ضد رترو ویروسی، این امر باید با دستور پزشک انجام شود. حتی وقفه های دقیقا کنترل شده می تواند موجب ایجاد موتاسیونهای مقاومت دارویی شود. این امر گزینه های درمانی آینده را محدود خواهد ساخت و در صورت امکان باید حتی از وقفه های کوتاه اجتناب شود.

7-6- پایبندی به درمان

اثر گذاری مناسب ART نیازمند پایبندی کامل است. پایبندی کم، منجر به بروز مقاومت دارویی می شود. بیمارانی که در کمتر از 95% موارد داروها را با دوز مناسب و در زمان مناسب مصرف می کنند، پاسخ

ویرولوژیک و ایمنولوژیک ضعیفی دارند، و هر چه سطح پایدی به درمان از 95% بیشتر باشد، پاسخ درمانی بهتر خواهد بود. از آنجا که پایدی بالا یک «فرآیند مستمر» است و نه یک «رویداد منفرد»، حمایت از پایدی باید در زمان شروع، ادامه و تغییر رژیم ART به عنوان پیگیری روتین اعمال شود. (رجوع به جدول 3 و 4) ارائه دهندگان خدمات بهداشتی باید مطمئن شوند که بیماران نسبت به HIV و ارتباط بین پایدی 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.

7-6-1- موانع پایدی بالا و راهبردهای مقابله:

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

7-6-2- آماده سازی بیمار برای پایدی:

آماده سازی بیمار برای شروع درمان حداقل به دو ویزیت نیاز دارد. اقدامات لازم برای حمایت پایدی در دو جدول شماره 3 و 4 خلاصه شده است:

جدول 3: نحوه آماده سازی بیمار برای پابندی به درمان

ارزیابی کنید	• هدف بیمار از ویزیت امروز چیست؟ • درک بیمار از اطلاعات داده شده قبلی چگونه است؟ (آیا بیمار مفهوم بیماری، درمان و عوارض دارویی را متوجه شده) سوالات زیر میتواند کمک کننده باشد: 0 نظرتان در باره درمان ضدتروویروسی چیست؟ 0 فکر می کنید این داروها برای شما چه می کند؟ 0 آیا آماده اید داروهایتان را هر روز و در سر ساعت مصرف کنید؟ 0 آیا می دانید در برخی از رژیم های دارویی موجود هر روز باید تعداد نسبتاً زیادی قرص بخورید؟ 0 آیا میدانید این داروها عوارضی دارند که ممکن است دلیلی برای قطع دارو نباشند و در این حالت شما باید این عوارض را تحمل کنید؟ 0 آیا تمایل و آمادگی لازم برای این درمان را دارید؟ 0 چه داروهای دیگری از جمله داروهای بدون نسخه و گیاهی مصرف می کنید؟ 0 برنامه غذایی خاصی دارید؟ 0 آیا مواد یا الکل مصرف می کنید؟ 0 چه کسی از وضعیت HIV شما مطلع است و ممکن است به شما در زمینه مصرف دارو کمک کند؟
توضیح دهید	• اطلاعات داده شده قبلی را با بیمار مرور کنید و برروی آنها تاکید کنید. • رژیم درمانی اولیه را برای بیمار تشریح کنید: 0 توضیح دهید هدف از درمان چیست، دفعات، تعداد و چگونگی مصرف هر یک از داروها را توضیح دهید، در صورت امکان از کارتها یا کتابچه هایی که اطلاعات در مورد دارو میدهند استفاده کنید (شکل دارو، عوارض احتمالی) • اطمینان حاصل کنید که بیمار اهمیت پابندی را دریافته است • در باره رژیم غذایی توصیه های لازم را به بیمار بدهید • در مورد محدودیت مصرف الکل و مواد توضیح دهید. برای پرهیز کامل یا کم مصرف کردن با بیمار مشاوره کنید. در صورت لزوم بیمار را به مراکز مربوطه ارجاع دهید • عوارض داروها را توضیح دهید: 0 بیمار و حامی درمان را برای برخورد با عوارض دارویی توجیه کنید. اغلب عوارض بصورت علامتی قابل کنترل هستند. 0 در مورد عوارض گذرا که با شروع درمان ظاهر میشوند، توضیح دهید. شرح دهید حدوداً چه مدتی این علائم ممکن است طول بکشند. 0 عوارض جدی که نیاز به مراجعه دارند را توضیح دهید. • توضیح دهید که علیرغم دریافت دارو، HIV ممکن است قابلیت سرایت داشته باشد. بنابراین مراقبت در تماس جنسی و سایر رفتارهای پرخطر باید همچنان رعایت شود.

توافق کنید	• از اینکه بیمار تمایل به شروع درمان دارد و در برنامه درمانی مشارکت مناسب خواهد داشت، اطمینان حاصل کنید. • اطمینان حاصل کنید که بیمار متوجه شده که زندگی وی بستگی به مصرف روزانه این داروها دارد. • همراه با بیمار یک حامی درمان یا یک برنامه حمایتی انتخاب کنید. (نظیر یک دوست، یک فرد در خانواده یا گروه همسان)
همراهی کنید	• برنامه دقیق برای مصرف داروها تنظیم شود • 0 چه زمانی از روز دارو مصرف شود، چگونه این کار به یک عادت تبدیل شود • 0 چگونه هر دوز یادآوری شود (تهیه برنامه نوشته، تهیه چارت مصرف داروها، تهیه جعبه قرص ...) • بیمار و فرد حامی را برای مقابله با عوارض شایع آماده کنید. (اقدامی که بیمار باید انجام دهد، در چه مواقعی باید مراجعه کند) در صورت امکان از کارتها یا کتابچه های راهنمای درمان استفاده کنید. • در صورت امکان بیمار را به شرکت در باشگاههای مثبت (positive club) تشویق کنید. • در صورت امکان و نیاز از برنامه های مراقبت در منزل کمک بگیرید.
تنظیم کنید	• زمان ملاقات بعدی را تنظیم کنید. • اطمینان حاصل کنید بیمار متوجه شده که در موارد نیاز کجا و در چه زمانی به پرسنل بهداشتی درمانی دسترسی دارد.

جدول 4: نحوه پایش و حمایت پایبندی حین درمان

ارزیابی کنید	در هر ویزیت بیمار را از نظر بالینی، عوارض دارویی و پایبندی به درمان ارزیابی کنید: • با بیمار و فرد حامی صحبت کنید. مشخصا کنید آیا مشکلی در دریافت داروها وجود داشته یا نه؟ • سئوالات خود را بصورت محترمانه و بدون قضاوت مطرح کنید تا پاسخ حقیقی را دریافت کنید (مثال): 0 بسیاری از بیماران با مصرف داروها مشکل دارند. شما چه مشکلی دارید؟ 0 داروها را چه وقت و چگونه می‌خورید؟ 0 چه زمانی بیشترین مشکل را در خوردن دارو دارید؟ 0 گاهی مشکل است که هر روز بموقع دارو را مصرف کنید. در طی هفته گذشته شما چند بار موفق به خوردن دارو نشدید؟ • پایبندی بیمار به مراجعه در زمان ویزیت می‌تواند نشانگر خوبی از پایبندی به درمان باشد. • در مورد عوامل شایع تاثیر گذار روی پایبندی سؤال کنید. • در مورد انگ و ارتباط آن با مصرف داروها سؤال کنید. • شمارش قرصهای باقیمانده میتواند نشان دهد آیا بیمار تعداد کافی را مصرف کرده است یا نه. میتوان از بیمار درخواست کرد برای ویزیت بعد داروها را همراه داشته باشد. • در روز گذشته، سه روز گذشته، ماه گذشته چند نوبت قرص فراموش شده. در صورت پایبندی نامناسب، مشکل را تعیین کنید: 1. تغییر برنامه زندگی به علت نبودن در منزل در اثر عواملی چون مسافرت، تعطیلات و... 2. مختل شدن نظم داخل منزل 3. مشکل با رژیم غذایی 4. وجود مشکل پزشکی دیگر 5. مصرف زیاده از حد الکل، 6. مصرف مواد 7. افسردگی 8. انگ و تبعیض ناشی از مشخص شدن بیماری 9. عوارض دارویی 10. تمام شدن دارو 11. فراموش کردن دارو (کدام دوز را فراموش کرده: صبح، ظهر یا شب؟ چرا) 12. درک اشتباه از برنامه مصرف دارو 13. تغییر شغل
توضیح دهید	• اطلاعات داده شده قبلی را با بیمار مرور کنید و بر روی آنها تاکید کنید. • برای بیمارانی که مشکل در پایبندی دارند: 0 اطلاعات بیشتری که در افزایش پایبندی موثر است به بیمار بدهید. 0 در صورت درخواست بیمار برای تغییر رژیم درمانی با بیمار درباره مشکلات آن صحبت کنید و ضرورت ادامه رژیم اولیه را شرح دهید

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

7-7- اجتناب از مقاومت دارویی

داروهای ضد رتروویروسی به دلیل پتانسیل ظهور مقاومت هرگز نباید به صورت تک تک، رژیم دو دارویی و یا رژیم های با کارایی کمتر (کمتر از مطلوب) و یا مقادیر کمتر از مقدار توصیه شده تجویز شوند. به خصوص در مورد NNRTIs و نیز لامیوودین طی چند روز تا چند هفته ممکن است مقاومت ایجاد شود. 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 cross resistance). مقاومت متقاطع ممکن است گزینه های درمانی آینده را به طور قابل توجهی محدود نماید یا در آینده به رژیم های بسیار پیچیده نیاز شود. سوش های مقاوم ویروسی به محض ایجاد ممکن است به سایرین منتقل شوند.

8- رژیم آغازین ضد رتروویروسی (در بیماران بدون سابقه درمان)

8-1- رژیم درمانی آغازین و جایگزین:

رژیم آغازین ART را می توان به رژیم برتر (Preferred) و رژیم جایگزین (Alternative) تقسیم کرد. رژیم های درمانی برتر ضد رتروویروسی، در جمهوری اسلامی ایران بر اساس این رهنمود 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 شماره 5 ارائه شده است. برای تعیین مقادیر توصیه شده داروها به جدول 13 مراجعه کنید. در درمان ترجیحا از داروهای ترکیبی استفاده شود. (جدول 5)

شروع درمان ضد رتروویروسی با رژیم های جایگزین، نیاز به یک دلیل قانع کننده دارد و در تمام موارد دیگر باید از رژیم برتر استفاده شود. قبل از شروع درمان های آلترناتیو حتما با مرکز مدیریت بیماریهای واگیر هماهنگی لازم صورت گیرد. لازم است فرمهای مربوط پر شده بصورت الکترونیکی برای کارشناسان مربوطه در اداره کنترل ایدز مرکز مدیریت بیماریها ارسال شده، پس از تأیید، درمان بیمار تغییر یابد. در این رابطه امکان برقراری ارتباط بصورت تلفنی نیز وجود دارد.

جدول 5 - رژیم های آغازین ضد رتروویروسی در بیماران بالای 13 سال

Initial Regimens
- Ø Vonavir / Atripla¹ - Ø Truvada² + Efavirenz³ - Ø Tenofovir + Lamivudine + Efavirenz - Ø Truvada + Nevirapine⁴ - Ø Tenofovir + Lamivudine + Nevirapine
Alternative regimens
- Ø Abacavir⁵ + lamivudine + Efavirenz - Ø Zidovudine+ lamivudine + Efavirenz - Ø Truvada + Boosted ATV/Kaletra - Ø Tenofovir + Lamivudine + Boosted ATV/Kaletra - Ø Zidovudine + Lamivudine + Boosted ATV/Kaletra - Ø Abacavir+ Lamivudine + Boosted ATV/Kaletra - Ø Abacavir+ Lamivudine+Nevirapine - Ø Zidovudine+ lamivudine+Nevirapine
Preferred Regimens for HIV/HBV coinfection
- Ø Vonavir/Atripla - Ø Truvada + Efavirenz - Ø Tenofovir + Lamivudine + Efavirenz

1. Atripla (Vonavir): Tenofovir + Emtricitabin + Efavirenz

2. Truvada: Tenofovir+Emtricitabine

3. استفاده از افایرینز در ماه اول بارداری ممنوعیت دارد و در زنانی که در آینده نزدیک تصمیم به بارداری داشته باشند و یا از یک روش مطمئن

جلوگیری از بارداری استفاده نکنند توصیه نمی شود.

4. بدلیل احتمال بروز عوارض کبدی، استفاده از نویراپین در زنان با تعداد سلولهای CD4 بیشتر از 250 و در مردان بیشتر از 400 توصیه نمی شود

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

نکته: در افرادی که از قبل تحت درمان با رژیمهای حاوی زیدوودین بوده و دچار عوارض دارویی نشده و پاسخ بالینی و ایمونولوژیک مطلوب داشته اند، نیازی به تغییر رژیم دارویی نیست و درمان ادامه خواهد یافت.

8-2- سایر رژیم های درمانی برای موارد خاص

رژیمهای درمانی زیر توصیه نمی شوند مگر در شرایط خاصی که در مورد هر یک ذکر شده است:

1. Zidovudine + Lamivudine + Abacavir or Tenofovir

در شرایطی که رژیم های آغازین منع مصرف دارند و یا بهیچ وجه تحمل نمیشود، رژیم فوق قابل استفاده است. مع الوصف اثر بخشی این رژیم کمتر از رژیم های آغازین است. تجویز سه دارو از خانواده NRTI در یک رژیم درمانی به جز موارد بالا به هیچ وجه توصیه نمی شود.

2. برای افراد تحت درمان استاودین هر چه سریعتر داروی جایگزین استفاده شود. لازم به ذکر است که هرگونه تغییر در داروهای بیمار باید منوط به انجام تست بار ویروسی و در صورت بالا بودن در نظر گرفتن احتمال مقاومت دارویی باشد

8-3- رژیم های ضد رترو ویروسی و اجزایی که در درمان بیماران توصیه نمیشود

- رژیم های تک یا دو دارویی به دلیل نداشتن فعالیت ضد رترو ویروسی قوی و مداوم نباید مصرف شوند.
- ترکیب دو NNRTIs به علاوه یک NRTI نباید استفاده شود.

9- درمان ضد رترو ویروسی در برخی گروههای خاص

9-1- عفونت همزمان HBV /HIV

همانطور که در جدول 3 نیز در مورد رژیم های درمانی آغازین در درمان ضد رترو ویروسی آمده، در بیمارانی که مبتلا به عفونت همزمان HIV/HBV هستند و اندیکاسیون درمان برای HBV یا HIV دارند،

رژیم درمانی باید حداقل دو داروی موثر بر HBV هم داشته باشد. یکی از رژیم های زیر در حال حاضر توصیه می شود:

- o Truvada + Efavirenz
- o Tenofovir + Lamivudine + Efavirenz

در صورت مصرف نویراپین پایش بیمار از نظر عوارض کبدی باید با دقت بیشتری انجام شود.

9-2- عفونت همزمان HCV و HIV

عفونت HIV، پیشرفت HCV را به سمت سیروز تسریع میکند. خاطر نشان می شود که شرایط شروع درمان ضد رترو ویروسی در این گروه مشابه سایر بیماران می باشد. در مواردی که ART اندیکاسیون ندارد بهتر است درمان هپاتیت C با توجه به امکانات بیمار، قبل از شروع ART انجام شود. در بیمارانی که CD4 آنها کمتر از 200 است ابتدا باید ART شروع شده، سپس درمان HCV انجام گیرد.

در مواردیکه درمان توام HCV و HIV انجام میگردد، لازم است تجویز زیدوودین با توجه به افزایش خطر آنمی با احتیاط انجام شود و در صورت امکان با اندازه گیری بار ویروسی و در صورت لزوم تعیین مقاومت دارویی با تنوفویر جایگزین شود.

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

9-3- عفونت همزمان HIV و مایکو باکتریوم توبرکولوز

برای بحث مشروح به رهنمود «عفونت همزمان سل و HIV» به رهنمود بالینی برای جمهوری اسلامی ایران» مراجعه شود.

9-4- عفونت اولیه HIV

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.

9-5- 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 را دارند. برنامه مراقبت و درمان این بیماران شامل رژیم درمانی آغازین، همچون سایر بیماران است. با این وجود نکات خاصی در این بیماران باید مورد توجه ویژه قرار گیرد که در این زمینه به پابندی درمان و تداخلات دارویی با مواد مصرفی میتوان اشاره کرد. در هر صورت مصرف فعال مواد مخدر، منعی برای شروع درمان ضد رترو ویروسی نیست. به تداخلات دارویی داروهای ضد رترو ویروسی و متادون باید توجه نمود. (جدول 10)

10- 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.

10-1- پیگیری و پایش بالینی بیماران که ART برای آنها شروع نشده است:

بیمارانی که معیارهای عمومی برای شروع درمان ضد رترو ویروسی را ندارند: این بیماران باید به طور منظم با ارزیابی بالینی و بررسیهای آزمایشگاهی مطابق جداول شماره 6 و 7 پایش شوند، آموزشها و پیشگیریهای مناسب ارائه و مجددا در صورت بروز معیارهای بالینی یا آزمایشگاهی شروع درمان، ارزیابی ها و مشاوره های لازم بعمل آید. CD4 در این بیماران هر 6 ماه یکبار چک شود، مگر آن که نتایج غیر منتظره وجود داشته باشد (مانند بروز عفونت فرصت طلب).

بیمارانی که نیاز به ART دارند اما درمان برای آنها به دلایل گوناگون شروع نشده است: این بیماران باید هر سه ماه یکبار مورد ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی قرار گیرند. CD4 در این بیماران هر 3 ماه یکبار چک شود. همچنین باید داروهای ضد رترو ویروسی در فواصل زمانی منظم به هر کسی که در ابتدا از درمان خودداری کرده، پیشنهاد گردد و مشاوره های لازم جهت تصمیم گیری بیمار برای شروع درمان ارائه شود. تغییر در نتایج آزمایشات و وضعیت بیمار باید با بیمار مطرح گردد. در صورت فقدان آمادگی یا وجود مشکلات احتمالی در پابندی، تکرار و استمرار مشاوره پابندی به درمان توسط یک مشاور یا روانشناس برای تقویت حمایت از بیماران و مکانیسم های سازش، می تواند کمک کننده باشد

10-2- پیگیری و پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند:

بیمارانی که یک رژیم جدید ART را شروع می کنند باید در ماه اول حداقل دوبار و بعد از آن بصورت ماهانه برای ارزیابی بالینی، آزمایشگاهی، پایداری، قابلیت تحمل و اثرات نامطلوب رژیم درمانی ویزیت شوند. اولین نشانه موفقیت ART کاهش بار ویروسی است. پاسخ ایمنولوژیک یکی از نتایج کاهش بار ویروسی است و بنابراین دیرتر اتفاق می افتد. تواتر انجام بار ویروسی طبق جدول شماره 7 توصیه می شود. خاطر نشان می شود که در صورت داشتن امکان در انجام سطح ویروس، اولین نوبت آن 6 ماه پس از درمان و متعاقبا حداقل هر 12 ماه یکبار باید انجام شود. CD4 در این بیماران در صورت داشتن بار ویروسی منفی یا تعداد CD4 بالاتر از 350 هر 6 ماه یکبار چک شود. در غیر اینصورت هر سه ماه یکبار توصیه می شود.

جدول شماره 6: ارزیابی بیمار مبتلا به HIV در اولین ویزیت و ویزیت های بعدی:

	Assessment	At HIV diagnosis	Prior to Starting ART	Follow-up frequency
History	Complete medical history	+	+	
	Family history (e.g. premature CVD, diabetes, hypertension, CKD)	+		
	Concomitant medications	+	+	
	Past and current co-morbidities	+	+	
	Vaccination history	+		
Psychosocial	Current lifestyle (alcohol use, smoking, diet, aerobic exercise, drug use)	+	+	6-12 months
	Employment	+	+	As indicated Every visit
	Social and welfare	+	+	
	Psychological morbidity	+	+	
	Partner and children	+		
Sexual and Reproductive health	Sexual history	+		6-12 months
	Safe sex	+		As indicated
	Partner status and Disclosure	+		As indicated
	Conception issues (LMP time)	+	+	As indicated
Co infections				
STIs	Syphilis serology	+		Annual/as indicated
	STI symptomatic screening	+		Annual/as indicated
Tuberculosis	PPD	+		Annual if negative
	Symptomatic screening	+	+	In each visit/each 3 months
	CXR			As indicated
Hepatitis B	HBsAg HBsAb HBcAb	+		As indicated
Hepatitis C	HCV Ab	+		As indicated
Others	Toxoplasmosis serology	+		Annual if negative
	CMV serology	+		Annual if negative
Co-morbidities				
Body composition	BMI	+	+	Annual
Cardiovascular disease	Risk assessment (Framingham score)*	+	+	
	ECG	+	+/-	Annual
Hypertension	Blood pressure	+	+	Annual

	Assessment	At HIV diagnosis	Prior to Starting ART	Follow-up frequency
Lipids	TC, HDL, HDL, TG	+	+	Annual
Bone disease	Bone profile: calcium, PO4, ALP	+	+	6-12 months
	Risk assessment in person >40 **	+	+	2 years
Vitamin D	25(OH) vitamin D	+		As indicated
Cancer	Mammography			1-3 years
	Cervical pap smear			Annual***
	Anal pap smear			1-3 years

* با مراجعه به سایت www.cphiv.dk/tools.aspx و اسکورینگ فرمینگام، ارزیابی قلبی بیماران را برای تمام مردان بالای 40 سال و

زنان بالای 50 سال انجام دهید

** ریسک فاکتورهای کلاسیک پوکی استخوان: سن بالا، زنان، هیپوگنادیسم، سابقه فامیلی شکستگی هیپ، BMI کم از 19، کمبود

ویتامین D، سیگار کشیدن، عدم فعالیت فیزیکی، مصرف الکل، مصرف استروئید (بیش از 5mg بیش از سه ماه

*** در سال اول هر 6 ماه و بعد سالی یکبار

جدول شماره 7: مانیتورینگ آزمایشگاهی بیماران قبل و بعد از شروع درمان ضدترتروویروسی

در صورت الزام بالینی	شکست درمان	هر 12 ماه	هر 6 ماه	هر 3-6 ماه	پیگیری 2-8 هفته پس از شروع درمان	شروع درمان	پیگیری قبل از درمان	شروع مراقبت	
✓	✓	در صورتیکه از نظر بالینی ثبات دارد هر 6-12 ماه یکبار		✓		✓	✓ هر 6 ماه	✓	شمارش CD4
✓	✓		✓ در صورت امکان			✓ در صورت امکان			سطح ویروس
✓	✓								تست مقاومت
						✓ در صورت امکان با شروع آباکاویر			HLA-B 5701
		✓ در صورت داشتن عوامل خطر انتقال *						✓	HBs Ag
		✓ در صورت داشتن عوامل خطر انتقال						✓	HCV Ab
✓				✓	✓	✓	✓ هر 6-12 ماه	✓	تست های بیوشیمی
✓				✓	✓	✓	✓ هر 6-12 ماه	✓	AST, Bil, ALT
✓				✓	✓ با دریافت زیدوویدین	✓	✓	✓	CBC/dif

در صورت الزام بالینی	شکست درمان	هر 12 ماه	هر 6 ماه	هر 3-6 ماه	پیگیری 2-8 هفته پس از شروع درمان	شروع درمان	پیگیری قبل از درمان	شروع مراقبت	
✓		✓	✓ اگر در آخرین چکی غیر طبیعی باشد		✓	✓	✓ در صورت نرمال بودن ، سالیانه	✓	Lipid profile
✓		✓		✓ اگر در آخرین چک غیر طبیعی باشد		✓	✓ در صورت نرمال بودن ، سالیانه	✓	FBS, HbA _{1c}
✓		✓	✓ با مصرف تنوفویر			✓		✓	آزمایش ادرار

* در صورتی که واکسینه نشده یا جزء گروهی باشد که پاسخ آنتی بادی به واکسن ندارند

11- 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 شامل شکست ویرولوژیک، شکست ایمونولوژیک و یا پسرفت بالینی است.

11-1- تعریف های شکست درمان

• تعریف شکست بالینی

عبارتست از بروز یا عود شرایط مرحله 4 طبقه بندی بالینی HIV سازمان جهانی بهداشت، پس از حداقل شش ماه درمان با رژیم های ضد رترو ویروسی در صورتی که IRIS رد شود. برخی شرایط مرحله بالینی 3 مانند سل ریوی و عفونتهای شدید باکتریال نیز می توانند شواهدی از شکست درمان باشند.

• تعریف شکست ایمونولوژیک

متوسط افزایش تعداد سلول CD4 با رژیم های ضد رترو ویروسی اولیه در بیمارانی که تا به حال درمان نشده اند حدود 20- 50 cell/mm³ در سال اول است. تعداد سلول CD4 کمتر در وضعیت پایه، ممکن است با پاسخ کمتر به درمان همراه باشد.

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

ü کاهش تعداد سلول های CD4 به حد تعداد پایه ضمن درمان؛

ü 50% کاهش از حداکثر تعداد CD4 در حین درمان؛

ü باقی ماندن تعداد CD4 بصورت مداوم زیر 100

• تعریف شکست ویرولوژیک

بار ویروسی در پلاسما بالاتر از 1000 copies/ml پس از حداقل 6 ماه از شروع ART .
آستانه تفکیک شکست ویرولوژیک بیمار 1000 copies/ml است . لذا بار ویروسی بالاتر از 1000 copies/ml در دو نمونه خون جدا به فاصله 3 ماه بعنوان شکست درمان ویرولوژیک در نظر گرفته می شود.
وقتی در دو نوبت این مقدار ویروس در خون گزارش شود عملاً پدیده Blip رد شده و احتمال شکست درمان محرز می شود.

پدیده Blip بصورت ویرمی با مقدار اندک (50-1000 copies/ml) است که ممکنست ضمن داشتن یک درمان موفق و قابل قبول، بطور متناوب در خون قابل ردیابی باشد. بطور کلی Blip ارتباطی با بروز مقاومت ندارد مگر اینکه وجود ویروس در خون حتی در این مقدار بطور دائم در آزمایشات ثابت شود.

11-2- ارزیابی و تغییر رژیم درمانی برای موارد شکست درمان

در بیمارانی که شواهدی از شکست بالینی و یا شکست ایمونولوژیک دارند، ابتدا باید بیمار از نظر پایداری به درمان ، تحمل دارو و مشکلات فارماکوکینیتیک بررسی شود . برای تأیید شکست درمان ، تعیین بار ویروسی ضروری می باشد. در حال حاضر در 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 هر صورت تا تعیین تکلیف نهایی و تصمیم به تغییر درمان بیمار، با تأکید بر پایداری کامل به درمان، همان درمان اولیه باید ادامه یابد.

11-3- آزمایش مقاومت دارویی

در حال حاضر امکان استفاده از آزمایش مقاومت دارویی در مراقبت های بالینی از بیماران در برخی مراکز خاص از جمله آزمایشگاه مرکز تحقیقات ایدز ایران در بیمارستان امام خمینی تهران، آزمایشگاه بیمارستان مسیح دانشوری، انستیتو پاستور ایران وجود دارد. در صورت شک به مقاومت دارویی باید تلاش نمود تا در صورت امکان از تست مقاومت دارویی ژنوتیپی استفاده شود. در صورتیکه امکان انجام آزمایش مقاومت دارویی نبود، به جدول شماره 8 رجوع شود. استفاده از داروهای خط سوم درمان ضد رترو ویروسی، فقط با انجام آزمایش مقاومت دارویی امکان پذیر است.

11-4- رژیم شکست درمان

رژیم های شکست درمان باید حداقل شامل دو داروی جدید باشند. در موارد مشکوک به مقاومت هرگز تنها یک دارو را تعویض نکنید.

با رژیم اولیه حاوی NNRTI ، رژیم شکست درمان باید شامل یک boosted PI باشد (جدول شماره 8). در گروه PI اکثریت داروها با مقادیر کم ریتوناویر که خود یک PI است، تقویت می شوند. انتخاب داروهای شکست درمان برای بیمار ترجیحا باید با هدایت نتیجه تست مقاومت بیمار باشد. در صورتی که شکست درمان با رژیم حاوی PIs باشد باید برای تغییر دارو حتما تست مقاومت انجام شود. با توجه به محدودیت انجام تست مقاومت ، در صورت عدم دسترسی، میتوان از جدول زیر استفاده کرد:

جدول شماره 8- رژیم های توصیه شده در موارد شکست درمان برای بزرگسالان و نوجوانان

Initial regimen	Failure regimen
Ø ZDV + 3TC + (EFV or NVP)	Ø TDF + 3TC/FTC + LPV/r or ATV/r
Ø ABC + 3TC + (EFV or NVP)	
Ø ABC+ 3TC+ ZDV	
Ø TDF + 3TC/FTC + (EFV or NVP)	Ø ZDV + 3TC/FTC + LPV/r or ATV/r
	Ø ABC + 3TC/FTC + LPV/r or ATV/r
Ø TDF + 3TC/FTC + (EFV or NVP) (for HIV/HBV coinfectd cases)	Ø ZDV +TDF+ 3TC/FTC + LPV/r or ATV/ r
Ø 3TC+ ZDV+TDF	Ø ABC + 3TC + LPV/r or ATV/ r
Ø 3TC+ ZDV+ABC	Ø TDF + 3TC + LPV/r or ATV/ r

12- درمان ضد رتروویروسی در Highly treatment experienced patients

بیماران تحت درمان با رژیمهای شکست درمان ، که علیرغم داشتن پایداری قابل قبول به درمان، مجددا دچار شکست ویرولوژیک می شوند، برای تعیین رژیم دارویی مناسب الزاما نیازمند انجام تست تعیین مقاومت دارویی می باشند. در حال حاضر داروهای زیر برای گروه فوق در دسترس بوده در صورت وجود نتیجه تست مقاومت دارویی قابل ارائه میباشند :

Darunavir/r ü

Raltegravir ü

ü Stribild (Elvitegravir + Cobicistat + TDF + FTC) (در ایران فعلا این دارو در

دسترس نیست).

رژیم Holding: در شرایطی ممکنست که بیمار بر اساس تست مقاومت دارویی، به تمام داروهای موجود در کشور مقاوم باشد. در اینصورت تا تهیه داروهای جدیدتر لازمست درمان بیمار با داروهای در دسترس بعنوان رژیم Holding ادامه یابد. این رژیم حداقل حاوی سه دارو خواهد بود. در این رژیم حتما از لامیوودین یا امتریستاتین، علیرغم مقاومت ذکر شده در تست مقاومت، استفاده شود. خاطر نشان میشود که داروهای NNRTIs موجود فعلی (افاویرنز و نویراپین) در این رژیم جایگاهی نداشته و نباید انتخاب شوند.

13- قطع یا وقفه درمان ضد رتروویروسی

13-1 سناریوهای محتمل در قطع درمان

در بیمارانی که معیارهای شروع درمان در آنها محرز شده است و پاسخ مناسب به درمان داده اند، قطع طولانی مدت درمان به هیچ وجه جایگاهی ندارد. اما وقفه ناخواسته درمان ضد رترو ویروسی ممکن است به دلیل سمیت جدی دارو، مشکل در مصرف خوراکی داروها نظیر برخی بیماری ها (گاسترو آنتریت یا پانکراتیت)، جراحی و یا در دسترس نبودن آنها لازم باشد:

- **زمانی که بیمار مبتلا به یک سمیت جدی یا تهدید کننده حیات شود:** همه اجزای رژیم دارویی صرفنظر از نیمه عمر دارو، باید همزمان قطع شوند.
- **زمانی که نیاز به قطع درمان تنها برای یک تا دو روز باشد:** داروها همزمان قطع و همزمان پس از رفع مشکل شروع میشوند.
- **وقفه کوتاه مدت بیش از یک تا دو روز:** ویژگی های فارماکوکینتیک داروهای خاص باید مدنظر باشند. البته توصیه می شود که تا حد ممکن داروها قطع نشده و حتی در صورت امکان با یک جرعه آب تجویز شود. توصیه هایی برای بعضی شرایط در زیر آمده است:

ü زمانی که همه اجزای رژیم درمانی دارای نیمه عمر یکسان هستند: همه داروها باید همزمان

قطع شوند. اگر داروها قطع شده اند، باید همه آنها دوباره به صورت همزمان شروع شوند.

ü زمانی که رژیم ضد رتروویروسی شامل داروهایی با نیمه عمرهای مختلف باشد: قطع همزمان

همه داروها ممکن است عملا منجر به مونوتراپی با دارویی شود که طولانی ترین نیمه عمر را دارد. بدلیل نیمه عمر طولانی EFV و NVP قطع همزمان آنها با NRTIs در یک رژیم، به این معنی است که EFV یا NVP به مدت طولانی تر از NRTIs در جریان خون در سطوح قابل اندازه گیری باقی خواهد ماند و خطر موتاسیونهای مقاوم وجود دارد. لذا به هنگام نیاز برای قطع درمان در یک رژیم حاوی NRTIs/NNRTI ممکن است این طور منطقی تر باشد که ابتدا NNRTI قطع شود و حدود هفت روز بعد NRTIs نیز قطع گردد.

- **قطع درمان بعد از ختم بارداری:** زنان باردار مبتلا به HIV که معیارهای دستورالعمل برای شروع درمان را ندارند و ARV برای پروفیلاکسی دریافت کرده اند، ممکن است بعد از زایمان تمایل به قطع درمان داشته باشند ولیکن ضمن احترام به تصمیم مادر، بهتر است وی به سمتی هدایت کنیم که پس از زایمان درمان ARV را ادامه دهد. توصیه های قطع درمان در «HIV و حاملگی» دستورالعمل بالینی مراقبت برای جمهوری اسلامی ایران موجود است.

13-2- نکات لازم برای قطع برخی از داروها

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

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

14- پایش واکنشهای نامطلوب به داروهای ARV

با آن که عوامل متعددی در پایداری درمان دخیلند، اما واکنشهای جانبی نامطلوب به داروها از جمله مهمترین عوامل هستند. پایش و کنترل واکنشهای نامطلوب به ARV 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 پزشک گزارش شود. پیش 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، تداخلات دارویی، امکان دسترسی به رژیم های جایگزین و سابقه عدم تحمل دارویی، بر نحوه کنترل واکنش های نامطلوب اثر خواهند داشت. در این بخش بعضی از شایع ترین اثرات نامطلوب مشاهده شده داروهای ARV مرور میشود و استراتژیهای کنترل اثرات نامطلوب بیان می شود.

14-1- ارزیابی واکنش به داروهای ضد رتروویروسی

مرحله اول:

شدت، شروع و دفعات علائم را مشخص کنید. 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 سؤالاتی نظیر «در حال حاضر چه داروهایی 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 دارو ها کمک کننده است. مصرف نادرست داروها (مانند مصرف مقادیر بالاتر از میزان توصیه شده) ممکن است باعث اثرات نامطلوب شود که اغلب نادیده گرفته میشود.

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 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 پیشنهاد شده)، 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 (به جدول 9 رجوع شود). در چنین شرایطی، جایگزین کردن داروی ایجاد کننده 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، نوع داروها و آمادگی پابندی 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 HIV 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 ویزیت 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، هپاتیت و اسیدوز لاکتیک) ارزیابی شوند. در مورد سایر علائم ناشی از عوارض دارویی هم باید همواره بیمار را از 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، غیر قابل 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.

15- سندرم التهابی تجدید ساختار ایمنی (IRIS)

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

1. بدتر شدن یک عفونت درمان شده یا در حال درمان (Paradoxical)
 2. پدیدار شدن تظاهرات جدید یک عفونت Subclinical (unmasking)
- IRIS معمولاً در طی ماههای اول شروع ART اتفاق می افتد و با طیف وسیعی از پاتوژنها به خصوص میکوباکتریوم ها، ویروسهای هرپس و عفونتهای قارچی عمقی همانند کریپتوکوک همراه می باشد. بسیاری از موارد IRIS، طی چند ماه از شروع ART و در شرایط افزایش سریع و بارز تعداد CD4 از سطح بسیار پایین قبل از درمان (اغلب <100 copies/ml) رخ می دهند. شدت IRIS از خفیف تا تهدید کننده حیات متفاوت است.

15-1- نحوه بروز بالینی

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

15-1-1-15 IRIS ناشی از سل:

علائم و نشانه ها ممکن است شامل موارد زیر باشد: تب بالا، لنفادنوپاتی جدید و یا بدتر شدن لنفادنوپاتی (مدیاستینال یا محیطی)، وخامت علائم ریوی و افزایش انفیلتراسیون آن، افزایش یا ایجاد پلورال افیوژن، 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 سل فعال، شروع IRIS ناشی از سل معمولا 1-6 هفته بعد از شروع ART رخ می دهد.

15-2-1-15 IRIS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس:

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

15-3-1-15 IRIS ناشی از سیتومگالوویروس:

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 IRIS در معاینه افتالمولوژیک کاملا مشابه رتینیت فعال CMV است. بنابراین با اطلاعات بالینی تشخیص داده خواهد شد و بیماران باید به دقت کنترل شوند. مشابه سایر واکنشهای IRIS، علائم از نظر زمانی با شروع ART و افزایش اخیر در تعداد CD4 ارتباط دارد. در بیمارانی که به اندازه کافی برای CMV درمان شده اند و دچار IRIS می شوند، معاینات پیاپی افتالمولوژیک نشان خواهد داد که ضایعات، بدون درمان جدید بهبود می یابد یا خیر. اما در عفونت های کنترل نشده در صورت عدم شروع درمان CMV، اندازه ضایعات بزرگتر می شوند و یا ضایعات جدید ظاهر می گردد.

ویتريت CMV: منحصرأ در افرادی با عفونت رتینیت قبلی CMV مشاهده می شود که به ART پاسخ داده اند. یک سندرم هشداردهنده ولی خوش خیم است و بیماران تحت درمان ضد CMV معمولا با شروع ناگهانی تاری دید و مگس پران (Floater) ناشی از التهاب مراجعه می نمایند. معاینه

افتالمولوژیک نشان دهنده سلولهای التهابی متعدد در زجاجیه است. علائم معمولاً طی یکماه بدون درمان اختصاصی و بدون اثرات طولانی مدت بر بینایی بهبود می یابند.

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

15-1-4-IRIS ناشی از مننژیت کریپتوکوکی:

در بیمارانی با تشخیص قبلی مننژیت کریپتوکوکی و یا بدون آن، تظاهر IRIS کریپتوکوکی عبارتست: از تب، سردرد و علائم نشانه های مننژیتال. شروع بین یک هفته تا 11 ماه بعد از شروع ART گزارش شده است. لنفادنیت نیز گزارش شده است.

15-1-5-IRIS ناشی از پنومونی پنوموسیستیس کارینی:

PCP IRIS ممکن است در بیمارانی با PCP فعلی و یا اخیر، با شروع ART در چند هفته اول بعد از شروع درمان PCP رخ دهد. PCP IRIS ممکن است با وخامت علائم ریوی و تب بالا در بیمارانی که با 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 سنجش گاز خون شریانی ممکن است نمایانگر بدتر شدن هیپوکسی و یا گرا دیان اکسیژن آلوئولی - شریانی باشد. PCP IRIS ممکن است گاهی اوقات موجب نارسایی حاد تنفسی شود.

15-1-6-IRIS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC:

بیماران مبتلا به HIV و ویروس JC ممکن است بعد از کاهش تعداد CD4 به کمتر از 200/ml به لوکوآنسفالوپاتی پیشرونده چند کانونی (PML) دچار شوند. با آن که بیشتر بیماران مبتلا به HIV با PML سه تا شش ماه بعد از ART مستمر بهبود می یابند، ولی حدود 10 تا 20 درصد بیماران ممکن است دچار علائم نورولوژیک جدید یا بدتر شدن علائم نورولوژیک همراه با بزرگ شدن ضایعات CNS شوند که بعد از تزریق ماده حاجب، جذب ثانوی آن را نشان می دهند (یافته ای که معمولاً در

بیماران مبتلا به PML وجود ندارد.) در بعضی موارد IRIS همراه با ویروس JC ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم به رغم پاسخ ویرولوژیک عالی به ART، حتی در صورت کاربرد درمان کمکی کورتیکواستروئید منجر به پیامدی مهلک شود. بیشتر موارد IRIS همراه با عفونت ویروس JC سه تا شش هفته بعد از شروع ART رخ می دهند. بیوپسی در چنین مواردی نشان دهنده دمیالیزاسیون گسترده و التهاب اطراف آن است.

15-7-1- IRIS همراه با HBV و HCV:

علائم و اختلالات آزمایشگاهی حاکی از وخامت هپاتیت ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HCV یا HBV به دنبال ART رخ دهد. در بیماران مبتلا معمولاً افزایش سرمی آنزیمهای کبدی همراه با تعریق شبانه، بی اشتها، تهوع، خستگی، هپاتومگالی دردناک و زردی مشاهده می شود. بعضی بیماران پلی آرتریت قرنيه التهابی، گاهی همراه با کرایوگلوبولینمی مختلط و یا پورفیری کوتانه آتاردا پیدا می کنند. IRIS همراه با ویروسهای هپاتیت B و C معمولاً طی دو تا هشت هفته از شروع ART رخ می دهند. اما شروع ممکن است تا نه ماه به تاخیر بیافتد. از آنجا که افزایش آنزیم های کبدی در بیماران مبتلا به عفونت همزمان و تحت درمان با ART ممکن است ناشی از علل مختلف از جمله اثرات هپاتوتوکسیک داروها، اسیدوز لاکتیک ناشی از دارو، قطع درمان با لامیوودین، سارکوم کاپوزی یا سایر علل عفونی مانند عفونت جدید با ویروس های دیگر هپاتوتروپیک باشد، اغلب اثبات تشخیص قطعی IRIS احتمالی ناشی از عفونت قبلی ویروس های هپاتیت B و C دشوار است.

15-2- ارزیابی تشخیصی IRIS:

تشخیص IRIS بر مبنای معیارهای زیر صورت میگیرد:

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

در بیمارانی که تحت ART هستند (به ویژه در بیماران با $CD4 < 100$)، باید IRIS در تشخیص افتراقی علائم جدید یا تشدید علائم قبلی مد نظر باشد. همانطور که در معیارهای فوق گفته شد کنار گذاشتن عفونتهای جدید، درمان نشده یا ناقص درمان شده، بدخیمی، سمیت دارویی، واکنش افزایش حساسیت، شکست ART، و سایر بیماریها قبل از نتیجه گیری IRIS در بیمار باید مورد توجه باشد. آزمایشات تشخیصی متناسب در هر بیمار باید انجام شود. این بررسی ها عبارتند از چک بار ویروسی، CBC-diff، الکترولیت ها، کراتی نین، آزمایشات عملکرد کبدی، تعداد سلول CD4، کشت خون برای باکتریهای معمولی و باکتری های 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.

15-3- درمان

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

- ادامه رژیم ART فعلی (مگر اینکه تظاهر بالینی تهدید کننده حیات باشد).
- درمان عفونت فرصت طلب.
- در صورت لزوم تجویز داروهای ضد التهابی (غیر استروئیدی یا کورتیکو استروئید سیستمیک) برای سرکوب فرآیند التهابی.
- برای بیماران تحت درمان OI، که با درمان مناسب بهبود یافته اند، معمولاً شروع دوباره درمان ضد میکروبی یا تغییر درمان نگهدارنده لازم نیست. برای مثال در صورتی که بیماری سابقه مننژیت کریپتوکوکی درمان شده داشته و تحت درمان نگهدارنده باشد و IRIS ایجاد شود، درمان نیاز به تغییر ندارد. با این حال اگر IRIS نشان دهنده یک OI جدید باشد عفونت باید به نحو مناسب درمان شود.

16- تداخلات دارویی با ARVs

تداخل دارویی یک مشکل جدی ART است. افراد مبتلا به HIV به دلیل بیماری های همزمان یا تظاهر HIV اغلب ناچارند مقدار زیادی داروهای مختلف مصرف کنند. با این که مصرف همزمان بعضی داروها واقعا ممنوعیت دارد، اما بیشتر داروهایی را که تداخل دارند را می توان به صورت ترکیبی تجویز کرد. البته احتمال عوارض جانبی بیشتر خواهد شد و باید به دقت کنترل شوند. جداول شماره 9 تا 12 تداخلهای دارویی ARV با سایر داروها را نشان می دهند.

جدول شماره 9: داروهایی که نباید همزمان با داروهای ARV مصرف شوند:

ARV	Cardiac Agents	Lipid-Lowering Agents	Antimycobacterials	GI Drugs	Neuroleptics	Psychotropics	Ergot Derivatives	ARV	Others
ATV +/- RTV	Amiodarone Dronedarone	Lovastatin Simvastatin	Rifampin Rifapentine	Cisapride	Pimozide	Midazolam Triazolam	Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Methylergonovine	NVP	Salmeterol Sildenafil for PAH
DRV/r	Amiodarone Dronedarone	Lovastatin Simvastatin	Rifampin Rifapentine	Cisapride	Pimozide	Midazolam Triazolam	Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Methylergonovine	None	Salmeterol Sildenafil for PAH
LPV/r	Amiodarone Dronedarone	Lovastatin Simvastatin	Rifampin Rifapentine	Cisapride	Pimozide	Midazolam Triazolam	Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Methylergonovine	None	Salmeterol Sildenafil for PAH
EFV	None	None	Rifapentine	Cisapride	Pimozide	Midazolam Triazolam	Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Methylergonovine	Other NNRTIs	None
NVP	None	None	Rifapentine	None	None	None	None	ATV DTG Other NNRTIs	Ketoconazole
Stribild	None	Lovastatin Simvastatin	Rifampin Rifapentine Rifabutin	Cisapride	Pimozide	Midazolam Triazolam	Dihydroergotamine Ergotamine Methylergonovine	All other ARVs	Salmeterol Sildenafil for PAH

جدول شماره 10: تداخلات دارویی بین مهارکننده های پروتئاز و سایر داروها:

Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
Acid Reducers			
Antacids	ATV/r	When given simultaneously, ↓ ATV expected	Give ATV at least 2 hours before or 1 hour after antacids
H2 receptor antagonists	ATV/r	↓ ATV	H2 receptor antagonist dose should not exceed a dose equivalent to famotidine 40 mg BID in ART-naïve patients or 20 mg BID in ART-experienced patients. Give ATV 300 mg + RTV 100 mg simultaneously with and/or ≥10 hours after the H2 receptor antagonist. If using TDF and H2 receptor antagonist in ART-experienced patients, use ATV 400 mg + RTV 100 mg.
PPIs	ATV/r	↓ ATV	PPIs are not recommended in patients receiving unboosted ATV PPIs should not exceed a dose equivalent to omeprazole 20 mg daily in PI-naïve patients. PPIs should be administered at least 12 hours before ATV/r. PPIs are not recommended in PI-experienced patients
Anticoagulants			
Warfarin	All PIs	↑ or ↓ warfarin possible	Monitor INR closely when stopping or starting PI and adjust warfarin dose accordingly.
Anticonvulsants			
	RTV-Boosted PIs		
carbamazepine	ATV/r LPV/r	↑ carbamazepine possible May ↓ PI levels substantially	Consider alternative anticonvulsant or monitor levels of both drugs and assess virologic response. Do not co-administer with LPV/r once daily
	DRV/r	carbamazepine AUC ↑ 45% DRV: no significant change	Monitor anticonvulsant level and adjust dose accordingly.
	PIs without RTV		
	ATV	May ↓ PI levels substantially	Do not co-administer. Consider alternative anticonvulsant or RTV boosting for ATV and FPV.
Lamotrigine	LPV/r	Lamotrigine AUC ↓ 50% LPV: no significant change	A dose increase of lamotrigine may be needed and therapeutic concentration monitoring for lamotrigine may be indicated, particularly during dosage adjustment. Alternatively, consider another anticonvulsant. A similar interaction is possible with other RTV-boosted PIs.
Phenobarbital	All PIs	May ↓ PI levels substantially	Consider alternative anticonvulsant or monitor levels of both drugs and assess virologic response.

Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
			Do not co-administer with LPV/r once daily, ATV without RTV, or FPV without RTV
	RTV-Boosted PIs		
Phenytoin	ATV/r DRV/r	↓ phenytoin possible ↓ PI possible	Consider alternative anticonvulsant or monitor levels of both drugs and assess virologic response.
	LPV/r	phenytoin AUC ↓ 31% LPV/r AUC ↓ 33%	Consider alternative anticonvulsant or monitor levels of both drugs and assess virologic response. Do not co-administer with LPV/r once daily
	PIs without RTV		
	ATV	May ↓ PI levels substantially	Do not co-administer. Consider alternative anticonvulsant or RTV boosting for ATV and FPV.
Valproic Acid	LPV/r	↓ or ⇌ VPA possible LPV AUC ↑ 75%	Monitor VPA levels and virologic response. Monitor for LPV-related toxicities
Antidepressants			
Bupropion	LPV/r	bupropion AUC ↓ 57%	Titrate bupropion dose based on clinical response.
Sertraline	DRV/r	sertraline AUC ↓ 49%	Titrate sertraline dose based on clinical response.
Trazodone	ATV/r, ATV, DRV/r, LPV/r	RTV 200 mg BID (for 2 days) ↑ trazodone AUC 240%	Use lowest dose of trazodone and monitor for CNS and cardiovascular adverse effects
Tricyclic Antidepressants Amitriptyline, Desipramine, Imipramine, Nortriptyline	All RTV-boosted PIs	↑ TCA expected	Use lowest possible TCA dose and titrate based on clinical assessment and/or drug levels.
Antifungals			
Fluconazole	ATV/r	No significant effect	No dosage adjustment necessary.
Itraconazole	All PIs	↑ itraconazole possible ↑ PI possible	Consider monitoring itraconazole level to guide dosage adjustments. High doses (>200 mg/day) are not recommended with RTV-boosted PIs unless dose is guided by itraconazole levels.
Posaconazole	ATV/r- ATV	ATV AUC ↑ 146%	Monitor for adverse effects of ATV.
Voriconazole	RTV-Boosted PIs		
	All RTV-boosted PIs	RTV 400 mg BID ↓ voriconazole AUC 82% RTV 100 mg BID ↓ voriconazole AUC 39%	Do not co-administer voriconazole and RTV unless benefit outweighs risk. If administered, consider monitoring voriconazole level and adjust dose accordingly.
	PIs without RTV		
	ATV	↑ voriconazole possible ↑ PI possible	Monitor for toxicities.
Antimycobacterials			
Bedaquiline	All RTV-boosted	With LPV/r: bedaquiline AUC ↑	Clinical significance unknown. Use with caution if benefit outweighs the risk and

Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
	PIs	22%; C _{max} ↔ With other PI/r: ↑bedaquiline possible	monitor for QTc prolongation and liver function tests
Clarithromycin	ATV/r, ATV	clarithromycin AUC ↑ 94%	Monitor for clarithromycin-related toxicities or consider alternative macrolide (e.g., azithromycin). Reduce clarithromycin dose by 50% in patients with CrCl 30–60 mL/min. Reduce clarithromycin dose by 75% in patients with CrCl <30 mL/min.
	DRV/r	DRV/r ↑ clarithromycin AUC 57%	
	LPV/r	LPV/r ↑ clarithromycin expected	
Rifabutin	RTV-Boosted PIs		
	ATV/r	Compared with rifabutin (300 mg daily) administered alone, when rifabutin (150 mg once daily) is administered with ATV/r, rifabutin AUC ↑ 110% and metabolite AUC ↑ 2101%	Rifabutin 150 mg once daily or 300 mg three times a week. Monitor for antimycobacterial activity and consider therapeutic drug monitoring.
	DRV/r	Compared with rifabutin (300 mg once daily) administered alone, when rifabutin (150 mg every other day) is administered with DRV/r, rifabutin AUC not significantly changed and metabolite AUC ↑ 881%	
	LPV/r	Compared with rifabutin (300 mg daily) administered alone, when rifabutin (150 mg once daily) is administered with LPV/r, rifabutin and metabolite AUC ↑ 473%.	
	PIs without RTV		
	ATV	↑ rifabutin AUC expected	Rifabutin 150 mg daily or 300 mg three times a week
Rifampine	All PIs	↓ PI concentration by >75%	Do not co-administer rifampin and PIs. Additional RTV does not overcome this interaction and increases hepatotoxicity. Consider rifabutin if a rifamycin is indicated.
Benzodiazepines			
Alprazolam Diazepam	All PIs	↑ benzodiazepine possible RTV (200 mg BID for	Consider alternative benzodiazepines such as lorazepam, oxazepam, or temazepam

Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
		2 days) ↑ alprazolam half-life 222% and AUC 248%	
Lorazepam Oxazepam	All PIs	No data	These benzodiazepines are metabolized via non-CYP450 pathways; there is less interaction potential than with other benzodiazepines.
Cardiac Medications			
Calcium Channel Blockers	All PIs	↑ dihydropyridine possible	Use with caution.
Diltiazem	ATV/r, ATV	diltiazem AUC ↑ 125%	Decrease diltiazem dose by 50%. ECG monitoring is recommended.
	DRV/r, LPV/r	↑ diltiazem possible	Use with caution. Adjust diltiazem according to clinical response and toxicities.
Corticosteroids			
Beclomethasone Inhaled	DRV/r	RTV 100 mg BID ↑ 17-BMP AUC 2-fold and ↑ Cmax 1.6-fold (DRV 600 mg plus RTV 100 mg) BID ↓ 17-BMP AUC 11% and ↓ Cmax 19%	No dosage adjustment necessary. Significant interaction between beclomethasone (inhaled or intranasal) and other RTV-boosted PIs is not expected
Budesonide Inhaled or Intranasal	All RTVboosted PIs	↑ glucocorticoids	Co-administration can result in adrenal insufficiency, including Cushing's syndrome. Do not co-administer unless potential benefits of inhaled or intranasal budesonide outweigh the risks of systemic corticosteroid adverse effects. Consider alternative therapy (e.g., beclomethasone).
Dexamethasone	All PIs	↓ PI levels possible	Use systemic dexamethasone with caution or consider alternative corticosteroid for long-term use.
Prednisone	LPV/r All PIs	↑ prednisolone AUC 31% ↑ prednisolone possible	Use with caution. Co-administration can result in adrenal insufficiency, including Cushing's syndrome. Do not coadminister unless potential benefits of prednisone outweigh the risks of systemic corticosteroid adverse effects.
Methylprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone	All RTVboosted PIs	↑ glucocorticoids expected	Co-administration can result in adrenal insufficiency, including Cushing's syndrome. Do not co-administer. Consider alternative non-steroidal therapies. If intraarticular corticosteroid therapy required, change to alternative non-CYP3A-modulating ART (e.g., RAL)
Hepatitis C NS3/4A Protease Inhibitors			
	ATV/r	ATV AUC ↓ 35%, Cmin ↓ 49% RTV AUC ↓ 36% boceprevir AUC ↔	Co-administration is not recommended.
	DRV/r	DRV AUC ↓ 44%, Cmin ↓ 59% RTV AUC ↓ 26%	Co-administration is not recommended.

Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
		boceprevir AUC ↓ 32% Cmin ↓ 35%	
	LPV/r	LPV AUC ↓ 34% Cmin ↓ 43% RTV AUC ↓ 22% boceprevir AUC ↓ 45% Cmin ↓ 57%	Co-administration is not recommended.
Hormonal Contraceptives			
Hormonal Contraceptives	ATV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 19% and Cmin ↓ 37% norgestimate ↑ 85%	Oral contraceptive should contain at least 35 mcg of ethinyl estradiol. Oral contraceptives containing progestins other than norethindrone or norgestimate have not been studied
	DRV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 44% norethindrone AUC ↓ 14%	Recommend alternative or additional contraceptive method
	LPV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 42% norethindrone AUC ↓ 17%	Recommend alternative or additional contraceptive method
HMG-CoA Reductase Inhibitors			
Atorvastatin	ATV/r, ATV	↑ atorvastatin possible	Titrate atorvastatin dose carefully and use lowest dose necessary
	DRV/r	DRV/r plus atorvastatin 10 mg similar to atorvastatin 40 mg administered alone	Titrate atorvastatin dose carefully and use the lowest necessary dose. Do not exceed 20 mg atorvastatin daily.
	LPV/r	LPV/r ↑ atorvastatin AUC 488%	Use with caution and use the lowest atorvastatin dose necessary
Lovastatin	All PIs	Significant ↑ lovastatin expected	Contraindicated. Do not co-administer.
Simvastatin	All PIs	Significant ↑ simvastatin level; SQV/r 400mg/400 mg BID ↑ simvastatin AUC 3059%	Contraindicated. Do not co-administer.
Immunosuppressants			
Cyclosporine Sirolimus Tacrolimus	All PIs	↑ immunosuppressant expected	Initiate with an adjusted dose of immunosuppressant to account for potential increased concentrations of the immunosuppressant and monitor for toxicities.
Narcotics/Treatment for Opioid Dependence			
Buprenorphine	ATV	buprenorphine AUC ↑ 93% norbuprenorphine AUC ↑ 76% ↓ ATV possible	Do not co-administer buprenorphine with unboosted ATV.
	ATV/r	buprenorphine AUC ↑ 66% norbuprenorphine AUC ↑ 105%	Monitor for sedation. Buprenorphine dose reduction may be necessary.
	DRV/r	buprenorphine: no significant effect	No dosage adjustment necessary. Clinical monitoring is recommended

Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
		norbuprenorphine AUC ↑ 46% and C _{min} ↑ 71%	
	LPV/r	No significant effect	No dosage adjustment necessary
Oxycodone	LPV/r	oxycodone AUC ↑ 2.6-fold	Monitor for opioid-related adverse effects. Oxycodone dose reduction may be necessary
Methadone	RTV-Boosted PIs		
	ATV/r, DRV/r, LPV/r	ATV/r, DRV/r: ↓ R-methadone AUC 16% to 18%; LPV/r ↓ methadone AUC 26% to	Opioid withdrawal unlikely but may occur. Dosage adjustment of methadone is not usually required, but monitor for opioid withdrawal and increase methadone dose as clinically indicated.
	PIs without RTV		
	ATV	No significant effect	No dosage adjustment necessary.
Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitors			
Avanafil	ATV/r, DRV/r, LPV/r	RTV (600 mg BID for 5 days) ↑ avanafil AUC 13-fold, C _{max} 2.4-fold	Co-administration is not recommended
Sildenafil	All PIs	DRV/r plus sildenafil 25 mg similar to sildenafil 100 mg alone; RTV 500 mg BID ↑ sildenafil AUC 1000%	For Treatment of Erectile Dysfunction: • Start with sildenafil 25 mg every 48 hours and monitor for adverse effects of sildenafil. For treatment of PAH: • Contraindicated
Others			
Salmeterol	All PIs	↑ salmeterol possible	Do not co-administer because of potential increased risk of salmeterol-associated cardiovascular events
Hypirran	All PIs	↓ PIs expected	Do not co-administer

جدول شماره 11: تداخلات دارویی بین NNRTIs و سایر داروها:

Concomitant Drug Class/Name	NNRTI	Effect on NNRTI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
Anticoagulants/Antiplatelets			
Warfarin	EFV, NVP	↑ or ↓ warfarin possible	Monitor INR and adjust warfarin dose accordingly
Anticonvulsants			
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	EFV	Carbamazepine plus EFV: • Carbamazepine AUC ↓ 27%, and • EFV AUC ↓ 36% Phenytoin plus EFV: • ↓ EFV, and • ↓ phenytoin possible	Monitor anticonvulsant and EFV levels or, if possible, use alternative anticonvulsant to those listed.
	NVP	↓ anticonvulsant and NVP possible	Monitor anticonvulsant and NVP levels and virologic responses or consider alternative anticonvulsant
Antidepressants			
Bupropion	EFV	bupropion AUC ↓ 55%	Titrate bupropion dose based on clinical response
Sertraline	EFV	sertraline AUC ↓ 39%	Titrate sertraline dose based on clinical response
Antifungals			
Fluconazole	EFV	No significant effect	No dosage adjustment necessary
	NVP	NVP AUC ↑ 110%	Increased risk of hepatotoxicity possible with this combination. Monitor NVP toxicity or use alternative ARV agent
Itraconazole	EFV	itraconazole and OH-itraconazole AUC, C _{max} and C _{min} ↓ 35%–44%	Failure to achieve therapeutic itraconazole concentrations has been reported. Avoid this combination if possible. If coadministered, closely monitor itraconazole concentration and adjust dose accordingly
	NVP	↓ itraconazole possible ↑ NVP possible	Avoid combination if possible. If coadministered, monitor itraconazole concentration and adjust dose accordingly.
Posaconazole	EFV	posaconazole AUC ↓ 50% ↔ EFV	Avoid concomitant use unless the benefit outweighs the risk. If co-administered, monitor posaconazole concentration and adjust dose accordingly
Voriconazole	EFV	voriconazole AUC ↓ 77% EFV AUC ↑ 44%	Contraindicated at standard doses. Dose: voriconazole 400 mg BID, EFV 300 mg daily
	NVP	↓ voriconazole possible ↑ NVP possible	Monitor for toxicity and antifungal response and/or voriconazole level
Antimycobacterials			
Bedaquiline	EFV NVP	↔bedaquiline AUC	No dosage adjustment necessary.

Concomitant Drug Class/Name	NNRTI	Effect on NNRTI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
Clarithromycin	EFV	clarithromycin AUC ↓ 39%	Monitor for effectiveness or consider alternative agent, such as azithromycin, for MAC prophylaxis and treatment
	NVP	clarithromycin AUC ↓ 31%	Monitor for effectiveness or use alternative agent, such as azithromycin, for MAC prophylaxis and treatment.
Rifabutin	EFV	rifabutin ↓ 38%	Dose: rifabutin 450–600 mg once daily or 600 mg 3 times a week if EFV is not co-administered with a PI.
	NVP	rifabutin AUC ↑ 17% and metabolite AUC ↑ 24% NVP C _{min} ↓ 16%	No dosage adjustment necessary. Use with caution.
Rifampin	NVP	NVP ↓ 20% to 58%	Do not co-administer
Benzodiazepines			
Alprazolam	EFV NVP	No data	Monitor for therapeutic effectiveness of alprazolam.
Lorazepam	EFV	lorazepam C _{max} ↑ 16%, AUC ↔	No dosage adjustment necessary.
Cardiac Medications			
Dihydropyridine Calcium Channel Blockers	EFV NVP	↓ CCBs possible	Titrate CCB dose based on clinical response
Diltiazem Verapamil	EFV NVP	↓ diltiazem or verapamil possible	Titrate diltiazem or verapamil dose based on clinical response
Corticosteroids			
Dexamethasone	EFV NVP	↓ EFV, NVP possible	Consider alternative corticosteroid for long-term use. If dexamethasone is used with NNRTI, monitor virologic response
Others			
Boceprevir	EFV	EFV AUC ↑ 20% boceprevir AUC ↓ 19%, C _{min} ↓ 44%	Co-administration is not recommended.
Hormonal Contraceptives	EFV	ethinyl estradiol ↔ levonorgestrel AUC ↓ 83% norgestromin AUC ↓ 64% ↓ etonogestrel (implant) possible	Use alternative or additional contraceptive methods.
	NVP	ethinyl estradiol AUC ↓ 20% norethindrone AUC ↓ 19%	Use alternative or additional contraceptive methods.
Levonorgestrel (for emergency contraception)	EFV	levonorgestrel AUC ↓ 58%	Effectiveness of emergency post-coital contraception may be diminished
Atorvastatin	EFV	atorvastatin AUC ↓ 32% to 43%	Adjust atorvastatin according to lipid

Concomitant Drug Class/Name	NNRTI	Effect on NNRTI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
			responses, not to exceed the maximum recommended dose.
Narcotics/Treatment for Opioid Dependence			
Buprenorphine	EFV	buprenorphine AUC ↓ 50% norbuprenorphineb AUC ↓ 71%	No dosage adjustment recommended; monitor for withdrawal symptoms
	NVP	No significant effect	No dosage adjustment necessary
Methadone	EFV	methadone AUC ↓ 52%	Opioid withdrawal common; increased methadone dose often necessary
	NVP	methadone AUC ↓ 37% to 51%	Opioid withdrawal common; increased methadone dose often necessary

AUC (Area under the curve): reflects the actual body exposure to drug after administration of a dose of the drug and is expressed in mg /L

جدول شماره 12: تداخلات دارویی بین NRTIs و سایر داروها:

Concomitant Drug Class/Name	NRTI	Effect on NRTI or Concomitant Drug Concentrations	Dosage Recommendations and Clinical Comments
Non-ARV—Antivirals			
Adefovir	TDF	No data	Do not co-administer. Serum concentrations of TDF and/or other renally eliminated drugs may be increased
Boceprevir	TDF	No significant effect	No dose adjustment necessary.
Ganciclovir Valganciclovir	TDF	No data	Serum concentrations of these drugs and/or TDF may be increased. Monitor for dose-related toxicities
	ZDV	No significant effect	Potential increase in hematologic toxicities
Ribavirin	ZDV	Ribavirin inhibits phosphorylation of ZDV.	Avoid co-administration if possible, or closely monitor HIV virologic response and possible hematologic toxicities.
Narcotics/Treatment for Opioid Dependence			
Buprenorphine	3TC, TDF, ZDV	No significant effect	No dosage adjustment necessary
Methadone	ABC	methadone clearance ↑ 22%	No dosage adjustment necessary
	ZDV	ZDV AUC ↑ 29% to 43%	Monitor for ZDV-related adverse effects
PIs			
ATV	TDF	ATV AUC ↓ 25%, Cmin ↓ 23% to 40% (higher Cmin with RTV than without RTV) TDF AUC ↑ 24% to 37%	Dose: ATV/r 300/100 mg daily co-administered with TDF 300 mg daily. Avoid concomitant use without RTV. If using TDF and H2 receptor antagonist in ART-experienced patients, use ATV/r 400 mg/100 mg daily. Monitor for TDF-associated toxicity
	ZDV	ZDV Cmin ↓ 30%, no change in AUC	Clinical significance unknown.
DRV/r	TDF	TDF AUC ↑ 22%, Cmin ↑ 37%	Clinical significance unknown. Monitor for TDF toxicity
LPV/r	TDF	LPV/r AUC ↓ 15% TDF AUC ↑ 34%	Clinical significance unknown. Monitor for TDF toxicity

17- ویژگی های داروهای ضد رتروویروسی

در حال حاضر 12 داروی ARVs در ایران در دسترس است. ویژگی های بالینی مهم از جمله دوز داروها در جدول شماره 13 خلاصه شده اند. در حال حاضر بعضی از داروهای ترکیبی ذکر شده در جدول 13 در ایران موجود نیست.

جدول شماره 13: ویژگی های داروهای ضد رتروویروسی

نام ژنریک	فرمولاسیون	دوز توصیه شده	متابولیسم	نیمه عمر سرم/داخل سلولی	عوارض جانبی
Abacavir (ABC) به صورت قرص در دسترس است همچنین به صورت ترکیبی با دوز ثابت در دسترس است.	300mg tablet 20mg/ml oral solution	300mg یا 600 daily BD	بوسیله الکل دهیدروژناز و گلوکونوئیل ترانسفراز متابولیزه میشود. 82% ترشح کلیوی دارد در بیماران با نارسایی کبدی نیاز به تنظیم دوز دارد	1.5 ساعت/12-26 ساعت	HSRs (واکنش افزایش حساسیتی): بیماران با HLAB5701 در ریسک بالای این عارضه هستند. بنابراین اسکرین HLA در حد امکان باید انجام شود. در صورت بروز واکنش حساسیتی امتحان دوباره دارو توصیه نمی شود علائم HSR شامل تب راش تهوع استفراغ اسهال درد شکم ضعف یا خستگی یا علائم تنفسی مثل گلو درد سرفه یا تنگی نفس می باشد بعضی از مطالعات افزایش ریسک MI را با مصرف اخیر یا همزمان اباکاویر مطرح میکنند
Trizivir: ABC with ZDV + 3TC	Trizivir (ABC 300 mg + ZDV 300 mg + 3TC 150 mg) tablet	Trizivir 1 tablet BID			
Emtricitabine (FTC)/ فقط به صورت ترکیبی با دوز ثابت در دسترس می باشد	Atripla or vonavir: (FTC 200 mg + EFV 600 mg + TDF 300 mg) Tablet	or Vonavir: Atripla (FTC 200 mg + EFV 600 mg + TDF 300 mg) Tablet	86% ترشح کلیوی دارد و در بیماران با نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارد	10 ساعت/پیش از 20 ساعت	توکسیسیتی کمی دارد هیپر پیگمانتاسیون و تغییر رنگ پوست در بیماران با هپاتیت B همزمان قطع امتریسیتابین با بدتر شدن هپاتیت همراه است.
Stribild: FTC with EVG + COBI + TDF	Stribild: (FTC 200 mg + EVG 150 mg + COBI 150 mg + TDF 300 mg)	Stribild: (FTC 200 mg + EVG 150 mg +			

نام ژنریک	فرمولاسیون	دوز توصیه شده	متابولیسم	نیمه عمر سرم/داخل سلولی	عوارض جانبی
	COBI 150 mg + TDF 300 mg)	Tablet			
Truvada: FTC with TDF	Truvada: (FTC 200 mg + TDF 300 mg) tablet	Truvada: (FTC 200 mg + TDF 300 mg) tablet			
Lamivudine (3TC)/ به صورت ترکیبی با دوز ثابت در دسترس می باشد:	• 150 and 300 mg tablets • 10 mg/mL oral Solution	150 mg BID or 300 mg once daily	70% ترشح کلیوی دارد و در نارسایی کلیه نیاز به تنظیم دوز دارد	7-8 ساعت/18-22 ساعت	توکسیسیته کمی دارد. در بیماران با هپاتیت B همزمان قطع 3TC با بدتر شدن هپاتیت همراه است.
Combivir: 3TC with ZDV	Combivir: (3TC 150 mg + ZDV 300 mg) Tablet	Combivir: 1 tablet BID			
Trizivir: 3TC with ZDV+ABC	Trizivir: (3TC 150 mg + ZDV 300 mg + ABC 300 mg) tablet	Trizivir: 1 tablet BID			
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)/ به صورت ترکیبی با دوز ثابت در دسترس می باشد:	• 150, 200, 250, 300 mg tablets • 40 mg/g oral Powder	300 mg once daily or 7.5 scoops once Daily پودر را با 2-4 انس ماده غذایی نرم که نیاز به جویدن نداشته باشد مانند ماست میکس کنید با مایعات نباید میکس شود.	ترشح کلیوی دارد در بیماران با نارسایی کلیه نیاز به تنظیم دوز دارد	17 ساعت/بیش از 60 ساعت	نارسایی کلیوی سندرم فانکونی و توبولوپاتی پروگزیمال استئومالاسی و کاهش دانسیته استخوانی در بیماران با هپاتیت B همزمان قطع TDF با بدتر شدن هپاتیت همراه است. سستی سردرد اسهال تهوع استفراغ و نفخ شکم
Atripla or vonavir: TDF with EFV+FTC	Atripla or vonavir: (TDF 300 mg + EFV 600 mg + FTC 200 mg) Tablet	Atripla or vonavir: 1 tablet at or before bedtime با معده خالی مصرف شود			

نام ژنریک	فرمولاسیون	دوز توصیه شده	متابولیسم	نیمه عمر سرم/داخل سلولی	عوارض جانبی
Stribild: TDF with EVG+COBI+ FTC	Stribild (TDF 300 mg + EVG 150 mg + COBI 150 mg + FTC 200 mg) tablet	Stribild 1 tablet once daily با غذا مصرف شود			
Truvada: TDF with FTC	Truvada: (TDF 300 mg + FTC 200 mg) tablet	Truvada 1 tablet once daily			
Zidovudine (ZDV)/ به صورت ترکیبی با دوز ثابت در دسترس می باشد:	• 100 mg capsule • 300 mg tablet (generic only) • 10 mg/mL intravenous solution • 10 mg/ML	300 mg BID or 200 mg TID	ترشح کلیوی دارد و در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارد.	1.1 ساعت/7 ساعت	سپارشن مغز استخوان: انمی ماکروسیتیک و نوتروپنی تهوع استفراغ سردرد بیخوابی و سستی پیگمانتاسیون ناخن اسیدوز لاکتیک/هپاتومگالی شدید با استئاتوز کبدی (که نادر می باشد اما بالقوه کشنده است) هایپرلیپیدمی مقاومت به انسولین و دیابت ملیتوس لیپواتروپی میوپاتی
Combivir: ZDV with 3TC	Combivir: (ZDV 300 mg + 3TC 150 mg) tablet	Combivir 1 tablet BID			
Trizivir: ZDV with 3TC+ ABC	Trizivir: (ZDV 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg) tablet	Trizivir 1 tablet BID			
Efavirenz (EFV)/ به صورت ترکیبی با دوز ثابت در دسترس می باشد:	• 600 mg tablet	600 mg once daily, at or before bedtime مصرف با معده خالی عوارض را کاهش می دهد	Metabolized by CYPs 2B6 and 3A4 CYP3A4 mixed inducer/inhibitor (more an inducer than an inhibitor)	40–55 hours	راش عوارض عصبی روانی افزایش آنزیمهای کبدی هایپرلیپیدمی نتایج مثبت کاذب تست اسکرین حشیش و بنزودیازپین تراژنسیتی در پریمات ها و احتمالا در انسان
Atripla EFV with TDF + FTC	(EFV 600 mg + FTC 200 mg + TDF 300 mg) tablet	1 tablet once daily, at or before bedtime			
Nevirapine (NVP)/ Viramune Generic	• 200 mg tablet • 50 mg/5 mL oral	200 mg once daily for 14 days (lead-in period); thereafter, 200 mg	CYP450 substrate, inducer of 3A4 and	25–30 hours	راش شامل سندرم استیون جانسون هپاتیت علامتدار شامل

نام ژنریک	فرمولاسیون	دوز توصیه شده	متابولیزم	نیمه عمر سرم/داخل سلولی	عوارض جانبی
available for 200 mg tablets	suspension	BID, or اگر درمان بیش از 7 روز قطع شود شروع مجدد آن نیاز به دوز lead-in دارد. در صورتی که بیمار در شروع درمان دچار راش خفیف تا متوسط بدون علائم سرشتی شود دوز lead-in باید ادامه یابد اما بیشتر از 28 روز نشود	2B6; 80% excreted in urine (glucuronidated metabolites, <5% unchanged); 10% in feces		نکوز کبدی کشنده راش در 50% موارد دیده می شود عوارض به صورت بارز در زنان با CD4 بیشتر از 250 و مردان با CD4 بیشتر از 400 دیده میشود و در این بیماران نباید شروع شود.
Atazanavir (ATV)/	100, 150, 200, and 300 mg capsules	ARV-naive patients: 400 mg once daily, or (ATV 300 mg + RTV 100 mg) once daily With TDF or in ARV experienced patients: (ATV 300 mg + RTV 100 mg) once daily With EFV in ARV-naive patients: (ATV 400 mg + RTV 100 mg) once daily با غذا مصرف شود	CYP3A4 inhibitor and substrate نیاز به تنظیم دوز در نارسایی کبدی دارد	7 hours	هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم طولانی شدن PR interval و بلوک درجه یک قلبی بنابراین در بیماران با اختلال هدایتی قلب و مصرف با داروهایی که روی PR اثر می گذارند با احتیاط مصرف شود. هایپر گلیسمی اختلال در توزیع چربی در بدن احتمالا افزایش اپیزود های خونریزی در بیماران هموفیلی Cholelithiasis Nephrolithiasis راش 20% افزایش انزیم های کبدی هیپر لیپیدمی بویژه در حالت boosted با ریتوناویر
Darunavir (DRV)/ Prezista	75, 150, 300, 400, 600, and 800 mg tablets 100 mg/mL oral suspension	ARV-naive patients or ARVexperienced patients with no DRV mutations: (DRV 800 mg + RTV 100 mg) once daily ARV-experienced patients	CYP3A4 inhibitor and substrate	15 hours (when combined with RTV)	راش پوستی 10% مواردی از استیون جانسون TEN اریتم مولتیفرم و acute generalized exanthematous pustulosis گراش شده است.

نام ژنریک	فرمولاسیون	دوز توصیه شده	متابولیسم	نیمه عمر سرم/داخل سلولی	عوارض جانبی
		with at least one DRV mutation: (DRV 600 mg + RTV 100 mg) BID Unboosted DRV is not recommended. با غذا مصرف شود			سمیت کبدی، اسهال استفرغ سردرد هایپرلیپیدمی، افزایش آنزیمهای کبدی، هایپرگلیسمی اختلال در توزیع چربی احتمالا افزایش اپیزودهای خونریزی در بیماران هموفیلی
Lopinavir + Ritonavir LPV(r)/ Kaletra	Tablets: (LPV 200 mg + RTV 50 mg) Oral solution: Each 5 mL contains (LPV 400 mg + RTV 100 mg) Oral solution contains 42% alcohol	LPV/r 400 mg/100 mg BID Or LPV/r 800 mg/200 mg once Daily دوز یک بار در روز در بیماران زیر توصیه نمی شود: افراد با بیشتر مساوی 3 موئاسیون در ارتباط با لوپیناویر زنان باردار بیمارانی که داروهای زیر را استفاده می کنند: EFV، NVP، FPV، NFV، carbamazepine، phenytoin، or phenobarbita 1 With EFV or NVP (PI-naive or PI-experienced patients): LPV/r 500 mg/125 mg tablets BID (Use a combination of two LPV/r 200 mg/50 mg tablets + one LPV/r 100	CYP3A4 inhibitor and substrate	5-6 hours	عدم تحمل گوارشی تهوع استفرغ پانکراتیت سستی هایپرلیپیدمی بویژه هایپرتری گلیسریدمی افزایش آنزیمهای کبدی هایپرگلیسمی دیابت قندی مقاوم به انسولین اختلال در توزیع چربی احتمالا افزایش اپیزودهای خونریزی در بیماران هموفیلی طولانی شدن QT و PR و ایجاد torsades de pointes

نام ژنریک	فرمولاسیون	دوز توصیه شده	متابولیسم	نیمه عمر سرم/داخل سلولی	عوارض جانبی
		mg/25 mg tablet to make a total dose of LPV/r 500 mg/125 mg.) or LPV/r 533 mg/133 mg oral solution BID شربت آن با غذا مصرف شود			
Ritonavir (RTV)/	• 100 mg tablet • 100 mg soft gel capsule • 80 mg/mL oral Solution Oral solution contains 43% alcohol	As pharmacokinetic booster for other PIs: 100–400 mg per day in 1–2 divided doses (refer to other PIs for specific dosing recommendations) با غذا استفاده شود در صورت استفاده با غذا تحمل آن بهتر می شود	CYP3A4 >2D6 substrate; potent 3A4, 2D6 inhibitor	3–5 hours	عدم تحمل گوارشی تهوع استفراغ پارستزی هائپرلیپیدمی بویژه هاپر تری گلیسریدمی هپاتیت سستی اختلال در حس چشایی اختلال در توزیع چربی هائپر گلیسمی احتمالا افزایش اپیزودهای خونریزی در بیماران هموفیلی
Raltegravir (RAL)/ Isentress	400 mg tablet 25 and 100 mg chewable tablets	400 mg BID With rifampin: 800 mg BID	UGT1A1-mediated glucuronidation	~9 hours	راش شامل استیون جانسون TEN و HSR تهوع سردرد اسهال Pyrexia افزایش CPK عضلانی و رابدومیولیز
Elvitegravir (EVG) Currently only available as a co-formulated product with:	(EVG 150 mg + COBI 150 mg + TDF 300 mg + FTC 200 mg)	1 tablet once daily with food Not recommended for patients with baseline CrCl < 70 mL/min. calculating CrCl.	EVG: CYP3A, UGT1A1/3 COBI: CYP3A, CYP2D6 (minor)	~13 hours	تهوع اسهال شروع نارسایی کلیه یا بدتر شدن آن کاهش بالقوه دانسیته استخوانی

نام ژنریک	فرمولاسیون	دوز توصیه شده	متابولیسم	نیمه عمر سرم/داخل سلولی	عوارض جانبی
Cobicistat (COBI)/ TDF/FTC Stribild	tablet				در بیماران با هپاتیت B همزمان قطع FTC و TDF با دتر شدن هپاتیت همراه است.

ARV = antiretroviral, BID = twice daily, CYP = cytochrome P, DLV = delavirdine, EFV = efavirenz, ETR = etravirine, FDA = Food and Drug Administration, FTC = emtricitabine, HSR = hypersensitivity reaction, NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NVP = nevirapine, RPV = rilpivirine, TDF = tenofovir disoproxil fumarate, XR = extended release
 BID = twice daily, COBI = cobicistat, CPK = creatine phosphokinase, CrCl = creatinine clearance, EVG = elvitegravir, FTC = emtricitabine, HSR = hypersensitivity reaction, RAL = raltegravir, TDF = tenofovir, UGT = uridine diphosphate gluconyltransferas

پیوست ها:

این جداول صرفاً جهت یادآوری به ارائه دهندگان خدمات است

پیوست 1: جدول عناوین شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی

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

پیوست 2: جدول تعدیل دوز داروهای ضدترتروویروسی در نارسایی کلیوی:

eGFR (ml/min)						Hemodialysis
		≥ 50	30-49	10-29	<10	
NRTIs						
ABC	300 mg q12h	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No dose adjustment Required		
FTC		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h
3TC		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	50-25 mg q24h	50-25 mg q24h AD*
TDF		300 mg q24h	300 mg q48h	Not recommended (300 mg q72-96h if no alternative)	Not recommended (300 mg q7d if no alternative)	300 mg q7d AD*
ZDV		300 mg q12h	No dose adjustment required		100 mg q8h	100 mg q8h
Truvada		q24h	Q48h	Use individual drugs		
NNRTIs						
EFV		600 mg q24h	No dose adjustment required			
NVP		200 mg q12h	No dose adjustment required			

	eGFR (ml/min)				Hemodialysis
	≥ 50	30-49	10-29	<10	
PIs					
ATV/r	300/100 mg q24h	No dose adjustment required			
DRV/r	800/100 mg q24h	No dose adjustment required			
	600/100 mg q12h				
LPV/r	400/100 mg q12h	No dose adjustment required			
Others					
RAL	400 mg q12h	No dose adjustment required			
Stribild	Do not initiate if eGFR < 70mL/min	Discontinue if eGFR < 50 mL/min			

*AD : after dialysis

پیوست 3: جدول تجویز ARV به بیمارانی که مشکل در بلعیدن قرص و کپسول دارند:

دارو	فرمولاسیون	امکان شکستن قرص	امکان باز کردن کپسول	توصیه ها
NRTI				
ABC	tablet 300mg Syr 20 mg/ml	بله	-	مزه تلخی دارد
3TC	Tab 150، 300 Syr 10 mg/mL	بله	-	-
TDF	Tab 300 mg	بله		بهتر است در 10cc آب یا آب پرتقال حل کنید
ZDV	Cap/ tab 300	نه	نه	بد مزه و چسبناک است
	Syr 10mg/ml	-	-	شربت در آب قند حل شود
Truvada	Tab 200/300	بله	-	بهتر است در 10cc آب یا آب پرتقال حل کنید
NNRTI				
EFV	Tab 600 mg	بله	-	به سختی در آب حل می شود و محلول حاصل کیفیت ندارد. در وزن بالاتر از 40kg یک سوم قرص اضافه شود
	Syr 30mg/ml	-		
NVP	Tab 200/400	بله	-	در آب حل می شود
	Syr 10mg/ml	-		
PIs				
ATV	Cap 150، 200.300mg	خیر	بله	به سختی باز می شود. با غذا خورده شود

دارو	فرمولاسیون	امکان شکستن قرص	امکان باز کردن کپسول	توصیه ها
DRV	Tab 400، 600mg	بله	-	با غذا خورده شود
	Syr 100mg/ml			
LPV/r	Tab 200/50mg	خیر	-	
	Syr 80/20mg/ml	-		حاوی 42% الکل است پس با آب نباید رقیق شود . با شیر رقیق کنید، با شیر کائو و غذا خورده شود
Others				
RAL	Tab 400mg	بله	-	مزه تلخ دارد
Stribild	Tab 200/245/150/150 mg	خیر	-	

پیوست 4: جدول تعدیل دوزداروهای ضدتروویروسی در نارسایی کبدی

NRTIs	
ABC	Child-Pugh Score 5–6: 200 mg bd (use oral solution)
	Child-Pugh Score > 6: Contraindicated
FTC	No dosage adjustment
3TC	No dosage adjustment
TDF	No dosage adjustment
Truvada	No dosage adjustment
AZT	Reduce dose by 50% or double the interval between doses if Child-Pugh > 9
NNRTIs	
EFV	No dosage adjustment; use with caution in persons with hepatic impairment
Atripla	No dosage adjustment; use with caution in persons with hepatic impairment
NVP	Child-Pugh score > 6: contraindicated
PIs	
ATV	Child-Pugh Score 7–9: 300 mg once daily
	Child-Pugh Score > 9: not recommended
	RTV boosting is not recommended in persons with hepatic impairment (Child-Pugh Score > 7)
LPV/r	No dosage recommendation; use with caution in persons with hepatic impairment
DRV	Mild to moderate hepatic impairment: no dosage adjustment
	Severe hepatic impairment: not recommended
INSTI	
RAL	No dosage adjustment

Child-Pugh scoring

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

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

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

این جدول به ما کمک میکند تا عملکرد کبد را ارزیابی نمائیم. علائم و نشانه های بالینی و آزمایشگاهی بیمار را در جدول قرار داده و با اعداد ستون score/ امتیاز های بدست آمده را محاسبه میکنیم. مثال: بیماری که هوشیار است و علائم انسفالوپاتی ندارد (امتیاز 1)، آسیت خفیف دارد (امتیاز 2). PT وی 4 ثانیه است (امتیاز 1) بیلیروبین 3 mg/dl است (امتیاز 3). مجموع امتیاز 7 میشود بنابراین moderate liver disease دارد.

پیوست 5: جدول بیماریهای استخوان: غربالگری و تشخیص:

وضعیت	مشخصات	فاکتورهای خطر	تستهای تشخیصی									
استئوپنی: در زنان پس از یائسگی و مردان بالای 50 سال با T-score = -1 to -2.5	- کاهش توده استخوانی - افزایش خطر شکستگی در PLHIV - اغلب بی علامت است	1. زنان پس از یائسگی 2. مردان بیش از 50 سال 3. سابقه شکستگی 4. خطر بالای زمین خوردگی 5. هیپوگنادیسم علامتدار (اختلالات جنسی) 6. مصرف گلوکوکورتیکوئید خوراکی (حداقل 5mg/d پردنیزون برای 3 ماه) 7. ابتلا به HIV خود یک عامل ثانویه استئوپروز است	- بررسی داتسیتومتری استخوان و در صورت غیر طبیعی بودن رد علل ثانویه - گرافی مهره های توراسیک و کمری برای بررسی شکستگی های احتمالی									
استئوپروز: - در زنان پس از یائسگی و مردان بالای 50 سال با T-score ≤ -2.5 - در زنان پس از یائسگی و مردان بالای 50 سال با T-score ≤ -2 و شکستگی	- در PLHIV شایع است: - بیش از 60% استئوپنی دارند - شیوع استئوپروز بیش از 10-15% است - علل مختلف دارد - با بعضی داروهای ARV ارتباط دارد											
استئومالاسیا	- مینرالیزاسیون ناقص استخوانی - افزایش خطر شکستگی و درد استخوانی - کمبود ویتامین D ممکنست باعث ضعف عضلات پروگزیمال شود - مطالعات نشانگر سطح پایین ویتامین D در PLHIV است	- رنگین پوست ها - سوء تغذیه - عدم تماس با آفتاب - سوء جذب - چاقی - دفع فسفات کلیوی	اندازه گیری vit D 25(oh) برای همه بیماران <table><tr><td></td><td>Ng/ml</td><td>Nmol/l</td></tr><tr><td>deficiency</td><td><10</td><td><25</td></tr><tr><td>insufficiency</td><td><20</td><td><50</td></tr></table> اگر ویتامین D کمبود یا ناکافی بود حتما PTH چک شود متعاقبا توصیه به مصرف ویتامین D شود		Ng/ml	Nmol/l	deficiency	<10	<25	insufficiency	<20	<50
	Ng/ml	Nmol/l										
deficiency	<10	<25										
insufficiency	<20	<50										
استئونکروز	تعداد سلولهای	درد استخوانی ناشی	MRI									

وضعیت	مشخصات	فاکتورهای خطر	تستهای تشخیصی
	CD4 پایین • مصرف • گلوکوکورتیکوئید • اعتیاد تزریقی	از انفارکت صفحه اپی فیزیال استخوانهای بلند • شیوع در HIV بالاتر از جمعیت عمومی است	

پیوست 6: جدول کمبود ویتامین D، تشخیص و درمان

ویتامین D	آزمایش	درمان
کمبود: • $< 10 \text{ ng/mL}$ ($< 25 \text{ nmol/L}$) ناکافی: • $< 20 \text{ ng/mL}$ ($< 50 \text{ nmol/L}$)	• 25(OH) vit D • در صورت کمبود PTH، کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز چک شود	در صورت کمبود ویتامین D درمان شود. روزانه 800-2000 واحد برای سه ماه توصیه می شود

پیوست 7: واکسیناسیون:

اصول کلی ایمن سازی در بزرگسالان مبتلا به HIV

ü در افراد مبتلا به عفونت علامت دار HIV یا $\text{CD4} < 200 \text{ cell/ml}$ نباید واکسن های زنده تجویز شوند. در صورت لزوم بعد از بازسازی ایمنی واکسیناسیون باید مجدداً مدنظر قرار گیرد.

ü افراد خانواده و سایر نزدیکان افراد مبتلا به عفونت HIV و مبتلا به نقص ایمنی شدید نباید واکسن پولیوی خوراکی و واکسن های آنفلوئزای داخل بینی را دریافت کنند اما می توانند واکسن MMR و واریسلا را استفاده کنند.

ü افراد بدون علامت مبتلا به HIV با تعداد CD4 بالاتر از 400-500 cell/ml معمولاً واجد صلاحیت کافی ایمنی در نظر گرفته می شوند در حالیکه افراد با تعداد CD4 بین 200 و 400-500 cell/ml دارای نقص ایمنی محدود به حساب می آیند. در حالیکه می دانیم در افراد درمان شده با سابقه بیماری علامتدار و افت شمارش سلول CD4 ممکن است بازسازی ایمنی نا کامل باشد، ولی معمولاً توصیه می شود که شمارش فعلی CD4 را می توان برای دسته بندی افراد مبتلا به عفونت HIV به کاربرد. زمانی که براساس سطح نوسازی ایمنی، نگرانی از بی زیانی واکسن باعث محدودیت استفاده از واکسن شود توصیه می شود که حداقل به مدت سه ماه قبل از اقدام به واکسیناسیون شمارش سلول CD4 به طور ثابت بالاتر از سطح آستانه قرار داشته باشد.

ü صرف نظر از شمارش سلولی CD4، موارد ممنوعیت استفاده از واکسن های زنده که در جمعیت عمومی مورد استفاده قرار می گیرد، در افراد مبتلا به عفونت HIV نیز کاربرد دارند (مانند کورتیکوتراپی، شیمی درمانی ایمونوساپرسیو، پیوند اعضای توپر، پیوند سلول بنیادی).

ü به طور کلی توصیه می شود که واکسیناسیون در افراد دارای CD4 کمتر از 200 cell/ml در صورت لزوم و بی زیانی واکسن، انجام شود و در صورت ضرورت بعد از نوسازی ایمنی تکرار شود.

ü افزایش گذرا در مقدار HIV RNA در پلاسما بعد از تجویز چندین واکسن گزارش شده است.

جنبه های عملی ایمن سازی و موارد ممنوعیت عمومی

ü واکسن های زنده را می توان همزمان در نقاط مختلف یا با فاصله زمانی 4 هفته تجویز نمود. زمانی که چند واکسن هم زمان تجویز می شوند باید از نقاط جداگانه برای تزریق استفاده شود. اگر واکسن ها در یک اندام تزریق شوند نقاط تزریق حداقل باید 2.5 سانتی متر جدا از یکدیگر باشند.

ü واکسن های زنده حداقل باید 14 روز قبل یا سه ماه بعد از استفاده از فرآورده های خونی حاوی آنتی بادی، تزریق شوند. زیرا ممکن است آنتی بادی های اکتسابی پاسیو با پاسخ به واکسن تداخل داشته باشند.

ü به عنوان یک قانون کلی، در افراد دارای سابقه قبلی واکنش شدید یا آلرژی به واکسن یا اجزای آن، این واکسن ها ممنوعیت دارند. به علاوه افراد مبتلا به بیماری های حاد همراه با تب شدید یا متوسط معمولاً تا بهبود علائم نباید واکسینه شوند.

ü واکسن های غیر فعال در صورت وجود خطر قابل توجه عفونت ممکن است در بارداری استفاده شوند. واکسن های زنده در بارداری ممنوعیت دارند ولی در بسیاری از موارد، خطر فرضی برای جنین در حال رشد بسیار اندک است. با این حال رجوع به نظر متخصصین امر در این موارد توصیه می گردد.

ü BCG Vaccine: خطر واکسن BCG در شیرخواران مبتلا به عفونت HIV از منافع آن بیشتر است. توصیه می شود تا روشن شدن وضعیت HIV در شیرخوار واکسیناسیون به تاخیر نیافتد و در صورت اثبات عفونت با HIV از تزریق واکسن خودداری شود.

ü Polio Vaccine: کودکان مبتلا به عفونت HIV باید یک دوره واکسیناسیون با پنج نوبت IPV دریافت کنند. افراد دارای سابقه واکسیناسیون ناکامل باید بقیه دوزهای IPV را، صرف نظر از آخرین نوبت و نوع واکسن دریافتی قبلی، برای تکمیل دوره پنج نوبتی واکسیناسیون دریافت نمایند.

ü برای بزرگسالان غیر واکسینه مبتلا به عفونت HIV که در معرض خطر پولیوویروس قرار دارند مجموعه اولیه IPV توصیه می شود.

جدول واکسیناسیون در بالغین مبتلا به HIV:

نوع واکسن	توصیه
آنفلوآنزا (غیر فعال)	در همه مبتلایان به صورت سالانه توصیه می شود. (اثر بخشی واکسن زنده معلوم نیست و استفاده نشود)
توام بزرگسال	همچون سایر بزرگسالان
هپاتیت B	در همه مبتلایان توصیه می شود، مگر آنکه قبلاً ایمن باشند (HBS Ab+) باشند یا عفونت فعال داشته باشند (HBSAg+ یا HBC Ab+ و HBV DNA+ باشند): ۱ واکسن در 3 دوز تزریق می شود (صفر، یک ماه و شش ماه) ۲ تیر HBsAb یک ماه بعد از تکمیل واکسیناسیون باید چک شود. تیر بالای 10 نشانه ایمنی است. ۳ اگر تیر کمتر بود، واکسیناسیون باید تکرار شود. در این صورت از دوز دو برابر (40µg) استفاده شود. بسیاری معتقدند واکسیناسیون سری اول هم بهتر است با همین دوز باشد ۴ بسیاری از افراد مبتلا به HIV که Isolated HBCAb+ هستند، نیاز به واکسیناسیون به شیوه بالا دارند
پنوموکوک	در همه مبتلایان توصیه می شود. واکسن پنوموکوکی دارای دو نوع پلی ساکاریدی (PPV23) و کونژوگه (PPV13) است. هر دو نوع باید به شیوه زیر تزریق شود. اما اگر یکی از واکسن ها در دسترس نبود، حتماً هر کدام که موجود بود را در اولین فرصت استفاده کنید و پس از تهیه نوع دوم با در نظر گرفتن توصیه های زیر آنرا هم تجویز کنید: ۱ اگر هر دو واکسن موجود بود، ابتدا واکسن PPV13 تزریق میشود. بعد از 2 ماه واکسن 23 ظرفیتی و 5 سال بعد تکرار واکسن 23 ظرفیتی توصیه می شود. اگر CD4 بیمار کمتر از 200 بود می توان تزریق PPV23 را تا افزایش آن به بیش از 200 به تعویق انداخت ۲ در صورتی که فردی قبلاً واکسن 23 ظرفیتی دریافت کرده باشد، حداقل با فاصله یک سال واکسن PPV13 تزریق میشود و واکسن 23 ظرفیتی بعدی با فاصله 5 سال از واکسن 23 ظرفیتی اول تزریق خواهد شد. ۳ واکسیناسیون پنوموکوک، در CD4 کمتر 200 اثر کمتری دارد و بعد از افزایش CD4 به بیش از 200 باید تکرار شود
MMR	۱ در همه افراد با CD4 بالای 200 توصیه می شود ۲ در افراد با CD4 کمتر از 200 ممنوع است
متنگوکوک	در افراد در معرض خطر: ۱ در صورت در دسترس بودن 2 دوز واکسن کتزوگه تزریق و متعاقباً با واکسن پلی ساکاریدی ادامه یابد
HPV	در صورت در دسترس بودن در افراد زیر 26 سال 3 دوز تزریق در ماههای 0، 1-2، 6
واکسن آبله مرغان	۱ در افراد با CD4 بالای 200، در صورت در دسترس بودن، اگر مبتلا نشده، 2 دوز تزریق شود ۲ در افراد با CD4 کمتر از 200 ممنوع است
تب زرد	در زمینه بدخیمی های خونی، تیموس و سن بالای 50 نباید تزریق شود

پیوست 8: اختلالات چربی‌های خون:

سطوح بالای LDL باعث افزایش ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود. بنابراین کاهش این خطر نیازمند کاهش سطح LDL و برعکس افزایش HDL می‌باشد. خطر افزایش تری‌گلیسیرید کمتر از LDL بوده و ارتباط قطعی با افزایش ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی ندارد. بنابراین برای کاهش خطر پانکراتیت در مقادیر تری‌گلیسیرید بیش از 900mg/dl درمان توصیه می‌شود. تغذیه (مصرف بیشتر ماهی)، ورزش، حفظ وزن متعادل بدن، کاهش مصرف الکل و اجتناب از استعمال سیگار منجر به بهبود HDL و کاهش تری‌گلیسیرید می‌شود. کاهش چربی‌های اشباع شده در رژیم غذایی اولین قدم است و در صورت نداشتن پاسخ مناسب باید به فکر تغییر دارو و نیز داروهای پایین‌آورنده چربی خون بود. استاتین‌ها در بیماری‌های عروقی و مبتلایان به دیابت تیپ 2 و افراد در معرض بیماری‌های قلبی-عروقی، حتی بدون توجه به سطح چربی خون، مفید است.

جدول درمان هیپرلیپیدمی

Drug class	Drug	Dose	Side effects	Advise on use of statin together with ART	
				use with PI/r	use with NNRTI
Statin(i)	Atorvastatin(ii)	10-80 mg qd	Gastrointestinal symptoms, headache, insomnia, rhabdomyolysis (rare) and toxic hepatitis	Start with low dose(v)(max:40mg)	Consider higher dose(vi)
	Fluvastatin(iii)	20-80 mg qd		Consider higher dose(vi)	Consider higher dose(vi)
	Pravastatin(iii)	20-80 mg qd		Consider higher dose(vi+vii)	Consider higher dose(vi)
	Rosuvastatin(ii)	5-40 mg qd		Start with low dose(v) (max: 20 mg)	Start with low dose(v)
	Simvastatin(ii)	10-40 mg qd		Contraindicated	Consider higher dose(vi)
Cholesterol uptake ↓(i)	Ezetimibe(iv)	10 mg qd	Gastrointestinal symptoms	No known drug-drug interactions with ART	

i A statin is preferred first-line therapy; different statins have variable intrinsic LDL-c lowering ability

ii, iii, iv Target levels for LDL-c. see page 30. In persons where LDL-c targets are difficult to achieve, consult/refer to specialist

ii, iii, iv Expected range of reductions of LDL-c: ii 1.5-2.5 mmol/L (60-100 mg/dL), iii 0.8-1.5 mmol/L (35-60 mg/dL),

iv 0.2-0.5 mmol/L (10-20mg/dL)

v, vi The ARV may v inhibit (statin toxicity, ↓ dose) or vi induce (=less effect of statin, ↑ dose gradually to achieve expected benefit ii, iii) the excretion of the statin

vii **Exception:** If used with DRV/r, start with lower dose of Pravastatin

پیوست 9: جدول فشار خون: تشخیص و درجه بندی

Other risk factors and disease history	Normal: SBP 120-129 or DBP 80-84	High normal: SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1: SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2: SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3: SBP > 180 or DBP > 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months(ii)• then possible drug therapy	Lifestyle changes for several months(ii)• then drug therapy	Immediate drug therapy and lifestyle changes(ii)
1-2 risk factors(iii)	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
	Lifestyle changes(ii)	Lifestyle changes(ii)	Lifestyle changes for several months(ii)• then drug therapy	Lifestyle changes for several months(ii)• then drug therapy	Immediate drug therapy and lifestyle changes(ii)
3 or more risk factors(iii) or target organ disease(iv) or diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
	Lifestyle changes(ii)	Drug therapy and lifestyle changes(ii)	Drug therapy and lifestyle changes(ii)	Drug therapy and lifestyle changes(ii)	Immediate drug therapy and lifestyle changes(ii)
Associated clinical conditions(v)	High added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk
	Drug therapy and lifestyle changes(ii)	Immediate drug therapy and lifestyle changes(ii)	Immediate drug therapy and lifestyle changes(ii)	Immediate drug therapy and lifestyle changes(ii)	Immediate drug therapy and lifestyle changes(ii)

i SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure. Repeated blood pressure measurements should be used for stratification

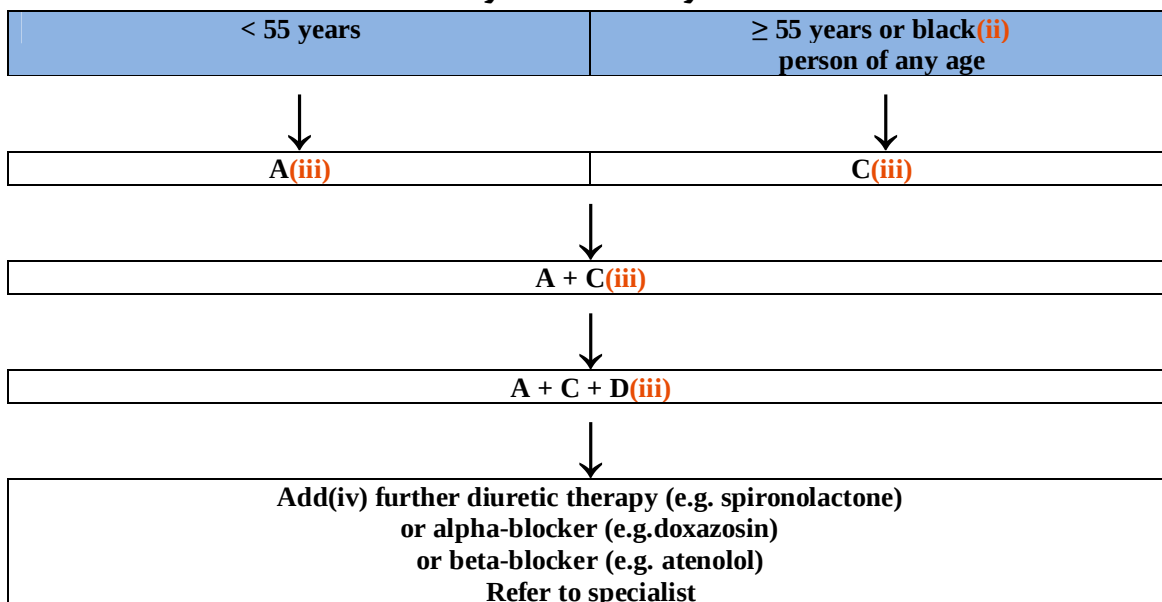
ii Recommended lifestyle interventions• see Lifestyle Interventions Table adapted from [1].

iii Risk factors include age (> 45 years for men; > 55 years for women)• smoking• family history of premature CVD and dyslipidaemia.

vi Target organ disease: left ventricular hypertrophy• ultrasound evidence of arterial wall thickening• microalbuminuria.

v Associated clinical conditions: CVD• IHD• CKD• peripheral vascular advanced retinopathy• disease

نمودار درمان فشار خون



A ACE inhibitor (e.g. Perindopril, Lisinopril or Ramipril) or low cost angiotensin receptor blockers (ARB) (e.g. Losartan, Candesartan)

C Dihydropyridine calcium-channel blocker (e.g. Amlodipine). If not tolerated or if deemed at high risk of heart failure, 'D' drugs can be used instead. Where a C drug is preferred but not tolerated, Verapamil or Diltiazem may be used (note: dose with caution with PIs as these may increase plasma concentrations of these calcium-channel blockers, potentially leading to toxic reactions)

D Thiazide-type diuretic* e.g. Indapamide or Chlorthalidone

ⁱ Some calcium-channel blockers interact marginally with the pharmacokinetics of ARVs, see Drug-drug Interactions between Antihypertensives and ARVs

ⁱⁱ Black persons are those of African or Caribbean descent, and not mixed race, Asian or Chinese persons

ⁱⁱⁱ Wait 2-6 weeks to assess whether target, see page 30, is achieved; if not, go to next step

^{iv} Requirement of 4-5 drugs to manage hypertension needs specialist training

Bendroflumethiazide etc.)* This excludes thiazides (e.g. HCTZ)

پیوست 10: جدول دیابت تیپ 2

نمودار تشخیص دیابت تیپ 2

	Fasting plasma glucose mmol/L (mg/dL)(ii)	Oral glucose tolerance test (OGTT) 2-h value mmol/L (mg/dL)(iii)	HbA1c(iv) (mmol/mol)
Diabetes	≥ 7.0 (126) OR →	≥ 11.1 (200)	$\geq 6.5\%$ (≥ 48)
Impaired glucose tolerance (IGT)	< 7.0 (126) AND →	7.8 – 11.0 (140-199)	Prediabetes 5.7-6.4% (39-47)
Impaired fasting glucose (IFG)	5.7– 6.9 (100-125)	< 7.8 (140)	

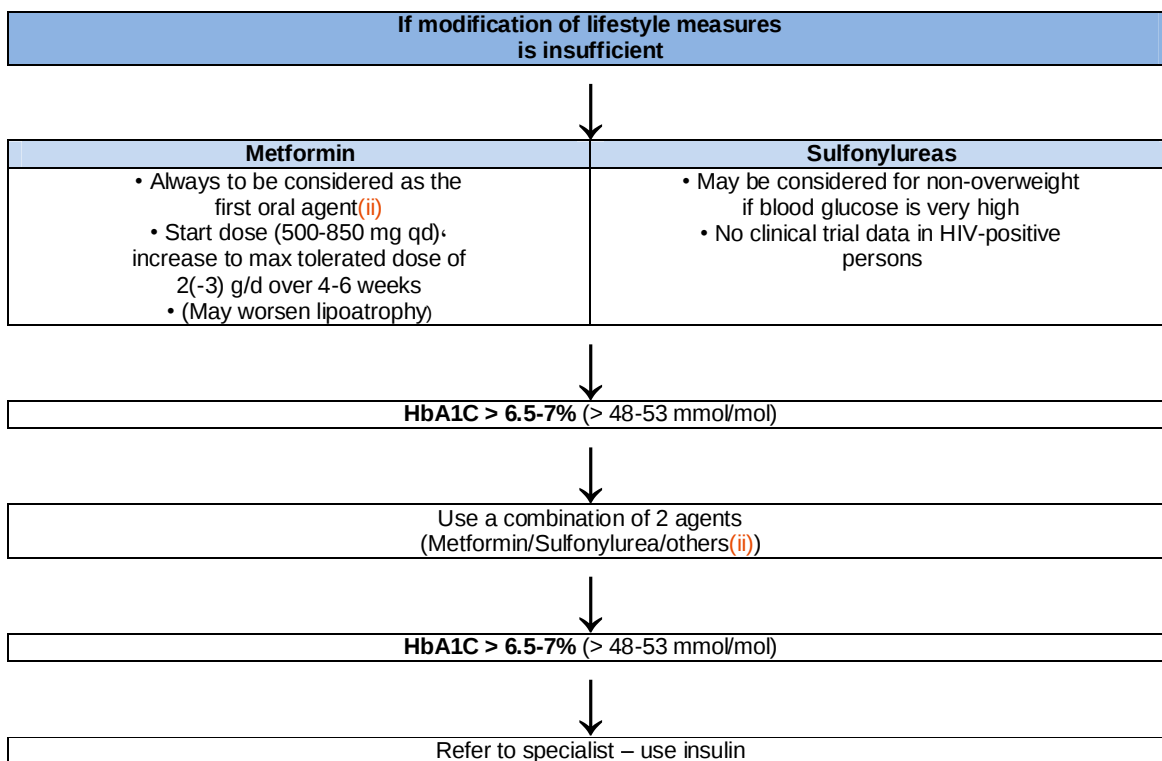
i As defined by WHO and

ii An abnormal finding should be repeated before confirming the diagnosis

iii Recommended in persons with fasting blood glucose of 5.7 - 6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) as it may identify persons with overt diabetes

iv Do not use HbA1c in presence of haemoglobinopathies, increased erythrocyte turnover and severe liver or kidney dysfunction. Falsely high values are measured under supplementation with iron, vitamin C and E, particularly when on ABC, as well as older age (age > 70: HbA1c +0.4 %). HbA1c values in treated HIV-persons and increase the, tend to underestimate type 2 diabetes. Both IGT and IFG increase CVD morbidity and mortality and their CVD, risk of developing diabetes by 4-6 fold. These persons should be targeted for lifestyle intervention risk factors must be evaluated and treated.

نمودار درمان دیابت تیپ 2



Prevention of hyper-/hypoglycaemia, glucose control (HbA1c < 6.5-7% without hypoglycaemia, fasting plasma glucose 4-6 mmol/L (73-110 mg/dL), prevention of long-term complications

- Normal blood lipids, and blood pressure < 130/80 mmHg.
- Acetylsalicylic acid (75-150 mg/d) considered in diabetics with elevated underlying CVD risk, see page .
- Nephropathy, polyneuropathy and retinopathy screening should be performed as in diabetic persons without HIV
- Consultation with a specialist in diabetology is recommended

ⁱ Type 1 diabetes should be treated according to national guidelines.

ⁱⁱ Very limited data for any oral antidiabetic agents in terms of CVD prevention, and no data in HIV-positive persons. Incretins (DDP4 inhibitors [e.g. Saxagliptin, Sitagliptin] and GLP-1 agonists [e.g. Liraglutide & Exenatide] are currently being evaluated in several major morbidity/mortality studies; no clinically significant drug-drug interaction or adverse effects on CD4 cell counts expected; clinical use of Pioglitazone questioned by its side effects; HbA1c targets up to 7.5% can be considered for older persons with long-standing type 2 diabetes and evidence of CVD.

پیوست 11: جدول مداخلات مربوط به سبک زندگی

Smoking cessation	• Brief unambiguous statement about need to stop smoking • If person is not contemplating, try to motivate and emphasize positive short-term aspects (more money for better things, better taste for food, better skin, less dyspnoea), and long-term benefits (prevention of COPD, IHD, stroke, lung cancer) • If person is contemplating, try to fix stop date, establish reward system • Use nicotine substitution (patch, chewing gum, spray), varenicline or bupropion during weaning phase if necessary. Note: both varenicline and bupropion may cause central nervous system side effects including suicide; bupropion may interact with PIs and NNRTIs. • Consider referring person to specialized stop smoking clinics • Anticipate relapses, explain and consider them as part of the weaning process to final nicotine abstinence
Dietary counselling	• Dietary intervention should not interfere with the dietary requirements necessary for appropriate absorption of ART drugs • Keep caloric intake balanced with energy expenditure • Limit intake of saturated fat, cholesterol and refined carbohydrates • Reduce total fat intake to < 30% and dietary cholesterol to < 300 mg/day • Emphasize intake of vegetables, fruit and grain products with fibre • Cut back on beverages and foods with added sugar. • Choose and prepare foods with little or no salt. Aim to eat less than 1-500 mg of sodium per day. • Emphasize consumption of fish, poultry (without skin) and lean meat • Consider referral to dietician, one-week food and drink diary to discover 'hidden' calories • Avoid binge eating ('yo-yo dieting') • In persons with HIV-related wasting and dyslipidaemia, address wasting first and consider referral to dietician • Persons who are obviously overweight should be motivated to lose weight. Starvation diets are not recommended (immune defence mechanisms potentially decreased). Malnutrition has to be addressed where observed. Normal BMI range: 18.5-24.9; Overweight: 25.0-29.9; Obesity: > 30.0 kg/m² • The following questions are helpful to determine average alcohol intake 1. How often do you drink alcohol: never, ≤ 1/month, 2-4x/month, 2-3x/week, > 4x/week 2. If you drink alcohol, how much typically at a time: 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, > 10 drinks 3. How many times do you have 6 or more alcoholic drinks at one occasion: never, < 1/month, 1x/month, 1x/week, more or less daily. • Intake of alcohol should be restricted to no more than one drink per day for women and two drinks per day for men (< 20-40 g/d). • In particular, persons with hepatic disease, adherence problems, inadequate CD4 cell increase, tumours, past tuberculosis, diarrhoea and other conditions associated with high alcohol intake should be motivated to decrease or stop alcohol intake.
Exercise promotion	• Promote active lifestyle to prevent and treat obesity, hypertension and diabetes • Encourage self-directed moderate level physical activity (take the stairs, cycle or walk to work, cycling, swimming, hiking etc.) • Emphasize regular moderate-intensity exercise rather than vigorous exercise • Achieve cardiovascular fitness (e.g. 30 minutes brisk walking > 5 days a week) • Maintain muscular strength and joint flexibility

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent. AIDSinfo, 2014
2. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for the treating and preventing HIV infection. WHO
3. European AIDS clinical society guideline. version 7. Oct 2013
4. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach 2013 revision. World Health Organization.
5. 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.
6. Clinical Manual for Management of the HIV-Infected Adult. AETC National Resource Center University of Medicine and Dentistry of New Jersey, 2006, USA.
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. DHHS, December 1, 2009, USA.
8. European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults, 2009.
9. Hammer S M. Management of Newly Diagnosed HIV Infection. N Engl J Med, 2005; 353:1702-1710.
10. 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.
11. Pantaleo G, Graziosi C, and Fauci A S. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med, 1993; 328:327-335.
12. Charles H. Hinkin C H, Barclay T R, Castellon S A, Levine A J, Durvasula R S, Marion S D, Myers H, and Longshore D. Drug Use and Medication Adherence Among HIV-1 Infected Individuals. AIDS Behav. 2007; 11:185-194.
13. 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.
14. 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.
15. Judith A. Aberg, Jonathan E. Kaplan, Howard Libman, et al. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: 2009 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.

16. Frederick L Altice, Adeeba Kamarulzaman, Vincent V Soriano, Mauro Schechter, Gerald H Friedland HIV in people who use drugs: Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. Accessed at: www.thelancet.com Published online June 20, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)60829-X.
17. Martyn A. French Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal. CID 2009;48 (1 January): 101-107.
18. دستور العمل کشوری ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضد رترو ویروسی در بزرگسالان و نوجوانان، وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی معاونت سلامت - مرکز مدیریت بیماریها، بازبینی شده در 1389.