

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

دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

مرکز مدیریت بیماری‌ها

شهریور ۱۳۸۶

## تقدیر و تشکر

بدین وسیله از مرکز تحقیقات ایدز ایران که در تدوین این متن نقشی اساسی داشته تشکر می‌گردد. همچنین از یکایک اعضای کمیته تدوین پیش‌نویس اولیه، کمیته مرور در مرکز مدیریت بیماری‌ها و کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ‌آی‌وی و ایدز (مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) تشکر می‌شود. اعضای این کمیته‌ها به ترتیب حروف الفباء به صورت زیر است:

کمیته تدوین پیش‌نویس اولیه:

دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران  
دکتر مهرناز رسولی نژاد ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران  
دکتر بهنام فرهودی ..... عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی  
دکتر مینو محرز (رئیس کمیته) ..... عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران  
دکتر نگین مستوری ..... مسئول مراقبت و درمان بیماران مبتلا به HIV/AIDS، اداره کنترل ایدز، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

با همکاری کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ‌آی‌وی و ایدز و نظارت و پشتیبانی مرکز مدیریت بیماری‌ها

همچنین از دکتر زهرا المعی برای ترجمه متن به فارسی قدردانی می‌گردد.

## مقدمه

طبق قانون اساسی جمهوری اسلامی ایران برخورداری از خدمات سلامت، حق همه آحاد مردم است. برخورداری از خدمات درمانی و مراقبتی منجر بهبود کیفیت زندگی و یا طول عمر بیماران می‌شود و چنین پدیده‌ای در مبتلایان به اچ آی وی نیز کاملاً به اثبات رسیده است. این امر بخصوص در مورد درمان ضد رترو ویروسی مشاهده شده است. ارائه صحیح درمان ضد رترو ویروسی مؤثرترین راه افزایش طول عمر بیماران است. برخورداری از این خدمات نه تنها موجب بهره‌مندی بیمار می‌شود، بلکه به کنترل همه‌گیری هم کمک می‌کند. چرا که بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران یکی از مؤثرترین راه‌های کاهش انگ و تبعیض ناشی از اچ آی وی است. کاهش انگ و تبعیض باعث تسهیل مراجعه مبتلایان و افراد در معرض خطر به سرویس‌های خدمات پیشگیری و مانع زیرزمینی شدن همه‌گیری می‌گردد و به این ترتیب به کنترل همه‌گیری کمک می‌کند. اما خدمات درمانی و مراقبتی و بخصوص درمان ضد رترو ویروسی برای آنکه بتواند موثر باشد باید با سطح کیفی مطلوبی ارائه شود. وجود دستورالعمل‌های خدمات درمانی و مراقبتی یکی از ضروریات دستیابی به سطح کیفی مطلوب خدمات است. هدف از تدوین این دستورالعمل که بخشی از مجموعه رهنمودهایی است که برای ارائه خدمات بالینی مراقبتی، درمانی، پیشگیری و حمایتی در سطح مراکز ارائه این خدمات به بیماران مبتلا به اچ آی وی تدوین شده است، دستیابی به این مهم است. هر دستورالعمل حاصل ساعت‌ها تلاش تعداد زیادی از همکارانی است که در تهیه آنها مشارکت داشته‌اند. مرکز مدیریت بیماریها وظیفه خود می‌داند که به کلیه ایشان سپاس فراوان خویش را اعلام کند. امید است این دستورالعمل‌ها بتواند منجر به ارتقاء سطح خدمات شود و به کنترل همه‌گیری کمک کند.

**روش تدوین متن:** پیش‌نویس اولیه این متن بر اساس تصمیم کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ آی وی و ایدز (مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) در مرکز تحقیقات ایدز ایران تدوین شد. بدین منظور کمیته‌ای در مرکز تحقیقات ایدز ایران تشکیل گردید. این کمیته با استفاده از جستجوی الکترونیکی به زبان انگلیسی در گوگل اسکولار، مد اسکپ و مد لاین پرتکل‌های درمانی مهم دنیا و مقالات کلیدی مرتبط را یافت. سپس با مرور و مقایسه این داده‌ها، پرتکل‌ها و مقالات و استفاده از تجربه پرتکل قبلی، پیش‌نویس اولیه با توجه به شرایط ایران و امکانات موجود تدوین شد. این پیش‌نویس در مرکز مدیریت بیماری‌ها و کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ آی وی و ایدز مرور شد و در نهایت توسط کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به اچ آی وی و ایدز به تصویب رسید و سپس به زبان فارسی ترجمه شد. به هنگام ترجمه متن به زبان فارسی، از ترجمه برخی از جداول به زبان فارسی، با توجه به سهولت استفاده از آنها در شکل کنونی صرف نظر شد.

## اختصارات

3tc\_lamivudine  
ABC\_abacavir  
AIDS\_acquired immune deficiency syndrome  
ALT alanine aminotransferase  
ARDS\_acquired respiratory distress syndrome  
ART antiretroviral treatment  
ARV antiretroviral  
AST aspartate aminotransferase  
ATV atazanavir  
BID twice daily  
BUN\_blood urea nitrogen  
CD4 cell cluster of differentiation antigen 4 cell  
CK creatine kinase  
CMV\_cytomegalovirus  
CNS\_central nervous system  
CRP\_C-reactive protein  
d4T stavudine  
ddI didanosine  
DOT directly observed treatment  
EFV\_efavirenz  
ELIS A enzyme-linked immunosorbent assay  
HAART highly active antiretroviral treatment  
HBsAg hepatitis B surface antigen  
HBV\_hepatitis B virus  
HCV\_hepatitis C virus  
HDL\_high-density lipoprotein  
HIV\_human immunodeficiency virus  
HPV\_human papillomavirus  
HSV\_herpes simplex virus  
IDU injecting drug user  
IDV\_indinavir  
IgG\_immunoglobulin G  
INR international normalized ratio  
IRIS\_immune reconstitution inflammatory syndrome  
LDH lactate dehydrogenase  
LF T liver function test  
LPV\_lopinavir  
MAI *Mycobacterium avium-intracellulare*  
MTCT mother-to-child transmission  
NFV\_nelfinavir  
NN RTI\_non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor  
NRTI\_nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor  
NVP\_nevirapine  
OD once daily  
OI\_opportunistic infection  
OST opioid substitution therapy  
PCP\_*Pneumocystis jirovecii* pneumonia (formerly *P. carinii* pneumonia)  
PCR polymerase chain reaction  
PGL\_persistent generalized lymphadenopathy  
PI\_protease inhibitor  
PI T pill identification test  
PL WHA people living with HIV and AIDS  
PML\_progressive multifocal leukoencephalopathy  
/r low dose ritonavir (for boosted PI)  
RTV ritonavir  
TB tuberculosis  
TDF\_tenofovir  
TID three times daily  
TSH thyroid-stimulating hormone  
VDRL\_venereal disease research laboratory  
VL viral load

۷	سیر طبیعی
	..... سندرم حاد رتروویروسی
	..... دوره بی علامت
	..... بیماری علامت دار بالینی
۹	ارزیابی اولیه و دوره ای بیمار
۱۰	مشاوره درباره موارد مربوط به زندگی با HIV
۱۲	مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت
۱۴	شروع درمان ضد رترو ویروسی
	..... ارزیابی
	..... زمان شروع
	..... ملاحظات درباره تعداد کل لنفوسیت ها (TLC)
	..... بررسی های بار ویروسی
	..... بررسی های آزمایش مقاومت دارویی
	..... آماده سازی بیمار برای ART
	..... حمایت از پایداری به درمان
	..... موانع پایداری بالا و راهبردهای مقابله
	..... اجتناب از مقاومت دارویی
۲۴	رژیم آغازین ART
	..... ملاحظات درباره مصرف NRTI
	..... ملاحظات درباره مصرف NNRTI
	..... رژیم های ضد رترو ویروسی و اجزایی که توصیه نمی شوند
۲۹	تعاریف و علل شکست درمان ضد رترو ویروسی
	..... شکست ویرولوژیک
	..... شکست ایمنولوژیک
	..... پسرفت بالینی
	..... ارتباط بین شکست ویرولوژیک، شکست ایمنولوژیک و پسرفت بالینی
۳۲	ارزیابی شکست درمان ضد رترو ویروسی
	..... ارزیابی اولیه شکست درمان
۳۳	تغییر رژیم درمانی برای موارد شکست درمان
	..... شکست ویرولوژیک
	..... شکست ایمنولوژیک

.....	پسرفت بالینی .....
.....	تعاریف و علل شکست درمان ضد رترو ویروسی .....
.....	شکست ویرولوژیک .....
.....	شکست ایمونولوژیک .....
.....	پسرفت بالینی .....
.....	ارتباط بین شکست ویرولوژیک، شکست ایمونولوژیک و پسرفت بالینی .....
۳۶	رژیم شکست درمان .....
۳۸	قطع یا وقفه درمان ضد رترو ویروسی .....
.....	وقفه های کوتاه مدت درمان .....
.....	وقفه درمان بعد از بارداری .....
.....	قطع افویرنز یا نوبراپین .....
.....	قطع و شروع مجدد نوبراپین .....
.....	قطع لامیوودین یا تنوفویر در بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت B .....
۴۲	گروههای خاص .....
.....	مصرف کنندگان تزریقی مواد .....
.....	عفونت همزمان هپاتیت HBV /HIV .....
.....	عفونت همزمان هپاتیت c و HIV .....
.....	عفونت همزمان TB/HIV .....
.....	عفونت اولیه HIV .....
۴۵	پیگیری و پایش بالینی بیماران مبتلا به HIV .....
.....	پیگیری و پایش بالینی بیماران که ART برای آنها شروع نشده است .....
.....	آموزش بیمار قبل از شروع ART .....
.....	پایش بیماران که ART را شروع می کنند .....
۵۰	پایش پابندی .....
۵۳	پایش واکنشهای نامطلوب به داروهای ARV .....
.....	زمینه .....
.....	ارزیابی .....
۷۱	سندرم تجدید ساختار ایمنی .....
.....	زمینه .....
.....	نحوه بروز بالینی .....
.....	IRS ناشی از توبرکلوز .....
.....	IRS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس .....
.....	IRS ناشی از سیتومگالوویروس .....
.....	IRS ناشی از مننژیت کریپتوکوکی .....

..... IRS ناشی از پنومونی پنوموسیستس کارینی  
..... IRS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC  
..... IRIS همراه با هپاتیت B و C .....  
..... ارزیابی تشخیصی IRS

تداخل دارویی ..... ۷۹

داروهای تفریحی و تداخل ART ..... ۸۵

ویژگی های ARVS موجود در جمهوری اسلامی ایران ..... ۸۵

ضمائم ..... ۸۸

..... ضمیمه ۱: جدول سوالات شرح حال اولیه

..... ضمیمه ۲: جدول سوالات مرور سیستم ها

..... ضمیمه ۳: جدول معاینات فیزیکی اولیه

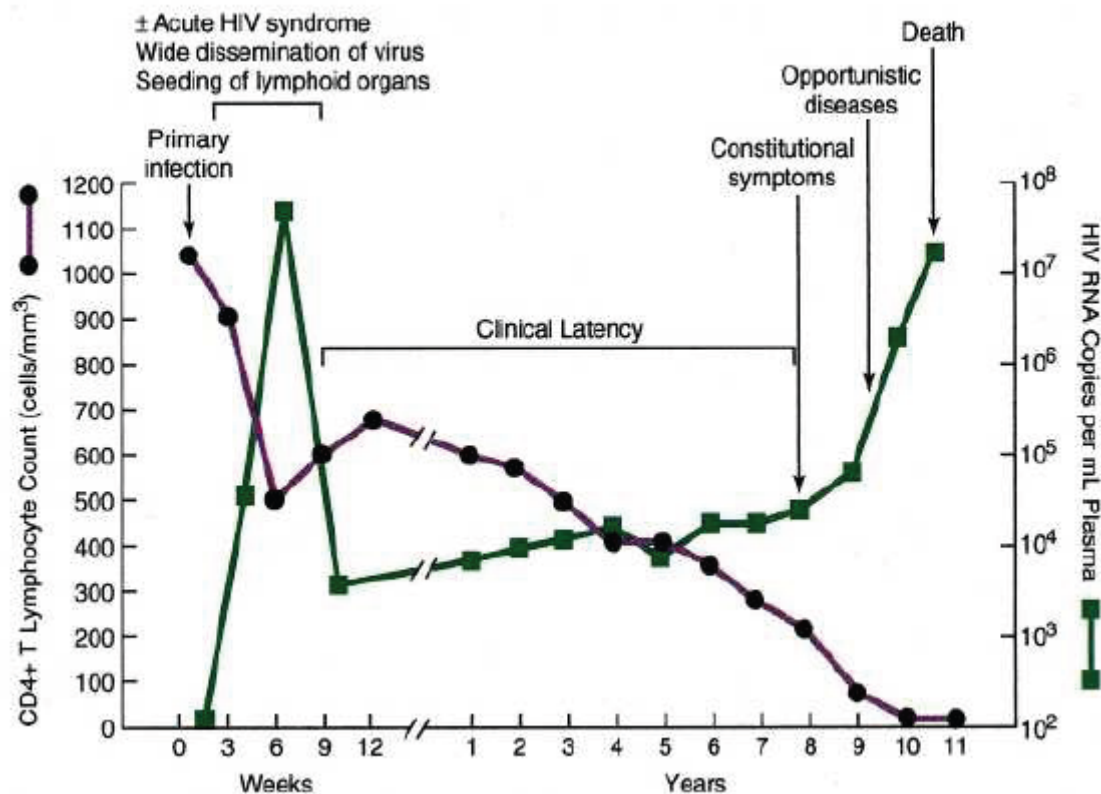
..... ضمیمه ۴: جدول آزمایشات اولیه و بعدی

..... ضمیمه ۵: جدول سوالات شرح حال و معاینات بعدی

منابع ..... ۱۰۲

## ۱. سیر طبیعی

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



FIGURE

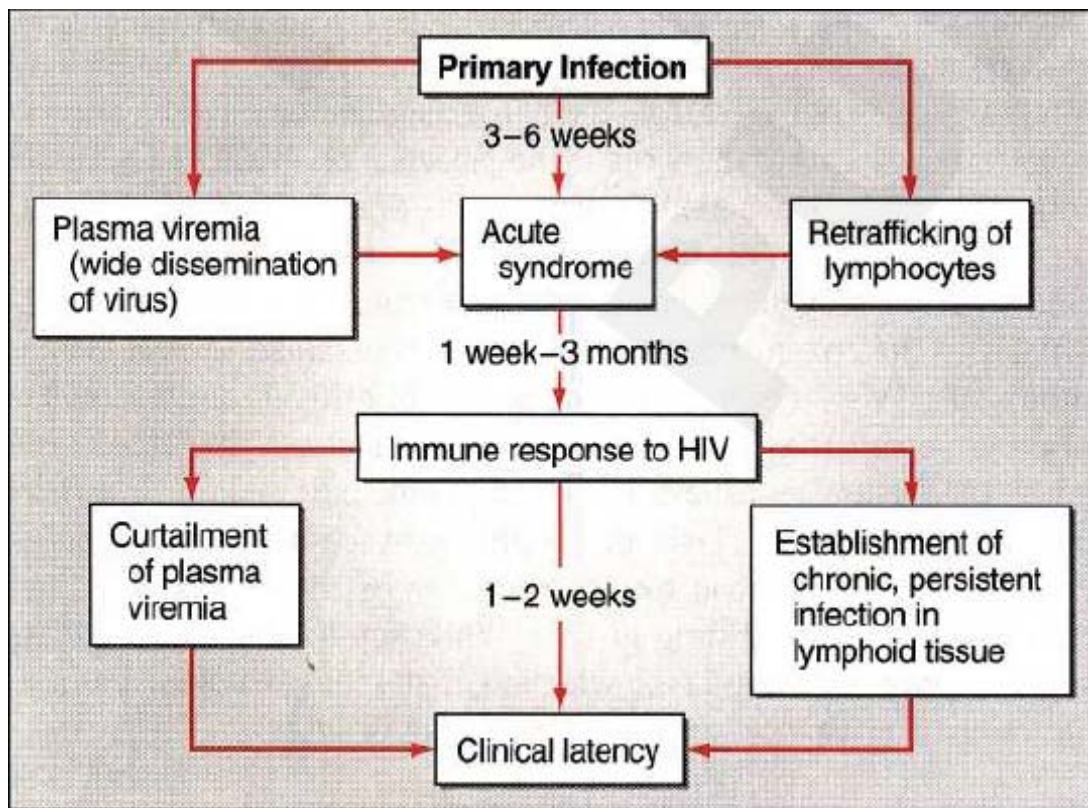
۱ شکل Typical course of an HIV-infected individual . (From A Fauci et al: Ann Intern Med 124 :654, 1996 .)

## ۱-۱- سندرم حاد اچ آی وی

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



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



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

## ۱-۲- دوره پنهان

پس از عفونت اولیه، انتشار ویروس، ظهور ایمنی ویژه اچ آی وی و توقف ظاهری تکثیر ویروس، اغلب بیماران یک دوره نهفته که سالها طول می کشد را تجربه می کنند. 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 مسقیم و غیر مستقیم توسط ویروس ایجاد میشود در آن نقش دارد. بنابر این در طی این دوره «نهفته»، بیماری در حال پیشرفت است.

## ۱-۳- بیماری آشکار بالینی

تخریب پیشرونده سیستم ایمنی که در اغلب بیماران رخ میدهد، سرانجام به بیماری آشکار بالینی و یا ایدز با علائم و نشانه های زمینه ای پایدار و شدید یا عفونت ها یا بدخیمی های فرصت طلب می انجامد. استثنای ارتباط بین تخریب سیستم ایمنی و بیماری آشکار بالینی، لنفادنوپاتی جنرالیزه پایدار- در اثر پاسخ ایمنی شدید به ویروس- و سارکوم کاپوزی- تحت تاثیر تعامل پیچیده فاکتورهای رشد- و بیماریهای نورولوژیک- احتمالاً تحت تاثیر ویروس و محصولات آن- است. از سال ۱۹۹۶ با معرفی بازدارنده های پروتئاز در درمان ضد رتروویروسی، پی آمد عفونت اچ آی وی متحول شده است. میزان مرگ ایدز در ایالات متحده تا سال ۱۹۹۶، دوازده درصد و تا سال ۱۹۹۷، ۴۷٪ کاهش یافت. بررسی های متعددی نشان داده اند که در فاصله زمانی ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۰ در ایالات متحده آمریکا، مرگ ناشی از ایدز، عفونت های فرصت طلب و بستری ناشی از آن ۶۰ تا ۸۰ درصد کاهش یافته است.

## ۲- ارزیابی اولیه و دوره ای بیمار

شرح حال دقیق اولیه و انجام معاینه فیزیکی حتی در صورت در دسترس بودن پرونده پزشکی اهمیت دارد. این بهترین فرصت برای درک کامل وضعیت فرد مبتلا به HIV و شرایط جسمی و روحی او و همچنین ایجاد و تثبیت پایه های ارتباط مستمر با بیمار است. با ارزیابی دقیق می توان بسیاری از شرایطی که فرد مبتلا به نقص ایمنی را در معرض خطر بیماری قرار می دهند، در مراحل اولیه کشف کرد. ارزیابی اولیه بیمار باید شامل موارد زیر باشد:

- شرح حال و سوابق دقیق فردی، خانوادگی و طبیبی
  - معاینه فیزیکی
  - بررسیهای آزمایشگاهی و بررسیهای دیگر و در صورت لزوم معاینات تخصصی
- برای مرور دقیق موارد فوق به ضمیمه های ۱ تا ۵ مراجعه کنید.

### ۳- مشاوره درباره موارد مربوط به زندگی با HIV

کنترل مناسب بیمارانی که با HIV/AIDS زندگی می کنند یک روند جامع مادام العمر با تکیه بر نیازهای بیماران است و باید شامل موارد زیر باشد:

- پایش وضعیت سلامت بیمار
  - شروع به موقع درمان ضد رترو ویروسی ART و ادامه آن
  - پیشگیری و درمان عفونتهای فرصت طلب (OIs) سایر عفونتها و بیماری های هم زمان
  - حمایت روانی
  - حمایت پایبندی به درمان (Adherence)
  - مشاوره
  - در صورت لزوم ارجاع برای ادامه مراقبت
- مشاوره با بیمار از اجزای لازم روشهای کنترل بیمار است. اگر چه این رهنمود برای پایش وضعیت سلامت و درمان ضد رترو ویروسی تدوین شده است ولی با توجه به اهمیت مشاوره از جنبه های مختلف بیماری HIV، رئوس این مشاوره در زیر ارائه می شود. مشاوره با ارزیابی و بحث درباره شرایط اجتماعی بیمار آغاز می شود و ممکن است پیش بینی کننده وضعیت همکاری طی درمان باشد.

مشاوره شامل موارد زیر است:

- وضعیت و کیفیت مشارکت
- وضعیت استخدام، نوع کار و شرایط آن
- افرادی که باید از وضعیت HIV مطلع شوند.
- افرادی که کارکنان مراقبتهای بهداشتی می توانند با آنها در باره مسائل مرتبط باسلامتی بیمار صحبت کنند.
- روابط خانوادگی
- دسترسی به یخچال برای ذخیره سازی مطمئن داروهایی که نیاز به نگهداری در یخچال دارند.
- عوامل مربوط به سبک زندگی که ممکن است با درمان تداخل داشته باشند.

ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی که با مبتلایان به HIV مشاوره می کنند باید از بحث درباره بعضی اطلاعات و فهم بیمار مطمئن شوند:

- کاهش خطر (آمیزش جنسی مطمئن، شیوه تزریق و غیره) باید توضیح داده شود. از جمله خطر آمیزش جنسی بدون کاندوم با شریک جنسی HIV مثبت که ممکن است منجر به اضافه شدن عفونت با یک سوش دیگر HIV و احتمال مقاومت به داروهای ضد رترو ویروسی (ARVS) شود.
- در صورت منفی بودن سرولوژی توکسو پلاسما راههای انتقال و نحوه جلوگیری از عفونت باید توضیح داده شوند. (از جمله خطرات همراه با حیوانات خانگی)
- از آنجا که عفونت های همزمان HIV/HBV و HIV/HCV شایعند و وجود مشکلات طبی اضافی با این ویروس ها، باید بر پیشگیری از آنها تاکید شود و همچنین توصیه برای کاهش خطر آسیب کبدی و پیشگیری از انتقال مادر به جنین (MTCT) اهمیت دارد .
- بیماران باید از علائم عفونتهای فرصت طلب احتمالی آگاهی داشته باشند و برای ارزیابی بیشتر تشویق شوند.
- لازم است درباره اهمیت توقف مصرف مواد با مصرف کنندگان صحبت شود. در صورت عدم تمایل به قطع مصرف و یا قادر نبودن بیمار به قطع دارو، باید درباره مزیت های اقدامات کاهش آسیب صحبت شود. از جمله مزیت های کاهش مصرف مواد، عدم تزریق، عدم استفاده از سوزن و سرنگ و یا سایر وسایل مشترک در تزریق و درمان اعتیاد دارویی (مانند درمان جایگزینی متادون) بحث شود.
- براساس ارزیابی شرایط اجتماعی، باید بیمار به عادات روزانه بهداشتی، خواب، تغذیه، ورزش و تشویق شود.

#### ۴- مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت

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

این سیستم مرحله بندی در بسیاری از کشورها برای تعیین واجدین شرایط درمان ضد رترو ویروسی به کار میرود. مراحل بالینی از ۱ تا ۴ به صورت پیشروی از عفونت اولیه HIV به عفونت پیشرفته HIV طبقه بندی

می شوند. (جدول ۱) این مراحل از روی علائم خاص یا شرایط بالینی تعریف می شوند. برای کاربرد سیستم مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت، نوجوانان و بزرگسالان به عنوان افراد بالای ۱۵ سال تعریف می شوند.

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

<b>Primary HIV Infection</b>		
• Asymptomatic	• Acute retroviral syndrome	
<b>Clinical Stage 1</b>		
• Asymptomatic	• Persistent generalized lymphadenopathy	
<b>Clinical Stage 2</b>		
• Moderate unexplained weight loss (<10% of presumed or measured body weight)	• Minor mucocutaneous manifestations (angular cheilitis, recurrent oral ulcerations, seborrheic dermatitis, prurigo, papular pruritic eruptions, fungal fingernail infections)	
• Recurrent respiratory infections (respiratory tract infections, upper respiratory infections, sinusitis, bronchitis, otitis media, pharyngitis)		
• Herpes zoster		
<b>Clinical Stage 3</b>		
<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)	• Severe presumed bacterial infections (eg, pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, bacteremia)	
• Unexplained chronic diarrhea for >1 month	• Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis or periodontitis	
• Unexplained persistent fever for >1 month (intermittent or constant)		
• Oral candidiasis (thrush)		
• Oral hairy leukoplakia		
• Pulmonary tuberculosis within the last 2 years		
<i>Conditions for which confirmatory diagnostic testing is necessary</i>		
• Unexplained anemia (hemoglobin <8 g/dL)	• Thrombocytopenia (platelets <50,000 cells/ $\mu$ L)	
• Neutropenia (neutrophils <500 cells/ $\mu$ L)		
<b>Clinical Stage 4</b>		
<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)	• Esophageal candidiasis	
• <i>Pneumocystis jiroveci</i> (formerly <i>carinii</i> ) pneumonia	• Extrapulmonary tuberculosis	
• Recurrent severe or radiologic bacterial pneumonia	• Kaposi sarcoma	
• Chronic herpes simplex infection (oral or genital, or anorectal site) for >1 month	• Central nervous system toxoplasmosis	
	• HIV encephalopathy	
<i>Conditions for which a confirmatory diagnostic testing is necessary</i>		
• Cryptococcosis, extrapulmonary	• Cryptosporidiosis	• Any disseminated mycosis (eg, histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis)
• Disseminated nontuberculosis Mycobacteria infection	• Isosporiasis	• Recurrent nontyphoidal salmonella septicemia
• Progressive multifocal leukoencephalopathy	• Visceral herpes simplex infection, cytomegalovirus infection (retinitis or organ other than liver, spleen, or lymph node)	• Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin)
• Candida of the trachea, bronchi, or lungs		• Invasive cervical carcinoma
		• Visceral leishmaniasis

## ۵- شروع درمان ضد رترو ویروسی

اهداف درمان ضد رترو ویروسی عبارتند از:

۱. دستیابی به حداکثر سرکوب با دوام ویروس، ۲. حفظ عملکرد ایمنی یا به حال اول برگرداندن آن، ۳. بهبود کیفیت زندگی و ۴. کاهش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از HIV.

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

## ۱-۵- ارزیابی برای شروع ART

تصمیم گیری های اساسی زیر انجام شود:

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

## ۲-۵- زمان شروع

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

جدول ۲: توصیه هایی برای شروع ART در بیماران مبتلا به HIV

when CD4 is available		
WHO clinical Stage**	CD4 cell count	Recommendation
1	<200/mm3***	Treat
	200-350/mm3"	Consider Treatment in special condition****
2	<200/mm3	Treat
	200-350/mm3	Consider Treatment in special condition
3	<350/mm3	Treat
4	Regardless of CD4 count	Treat
when CD4 is unavalable		
WHO clinical Stage**	Total lymphocyte count(TLC)	Recommendation
4	Regardless of Total lymphocyte count	Treat
3	Regardless of Total lymphocyte count	Treat
2	TLC<1200	Consider Treatment

\*Adopted from reference number 1, 2 and 4.

\*\*See section 4. for description on clinical stages

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

\*\*\*\*including: Plasma HIV RNA >100,000 copies/mL, Rapid CD4 decline, who are HCV co-infected.

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

### ۱-۲-۵- ملاحظات در باره تعداد کل لنفوسیت‌ها

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

### ۲-۲-۵- بررسی‌های بار ویروسی

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

### ۳-۲-۵- بررسی‌های آزمایش مقاومت دارویی

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

### ۳-۵- آماده‌سازی بیمار برای ART

قبل از شروع ART لازم است با بیمار درباره آمادگی قبول مصرف یک رژیم دارویی دشوار و بالقوه سمی و لزوم مراجعه‌های بعدی برای ویزیت‌های پیگیری مفصلاً 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.

#### ۴-۵- حمایت از پایداری به درمان

برخورداری از بهترین نتیجه درمان نیازمند پایداری کامل به ART است. به خوبی مشخص شده است که در صورت پایداری بالا به درمان کاهش چشمگیر در مرگ و میر و موربیدیتی ناشی از HIV رخ می دهد. در حالی که پایداری کم منجر به بروز مقاومت دارویی می شود. سطوح پایداری موثر برای ART به طور کامل تعریف نشده است و تفاوت‌هایی بین بعضی از رژیم های درمانی وجود دارد. اما سطوح کمتر از ۹۵٪ با پاسخ ویرولوژیک و ایمونولوژیک ضعیف همراهند، در حالی که به نظر می رسد سطوح ۱۰۰٪ بهره های بیش از سطوح ۹۵٪ به دست می دهد.

#### ۱-۴-۵- موانع پایداری بالا و راهبردهای مقابله: عوامل های مربوطه به بیمار و راهبردها:

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

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

- اعتیاد و مصرف الکل (ممکن است باعث اختلال مصرف روزمره داروها شوند)

- تغذیه بد ناشی از فقر

- ترس از فاش شدن وضعیت HIV از طریق مصرف داروهای روتین

- بیماریهای روانی

- ترس از عوارض جانبی و تردید درباره لزوم درمان دارویی

روش های مقابله احتمالی عبارتند از:

- آموزش درباره ضرورت به ART

- پرداختن فوری به برداشتهای غلط بیمار

- ارزیابی منظم اعتقاد بیمار به ART
- مداخله از طریق افراد همسان (peer intervention)
- ارزیابی منظم مشکلات سلامت روان
- ارزیابی مهارت‌های رفتاری لازم برای پایبندی به درمان
- تماس با سرویس‌های خدمات تخصصی مراقبتهای اجتماعی و سایر انجمن‌ها

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

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

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

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

- بررسی سلیقه‌ها و اولویتهای بیمار ممکن است وسیله‌ای برای کمک به پایبندی بیمار باشد.

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

- حمایت پایبندی باید برای رژیم‌های «شکست درمان» ادامه داشته باشند. شکست درمان حاکی از لزوم مداخله‌های حمایتی برای تقویت پایبندی است.

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

- ارائه دهندگان خدمات بهداشتی باید مطمئن شوند که بیماران نسبت به HIV و ارتباط بین پایبندی و مقاومت دارویی و الزامات رژیم درمانی و اثرات جانبی احتمالی، درک کافی دارند. اطلاعات شفاهی باید با اطلاعات مکتوب تکمیل شوند.

- مشارکت بین مراکز درمانی و سازمان‌های مبتنی بر جامعه می‌تواند درک اطلاعات را به ویژه در میان جمعیت‌های دور از دسترس (hard to reach) افزایش دهد.
- دفتر یادداشت قرص، چارت‌های قرص و ظروف دارو و تعیین افراد خانواده و دوستان به عنوان یاد آور، همه می‌توانند توسط تامین‌کنندگان مراقبت بهداشتی توصیه شوند.
- پایبندی به ART زمانی که بیماران با اطمینان به ارتباط خود پزشکی و سایر رانه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی نگاه کنند، بهتر می‌شود.
- پیگیری‌های اولیه باید برای ارزیابی این که بیمار نیازمند اطلاعات بیشتر است یا مشکلات معین نشده دارد، انجام شود. (برای مثال دو روز یا یک هفته بعد از شروع یا تغییر رژیم درمانی)

**عوامل مربوط به رژیم در پایبندی و راهبردها:** مصرف دارو بیش از دو نوبت در روز با کاهش میزان پایبندی همراه است. در حالی که احتمالاً در صورت مصرف دارو در یک نوبت یا دو نوبت، تفاوتی در میزان پایبندی مشاهده نمی‌شود. در رژیم‌های یک یا دو نوبت در روز، بیشتر دوزها در زمان معین مصرف شوند. مصرف دیرتر از زمان تجویز شده در آنالیز چند متغیری با شکست درمانی همراه بوده است.

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

- ارزیابی سبک زندگی نظیر الگوهای خوردن، خوابیدن و کار و تعدیل رژیم برحسب اولویتهای فردی با توجه به ویژگی‌های رژیم مانند اندازه قرص، فرمولاسیون، تعداد قرص، محدودیتهای غذایی و...
- نشان دادن قرص‌ها به بیماران قبل از انتخاب رژیم
- آموزش درباره عوارض جانبی و نحوه تسکین فوری آنها و اطلاع درباره تحمل آنها.

## ۵-۵- اجتناب از مقاومت دارویی

داروهای ARV به دلیل پتانسیل ظهور مقاومت هرگز نباید به صورت تک تک، رژیم دو دارویی و یا رژیم های با کارآیی کمتر (کمتر از مطلوب) و یا مقادیر کمتر از مقدار توصیه شده تجویز شوند. در این مواقع مقاومت در سطح بالا نسبت به NNRTIS و نیز لامیوودین ممکن است به سرعت ایجاد شود (یعنی طی چند روز تا چند هفته). این مدت برای ظهور مقاومت سطح بالا نسبت به سایر NRTIS و PIs طولانی تر است. بیماران باید درباره مصرف کامل همه داروها برحسب توصیه پزشک و اجتناب از عدم مصرف یک دوز یا عدم مصرف چند روزه دارو به منظور استراحت دادن به خود، آموزش ببینند. تنظیم دقیق دوز اهمیت دارد، زیرا مقاومت به یک دارو در یک گروه خاص ممکن است به سایر داروهای همان گروه انتقال یابد (مقاومت متقاطع). مقاومت متقاطع ممکن است گزینه های درمانی آینده را به طور قابل توجهی محدود نماید یا در آینده به رژیم های بسیار پیچیده نیاز شود. سوش های مقاوم ویروسی به محض ایجاد ممکن است به سایرین منتقل شوند.

## ۶- رژیم آغازین ART

### (در بیماران بدون سابقه درمان Treatment Naive patient)

رژیم آغازین ART را می توان به رژیم ترجیحی و رژیم جایگزین تقسیم کرد. زمانی که داده های کارآزمایی های بالینی نشان دهنده کارآیی خوب، بادوام، قابلیت تحمل، سهولت مصرف و هزینه کم باشند، رژیم درمانی برای استفاده در بیماران که تا به حال درمان نشده اند «ترجیحی» نامیده میشود. رژیم «جایگزین» رژیمی است که داده های کارآزمایی بالینی نشان دهنده کارآیی آن باشند اما به دلیل وجود نقاط ضعف در مقایسه با رژیم ترجیحی از نظر فعالیت ضد رترو ویروسی، دوام، قابلیت تحمل، سهولت مصرف و یا هزینه بسیار بالا به عنوان «جایگزین» در نظر گرفته می شود. در بعضی موارد براساس ویژگی های فردی بیمار و نیازهای او یک رژیم جایگزین ممکن است واقعا در آن بیمار رژیم ترجیحی باشد. رژیم های ترجیحی ARVs در جمهوری اسلامی ایران بر اساس این دستورعمل عبارتست از ترکیبی شامل دو مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزید/نوکلئوتید (NRTIS) و یک مهارکننده ترانس

کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی (NNRTI) به صورتیکه در جدول ۳ ارائه شده است. رژیم های جایگزین می توانند بر پایه PIs یا بر پایه NTRIS به علاوه دو مهارکننده تدرانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی/نوکلئوتید (NRTIS) یا شامل سه NRTIS باشند. شروع درمان ضد رتروویروسی با رژیم های جایگزین، نیاز به یک دلیل قانع کننده دارد و در تمام موارد دیگر باید از رژیم ترجیحی استفاده شود. برای دوزاژ توصیه شده داروها به جدول ۱۴ مراجعه کنید.

جدول ۳- رژیم های آغازین ضد رتروویروسی &

<b>Preferred Regimens</b>	
Efavirenz* + lamivudine + zidovudine	
Or	
Nevirapine** + lamivudine + zidovudine	
<b>Alternative Regimens</b>	
NNRTI-Based	Efavirenz* + lamivudine + (abacavir or didanosine or stavudine***) Or Nevirapine** + lamivudine + (stavudine or didanosine or abacavir)
PI-Based	Nelfinavir**** + lamivudine + (zidovudine or stavudine or abacavir or didanosine)
3 NRTI-Based*****	Abacavir + zidovudine + lamivudine

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

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

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

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

## ۱-۶- ملاحظات در باره مصرف NRTI

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

## ۲-۶- ملاحظات در باره مصرف NNRTI

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

## ۳-۶- رژیم های ضد رترو ویروسی و اجزایی که توصیه نمی شوند

- تک درمانی (مونوتراپی): درمان تک دارویی فعالیت ضد رترو ویروسی قوی و مداوم ندارد و نباید مورد استفاده قرار گیرد.

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

## ۷- تعاریف و علل شکست درمان ضد رترو ویروسی

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

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

- وضعیت پایه بیمار مانند طول مدت درمان، سطح بالاتر HIV RNA قبل از درمان و یا میزان پایه HIV RNA (بسته به رژیم خاص مورد استفاده)، تعداد سلول CD4 قبل از شروع درمان یا سابقه حداقل پایین تر در CD4، تشخیص قبلی ایدز، بیماری های همزمان (مثل افسردگی، مصرف فعالانه مواد)، وجود مقاومت دارویی در ویروس، سابقه شکست پیشین درمان همراه با ظهور مقاومت دارویی یا مقاومت متقاطع

- پابندی ناقص نسبت به دارو و عدم حضور برای ویزیت درمانگاهی
  - اثرات جانبی دارو و سمیت
  - فارماکوکینتیک کمتر از حد مطلوب (جذب متغیر، متابولیسم و یا نفوذ به ذخایر، لزوم شرایط ناشتا/غذایی، تداخل های نامطلوب دارویی با داروهای همزمان)
  - تاثیر کمتر از حد مطلوب رژیم ضد رترو ویروسی و یا سایر علل ناشناخته
- ممکن است در یک بیمار دلایل متعددی برای وقوع شکست درمان بطور همزمان وجود داشته باشد. بعضی عوامل که با شکست درمان ارتباطی ندارد عبارتند از: جنس، نژاد، بارداری، سابقه قبلی مصرف مواد.

### ۱-۷- شکست ویرولوژیک

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

پاسخ ناقص ویرولوژیک به شکل زیر تعریف می شود:

- HIV RNA > 400 copies/ml بعد از ۲۴ هفته درمان و یا بیش از ۵۰ copies/ml در هفته ۴۸ پس از شروع درمان در بیماری که تا به حال درمان نشده است. HIV RNA پایه ممکن است بر سیر زمانی پاسخ تاثیر داشته باشد و در بعضی بیماران سرکوب سطح HIV RNA بیشتر از سایرین طول بکشد.
- عود (برگشت) ویرولوژیک (virologic rebound): ظهور مجدد HIV RNA بعد از سرکوب ویرولوژیک. زمانی که بار ویروسی که تا حد غیر قابل کشف کاهش یافته، در دو نوبت اندازه گیری به فاصله ۴ تا ۸ هفته به بالاتر از ۱۰۰۰-۴۰۰۰ copies/ml برسد، به معنی وجود خطر شکست ویرولوژیک است.

### ۲-۷- شکست ایمونولوژیک

شکست ایمونولوژیک را میتوان به صورت زیر تعریف کرد:

عدم افزایش تعداد سلول های CD4 به اندازه ۵۰-۲۵ cell / mm<sup>3</sup> پس از شروع درمان طی اولین سال آن یا کاهش تعداد سلول های CD4 به کمتر از تعداد پایه ضمن درمان.



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

### ۳-۷- پسرقت بالینی

پسرقت بالینی را می توان به صورت زیر تعریف کرد:

وقوع یا عود وقایع مرتبط با HIV، پس از حداقل سه ماه درمان با رژیم ضد رترو ویروسی به جز سندرم های باز ساخت ایمنی. در یک مطالعه پسرقت بالینی (یک رویداد جدید ایدز یا مرگ) در ۷٪ بیماران درمان شده با سرکوب ویرولوژیک، ۹٪ بیماران درمان شده با عود ویرولوژیک و ۲۰٪ بیماران درمان شده که طی ۲/۵ سال هرگز موفق به سرکوب ویرولوژیک نشده اند، رخ داد.

### ۴-۷- ارتباط بین شکست ویرولوژیک، شکست ایمونولوژیک و پسرقت بالینی

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

### ۸. ارزیابی شکست درمان ضد رترو ویروسی

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

بیماری های همزمان (مانند مصرف مواد). در بسیاری موارد علل شکست درمان به سادگی معلوم خواهد شد. در بعضی موارد هم ممکن است هیچ علت واضحی مشخص نشود.

## ۸-۱- ارزیابی اولیه شکست درمان

در انجام ارزیابی شکست درمان تشخیص علل شکست درمان اهمیت دارد، زیرا رویکردها به درمان متفاوت خواهند بود. در ابتدا باید ارزیابی های زیر انجام شوند:

- **پایبندی:** پایبندی بیمار به رژیم درمانی ارزیابی شود. برای پایبندی ناکامل علل زمینه ای عدم پایبندی تعیین و به آنها پرداخته شود (مانند دسترسی به داروها، افسردگی، ادامه مصرف مواد) و در صورت امکان ساده کردن رژیم (برای مثال کاهش تعداد قرص یا تعداد دوزها).
- **عدم تحمل داروها:** وجود عوارض جانبی ارزیابی شود. درباره دوره محتمل عوارض جانبی (مانند دوره محدود علائم گوارشی با بعضی رژیم ها) توضیح داده شود. راهبردهای کنترل عدم تحمل ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- استفاده از درمان علامتی (مانند داروهای ضد استفراغ و ضداسهال)

- تغییر یک دارو به داروی دیگر در همان گروه در صورت لزوم (برای مثال برای علائم سیستم عصبی مرکزی ناشی از افویزرنر تغییر به نویراپین)

- تغییر در گروه دارویی (مثال از PI به NNRTI یا بر عکس) در صورت لزوم.

- **مسائل فارماکوکینیتیک:** بررسی تداخل با غذا برای هر دارو، بررسی سابقه اخیر علائم گوارشی (مانند استفراغ یا اسهال) برای ارزیابی احتمال سوء جذب کوتاه مدت، بررسی داروهای هم زمان و مکمل های غذایی از نظر تداخل های دارویی نامطلوب و تعیین جایگزین مناسب برای داروهای ضد رترو ویروسی و یا داروهای هم زمان.

- **مقاومت دارویی مشکوک:** در صورت امکان در حال مصرف رژیم ناموفق یا طی چهار هفته بعد از قطع آن، آزمایش مقاومت انجام شود.

## ۹. تغییر رژیم درمانی برای موارد شکست درمان

زمانی که پابندی، قابلیت تحمل و علل فارماکوکینیتیک شکست درمان بررسی و مطرح شوند، ارزیابی برای تغییر رژیم درمانی با توجه به شکست ویرولوژیک، شکست ایمونولوژیک و پسرفت بالینی شروع می شود (جدول ۴).

### ۹-۱- شکست ویرولوژیک

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

### ۹-۲- شکست ایمونولوژیک

شکست ایمونولوژیک ممکن است در صورت دستیابی به سرکوب ویروسی شده دلیل قانع کننده ای برای تغییر درمان نباشد. ارزیابی باید شامل سایر علل احتمالی سرکوب سیستم ایمنی (از جمله HIV2-1-HLV-2) و سمیت دارویی) باشد. ترکیب دیدانوزین و تنوفوویر با کاهش سلولهای CD4 یا کند کردن پاسخ سلول CD4 همراه بوده است. در صورت بروز شکست ایمونولوژیک با این ترکیب تغییر یکی از این داروها عاقلانه خواهد بود.

اگر VL در دسترس و کمتر از محدوده شناسایی باشد رژیم باید ادامه یابد و اگر بالاتر از ۱۰۰۰-۴۰۰ باشد باید صحت پابندی بررسی و در صورت اطمینان از پابندی، یک رژیم خط دوم شروع شود. اگر VL در دسترس نباشد، به ناچار پاسخ تعداد سلولهای CD4 به تنهایی باید به عنوان شاخص شکست یا موفقیت درمان به کار رود. عدم موفقیت در افزایش تعداد سلولهای CD4 به بالاتر از ۵۰ cell/mm<sup>3</sup> بیش از تعداد آن در شروع درمان، طی اولین سال ART شکست ایمنولوژیک محسوب میشود. اگر تعداد سلول CD4 در نهمین ماه بعد از شروع ART افزایش نیابد باید در فکر شکست درمان ART باشیم. اگر تعداد سلول CD4 به مدت ۶ ماه افزایش نیابد باید پابندی به درمان مجددا ارزیابی شود.

### ۳-۹- پسرفت بالینی

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

جدول ۴- معیارهای شکست درمان

	Virological failure	Immunological failure	Clinical failure
Marker	VL	CD count	OI (HIV-associated)
Time <sup>a</sup>	24 weeks; 48 weeks	24-48 weeks	After 12 weeks of treatment initiation
Limits <sup>a</sup>	>400 copies/ml; >50 copies/ml	Increase to <50 cells/mm <sup>3</sup>	OI (rule out IRIS)

<sup>a</sup> Time and limits have to be seen as a range, not as absolute and strict numbers.

### ۱۰. رژیم شکست درمان

- ترکیبی که رکن اصلی آن شامل یک PI باشد، برای استفاده در رژیم های شکست درمان توصیه شده است.
- رژیم های آغازین برای شکست درمان شامل دو داروی جدید NRTI هستند. در موارد مشکوک به مقاومت هرگز تنها یک دارو را تعویض نکنید.

- بدلیل نیمه عمر طولانی EFV و NVP قطع همزمان آنها با NRTIs در یک رژیم، به این معنی است که EFV یا NVP به مدت طولانی تر از NRTIs در جریان خون در سطوح قابل اندازه گیری باقی خواهد ماند و خطر موتاسیونهای مقاوم وجود دارد.
- لذا در قطع یک رژیم NRTI/NNRTI ممکن است این طور منطقی تر باشد که ابتدا NNRTI قطع شود و حدود هفت روز بعد NRTIS. اما هنوز اطلاعات کافی برای اثبات این پیشنهاد وجود ندارد.
- با رژیم اولیه حاوی NNRTI، رژیم شکست درمان باید شامل یک PI باشد.
- در گروه PI اکثریت داروها با مقادیر کم ریتوناویر 100mg BID (r/ یا RTV) که خود یک PI است، تقویت می شوند. به جز نلفناویر (NFV) که اثر آن با غذا تقویت می شود نه به صورت شیمیایی.
- به نظر می رسد تاثیر نلفناویر (NFV) نسبت به سایر PIs کمتر باشد. اما در خانمهای باردار اثر آن به خوبی ثابت شده است.
- LPV/r، به دلیل تاثیر اثبات شده قطعی، PI انتخابی محسوب می شود.
- برای دوزاژ توصیه شده داروها به جدول ۱۴ مراجعه کنید.

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

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

& Adopted from references number 1 and 3.

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

- اگر رژیم های اولیه حاوی PI با شکست مواجه شوند، انتخاب رژیم خط دوم عمدتاً بر اساس تاریخچه مقاومت است. اگر تاریخچه مقاومت در دسترس نباشد، باید مقاومت به PIs موجود در رژیم اولیه علت شکست درمان فرض شود.
- گزینه های احتمالی در مورد شکست رژیم خط اول حاوی PI عبارتند از:

○ ZDV + 3TC + SQV/r (or ATV/r, FPV/r, IDV/r) —————> ABC+DDI+LP V/r

○ ZDV + 3tc + LPV/r—————>ABC + ddi + NNRTI (darunavir (TMC114) or boosted tipranavir (TP V/r) (فقط در چارچوب طرح تحقیقاتی)

## ۱۱. قطع یا وقفه درمان ضد رتروویروسی

قطع برنامه ریزی شده درمان (وقفه سازمان یافته درمان) به عنوان یک استراتژی در برخی از شرایط مثل بیمارانی که موفق به سرکوب ویروسی شده اند، برای کاهش هزینه ها و سمیت های بلندمدت، یا در بیمارانی که شکست درمان را تجربه کرده اند، برای فراهم شدن امکان بازگشت به ویروس نوع وحشی بررسی شده است. ولی قطع برنامه ریزی شده درمان تجربه موفقی نبوده، در حال حاضر در هیچ یک از موارد فوق توصیه نمی شود. اما وقفه ناخواسته درمان ضد رترو ویروسی ممکن است به دلیل سمیت جدی دارو، وقوع بیماری، جراحی های مانع درمان خوراکی، و یا در دسترس نبودن داروها لازم باشد. منافع و خطرات احتمالی وقفه ناخواسته درمان بسته به عوامل متعددی از جمله وضعیت بالینی و ایمنولوژیک بیمار، دلیل وقفه، طول دوره وقفه و وجود یا نبود HIV مقاوم در زمان وقفه متفاوتند. بحث مختصری پیرامون دانسته های فعلی درباره خطرات و منافع وقفه درمان در بعضی از این شرایط در زیر آمده است.

### ۱-۱۱- وقفه های کوتاه مدت درمان

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

- زمانی که همه اجزای رژیم دارای نیمه عمر یکسان هستند و برای جذب بهتر نیاز به غذا ندارند: همه داروها باید همزمان قطع شوند و یا در صورت امکان با یک جرعه آب تجویز شود. همه داروهای قطع شده، باید دوباره به صورت همزمان شروع شوند.

- زمانی که همه اجزای رژیم دارای نیمه عمر یکسان هستند و برای جذب کافی نیاز به غذا دارند ولی بیمار نباید تا مدتی از راه دهان چیزی بخورد: قطع موقت همه اجزای دارویی لازم است. رژیم باید به محض اینکه بیمار بتواند تغذیه خوراکی را دوباره شروع کند، مجدداً آغاز شود.
- زمانی که رژیم ضد رترو ویروسی شامل داروهایی با نیمه عمرهای مختلف باشد: قطع همزمان همه داروها ممکن است منجر به مونوتراپی عملی با دارویی شود که طولانی ترین نیمه عمر را دارد (معمولاً شامل رژیمهایی که یک NNRTI دارند). در این مورد در قسمت ۳-۱۱ بحث شده است.
- 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.

## ۲-۱۱- وقفه درمان بعد از بارداری

زنان باردار مبتلا به HIV که معیارهای دستورالعمل برای شروع درمان را ندارند، باید به منظور پیشگیری از انتقال HIV از مادر به کودک درمان ضد رترو ویروسی را شروع کنند. این زنان ممکن است بعد از زایمان تمایل به قطع درمان داشته باشند. توصیه های قطع در «اچ ای وی و حاملگی» دستورالعمل بالینی مراقبت برای جمهوری اسلامی ایران» موجود است.

## ۳-۱۱- قطع افاویرنز یا نوبراپین

فاصله زمانی مناسب بین قطع افاویرنز یا نوبراپین و سایر داروهای ضد رترو ویروسی کاملاً شناخته نشده است. دوره سطوح سرمی قابل کشف این داروها بعد از قطع، از کمتر از یک هفته تا بیش از سه هفته متفاوت است. قطع هم زمان همه داروها در رژیم حاوی این داروها ممکن است منجر به مونوتراپی عملی با NNRTIs شود، زیرا نیمه عمر آنها طولانی تر از سایر داروهاست. این امر ممکن است خطر انتخاب موتاسیونهای مقاوم به NNRTI را افزایش دهد.

## ۴-۱۱- قطع و شروع مجدد نوبراپین

از آنجا که نوبراپین 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 نوبراپین به مدت بیش از دو هفته دارد و بعداً باید آن را شروع کند، نوبراپین باید با دوز ۲۰۰ mg روزانه به مدت ۱۴ روز شروع شود و سپس با افزایش به ۲۰۰ mg دو بار در روز ادامه یابد.

## ۵-۱۱- قطع لامیوودین یا تنوفویر در بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت B:

بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت B (HBSAg یا HBeAg مثبت) که تحت درمان با یک یا چند داروی NRTIs و موثر بر هپاتیت بی هستند ممکن است در صورت قطع دارو هپاتیت آنها تشدید شود. اگر هر یک از داروهای فوق قطع شده باشد، باید بیمار به دقت از نظر تشدید هپاتیت یا طغیان کبدی پایش شود.

## ۱۲. گروه‌های خاص

### ۱-۱۲- مصرف کنندگان تزریقی مواد

مصرف تزریقی مواد شایعترین راه انتقال HIV در جمهوری اسلامی ایران است. با این که درمان عفونت HIV در آنها می تواند موفقیت آمیز باشد، اما این گروه چالش های درمانی خاص خود دارند. برای بحث درباره جزئیات به دستورالعمل مربوط تحت عنوان «مصرف مواد واچ آی وی. دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران» مراجعه شود.

### ۲-۱۲- عفونت همزمان هپاتیت HBV /HIV

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



### ۱۲-۳- عفونت همزمان هپاتیت C و HIV

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

### ۱۲-۴- عفونت همزمان اچ آی وی و مایکو باکتریوم توبرکولوز

عفونت HIV خطر پیشرفت از توبرکولوز نهفته به فعال را حدود ۱۰۰ برابر می سازد. تعداد سلول CD<sub>4</sub> بر فراوانی و چهره بالینی سل فعال تاثیر دارد. سل همچنین اثر منفی بر بیماری HIV دارد و با بار ویروسی بالاتر HIV و پیشرفت سریعتر بیماری همراه است. مسائل مهم در مورد مصرف داروهای ضد رترو ویروسی در بیماران مبتلا به عفونت همزمان سل، ترتیب درمانها، تداخل های بالقوه دارویی قابل توجه با ریفامپسین ها، میزان بالای هپاتوتوکسیستی با داروهای مورد استفاده در هر دو عفونت و ظهور سل ناشی از تجدید ساختار ایمنی هستند . برای بحث مشروح به دستورالعمل مربوط تحت عنوان «عفونت همزمان سل و اچ آی وی. دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران» مراجعه شود.

### ۱۲-۵- عفونت اولیه HIV

عفونت اولیه HIV به مراحل بسیار زودرس عفونت HIV گفته می شود. یعنی فاصله زمانی بین عفونت اولیه تا زمانی که آنتی بادی نسبت به HIV قابل کشف شود. طی این مرحله از عفونت HIV، بیماران معمولاً علائم بیماری تغییر سرمی حاد HIV و سطوح  $HIVRNA > 100000 \text{ copies/ml}$  و آزمایش آنتی بادی HIV منفی یا مبهم دارند. برای بیمارانی که علائم مطابق با بیماری تغییر سرمی و تاریخچه مواجهه اخیر احتمالی با HIV دارند، آزمایش HIVRNA (بار ویروسی)، علاوه بر آزمایش آنتی بادی HIV، به عنوان قسمتی از ارزیابی باید انجام شود. بیماران دارای آزمایش منفی آنتی بادی و بار ویروسی بالا (بالاتر از  $100000 \text{ copies/ml}$ ) را می توان آلوده به HIV، در نظر گرفت ولی آزمایش آنتی بادی باید بعداً برای اثبات تغییر سرمی تکرار شود. در بیمارانی با نتایج آزمایش مبهم آنتی بادی HIV، بار ویروسی پایین، بدون سابقه احتمالی مواجهه با ویروس یا علائم اولیه عفونت HIV باید بدون هیچگونه مداخله دیگر آزمایش آنتی بادی ۶-۴ هفته بعد تکرار شود. در بیمارانی که

عوامل خطر ساز قابل توجهی ندارند و نتایج آزمایش آنتی بادی آنها مبهم است، به ندرت تغییر سرمی پیدا میشود. در ارتباط با درمان بیماران در این مرحله، مشخص نیست که شروع زود هنگام درمان فواید بلند مدت ایمونولوژیک، ویرولوژیک و یا بالینی داشته باشد. مزیت بالقوه ART برای عفونت اولیه باید با احتمال توکسیسیتی بلندمدت و کوتاه مدت، احتمال ایجاد مقاومت دارویی و مشکلات پایبندی همراه با شروع زود هنگام داروهای ضد رترو ویروسی در بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده اند، سنجیده شوند. در حال حاضر بجز در چارچوب کار آزمایشی های بالینی تایید شده، درمان بیماران مبتلا به عفونت اولیه HIV با ART توصیه نمی شود.

### ۱۳. 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.

#### ۱-۱۳- پیگیری و پایش بالینی بیمارانی که ART برای آنها شروع نشده است.

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

## • پایش شاخص های آزمایشگاهی قبل از ART:

➤ **تعداد سلول CD<sub>4</sub>** هر ۶ ماه یکبار تکرار شود. مگر آن که نتایج غیر منتظره وجود داشته باشد (افت سریع تعداد سلول های CD<sub>4</sub> یا تشخیص عفونت فرصت طلب). اگر شروع ART مورد بحث باشد (CD<sub>4</sub> 350cell/mm<sup>3</sup> یا کمتر باشد) شمارش CD<sub>4</sub> هر سه ماه تکرار شود. از نظر آماری کاهش CD<sub>4</sub> در هر بیمار سالانه 50 cell /mm<sup>3</sup> است. اما ممکن است کاهش خیلی سریعتر به ویژه با عفونت همزمان مشاهده شود.

➤ **بار ویروسی.** با این که آزمایش بار ویروسی پرهزینه است، اما هزینه های ART بدون نظارت بسیار بالاتر است (داروهای بی فایده، بستری در بیمارستان، موارد شکست). بنابراین انجام این آزمایش مطلوب است. در صورت امکان بار ویروسی باید در فواصل زمانی مشابه تعداد سلول CD<sub>4</sub> کنترل شود. نتیجه آزمایش به شدت عفونت HIV اشاره دارد. بار ویروسی پایین (1000-5000copies/ml) نشان دهنده پیشرفت آهسته و بار ویروسی بالا (>100000copies/ml) نشان دهنده خطر بالا برای پیشرفت سریع است.

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

## ۲-۱۳- آموزش بیمار قبل از شروع ART

شروع ART به ندرت اورژانس است. قبل از شروع ART ارائه دهندگان مراقبت بهداشتی باید با بیماران برای تعیین این که درمان چقدر برای آنها اهمیت دارد، احتمالاً به کدامیک از اهداف درمانی دست می یابند و تعیین ویژگی های فردی برای انتخاب بهترین رژیم مناسب با سبک زندگی آنها صحبت کنند. ارائه دهندگان باید رژیم دارویی برنامه ریزی شده را با بیماران مرور کنند و مطمئن شوند که بیماران دستورات مصرف درباره دوزها، برنامه، نیازها و محدودیتهای غذایی، نحوه نگهداری دارو، اثرات نامطلوب، سمیت های دارویی و نوع واکنشهایی که باید فوراً گزارش شوند و نیز آمادگی های لازم برای اثرات نامطلوب را درک کرده اند. ارائه دهندگان باید به بیماران توضیح دهند که داروهای ضد رترو ویروسی باید دقیقاً مطابق دستورات مصرف شوند. انواع داروهای ARVs محدود است و در صورت مصرف نادرست، ویروس به سرعت به داروها مقاوم میشود. این به معنی تعداد کمتر گزینه های دارویی و تاثیر کمتر درمان در آینده است. همچنین ممکن است به معنی آن باشد که بیماران می توانند ویروس مقاوم را به شریک جنسی خود و یا در صورت بارداری به نوزاد منتقل کنند. بیماران باید بدانند که داروهای HIV مانع انتقال عفونت به دیگران نمی شوند. توصیه هایی برای

آمیزش جنسی مطمئن تر و اجتناب کامل از سایر فعالیتهای پرخطر (از جمله سوزن و سرنگ مشترک) برای جلوگیری از انتشار ویروس باید به دقت ادامه یابند. باید بر استفاده از کاندوم در فعالیت جنسی و عدم اشتراک سوزن یا وسایل مصرف مواد حتی با دیگر افراد آلوده به HIV تاکید شود.

بیماران باید بدانند که اگر ویروس آنها به بعضی از ARVs مقاومت پیدا کند و آنها ویروس را به فرد دیگر منتقل کنند ممکن است داروهای HIV در آن فرد موثر نباشند. اگر شریک جنسی بیمار علاوه بر ویروسی که از قبل داشته، با یک ویروس مقاوم آلوده شود، ممکن است گزینه های درمانی محدودتر شوند. هپاتیت C، هپاتیت B و سایر عفونتهایی که از طریق آمیزش جنسی منتقل می شوند مانند سیفلیس و گونوره ممکن است بین شرکای جنسی مبتلا به HIV منتقل شوند. حتی در صورت اجبار به قطع ARVs این امر باید با دستور پزشک انجام گیرد و معمولاً بهتر است که همه داروها بلافاصله قطع شوند. مورد استثنای این توصیه ممکن است رژیم های حاوی NNRI باشد. در این مورد NNRI باید در صورت امکان حدود یک هفته بعد از قطع NNRI ادامه یابند. حتی وقفه های دقیقاً کنترل شده می توانند موجب ایجاد موتاسیونهای مقاومت دارویی شوند. از این گذشته این امر گزینه های درمانی آینده را محدود خواهد ساخت و در صورت امکان باید حتی از وقفه های کوتاه اجتناب شود. درباره احتمالاتی که مراجعان نتوانند داروی ARVs را به مدت یک یا چند روز (مثل بیماری، عوارض نامطلوب جدی، بستری و یا سایر شرایط پیش بینی نشده) مصرف کنند بحث کنید.

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

آیا فکر می کنید درمان ضد رترو ویروسی موثر است؟
نظرتان در باره درمان ضد رترو ویروسی چیست؟
فکر می کنید این داروها برای شما چه می کند؟
آیا آماده اید داروهایتان را هر روز و در سر ساعت مصرف کنید؟
آیا فکر می کنید به اندازه کافی انگیزه و آمادگی مصرف داروها را دارید؟
آیا می دانید در رژیمهای دارویی موجود هر روز باید تعداد نسبتاً زیادی قرص بخورید؟
آیا میدانید این داروها عوارضی دارند که ممکن است دلیلی برای قطع دارو نباشند و در این حالت شما باید این عوارض تحمل را کنید؟
چه داروهای دیگری از جمله داروهای بدون نسخه و گیاهی مصرف می کنید؟
برنامه غذایی خاصی دارید؟
آیا مواد الکلی یا حشیش مصرف می کنید؟
آیا چه کسی از وضعیت اچ ای وی شما مطلع است و ممکن است به شما در زمینه مصرف دارو کمک کند؟

### ۳-۱۳- پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند

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

#### ۱-۳-۱۳- پایش آزمایشگاهی بعد از ART

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

➤ **بار ویروس:** VL در صورت امکان برای ارزیابی موفقیت رژیم باید ۸-۴ هفته بعد اندازه گیری شود.

VL معمولاً طی ۲۴-۱۶ هفته به کمتر از حد قابل کشف سقوط می کند. پایش بعدی بار ویروسی به فواصل ۳-۴ ماه باید انجام شود. به محض اینکه بار ویروسی به کمتر از حد آستانه آزمایش (کمتر از 50 copies/ml) رسید (یا ۷۰-۶۰ copias/ml بسته به تست موجود) باید در همان حد باقی بماند. باز هم تاکید می شود که عدم امکان انجام VL در حال حاضر منعی برای شروع ART نیست.

➤ **شمارش سلول CD4:** شمارش سلولهای CD4 باید هر ۶ ماه تکرار شود به جز در موارد شکست بالینی که براساس نیاز زودتر انجام می شود.

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

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

	Baseline	Week 2	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36	Week 48
Viral load	X			X		X	X	X
CD4 count	X			X		X	(X)	X
Complete blood count	X		X	X	X (ZDV)	X	(X)	X
Liver Function Test (LFT)	X	X (NVP)	X	X (NVP, ZDV, PIs)	X (NVP, PIs)	X	(X)	X
Cholesterol triglycerides	X (PIs)				X (PIs)			X (PIs)
Renal function test	X	X (TDF)	X (TDF, IDV)			X	(X)	X

X: laboratory tests to be performed irrespective of the ARVs being administered; X (ARV): laboratory tests to be performed if an ARV in parentheses is being administered; (X): optional test.

## ۱۴. پایش پابندی

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

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

#### جدول ۸- سوالات مهم برای بیمارانی که درمان ضد رترو ویروسی را پذیرفته اند

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

## ۱۵. پایش واکنش های نامطلوب به داروهای ARV

### ۱- ۱۵- زمینه

با آن که عوامل متعددی در پایداری به درمان مداخله دارند اما واکنشهای جانبی نامطلوب به داروها از جمله مهمترین عوامل هستند. در یک کار آزمایشی، بیماران دارای اثرات نامطلوب ۱۳ بار کمتر از افراد بدون اثرات نامطلوب، پایداری ۱۰۰-۹۵ درصدی به درمان داشتند. پایش و کنترل واکنشهای نامطلوب به ARVs در تعیین رژیم موفق HIV سرنوشت ساز است. با آن که واکنشهای نامطلوب شایع و اغلب قابل پایش بینی هستند، اما کنترل آنها باید بر حسب فرد باشد. بیماران باید آگاهی داشته باشند که لازم است هرگونه واکنش نامطلوب در اسرع وقت به ارائه دهنده مراقبت پزشکی گزارش شود. پایش از شروع یک داروی جدید باید با بیماران

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

## ۲-۱۵- ارزیابی

مرحله اول: باید مشخصات شکایت بیمار را با سوالات زیر روشن کرد. شدت، شروع و دفعات علائم را مشخص کنید. همچنین روند تغییرات علائم بیمار با گذشت زمان، کمک کننده است. سؤال درباره این که آیا بیمار درمانی برای تسکین علائم امتحان کرده است و این که آیا درمانها کمک کننده بوده اند یا نه نیز مهم است. بررسی این که در حال حاضر بیمار چگونه رژیم دارویی را مصرف می کند با سوالاتی نظیر «در حال حاضر چه 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 داروها کمک کننده است. مصرف نادرست داروها (مانند مصرف مقادیر بالاتر از میزان توصیه شده) ممکن است باعث اثرات نامطلوب شود که اغلب ارائه دهندگان خدمات آن را نادیده می گیرند.

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



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

با آنکه بعضی عوارض نامطلوب مستقیماً به وسیله خود داروها ایجاد می‌شوند، ولی بعضی علائم ممکن است فقط به علت مشکلات روانی ناشی از شروع ART رخ دهند. شروع ART ممکن است باعث تغییر قابل توجه روانی در درک بیمار از خود، در زندگی با عفونت HIV و در کارهای روزمره شود. به خصوص بیمارانی که قبلاً عفونت اچ آی وی را به عنوان جزیی از زندگی روزمره خود پذیرفته‌اند، ممکن است متوجه تغییرات قابل توجهی مانند مصرف روزانه داروها، مراجعه برای دریافت داروها و ویزیت‌های مکرر درمانگاهی برای بررسی و انجام آزمایشات شوند. بعضی بیماران بسته به درک شدت بیماری خود و نیاز به درمان افسرده می‌شوند. این تغییرات روانشناختی ممکن است موجب علائم قابل توجهی شوند که باید به صورت مشابه با واکنش‌های 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 می‌شوند. این بیماران باید برای کنار گذاشتن عوارض نامطلوب شایع موثر بر خستگی (مانند آنمی، هیپاتیت و اسیدوز لاکتیک) ارزیابی شوند. در مورد سایر علائم ناشی از عوارض دارویی هم باید همواره بیمار 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، غیرقابل شناسایی شدن بار ویروسی HIV یا بهبود علائم عفونت HIV) فواید داروهای ARV را درک می کنند و خستگی یا سایر علائم نامطلوب همراه با فرآیند شروع رژیم ممکن است کاهش یابند.

جدول ۹ - عوارض جانبی جدی و بالقوه تهدید کننده حیات

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Hepatic Events  (nevirapine-associated symptomatic events, including hepatic necrosis)	NVP	<b>Onset:</b> Greatest risk within few weeks of therapy; can occur through 18 weeks  <b>Symptoms:</b> Abrupt onset of flu-like symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain, myalgia, fatigue), jaundice, or fever with or without skin rash; may progress to fulminant hepatic failure with encephalopathy  Approximately 1/2 of the cases have accompanying skin rash  Some may present as part of DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)	<b>Symptomatic Hepatic events:</b> <input type="checkbox"/> 4% overall (2.5%-11% from different trials) <input type="checkbox"/> In women - 11% in those w/ pre-NVP CD4 >250 cells/mm <sup>3</sup> vs. 0.9% w/ CD4 <250 cells/m <input type="checkbox"/> In men - 6.3% w/ pre-NVP CD4 >400 cells/mm <sup>3</sup> vs. 2.3% w/ CD4 <400 cells/mm <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> Higher CD4 T cell count at initiation (>250 cells/mm <sup>3</sup> in women & >400 cells/mm <sup>3</sup> in men) <input type="checkbox"/> Female gender (including pregnant women) <input type="checkbox"/> Elevated ALT or AST at baseline; <input type="checkbox"/> HBV and/or HCV co-infection; <input type="checkbox"/> Alcoholic liver disease <input type="checkbox"/> HIV (-) individuals when NVP is used for post-exposure prophylaxis <input type="checkbox"/> High NVP concentration	<input type="checkbox"/> Avoid initiation of NVP in women w/ CD4 >250 cells/mm <sup>3</sup> or men w/ CD4 >400 cells/mm <sup>3</sup> unless the benefit clearly outweighs the risk <input type="checkbox"/> Counsel pts re: signs & symptoms of hepatitis; stop NVP & seek medical attention if signs & symptoms of hepatitis, severe skin rash, or hypersensitivity reactions appear <input type="checkbox"/> Monitoring of ALT & AST (every 2 weeks x 1 <sup>st</sup> month, then monthly x 3 months, then every 3 months) <input type="checkbox"/> Obtain AST & ALT in patients with rash <input type="checkbox"/> 2-week dose escalation may reduce incidence of hepatic events	<input type="checkbox"/> Discontinue ARV including nevirapine (caution should be taken in discontinuation of 3TC, FTC, or TDF in HBV co-infected patients) <input type="checkbox"/> Discontinue all other hepatotoxic agents if possible <input type="checkbox"/> Rule out other causes of hepatitis <input type="checkbox"/> Aggressive supportive care as indicated  Note: Hepatic injury may progress despite treatment discontinuation. Careful monitoring should continue until symptom resolution.  Do not rechallenge patient with NVP  The safety of other NNRTIs (EFV or DLV) in patients who experienced significant hepatic

						event from NVP is unknown – use with caution.
Lactic acidosis/ hepatic steatosis +/- pancreatitis (severe mitochondrial toxicities)	NTIs speciall Y ZDV, d4 ,ddi,	<p><b>Onset:</b> months after initiation of NRTIs</p> <p><b>Symptoms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Initial onset may be insidious with nonspecific gastrointestinal prodrome (nausea, anorexia, abdominal pain, vomiting), weight loss, and fatigue;</li> <li><input type="checkbox"/> Subsequent symptoms may be rapidly progressive with tachycardia, tachypnea, hyperventilation, jaundice, muscular weakness, mental status changes, or respiratory distress</li> <li><input type="checkbox"/> Some may present with multi-organ failure, such as fulminant hepatic failure, acute pancreatitis, encephalopathy, and respiratory failure</li> </ul> <p><b>Laboratory findings:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Increased lactate (often &gt; 5 mmole)</li> <li><input type="checkbox"/> Low arterial pH (some as low as &lt; 7.0)</li> <li><input type="checkbox"/> Low serum bicarbonate</li> <li><input type="checkbox"/> Increased anion gap</li> <li><input type="checkbox"/> Elevated serum transaminases, prothrombin time, bilirubin</li> <li><input type="checkbox"/> Low serum albumin</li> <li><input type="checkbox"/> Increase serum amylase &amp; lipase</li> </ul>	<p>Rare</p> <p>One estimate 0.85 cases per 1000 patient-years</p> <p>Mortality up to 50% in some case series, (esp. in patients with serum lactate &gt; 10 mmole)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> d4T + ddi</li> <li><input type="checkbox"/> d4T, ZDV, ddi use (d4T most frequently implicated)</li> <li><input type="checkbox"/> Long duration of NRTI use</li> <li><input type="checkbox"/> Female gender</li> <li><input type="checkbox"/> Obesity</li> <li><input type="checkbox"/> Pregnancy (esp. with d4T+ddi)</li> <li><input type="checkbox"/> ddi + hydroxyurea or ribavirin</li> <li><input type="checkbox"/> High baseline body mass index</li> </ul>	<p>Routine monitoring of lactic acid is generally not recommended;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Consider obtaining lactate levels in patients with low serum bicarbonate or high anion gap and with complaints consistent with lactic acidosis;</li> <li><input type="checkbox"/> Appropriate phlebotomy technique for obtaining lactate level should be employed</li> </ul>	<p>Discontinue all ARVs if this syndrome is highly suspected (diagnosis is established by clinical correlations, drug history, and lactate level)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Symptomatic support with fluid hydration</li> <li><input type="checkbox"/> Some patients may require IV bicarbonate infusion, hemodialysis or hemofiltration, parenteral nutrition or mechanical ventilation</li> <li><input type="checkbox"/> IV thiamine and/or riboflavin – resulted in rapid resolution of hyperlactatemia in some case reports</li> </ul> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Interpretation of high lactate level should be done in the context of clinical findings.</li> <li><input type="checkbox"/> The implication of asymptomatic hyperlactatemia is unknown at this point</li> </ul> <p>ARV treatment options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> May consider using NRTIs with less propensity of mitochondrial toxicities – (e.g., ABC, TDF, 3TC, FTC) – should not be introduced until lactate returns to normal.</li> </ul>

		<b>in patients with pancreatitis</b>				<input type="checkbox"/> <b>Recommend close monitoring of serum lactate after restarting NRTIs</b>
--	--	------------------------------------------	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors		
Stevens-Johnson Syndrome (SJS)/ Toxic epidermal necrosis (TEN)	NVP > EFV, DLV;  Also reported with: APV, f-APV, ABC, ZDV, ddI, IDV, LPV/r, ATV	<b>Onset:</b> first few days to weeks after initiation of therapy  <b>Symptoms:</b> <i>Cutaneous involvement:</i> <input type="checkbox"/> Skin eruption with mucosal ulcerations (may involve orolingival mucosa, conjunctiva, anogenital area); <input type="checkbox"/> Can rapidly evolve with blister or bullae formation; <input type="checkbox"/> May eventually evolve to epidermal detachment and/or necrosis  <i>Systemic Symptoms:</i> fever, tachycardia, malaise, myalgia, arthralgia  <i>Complications:</i> ↓ oral intake → fluid depletion; bacterial or fungal superinfection; multiorgan failure	NVP: 0.3% to 1% & EFV: 0.1%  1-2 case reports for ABC, f-APV, ddI, ZDV, IDV, LPV/r, ATV	NVP – Female, Black, Asian, Hispanic	NVP: 2-week lead in period with 200mg once daily, then escalate to 200mg twice daily  <input type="checkbox"/> Educate patients to report symptoms as soon as they appear  <input type="checkbox"/> Avoid use of corticosteroid during NVP dose escalation – may increase incidence of rash	<b>Discontinue all ARVs and any other possible agent(s) (e.g., cotrimoxazole)</b> <b>Aggressive symptomatic support may include:</b> <input type="checkbox"/> Intensive care support <input type="checkbox"/> Aggressive local wound care (e.g., in a burn unit) <input type="checkbox"/> Intravenous hydration <input type="checkbox"/> Parenteral nutrition, if necessary <input type="checkbox"/> Pain management <input type="checkbox"/> Antipyretics <input type="checkbox"/> Empiric broad-spectrum antimicrobial therapy if superinfection is suspected  <b>Controversial management strategies:</b> <input type="checkbox"/> Corticosteroid <input type="checkbox"/> Intravenous immunoglobulin <input type="checkbox"/> Do not rechallenge patient with offending agent <input type="checkbox"/> It is unknown whether patients who experienced SJS while NNRTI are more susceptible to SJS from another NNRTI – most experts would suggest avoiding use of this class unless no other option available
Hypersensitivity reaction (HSR)	ABC	<b>Onset of 1<sup>st</sup> reaction:</b> median onset – 9 days;	Approximately 8% in clinical trial (2-9%); 5% in	<input type="checkbox"/> some HLA types <input type="checkbox"/> ARV-	<input type="checkbox"/> Educate patients about	<b>Discontinue ABC and other ARVs</b>

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

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

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Bleeding episodes – increase in hemophiliac patients	PIs	<b>Onset:</b> few weeks <b>Symptoms:</b> ↑ spontaneous bleeding tendency – in joints, muscles, soft tissues, and hematuria	Frequency unknown	<input type="checkbox"/> PI use in hemophiliac patients	<input type="checkbox"/> Consider using NNRTI-based regimen <input type="checkbox"/> Monitor for spontaneous bleeding	May require increase use of Factor VIII products
Bone marrow suppression	ZDV	<b>Onset:</b> few weeks to months  <b>Laboratory abnormalities:</b> <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Neutropenia  <b>Symptoms:</b> fatigue because of anemia; potential for increase bacterial infections because of neutropenia	<input type="checkbox"/> Anemia -1.1 to 4%  Neutropenia – 1.8-8%	<input type="checkbox"/> Advanced HIV <input type="checkbox"/> High dose <input type="checkbox"/> Pre-existing anemia or neutropenia; <input type="checkbox"/> Concomitant use of bone marrow suppressants (such as cotrimoxazole, ribavirin, ganciclovir, etc.)	<input type="checkbox"/> Avoid use in patients at risk  <input type="checkbox"/> Avoid other bone marrow suppressants if possible  <input type="checkbox"/> Monitor CBC with differential at least every three months (more frequently in patients at risk)	<input type="checkbox"/> Switch to another NRTI if there is alternative option; <input type="checkbox"/> Discontinue concomitant bone marrow suppressant if there is alternative option; otherwise: <b>For neutropenia:</b> <input type="checkbox"/> Identify and treat other causes <input type="checkbox"/> Consider treatment with filgrastim <b>For anemia:</b> <input type="checkbox"/> Identify and treat other causes of anemia (if present) <input type="checkbox"/> Blood transfusion if indicated <input type="checkbox"/> Consider erythropoietin therapy
Hepatotoxicity (clinical hepatitis or asymptomatic serum transaminase elevation)	All NNRTIs; All PIs; All NRTIs	<b>Onset:</b> NNRTI – for NVP - 2/3 within 1 <sup>st</sup> 12 weeks NRTI – over months to years PI – generally after weeks to months  <b>Symptoms/Findings:</b> NNRTI – asymptomatic to non-specific symptoms such as anorexia, weight loss, or fatigue. Approximately ½ of patients with NVP-associated	Varies with the different agents	<input type="checkbox"/> Hepatitis B or C co-infection <input type="checkbox"/> Alcoholism <input type="checkbox"/> Concomitant hepatotoxic drugs <input type="checkbox"/> For NVP-associated hepatic events – female w/ pre-NVP CD4 >250cells/mm <sup>3</sup> or male w/ pre-NVP CD4	<b>NVP</b> – monitor liver associated enzymes at baseline, 2 & 4 weeks, then monthly for 1 <sup>st</sup> 3 months; then every 3 months  <b>TPV/RTV</b> - contraindicated in patients with moderate to	Rule out other causes of hepatotoxicity - alcoholism, viral hepatitis, chronic HBV w/ 3TC, FTC or TDF withdrawal, or HBV resistance, etc.  <b>For symptomatic patients:</b> <input type="checkbox"/> Discontinue

		<p>symptomatic hepatic events present with skin rash.</p> <p>NRTI –</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ ZDV, ddI, d4T - may cause hepatotoxicity associated with lactic acidosis with microvesicular or macrovesicular hepatic steatosis because of mitochondrial toxicity</li> <li>□ 3TC, FTC, or tenofovir – HBV co-infected patients may develop severe hepatic flare when these drugs are withdrawn or when resistance develops.</li> </ul> <p>PI –</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Clinical hepatitis &amp; hepatic decompensation have been reported with TPV/RTV. Underlying liver disease increases risk.</li> <li>□ Generally asymptomatic, some with anorexia, weight loss, jaundice, etc.</li> </ul>		<p>&gt;400cells/mm<sup>3</sup></p>	<p>severe hepatic insufficiency; for other patients follow “frequently” during treatment</p> <p><u>Other agents:</u> monitor liver-associated enzymes at least every 3-4 months or more frequently in patients at risk</p>	<p>all ARV (with caution in patients with chronic HBV infection treated w/ 3TC, FTC and/or TDF) and other potential hepatotoxic agents</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ After symptoms subside &amp; serum transaminases returned to normal, construct a new ARV regimen without the potential offending agent(s)</li> </ul> <p><u>For asymptomatic patients:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ If ALT &gt; 5-10x ULN, some may consider discontinuing ARVs, others may continue therapy with close monitoring</li> <li>□ After serum transaminases returned to normal, construct a new ARV regimen without the potential offending agent(s)</li> </ul> <p>Note: Please refer to information regarding NVP-associated symptomatic</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



						hepatic events & NRTI-associated lactic acidosis with hepatic steatosis in this table
Nephrolithiasis/ urolithiasis/ crystalluria	IDV – most frequent	<p><b>Onset:</b> any time after beginning of therapy – especially at times of reduced fluid intake</p> <p><b>Laboratory abnormalities:</b> pyuria, hematuria, crystalluria; rarely – rise in serum creatinine &amp; acute renal failure</p> <p><b>Symptoms:</b> flank pain and/or abdominal pain (can be severe), dysuria, frequency</p>	2.4% of nephrolithiasis reported in clinical trials (4.7% -34.4% in different trials)	<input type="checkbox"/> History of nephrolithiasis <input type="checkbox"/> Patients unable to maintain adequate fluid intake <input type="checkbox"/> High peak IDV concentration <input type="checkbox"/> duration of exposure	<input type="checkbox"/> Drink at least 1.5 to 2 liters of non-caffeinated fluid (preferably water) per day <input type="checkbox"/> Increase fluid intake at first sign of darkened urine <input type="checkbox"/> Monitor urinalysis and serum creatinine every 3-6 months	<p>Increase hydration</p> <input type="checkbox"/> Pain control <input type="checkbox"/> May consider switching to alternative agent or therapeutic drug monitoring if treatment option is limited <input type="checkbox"/> Stent placement may be required

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

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

جدول ۹ - عوارض جانبی جدی و بالقوه تهدید کننده حیات (۱۵امه)

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

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

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

جدول ۱۰- اثرات جانبی با عوارض بلند مدت بالقوه (به ترتیب الفبایی)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Cardiovascular effects	Possibly all PIs; maybe except for ATV	<b>Onset:</b> months to years after beginning of therapy  <b>Presentation:</b> premature coronary artery disease	3-6 per 1000/pt years	Other risk factors for cardiovascular disease such as smoking, age, hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, family history of premature coronary artery disease and personal history of coronary artery disease	<input type="checkbox"/> Assess each patient's cardiac risk factors <input type="checkbox"/> Consider non-PI based regimen <input type="checkbox"/> Monitor & identify pts w/ hyperlipidemia or hyperglycemia <input type="checkbox"/> Counseling for life style modification - smoking cessation, diet, and exercise	<input type="checkbox"/> Early diagnosis, prevention, and pharmacologic management of other cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia, hypertension, and insulin-resistance/diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Assess cardiac risk factors <input type="checkbox"/> Lifestyle modifications: diet, exercise, and/or smoking cessation <input type="checkbox"/> Switch to agents with less propensity for increasing cardiovascular risk factors, ie NNRTI- or ATV-based regimen & avoid d4T use

جدول ۱۰- اثرات جانبی با عوارض بلند مدت بالقوه (به ترتیب الفبایی) (ادامه)

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Hyperlipidemia	All PIs(except ATV); d4T; EFV (to a lesser extent)	<p><b>Onset:</b> weeks to months after beginning of therapy</p> <p><b>Presentation:</b>  <u>All PIs except ATV</u> – ↑ in LDL &amp; total cholesterol (TC) &amp; triglyceride (TG), ↓ in HDL                      LPV/r &amp; RTV – disproportionate  <input type="checkbox"/> in TG</p> <p><b>d4T</b> – mostly <input type="checkbox"/> in TG; may also have <input type="checkbox"/> in LDL &amp; total cholesterol (TC)</p> <p><b>EFV or NVP:</b>  <input type="checkbox"/> in HDL, slight <input type="checkbox"/> TG</p>	<p>Varies with different agents; 47% - 75% of pts receiving PI in some clinics;</p> <p><b>Swiss Cohort:</b>  <input type="checkbox"/> TC &amp; TG – 1.7-2.3x higher in pts receiving (non-ATV) PI</p>	<p><input type="checkbox"/> Underlying hyperlipidemia  <input type="checkbox"/> Risk based on ARV therapy</p> <p><b>PI:</b>                      LPV/r &amp; RTV &gt; NFV &amp; APV &gt; IDV &amp; SQV &gt; ATV;  <b>NNRTI:</b> less than PIs;  <b>NRTI:</b> d4T &gt; ZDV &amp; TDF</p>	<p><input type="checkbox"/> Use non-PI, non-d4T based regimen  <input type="checkbox"/> Use ATV-based regimen  <input type="checkbox"/> Fasting lipid profile at baseline, 3-6 months after starting new regimen, then annually or more frequently if indicated (in high risk patients, or patients with abnormal baseline levels)</p>	<p><input type="checkbox"/> Follow ACTG guidelines’s recommendations for management  <input type="checkbox"/> Assess cardiac risk factor  <input type="checkbox"/> Lifestyle modification: diet, exercise, and/or smoking cessation  <input type="checkbox"/> Switching to agents with less propensity for causing hyperlipidemia</p> <p><b>Pharmacologic Management:</b>  <input type="checkbox"/> total cholesterol, LDL, TG 200-500 mg/dL: “statins” – pravastatin or atorvastatin  <input type="checkbox"/> TG &gt; 500 mg/dL – gemfibrozil or micronized fenofibrate</p>

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

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

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

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Central nervous system effects	EFV	<b>Onset:</b> begin with first few doses <b>Symptoms:</b> may include one or more of the following: drowsiness, somnolence, insomnia, abnormal dreams, dizziness, impaired concentration & attention span, depression, hallucination; exacerbation of psychiatric disorders; psychosis; suicidal ideation Most symptoms subside or diminish after 2-4 weeks	> 50% of patients may have some symptoms	<input type="checkbox"/> Pre-existing or unstable psychiatric illnesses; <input type="checkbox"/> Use of concomitant drugs with CNS effects	<input type="checkbox"/> Take at bedtime or 2-3 hours before bedtime; <input type="checkbox"/> Take on an empty stomach to reduce drug concentration & CNS effects <input type="checkbox"/> Warn patients regarding restriction of risky activities – such as operating heavy machinery during the 1 <sup>st</sup> 2-4 weeks of therapy	<input type="checkbox"/> Symptoms usually diminish or disappear after 2-4 weeks <input type="checkbox"/> May consider discontinuing therapy if symptoms persist and cause significant impairment in daily function or exacerbation of psychiatric illness



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

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Fat maldistribution	PIs, d4T	<p><b>Onset:</b> gradual - months after initiation of therapy</p> <p><b>Symptoms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Lipoatrophy – peripheral fat loss manifested as facial thinning, thinning of extremities and buttocks (d4T)</li> <li><input type="checkbox"/> Increase in abdominal girth, breast size, and dorsocervical fat pad (buffalo hump)</li> </ul>	High – exact frequency uncertain; increases with duration on offending agents	Lipoatrophy – low baseline body mass index	None to date	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Switching to other agents – may slow or halt progression, however, may not reverse effects</li> <li><input type="checkbox"/> Injectable poly-L-lactic acid for treatment of facial lipoatrophy</li> </ul>

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

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factor	Prevention/monitoring	Management
Gastrointestinal (GI) intolerance	All PIs, ZDV, ddI	<p><b>Onset:</b> Begin within first doses</p> <p><b>Symptoms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Nausea, vomiting, abdominal pain – all listed agents</li> <li><input type="checkbox"/> Diarrhea – commonly seen with NFV, LPV/r, &amp; ddI buffered formulations</li> </ul>	Varies with different agents	All patients	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Taking with food may reduce symptoms (not recommended for ddI or unboosted IDV)</li> <li><input type="checkbox"/> Some patients may require antiemetics or antidiarrheals preemptively to reduce symptoms</li> </ul>	<p>May spontaneously resolve or become tolerable with time; if not:</p> <p><b>For nausea &amp; vomiting, consider:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Antiemetic prior to dosing</li> <li><input type="checkbox"/> Switch to less emetogenic ARV</li> </ul> <p><b>For diarrhea, consider:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Antimotility agents such as loperamide, diphenoxylate/atropine</li> <li><input type="checkbox"/> Calcium tablets</li> <li><input type="checkbox"/> Bulk-forming agents, such as psyllium products</li> <li><input type="checkbox"/> Pancreatic enzymes</li> </ul> <p><b>In case of severe GI loss:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Rehydration &amp; electrolyte replacement as indicated</li> </ul>

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

Adverse effects	Causative ARVs	Onset/clinical manifestation	Estimated frequency	Risk Factors	Prevention/monitoring	Management
Peripheral neuropathy	ddI, d4T, ddC	<p><u>Onset:</u> weeks to months after initiation of therapy (may be sooner in patients with pre-existing neuropathy)</p> <p><u>Symptoms:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Begins with numbness &amp; paresthesia of toes and feet;</li> <li><input type="checkbox"/> May progress to painful neuropathy of feet and calf;</li> <li><input type="checkbox"/> Upper extremities less frequently involved</li> <li><input type="checkbox"/> Can be debilitating for some patients.</li> <li><input type="checkbox"/> May be irreversible despite discontinuation of offending agent(s)</li> </ul>	<p>ddI: 12-34% in clinical trials</p> <p>d4T: 52% in monotherapy trial</p> <p>ddC: 22-35% in clinical trials</p> <p>Incidence increases with prolonged exposure</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pre-existing peripheral neuropathy;</li> <li><input type="checkbox"/> Combined use of these NRTIs or concomitant use of other drugs which may cause neuropathy</li> <li><input type="checkbox"/> Advanced HIV disease</li> <li><input type="checkbox"/> High dose or concomitant use of drugs which may increase ddI intracellular activities (e.g., HU or RBV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Avoid using these agents in patients at risk – if possible</li> <li><input type="checkbox"/> Avoid combined use of these agents</li> <li><input type="checkbox"/> Patient query at each encounter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> May consider discontinuing offending agent before pain becomes disabling – may halt further progression, but symptoms maybe irreversible</li> </ul> <p><u>Pharmacological management (with variable successes):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Gabapentin (most experience), tricyclic antidepressants, lamotrigine, oxycarbamazepine (potential for CYP interactions), topiramate, tramadol</li> <li><input type="checkbox"/> Narcotic analgesics</li> <li><input type="checkbox"/> Capsaicin cream</li> <li><input type="checkbox"/> Topical lidocaine</li> </ul>

جدول ۱۲- داورهای مربوط به HIV با اثرات سمی مشابه

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

## ۱۶. سندرم تجدید ساختار ایمنی

### ۱-۱۶- زمینہ

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

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

## ۱۶-۲- نحوه بروز بالینی

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

### ۱-۱۶-۲- IRS ناشی از توبرکلوز

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

### ۲-۱۶-۲- IRS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس

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

### ۳-۱۶-۲- IRS ناشی از سیتومگالوویروس: رتینیت CMV

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

میشود. رتینیت CMV IRS در معاینه افتالمولوژیک کاملاً مشابه رتینیت فعال CMV است. بنابراین با اطلاعات بالینی تشخیص داده خواهد شد و بیماران باید به دقت کنترل شوند. مشابه سایر واکنش‌های IRS، علائم از نظر زمانی با شروع ART و افزایش اخیر در تعداد CD4 ارتباط خواهند داشت. در بیمارانی که به اندازه کافی برای CMV درمان شده‌اند و دچار IRS می‌شوند، معاینات پیاپی افتالمولوژیک نشان خواهد داد که ضایعات، بدون درمان جدید بهبود می‌یابد یا خیر. اما در عفونت‌های کنترل نشده در صورت عدم شروع درمان CMV، اندازه ضایعات بزرگتر می‌شوند و یا ضایعات جدید ظاهر می‌گردد.

**ویتریت و یووئیت CMV:** ویتریت و یووئیت CMV منحصر در افرادی با عفونت رتینیت قبلی CMV مشاهده می‌شود که به ART پاسخ داده‌اند.

**ویتریت CMV:** IRS یک سندرم هشداردهنده ولی خوش‌خیم است و بیماران تحت درمان ضد CMV معمولاً با شروع ناگهانی تاری دید و پران (Floater) ناشی از التهاب مراجعه می‌نمایند. معاینه افتالمولوژیک نشان‌دهنده سلولهای التهابی متعدد در زجاجیه است. علائم معمولاً طی یکماه بدون درمان اختصاصی و بدون اثرات طولانی مدت بر بینایی بهبود می‌یابند.

**یووئیت CMV:** در بیماران با سابقه رتینت CMV، یووئیت CMV IRS ممکن است طی چند ماه از شروع ART رخ دهد اما معمولاً یک عارضه دیررس است و حدود ۳ سال بعد از شروع ART ایجاد می‌شود. اوئیت بدون درد و عمدتاً شامل درگیری عنبیه، اجسام مژگانی و لایه‌های 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.

#### ۴-۲-۱۶- IRS ناشی از مننژیت کرپتوکوک

در بیمارانی با تشخیص قبلی مننژیت کرپتوکوک و یا بدون آن، تظاهر IRS کرپتوکوک عبارتست: از تب، سردرد و علائم نشانه‌های مننژیتال. شروع بین یک هفته تا ۱۱ ماه بعد از شروع ART گزارش شده است. لنفادنیت نیز گزارش شده است.

## ۵-۲-۱۶- IRS ناشی از پنومونی پنوموسیستس کارینی

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

## ۶-۲-۱۶- IRS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC

بیماران آلوده به HIV و ویروس JC ممکن است بعد از کاهش تعداد CD4 به کمتر از 200/ml به لوکوآنسفالوپاتی پیشرونده چند کانونی (PML) دچار شوند. با آن که بیشتر بیماران آلوده به HIV با PML سه تا شش ماه بعد از HAART مستمر بهبود می‌یابند، ولی حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران ممکن است دچار علائم نورولوژیک جدید یا بدتر شدن علائم نورولوژیک همراه با بزرگ شدن ضایعات CNS شوند که بعد از تزریق ماده حاجب، جذب ثانوی آن را نشان می‌دهند (یافته‌ای که معمولاً در بیماران ایدز مبتلا به PML وجود ندارد). در بعضی موارد IRS همراه با ویروس JC ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم به رغم پاسخ ویرولوژیک عالی به HAART، حتی در صورت کاربرد درمان کمکی کورتیکواستروئید منجر به پیامدی مهلک شود. بیشتر موارد IRS همراه با عفونت ویروس JC سه تا شش هفته بعد از شروع HAART رخ می‌دهند. بیوپسی در چنین مواردی نشان دهنده دمی‌لینزاسیون گسترده و التهاب اطراف آن است.

## ۷-۲-۱۶- IRS همراه با هپاتیت B و C

علائم و اختلالات آزمایشگاهی حاکی از وخامت هپاتیت ممکن است در بیماران آلوده به عفونت همزمان HCV یا HBV به دنبال HAART رخ دهند. در بیماران مبتلا معمولاً افزایش سرمی آنزیمهای کبدی همراه با تعریق شبانه، بی‌اشتهایی، تهوع، خستگی، هپاتومگالی دردناک و زردی مشاهده می‌شود. بعضی بیماران پلی‌آرتریت قرنیه التهابی، گاهی همراه با کرایوگلوبولینی مختلط و یا پورفیری کوتانه آتاردا پیدا می‌کنند. IRS



همراه با ویروس‌های هپاتیت B و C معمولاً طی دو تا هشت هفته از شروع HAART رخ می‌دهند. اما شروع ممکن است تا نه ماه به تاخیر بیفتد. از آنجا که افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا به عفونت همزمان و تحت درمان با HAART ممکن است ناشی از علل مختلف از جمله اثرات هپاتوتوکسیک داروها، اسیدوز لاکتیک ناشی از دارو، قطع درمان بالایی وودین، سارکوم کاپوزی یا سایر علل عفونی مانند عفونت جدید با ویروس‌های دیگر هپاتوتروپیک باشد، اغلب اثبات تشخیص قطعی IRS احتمالی ناشی از عفونت قبلی ویروس‌های هپاتیت B و C دشوار است.

### ۳-۱۶- ارزیابی تشخیصی IRS

در شرایط بالینی مناسب در بیمارانی که به تازگی ART را شروع کرده‌اند (به ویژه در بیماران مبتلا به ایدز پیشرفته) IRS باید در تشخیص افتراقی بیمارانی که با علائم جدید یا تشدید علائم مراجعه می‌کنند مد نظر باشد. کنار گذاشتن عفونت‌های جدید، درمان نشده یا ناقص درمان شده، بدخیمی، سمیت دارویی، واکنش افزایش حساسیت، شکست ART، پیشروی ایدز و سایر بیماری‌ها قبل از نتیجه‌گیری IRS در بیمار باید مورد توجه باشد. بررسی بیماری که احتمال ابتلا به IRS دارد، به نحوه خاص بروز بالینی بستگی خواهد داشت. انجام مطالعات آزمایشگاهی، کشت خون، سایر آزمایشات تشخیصی متناسب در هر بیمار باید انجام شود. این بررسی‌ها عبارتند از: CBC-diff، الکترولیت‌ها، کراتینین، آزمایشات عملکرد کبدی، تعداد سلول CD4 و بار ویروسی HIV، کشت خون برای باکتری‌های معمولی و باکتری‌های 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.

### ۴-۱۶- درمان

توصیه‌های پیشگیری و درمان بنا بر کارآزمایی‌های تصادفی شده و آینده‌نگر برای IRS وجود ندارد. با این حال به نظر می‌رسد بیشتر موارد IRS، طی چند هفته با در نظر گرفتن مواردی که در زیر می‌آید، بهبود می‌یابند:

- ادامه رژیم ART فعلی (مگر اینکه تظاهر بالینی تهدیدکننده حیات باشد).

- درمان OI همانطور که لازم است.
- در صورت لزوم تجویز داروهای ضد التهابی (غیر استروئیدی یا کورتیکو استروئید سیستمیک) برای سرکوب فرآیند التهابی. برای بیمارانی مبتلا به OI، که با یک دوره کامل درمان مناسب بهبود یافته اند، معمولاً شروع دوباره درمان ضد میکروبی یا تغییر درمان نگهدارنده لازم نیست. برای مثال در صورتی که یک بیمار مبتلا به TB IRS یک دوره کامل درمان TB را به اتمام رسانده، تکرار درمان لازم نیست. یا در صورتی که بیماری سابقه مننژیت کریپتوکوکی درمان شده داشته و تحت درمان نگهدارنده باشد و IRS ایجاد شود، درمان نیاز به تغییر ندارد. با این حال اگر IRS نشان دهنده یک OI جدید درمان نشده باشد عفونت باید به نحو مناسب درمان شود.

## ۱۷. تداخل دارویی

تداخل دارویی یک مشکل جدی ART است. افراد مبتلا به HIV و ایدز به دلیل بیماری های همزمان یا تظاهر HIV و ایدز اغلب ناچارند مقدار زیادی داروهای مختلف مصرف کنند. با این که مصرف همزمان بعضی داروها واقعا ممنوعیت دارد، اما بیشتر داروهایی را که تداخل دارند می توان به صورت ترکیبی تجویز کرد. البته احتمال عوارض جانبی بیشتر خواهد شد و باید به دقت کنترل شوند. جداول ۱۳ تا ۱۵ تداخلهای دارویی با NNRIS و PIS را نشان می دهند.

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

Drugs Affected	Indinavir (IDV)	mpinavir + Ritonavir (LPV/r)
<b>ANTIFUNGALS</b>		
<b>Itraconazole</b>	Level: When IDV 600 mg Q8H given with itraconazole 200 mg bid, IDV AUC similar to IDV 800 mg Q8H. Dose: IDV 600 mg Q8H; Itraconazole: Do not exceed 200 mg BID.	Levels: Itraconazole ↑ when administered with LPV/r. Dose: Itraconazole – consider not exceeding 200 mg/day, or monitor level and toxicity.
<b>Ketoconazole</b>	Levels: IDV ↑ 68%. Dose: IDV 600 mg Q8H.	Levels: LPV AUC ↓13%. Azole ↑3-fold. Dose: Use with caution; do not exceed 200 mg ketoconazole daily.
<b>Voriconazole</b>	Levels: No significant changes in AUC of azole or IDV (healthy subjects). See RTV recommendations if boosted with RTV. Dose: Standard	Voriconazole AUC ↓ 39% with RTV 100 mg BID; Co-administration is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
<b>ANTI-MYCOBACTERIALS</b>		

<b>Clarithromycin</b>	Levels: Clarithromycin ↑ 53%. No dose adjustment.	Levels: ↑ Clarithromycin AUC 77%. Dose: Adjust clarithromycin dose for moderate and severe renal impairment.
<b>Rifabutin</b>	Levels: IDV ↓ 32%. Rifabutin ↑ 2X. Dose: ↓ rifabutin to 150 mg per day or 300 mg 3x/week. IDV 1,000 mg Q8H. If RTV boosted, rifabutin 150mg QOD or 3x/week continue current dose of boosted IDV.	Levels: Rifabutin AUC ↑ 3-fold. 25-O-desacetyl metabolite ↑ 47.5-fold. Dose: Decrease rifabutin dose to 150 mg QOD or 3x/week; LPV/r: Standard.
<b>Rifampin</b>	Levels: IDV (unboosted) ↓ 89%; IDV (boosted) ↓ 87%; <b>Should not be coadministered.</b>	Levels: LPV AUC ↓ 75%.* <b>Should not be coadministered.</b>
<b>HORMONAL CONTRACEPTIVES</b>		
	Levels: Norethindrone ↑ 26%. Ethinylestradiol ↑ 24%. No dose adjustment.	Levels: ethinyl estradiol ↓ 42%. Use alternative or additional method.
<b>LIPID-LOWERING AGENTS</b>		
<b>Atorvastatin</b>	Levels: Potential for increase in atorvastatin levels. Use lowest possible starting dose of atorvastatin with careful monitoring.	Atorvastatin AUC ↑ 5.88-fold. Use lowest possible starting dose of atorvastatin with careful monitoring.
<b>Simvastatin</b> <b>Lovastatin</b>	Levels: Potential for large increase in statin levels. Avoid concomitant use.	Levels: Potential for large increase in statin levels. Avoid concomitant use.
<b>ANTICONVULSANTS</b>		
<b>Carbamazepine</b> <b>Phenobarbital</b> <b>Phenytoin</b>	Carbamazepine markedly ↓ IDV AUC. Consider alternative anticonvulsant, ritonavir-boosting, and/or monitoring IDV level.	Many possible interactions: carbamazepine: ↑ levels when co-administered with RTV. Use with caution. Monitor ↓ anticonvulsant levels. Phenytoin: levels of LPV, RTV, and ↓ levels of phenytoin when administered together. Avoid concomitant use or monitor LPV level.
<b>METHADONE</b>	No change in methadone levels.	Methadone AUC ↓ 53%. Opiate withdrawal may occur. Monitor and titrate dose if needed. May require ↑ methadone dose.
<b>ERECTILE DYSFUNCTION AGENTS</b>		
<b>Sildenafil</b>	Sildenafil AUC ↑ 3-fold. Use cautiously. Start with reduced dose of 25 mg every 48 hours and monitor for adverse effects.	Sildenafil AUC ↑ 11-fold in combination with RTV. Do not exceed 25 mg every 48 hours.
<b>MISCELLANEOUS</b>	Grapefruit juice ↓ IDV levels by ↓26%. Vitamin C >1 gram/day IDV AUC by 14% and Cmin by 32%. Amlodipine: Amlodipine AUC ↑ 90% when co-administered with IDV/RTV. No change in IDV/RTV levels. Monitor closely.	LPV/r levels unchanged when tablets are given with omeprazole or ranitidine.

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

<b>Drugs Affected</b>	<b>Nelfinavir (NFV)</b>	<b>Ritonavir* (RTV)</b>
-----------------------	-------------------------	-------------------------

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

<b>Simvastatin</b> <b>Lovastatin</b>	Simvastatin AUC ↑ 505%. Potential for large increase in lovastatin AUC. Avoid concomitant use.	Levels: Potential for large increase in statin levels. Avoid concomitant use.

#### **ANTICONVULSANTS**

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

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

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

<b>Simvastatin Lovastatin</b>	Levels: Simvastatin AUC ↓ by 58%; EFV unchanged. Dose: Adjust simvastatin dose according to lipid responses, not to exceed the maximum recommended dose.	No data.
<b>ANTICONVULSANTS</b>		
<b>Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin</b>	Use with caution. CBZ and EFV AUCs 27% and 36%, respectively, when ↓ combined. One case report showed low EFV concentrations with phenytoin. Monitor anticonvulsant and EFV levels. If possible, alternative anticonvulsant should be used.	
<b>METHADONE</b>	Levels: Methadone ↓ 60%. Opiate withdrawal common; increased methadone dose often necessary. Titrate methadone dose to effect.	Levels: NVP unchanged. Methadone ↓ significantly. Opiate withdrawal common when this combination is used; increased methadone dose often necessary. Titrate methadone dose to effect
<b>ERECTILE DYSFUNCTION AGENTS</b>		
<b>Sildenafil</b>		
<b>MISCELLANEOUS</b>	Monitor warfarin when used concomitantly.	No data.

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

<b>Drugs Affected</b>	<b>Didanosine (ddI)</b>	<b>Stavudine (d4T)</b>	<b>Tenofovir (TDF)</b>	<b>Zidovudine (ZDV)</b>
<b>Atazanavir (ATV)</b>	Levels: Buffered ddi + ATV simultaneously: ↓ AUC of ATV 87%. Take ATV with food 2 hrs before or 1 hr after buffered ddi. Simultaneous EC ddi + ATV (with food): ↓ AUC of ddi 34%. ATV no change. Administer separately; ATV should be taken with food and ddi-EC on an empty stomach.	No data.	ATV 400 mg + TDF 300 mg Levels: ATV AUC ↓ 25% and Cmin 40%. TDF AUC ↓ ↑ 24%. Avoid concomitant use without RTV. ATV + RTV 300/100 mg QD + TDF 300 mg QD - Levels: ATV AUC ↓ 25% and Cmin 23%; ATV Cmin ↓ higher with RTV than without. TDF AUC ↑ 30%; monitor for toxicities. Dose: ATV + RTV 300/100 mg QD co-administered with	ZDV: No change in AUC but 30% ↓ in Cmin. Significance unknown.

			TDF 300 mg QD.	
<b>Cidofovir, Valganciclovir</b>	Buffered ddi + ganciclovir (GCV): ddi AUC ↑ 50%-111%; GCV AUC ↓ 21% when ddi administered 2 hours prior to oral GCV; no change in IV GCV concentrations. Appropriate doses for the combination of ddi and GCV have not been established.	No data.	Serum concentration of these drugs and/or tenofovir may be increased. Monitor for dose-related toxicities.	Ganciclovir + ZDV: No significant changes in levels for either drug. Potential increase in hematologic toxicities.
<b>Didanosine</b>	•	Peripheral neuropathy, lactic acidosis, and pancreatitis seen with this combination; should be avoided unless potential benefit far outweighs potential risks.	Levels: ddi EC AUC ↑ by 48-60%, Cmax ↑ by 48-64% For patients >60 kg, 250 mg/day of ddi EC is recommended; for patients <60 kg, 200 mg EC ddi is recommended; the ddi doses apply to patients with creatinine clearance >60 mL/min. Monitor for ddi-associated toxicities.	No significant interactions.
<b>Indinavir (IDV)</b>	Buffered ddi and IDV simultaneously: Levels: ↓ AUC of IDV; take IDV 1 hr before or after buffered ddi. EC ddi can be taken together with IDV	No significant PK interaction.	Levels: IDV Cmax ↑ 14%. Dose: Standard.	No significant PK interaction.
<b>Lopinavir/ritonavir (LPV/r)</b>	No data.	No data.	LPV/r 400/100 mg AUC ↓ 15%; TDF AUC ↑ 34%; clinical significance of interaction is unknown; monitor for tenofovir toxicities.	No data.
<b>Methadone</b>	Levels: EC ddi unchanged. Buffered ddi AUC ↓ 63%; methadone unchanged. Dose: No change EC	Levels: d4T ↓ 27%; methadone unchanged. Dose: No dose adjustment.	No change in methadone or TDF levels.	ZDV AUC ↑ 43%. Monitor for ZDV-related adverse effects.



	ddl. May consider buffered ddl dose increase or maintain standard.			
<b>Ribavirin</b>	Co-administration not recommended. Ribavirin increases the intracellular levels of the active metabolite of ddl and may cause serious toxicities.	No data.	Level: Ribavirin unchanged; no data on TDF level.	Ribavirin inhibits phosphorylation of ZDV; this combination should be avoided if possible, or closely monitor virologic response.


## ۱۸. داروهای تفریحی و تداخل ART

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

## ۱۹. ویژگی های ARVs موجود در جمهوری اسلامی ایران

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

جدول ۱۶ - ویژگی های ARVs موجود در جمهوری اسلامی ایران

Generic Name/ Trade Name	Formulation	Dosing Recommendations	Food Effect	Storage
 Indinavir/ Crixivan	400 mg capsules	800 mg every 8 hours;  <u>With RTV:</u> [IDV 800 mg + RTV 100 or 200 mg] every 12 hours	<u>For unboosted IDV</u> Levels decrease by 77% Take 1 hour before or 2 hours after meals; may take with skim milk or low-fat meal <u>For RTV-boosted IDV:</u> Take with or without food	Room temperature 15-30°C (59-86°F), protect from moisture
Nelfinavir (NFV)/ Viracept	250 mg tablets  50 mg/g oral powder	1,250 mg two times/day or 750 mg three times/day	Levels increase 2-3 fold Take with meal or	Room temperature  15-30°C (59-86°F)
Ritonavir (RTV)/ Norvir	100 mg capsules	600 mg every 12 hours (when ritonavir is used as sole PI)  As pharmacokinetic booster for other PIs — 100 mg – 400 mg per day – in 1-2 divided doses	Levels increase 15% Take with food if possible; this may improve tolerability	Refrigerate capsules Capsules can be left at room temperature (up to 25°C or 77°F) for ≤30 days;  Oral solution should NOT be refrigerated
Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)/  Kaletra	Each tablet contains LPV 200 mg + RTV 50 mg Oral solution: Each 5 mL contains LPV 400 mg + RTV 100 mg  Note: Oral solution contains 42% alcohol	LPV 400 mg + RTV 100 mg (2 tablets or 5 mL) twice daily or LPV 800mg + RTV 200mg (4 tablets or 10mL) once daily (Note: once-daily dosing only recommended for treatment-naïve pts; not for patients receiving EFV, NVP, f-APV, or NFV)  <u>With EFV or NVP:</u> For treatment-experienced pts: LPV 600 mg + RTV 150 mg (3 oral tablets) twice daily or LPV 533 mg + RTV 133 mg (6.7 mL oral solution) twice	Oral tablet - No food effect; take with or with Oral solution - Moderately fatty meal ↑ LPV AUC & Cmin by 80% & 54%, respectively; take with food	Oral tablet is stable at room temperature  Oral solution is stable at 2-8°C until date on label; is stable when stored at room temperature (up to 25°C or 77°F) for 2 months

		daily with food		
Nevirapine (NVP)/ Viramune	200 mg tablets or 50 mg/5 mL oral suspension	200 mg daily for 14 days; thereafter, 200 mg by mouth two times/day	Take without regard to meals	
Efavirenz (EFV)/ Sustiva	600 mg tablets	600 mg daily on an empty stomach, at or before bedtime	High-fat/high-caloric meals increase peak plasma concentrations of capsules by 39% and tablets by 79%; take on an empty stomach	
Abacavir (ABC) Ziagen	<u>Ziagen</u> <sup>®</sup> 300 mg tablets or 20 mg/mL oral solution	300 mg two times/day; or 600mg once daily;	Take without regard to meals; Alcohol increases abacavir levels	
Lamivudine (3TC) Epivir	<u>Epivir</u> <sup>®</sup> 150 mg and 10 mg/mL oral solution	<u>Epivir</u> <sup>®</sup> 150 mg two times/day; or 300 mg daily	Take without regard to meals	
Didanosine (ddI) Videx, Videx EC, Generic didanosine enteric coated (dose same as Videx EC)	<u>Videx EC</u> <sup>®</sup> 200 mg  <u>Videx</u> <sup>®</sup> buffered tabs 200 mg  <u>Videx</u> <sup>®</sup> -buffered powders: 100, 167, 250 mg	<u>Body weight ≥ 60kg:</u> 400 mg once daily (buffered tablets or EC capsule); or 200 mg two times/day (buffered tablets); <u>with TDF:</u> 250 mg/day  daily (buffered tablets or EC capsule); or 125mg two times/day (buffered tablets) <u>with TDF:</u> appropriate dose not established; probably < 250 mg/day	Levels decrease 55%; Take 1/2 hour before or 2 hours after meal	
Stavudine (d4T) Zerit	<u>Zerit</u> 40 mg capsules or 1mg/mL for oral solution	<u>Body weight ≥60 kg:</u> 40 mg two times/day;  <u>Body weight &lt;60 kg:</u> 30 mg two times/day	Take without regard to meals	
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Viread	<u>Viread</u> 300 mg tablet	<u>Viread</u> 1 tablet once daily	Take without regard to meals	

Zidovudine (AZT, ZDV) Retrovir	<b>Retrovir®</b> 100 mg capsules, 300 mg tablets, 10 mg/mL oral solution	<b>Retrovir®</b> 300 mg two times/day or 200 mg three times/ day	Take without regard to meals	
--------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------	--

۲۰. ضمائم

ضمیمه یک: جدول سوالات شرح حال اولیه

سؤال	موضوع تاریخچه بیماری موجود
<ul style="list-style-type: none"> <li>- چه تاریخی نتیجه تست HIV شما مثبت بوده؟</li> <li>- آیا شما تست قبلی داشته اید؟ در صورت بلی آخرین تاریخ تست HIV منفی شما چه بوده؟</li> <li>- فکر میکنید کی مبتلا شده اید؟</li> </ul>	تست HIV
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا تا به حال برای عفونت HIV تحت مراقبت قرار گرفته اید؟</li> <li>- آخرین تاریخ ویزیت شما برای مراقبت عفونت HIV شما کی بوده؟</li> <li>- آیا می دانید اولین شمارش CD4 شما چند بوده است؟</li> <li>- پایین ترین CD4 شما چند بوده است؟</li> <li>- آیا تراکم ویروسی خود را تعیین کرده اید؟</li> </ul>	وضعیت درمان
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا شما مواد مصرف می کنید؟</li> <li>- در صورت جواب مثبت چه موادی و چطور استفاده می کنید؟ (تزریق استنشاقی، دود کردنی و غیره)</li> <li>- آخرین تزریق مواد شما کی بوده است؟</li> <li>- آیا وسیله تزریق خود را با شخص دیگری شریک شده اید؟</li> <li>- آخرین باری که وسیله تزریق خود را با شخص دیگری شریک شده اید کی بوده؟</li> <li>- آخرین باری که مواد استنشاقی مصرف کرده اید کی بوده؟</li> <li>- آیا شما مایل به درمان مصرف الکل یا مواد هستید؟</li> </ul>	سوء مصرف مواد
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا شما خون یا فرآورده های خونی استفاده</li> </ul>	تزریق خون

<p>کرده اید؟</p>	
<p>- آیا تا به حال تماس شغلی با یکی از مایعات بدن داشته اید؟</p> <p>- تماس چگونه بوده، آیا انجام تست HIV جزو اقدامات انجام شده بوده است؟</p>	<p><b>شغلی</b></p>
<p>- آیا خالکوبی شده اید؟</p> <p>- آیا برای خالکوبی از سوزن و جوهر استریل استفاده شده است؟</p>	<p><b>خالکوبی</b></p>
<p>- چه عفونت (یا عفونتهای) فرصت طلب HIV داشته اید؟ (PCP, MAC, مننژیت کزوپتوکوکی، سل و غیره)</p> <p>- چه سالی (یا سالهایی) به بیماری فوق مبتلا شدید؟</p> <p>- آیا سرطان داشته اید؟</p> <p>- چه بیماریهای دیگری که مربوط به HIV باشد داشته اید؟</p>	<p><b>بیماریهای مربوط به HIV</b></p>
<p><b>سؤالات</b></p>	<p><b>موضوع</b></p>
<p>- آخرین تست جلدی PPD شما کی بوده؟</p> <p>- نتایج تست چه بوده؟</p> <p>- آیا تا بحال تست PPD مثبت داشته اید؟</p> <p>- چه داروهایی مصرف کرده اید و چه مدت؟</p> <p>- آیا تا بحال سل فعال داشته اید؟</p> <p>- آیا برای سل فعال درمان شده اید؟</p> <p>- چه رژیم درمانی و چه مدت؟</p>	<p><b>سابقه بیماری سل و تست سل</b></p>
<p>- آیا در حال حاضر داروهای HIV را مصرف می کنید؟</p> <p>- اگر مصرف می کنید نام آنها و دوز آن را شرح دهید.</p> <p>- در عرض سه روز گذشته چند دوز دارویی را فراموش کرده اید؟ در عرض هفته گذشته؟ در عرض ماه گذشته؟</p> <p>- در گذشته چه داروهای HIV را مصرف کرده اید (در صورت امکان بیمار لیست تمام ARV را با تاریخ مصرف و CD4, viral load همزمان دارد؟)</p> <p>- کی آن داروها را شروع و کی قطع کردید؟</p> <p>- آیا میدانید چرا داروها را قطع کردید؟</p> <p>- آیا میدانید میزان CD4 و viral load شما در</p>	<p><b>داروها</b></p>

<p>زمانیکه دارو مصرف می کردید چقدر بود؟</p> <p>- چه داروهای دیگری در حال حاضر مصرف می کنید؟</p> <p>- چه داروهای گیاهی یا سایر ترکیبات ویتامین ها در حال حاضر مصرف می کنید؟</p>	
<b>تاریخچه بیماریهای طی و جراحی گذشته؟</b>	
<p>آیا دیابت، فشار خون بالا، بیماری قلبی، کلسترول بالا، آسم، آمفیوزم، بیماری سیکل سل، زخم اثنی عشر، رفلاکس اسید سندرمد روده تحریک پذیر، اختلالات تیروئید، مشکلات کلیوی یا کبدی یا مشکلات روانی داشته اید؟</p> <p>در صورت مثبت بودن، آیا دارو مصرف می کردید؟</p>	<b>بیماری مزمن</b>
<b>سئوالات</b>	<b>موضوع</b>
<p>- آیا سابقه بستری در بیمارستان را دارید؟ کی، کجا و به چه علت؟</p> <p>- آیا سابقه بیماری شدید یا اختلالات روانی داشتید؟</p>	<b>بیماریهای قبلی</b>
<p>- آیا تا بحال هپاتیت داشتید؟ چه نوع (C,B,A)</p>	<b>هپاتیت</b>
<p>- آخرین پاپ اسمیر شما کی بوده؟</p> <p>- نتایج چه بوده؟</p> <p>- آخرین پرئود شما کی بوده؟</p> <p>- آیا سابقه سنگ کلیه دارید؟</p>	<b>اداراری - تناسلی</b>
<p>- چه تعداد زایمان داشتید؟ سن بچه ها؟</p> <p>- در جریان حاملگی ها آیا تست HIV شدید؟</p> <p>- از زمانیکه HIV مثبت هستید زایمان داشتید؟</p> <p>- آیا در زمان حاملگی و زایمان داروهای آنتی رتروویرال دریافت کردید؟</p> <p>- آیا بچه مبتلا به HIV دارید؟</p> <p>- آیا مایل به حامله شدن هستید؟</p>	<b>مامایی</b>
<p>- آیا تا بحال برای موارد زیر درمان شده اید؟</p> <p>- سفلیس، واژینیت</p> <p>- هریس ژنیتال، اورتریت غیر گونوکوکی، سوزاک/زگیل تناسلی، کلامیدیا، پروکتیت؟ PID</p>	<b>بیماریهای های منتقل از طریق جنسی</b>
<p>- آیا سیگار میکشید؟</p> <p>- چه مدت است سیگار میکشید؟</p> <p>- در روز چند عدد؟</p> <p>- آیا الکل مصرف می کنید؟</p> <p>- چه مقدار؟</p>	<b>رفتارهای بهداشتی</b>

<p>تاریخ آخرین واکسیناسیون شما برای:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- کزاز و دیفتری؟</li> <li>- پنومووالس؟</li> <li>- آنفلوانزا؟</li> <li>- هیپاتیت B؟</li> </ul>	<p><b>واکسیناسیون</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- نسبت به داروها چه نوع حساسیتی دارید؟</li> <li>- واکنش چطور بود؟</li> </ul>	<p><b>حساسیت ها</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا بیماری خاصی در خانواده دارید؟</li> </ul>	<p><b>سابقه فامیلی</b></p>
<p><b>تاریخچه اجتماعی</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- در حال حاضر تاهل شما چیست؟ مجرد، مزدوج، جدا از همسر، مطلقه، بیوه؟</li> </ul>	<p><b>وضعیت تاهل</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا تنها زندگی می کنید یا با دیگران؟ با کی؟</li> </ul>	<p><b>وضعیت زندگی</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- چه کسی از عفونت HIV شما اطلاع دارد؟</li> <li>- چه کسی بیشتر از همه از شما مراقبت و پشتیبانی میکند؟</li> <li>- آیا تا بحال از سرویس های نگهدارنده اجتماع مثل گروه پشتیبان استفاده کرده اید؟</li> </ul>	<p><b>سیستم محافظتی</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا در حال حاضر اشتغال به کار دارید؟</li> <li>- کجا کار می کنید؟</li> <li>- در صورت از کار افتادگی چه مدت از کار افتاده بودید؟</li> </ul>	<p><b>اشتغال</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا به خارج از کشور سفر کرده اید؟</li> <li>- به کجا؟</li> </ul>	<p><b>مسافرت</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا شیر پاستوریزه، تخم مرغ خام، گوشت نیمه پخته، ماهی خام، یا پنیر تازه استفاده می کنید؟</li> <li>- منبع آب آشامیدنی شما چیست؟</li> </ul>	<p><b>غذا</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا حیوانی در منزل داشتید یا دارید؟</li> <li>- چه نوع حیوانی؟</li> </ul>	<p><b>حیوانات خانگی</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- در چه نوع ورزش یا فعالیت های بازتوانی شرکت می کنید؟</li> <li>- هر از چند وقت یک بار؟</li> </ul>	<p><b>ورزشی</b></p>

موضوع	سوالات
<b>سوالات حساس مربوط به مسائل جنسی</b>	
<b>قرار است بعدا تکمیل شود</b>	
<b>پیشگیری</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا وضعیت HIV شریک جنسی خود را می دانید؟</li> <li>- آیا شما شرکای جنسی خود را از ابتلا به HIV محافظت می کنید؟</li> <li>- چگونه؟</li> </ul>
<b>تجارت جنسی</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا تا بحال برای غذا، سر پناه، مواد یا پول تن فروشی کرده اید؟</li> </ul>
<b>پیشگیری از حاملگی</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- چه راههایی برای پیشگیری از حاملگی بکار می برید؟</li> <li>- آیا از کاندوم استفاده می کنید؟</li> </ul>
<b>بهداشت روانی</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- آیا تا بحال تشخیص افسردگی، اضطراب، پانیک، اختلالات دوقطبی برای شما داده شده؟</li> <li>- آیا دارویی برای این منظور استفاده می کنید؟</li> <li>- آیا برای مشکل خود روانکاو می شوید؟</li> <li>- آیا قبلا مشکلات بهداشتی روانی و مشاوره داشته اید؟</li> <li>- هیچگاه فکر کرده اید که خودآزاری کنید؟</li> <li>- در صورت بلی، آیا احساس خودکشی دارید؟</li> </ul>



ضمیمہ دو: جدول سوالات مرور سیستم ہا

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

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

## ضمیمہ سه: جدول معاینات فیزیکی اولیه

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

## ضمیمہ چہار: جدول آزمایشات اولیه و بعدی

Test	Rationale	Result	Frequency and Comments
CD4 Count	<ul style="list-style-type: none"> <li>•For HIV staging and prognosis</li> <li>•Guides initiation of ART</li> <li>•Indicates risk of opportunistic illnesses and guides initiation of prophylaxis against opportunistic infections</li> <li>•Used to monitor immune reconstitution during ART</li> </ul>	Reported in cells/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Repeat every 3-4 months for patients not taking ART.</li> <li>•Repeat every 2-4 months for patients taking ART.</li> <li>•Repeat if results are inconsistent with the clinical picture or with previous trends.</li> </ul>
Quantitative Plasma HIV RNA (HIV Viral Load)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Estimates level of HIV replication</li> <li>•Monitors effect of ART</li> <li>•Diagnoses acute HIV infection. ( Must be confirmed by positive HIV antibody test.)</li> </ul>	Reported in copies/mL.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•For patients on new or modified ART regimen: perform 2-8 weeks after initiation or change in ART.</li> </ul>
Complete Blood Count (CBC) with Differential and Platelets	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Detects anemia, thrombocytopenia, leukopenia</li> </ul>	Normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Repeat every 3-6 months</li> </ul>
		Abnormal	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Requires follow-up evaluation as indicated; may influence choice of ARVs.</li> <li>•Repeat more frequently if the patient's results are abnormal or he/she is taking bone marrow suppressive drugs.</li> </ul>
Chemistry Profile (Electrolytes, Creatinine, Blood Urea Nitrogen, Liver Transaminases)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Detects electrolyte abnormalities, renal insufficiency, hepatic enzyme elevations</li> </ul>	Normal/abnormal	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Repeat every 3-6 months, and as needed to monitor ART.</li> <li>•May influence ARV selection.</li> <li>• May be useful to monitor drug toxicities.</li> <li>•Abnormalities should prompt evaluation of cause.</li> </ul>
Lipid Profile (Total Cholesterol, LDL, HDL, Triglycerides) Glucose (preferably fasting)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Baseline before starting ART</li> <li>•Monitoring during ART</li> </ul>	Normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Repeat annually or more frequently (every 3-6 months) based on initial results, ARV use, or risk of cardiovascular disease.</li> </ul>
		Abnormal	<ul style="list-style-type: none"> <li>•For interventions, see chapter <i>Dyslipidemia</i>.</li> </ul>
Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicates active hepatitis B</li> </ul>	• HBsAg negative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider vaccination if HBsAb negative (not immune).</li> </ul>
		• HBsAg positive	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Indicates chronic or acute hepatitis B infection; requires further evaluation</li> </ul>

Hepatitis B Core Antibody (Anti-HBc, IgG)	•Indicates past exposure or ongoing infection	• Anti-HBc negative	•The patient most likely has not been infected with hepatitis B; consider vaccination if HBsAb negative and HBsAg negative.
		• Anti-HBc positive	•The patient most likely has been infected with hepatitis B; this test alone does not distinguish past exposure from active infection. •In rare cases, may be falsely negative in some with chronic infection. •If sAb negative and sAg negative, check HBV DNA to rule out active infection. •If sAb is positive, patient is immune.
Hepatitis B Surface Antibody (Anti-HBs)	• Indicates immunity status	• Anti-HBs negative	•he patient is not immune to hepatitis B; consider vaccination, unless patient has active hepatitis (sAg positive or HCV DNA positive).
		• Anti-HBs positive	•The patient is immune to hepatitis B either by previous infection or by immunization; may be negative in acute hepatitis B infection.
Anti-HCV Antibody (HCV Ab)	• Hepatitis C status	• HCV negative	• patient is not infected with hepatitis C. • Consider annual screening in high-risk patients.
		• HCV positive	• Patient has chronic hepatitis C infection or past infection with immunity; confirm positive results with HCV RNA.
<i>Toxoplasma gondii</i> IgG	•Detects exposure; if positive, increased risk of developing CNS toxoplasmosis if CD4 count <100 cells/μL	Normal/negative	•Repeat if patient becomes symptomatic or when CD4 count drops to <100 cells/μL.
		Abnormal/positive	•Note as baseline information. •Start toxoplasmosis prophylaxis when CD4 count drops to <100 cells/μL.
PPD (tuberculin skin test) (if no history of TB or positive PPD)	• Detects latent TB infection	• Normal	•Repeat every 6-12 months. •Repeat if CD4 count was <200 cells/μL on initial test but increases to >200 cells/μL.
		Abnormal (induration	Evaluate for active TB. (

		>5 mm)	
Chest X-Ray	•Detects latent or active diseases	• Normal	•Repeat as indicated for pulmonary symptoms or positive PPD.
		• Abnormal	•Evaluate for TB, PCP, or other pathology.
Papanicolaou Smear (cervical for women; anal for women and men)	•Detects abnormal cell changes, dysplasia	• Normal	•Repeat in 6 months; then annually if negative on 2 smears and no ongoing risk factors.
		• Abnormal	•Perform workup, treat (see chapters <i>Cervical Dysplasia</i> and <i>Anal Dysplasia</i> ) and follow up more frequently as indicated by condition.
(VDRL); or (RPR)	• Syphilis screening	•Negative titer	• Repeat every 3-12 months, depending on risk factors.
		•Positive titer: confirm With FTabs-Ab	Treat patient; refer partner(s) of previous 60 days for evaluation and treatment; counsel about safer sex. Perform serial testing if monitoring active disease. (See chapter <i>Syphilis</i> .)
G6PD Level	Prevent hemolytic reactions by screening susceptible men of African, Mediterranean, Asian, Sephardic Jewish descent Some would recommend screening all patients	• Normal range	• No intervention is necessary beyond documentation.
		• Abnormal range	•Avoid oxidant drugs such as dapsone, primaquine, and sulfonamides, if possible.
Urinalysis (UA)	• Detects proteinuria or pyuria	• Normal	• Repeat annually.
		• Abnormal	•Rule out HIV-associated nephropathy and other causes of nephropathy.
ECG	•baseline for comparison due to greater risk for cardiovascular disease with ART		•Repeat as indicated

ضمیمہ پنچ: جدول سوالات شرح حال و معاینات بعدی

History	Physical Examination	
<b>Every visit (at least every 3 months)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>•New symptoms</li> <li>•Medications: HIV-related medications, Medications for other conditions</li> <li>•Over-the-counter medications, Herbs or vitamins</li> <li>•Adherence to medications and clinical care visits</li> <li>•Risk reduction; prevention with positives</li> <li>•Mood</li> <li>•Alcohol and recreational drug use</li> <li>•Tobacco use</li> <li>•Allergies</li> <li>•Pain</li> <li>•Social supports</li> <li>•Housing Insurance</li> <li>•Domestic violence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Vital signs (temperature, blood pressure, heart rate, respiratory rate)</li> <li>•Weight</li> <li>•General appearance, body habitus (including evaluation for lipodystrophy)</li> <li>•Skin</li> <li>•Oropharynx</li> <li>•Lymph nodes</li> <li>•Heart and lungs</li> <li>•Abdomen</li> <li>•Psychiatric—mood, affect</li> <li>•Neurologic</li> </ul>	
<b>Every 6 months</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>•As above</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•As above plus:</li> <li>•Visual and funduscopic exam</li> <li>•Ears/nose</li> <li>•Screening for syphilis in all patients at risk for this infections</li> </ul>	
<b>Every 6 months (twice) , and, if both are normal, annually thereafter</b> (See chapters <i>Cervical Dysplasia</i> and <i>Anal Dysplasia</i> .)		
As above	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Women: cervical and anal Papanicolaou smear, pelvic exam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Men: anal Papanicolaou smear</li> </ul>
<b>Annually</b>		
Update initial history: HIV-related symptoms, hospitalizations, major illnesses, family history	Complete physical to include: Genitorectal exam Prostate exam • • Breast exam Testicular exam	

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

۱۴. دستور العمل کشوری نحوه برخورد بالینی با مبتلایان به اچ آی وی وایدز. وزارت بهداشت، درمان و