



ویژه متخصصین و پزشکان درمانگر ایدز



مجموعه دستورالعمل‌های مراقبت و درمان HIV/AIDS

۱. مدیریت مراقبت و درمان افراد مبتلا به

HIV/AIDS در نوجوانان و بزرگسالان

ویرایش چهارم - تابستان ۱۳۹۶

مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

چهارمین برنامه استراتژیک ملی کنترل عفونت ایدز وی. جمهوری اسلامی ایران
مجموعه دستورالعمل و اسناد در فعالیت‌های مرتبط با



زیرکمیته تخصصی مراقبت و درمان





شناسنامه کتاب در برنامه استراتژیک:

این رهنمود در راستای نیل به هدف ۲۶ از استراتژی یازدهم برنامه استراتژیک* تهیه شده است و از زیرساخت‌های لازم برای رسیدن به اهداف مراقبت و درمان استراتژی هفتم می‌باشد.

مجموعه حاضر توسط گروه تخصصی مراقبت و درمان و با هدف تعیین استانداردهای مراقبت و درمان افراد مبتلا به HIV تهیه شده و در مرداد ماه ۱۳۹۶ توسط کمیته تخصصی مراقبت و درمان تایید گردیده و جهت بهره‌برداری در اختیار شبکه متخصصین و پزشکان درمانگر ایدز قرار گرفته است.

*S11026: بسته جامع دستورالعمل‌های خدمات مراقبت و درمان موارد مبتلا به اچ‌آی‌وی دو سال یک‌بار مورد

بازبینی قرار گیرد.



تقدیر و تشکر

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

گروه نویسندگان مسئول بازبینی دستورالعمل مراقبت و درمان ضد رتروویروسی در بالغین به ترتیب حرف الفبا:

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مهرناز رسولی نژاد
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر لادن عباسیان
فلوشیپ HIV و فو کال پوینت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان	دکتر کتایون طایری
عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران	دکتر بهنام فرهودی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مینو محرز

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

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر شهناز آرمین
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر محبوبه حاج عبدالباقی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر آذر حدادی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مهرناز رسولی نژاد
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر شروین شکوهی
رئیس اداره کنترل ایدز، مرکز مدیریت بیماری های واگیر	دکتر پروین افسر کازرونی
فلوشیپ HIV و فو کال پوینت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان	دکتر کتایون طایری
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر پیام طبرسی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر لادن عباسیان
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر حمید عمادی کوچک
عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران	دکتر بهنام فرهودی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر رکسانا قناعی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، رئیس مرکز مدیریت بیماریها	دکتر محمد مهدی گویا
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر مینو محرز
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر مسعود مردانی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی	دکتر داود یادگاری نیا

گروه مشاورین به ترتیب حروف الفبا:

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران	دکتر علی دهقان منشادی
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز	دکتر آناهیتا سنایی نسب
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران	دکتر مهشید طالبی طاهر
متخصص بیماری های عفونی و گرمسیری و فلوشیپ بیماری های عفونی در نقص ایمنی و پیوند	دکتر ایلاذ علوی



فوکال پوینت مراقبت و درمان HIV اطفال دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران
کارشناس مسئول پایش و ارزشیابی برنامه‌های HIV، اداره کنترل ایدز، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

دکتر کیقباد قدیری
دکتر سعید کلانتری
دکتر هنگامه نامداری تبار

ویراستار

کارشناس مراقبت و درمان، اداره کنترل ایدز، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

زهرا رجب پور



شماره صفحه

فهرست

۸	پیش گفتار
۸	روش تدوین متن
۹	اختصارات
۱۰	اهداف آموزشی این رهنمود
۱۰	مهمترین تغییرات این رهنمود نسبت به ویرایش پیشین
۱۱	مقدمه
۱۱	سیر طبیعی عفونت HIV
۱۲	عفونت اخیر HIV (RECENT HIV INFECTION)
۱۳	دوره نهفته
۱۳	بیماری آشکار بالینی
۱۳	مرحله بندی WHO
۱۵	جنبه‌های مختلف مراقبت و درمان مبتلایان به HIV
۱۶	ارزیابی اولیه و دوره‌ای بیمار
۱۶	آزمایشات مورد نیاز
۱۹	آزمایشات مقاومت دارویی
۱۹	روش ژنوتیپی
۱۹	روش فنوتیپی
۲۰	محدودیت‌های استفاده از روشهای ژنوتیپی و فنوتیپی
۲۰	شروع درمان ضد رترو ویروسی
۲۰	اهداف درمان ضد رترو ویروسی
۲۱	آماده سازی بیماران قبل از شروع درمان
۲۲	انتظارات در ماه‌های اول درمان
۲۲	مانیتور بیمار با شمارش سلول های CD4



- ۲۲ زمان شروع درمان ضد رتروویروسی
- ۲۳ آموزش بیمار قبل از شروع ART
- ۲۴ پایبندی به درمان
- ۲۴ موانع پایبندی بالا و راهبردهای مقابله
- ۲۵ آماده سازی بیمار برای پایبندی
- ۲۸ اجتناب از مقاومت دارویی
- ۲۸ رژیم آغازین ضد رتروویروسی (در بیماران بدون سابقه درمان)
- ۲۸ رژیم درمانی آغازین و جایگزین
- ۳۰ رژیم های ضد رترو ویروسی و اجزایی که در درمان بیماران توصیه نمی شود
- ۳۰ درمان ضد رترو ویروسی در برخی گروه های خاص
- ۳۰ عفونت همزمان HBV /HIV
- ۳۰ عفونت همزمان HIV و HCV
- ۳۰ عفونت همزمان HIV و مایکو باکتریوم توبرکولوز
- ۳۱ HIV در مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی
- ۳۲ درمان ضد رترو ویروسی و داروهای جایگزین مخدرها
- ۳۲ متادون
- ۳۲ بوپرنورفین
- ۳۲ نالتروکسان
- ۳۳ Party drugs
- ۳۳ پیگیری و پایش بالینی بیماران مبتلا به HIV
- ۳۳ پیگیری و پایش بالینی بیمارانی که ART برای آنها شروع نشده است
- ۳۳ پیگیری و پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند
- ۳۴ شکست درمان ضد رترو ویروسی
- ۳۴ تعاریف پاسخ ویرولوژیک به درمان
- ۳۴ عوامل مؤثر در شکست ویرولوژیک
- ۳۵ جنبه های فارماکو کینتیک
- ۳۶ تعریف های شکست درمان
- ۳۶ تعریف شکست بالینی



۳۶	تعریف شکست ایمونولوژیک.....
۳۶	تعریف شکست ویروولوژیک.....
۳۷	ارزیابی و تغییر رژیم درمانی برای موارد شکست درمان.....
۳۷	رویکرد برخورد با بار ویروسی در سناریوهای مختلف.....
۳۸	مدیریت شکست ویروسی.....
۳۸	شکست درمان در رژیم NRTI + NNRTI.....
۳۸	شکست درمان در رژیم NRTI + Boosted PI.....
۳۸	شکست درمان در رژیم NRTI + INSTI.....
۳۸	انتخاب رژیم درمانی در موارد قطع درمان.....
۳۹	رژیم شکست درمان.....
۳۹	ویروس مقاوم به چندین دارو.....
۴۰	ترمیم نا کافی سلولهای CD4.....
۴۰	تداوم فعالیت سیستم ایمنی و التهاب.....
۴۱	قطع یا وقفه درمان ضد تررو ویروسی.....
۴۱	سناریوهای محتمل در قطع درمان.....
۴۱	نکات لازم برای قطع برخی از داروها.....
۴۲	قطع لامیوودین یا تنوفویر در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV.....
۴۲	پایش واکنشهای نامطلوب به داروهای ARV.....
۴۲	ارزیابی واکنش به داروهای ضد تررو ویروسی.....
۴۴	آشنایی با سندرم التهابی تجدید ساختار ایمنی (IRIS).....
۴۵	نحوه بروز بالینی IRIS.....
۴۵	IRIS ناشی از سل.....
۴۶	IRIS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس.....
۴۶	IRIS ناشی از سیتومگالو ویروس.....
۴۷	IRIS ناشی از مننژیت کریپتوکوکی.....
۴۷	IRIS ناشی از پنومونی پنوموسیستیس کارینی.....
۴۷	IRIS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC.....



۴۸ IRIS همراه با HBV و HCV
۴۸ IRIS تشخیصی
۴۹ IRIS درمان
۴۹ ملاحظات خاص مراقبت و درمان HIV در سالمندان
۴۹ تأثیرات سن بر پیشرفت HIV
۵۰ تأثیرات درمان ضد رتروویروسی در سالمندی
۵۱ پیوست‌ها
۵۲ پیوست ۱: واکسیناسیون
۵۶ پیوست ۲: ویژگی‌های داروهای ضد رتروویروسی
۶۲ پیوست ۳: تداخلات دارویی با ARVs
۷۳ پیوست ۴: جدول عناوین شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی
۷۴ پیوست ۵: تعدیل دوز داروها در نارسایی کلیوی
۷۵ پیوست ۶: نحوه خوردن داروها
۷۷ پیوست ۷: تعدیل دوز داروها در نارسایی کبدی
۷۸ پیوست ۸: تداخلات دارویی در یک نگاه
۸۴ منابع



پیش‌گفتار

این نسخه چهارمین ویرایش رهنمود "ارزیابی بیمار مبتلا به HIV و درمان ضدترتروویروسی در بزرگسالان و نوجوانان" است که در سطح کشور انتشار یافته است. از زمان تدوین متن قبلی تغییرات قابل توجهی در دانسته‌ها و تجربیات بشر درباره درمان ضدترتروویروسی ایجاد شده است. از جمله مهمترین تغییرات، درمان همه مبتلایان بدون توجه به تعداد سلول‌های CD4 و افزودن داروهای جدیدتر به رژیم‌های درمانی است.

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

هدف از تدوین این دستورالعمل که بخشی از مجموعه رهنمودهایی است که برای ارائه خدمات بالینی مراقبتی، درمانی، پیشگیری و حمایتی در سطح مراکز ارائه این خدمات به بیماران مبتلا به HIV تدوین شده است، دستیابی به این مهم است. هر دستورالعمل حاصل ساعت‌ها تلاش تعداد زیادی از همکارانی است که در تهیه آنها مشارکت داشته‌اند.

مرکز مدیریت بیماری‌ها وظیفه خود می‌داند که به کلیه ایشان سپاس فراوان خویش را اعلام نماید. امید است این دستورالعمل‌ها بتواند منجر به ارتقاء سطح خدمات شده و به کنترل همه‌گیری کمک کند.

روش تدوین متن:

اولین رهنمود مراقبت و درمان HIV در سال ۱۳۸۷ تدوین شد. متعاقباً با پیشرفت علم و نیاز روز، هر چند سال یک بار بطور کامل بازبینی و تغییرات به روز آن زمان، اعمال شده است. اولین بازبینی در سال ۱۳۸۹ و آخرین آن در سال ۱۳۹۳ انجام شده است.

نسخه فعلی حاصل تلاش جمع کثیری از اساتید و فوکار پوینت‌های درمان HIV حال حاضر کشور می‌باشد. برای بازبینی رهنمودها، بررسی جامعی بر آخرین منابع علمی از جمله گایدلاین‌های به روز WHO, CDC NIH, EACS و... صورت گرفته و با توجه به مجموعه ظرفیت‌های موجود در کشور، تغییرات مورد نیاز اعمال شده است. تغییرات مورد نظر در طی جلسات مختلف با حضور اساتید، مطرح شده و در نهایت نسخه نهایی به تأیید تمام اساتید رسیده و قابل انتشار است.



اختصارات

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



اهداف آموزشی این رهنمود:

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

مهمترین تغییرات این رهنمود نسبت به ویرایش پیشین:

- تغییر اندیکاسیونهای شروع درمان ضد رتروویروسی
 - تمام مبتلایان بدون توجه به تعداد سلولهای CD4 کاندید شروع درمان هستند.
- تغییرات در رژیم درمانی
 - افزودن داروی Dolutegravir از دسته مهارکنندههای اینتگرز به عنوان یکی از داروهای انتخابی رژیم اولیه
 - تاکید بیشتر بر اندازه گیری HIV Viral Load بعنوان پیگیری وضعیت درمان
 - افزودن بخشهای جدیدی در مورد تستهای مقاومت دارویی، تداوم التهاب در بیماران و ...
 - اصلاح جدول آزمایشات بیمار
 - افزودن بخشهایی برای مراقبت از بیماران با سابقه اعتیاد، سالمندان
 - تأکید بر انجام تست مقاومت دارویی در موارد مشکوک به مقاومت خصوصا در موارد استفاده از داروهای گروه PIs
 - ساده تر شدن و کاربردی تر شدن جداول عوارض دارویی و تداخلات درمانی



مقدمه:

بر اساس اهداف توسعه پایدار، هدف در نظر گرفته شده در زمینه بیماری ایدز، کنترل اپیدمی این بیماری تا سال ۲۰۳۰ می باشد و در راستای دستیابی به این هدف، جامعه جهانی مهیای برنامه ریزی و فعالیت های بسیار جدی شده است. استراتژی جامع UNAIDS در سال های ۲۰۱۶-۲۰۲۱ برای کنترل HIV، سه هدف کلی را دنبال می کند و به گونه ای خوشبینانه با تعیین اهداف ۹۰-۹۰-۹۰، انتظار می رود که تا سال ۲۰۲۰، حدود ۹۰٪ از مبتلایان در دنیا شناسایی شوند، ۹۰٪ از موارد شناسایی شده تحت درمان ضد رتروویروسی قرار گیرند و از این تعداد، ۹۰٪ آنان بار ویروسی مهار شده داشته باشند. با دستیابی به این اهداف می توان امیدوار بود که جهان به هدف کنترل اپیدمی ایدز در سال ۲۰۳۰ برسد.

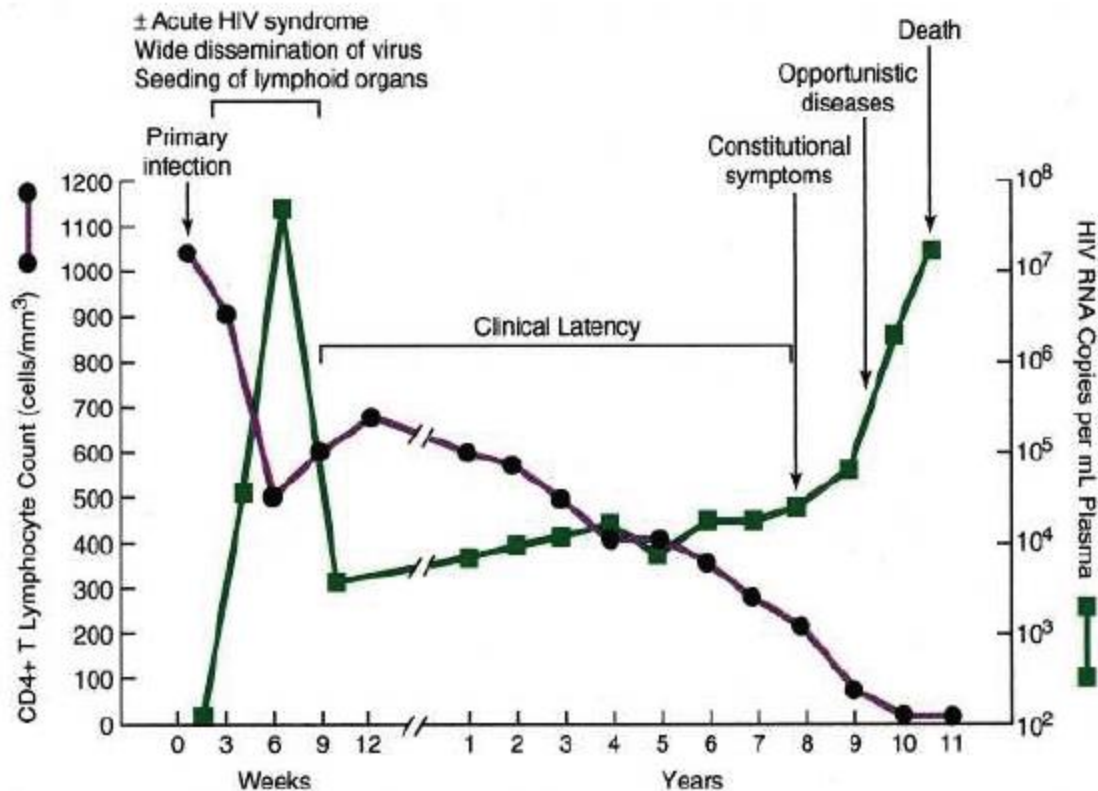
کشور ما نیز جزو کشورهایی است که متعهد شده اند در راستای برنامه فوق گام بردارند. در حال حاضر درمان ضد رتروویروسی باید در تمام بالغینی که با HIV زندگی می کنند، بدون توجه به مرحله بالینی بیماری یا تعداد سلولهای CD4 شروع شود. درمان باعث کاهش مرگ و میر و ناتوانی های ناشی از عفونت HIV و کاهش انتقال ویروس می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

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

این دستورالعمل بر مبنای دستیابی به اهداف جهانی کنترل HIV بازبینی شده است.

سیر طبیعی عفونت HIV:

اگرچه سیر طبیعی عفونت HIV بدون درمان ضد رتروویروسی در میان بیماران ممکن است متغیر باشد، اما عموماً الگوی شایعی در بیماران دیده می شود (شکل ۱). عفونت اولیه با HIV به ایجاد یک پاسخ ایمنی سلولی و همورال نسبت به ویروس می انجامد که با دوره طولانی نهفتگی (متوسط ۱۰ سال) همراه است که بیمار طی آن مدت معمولاً بی علامت است. اگرچه در این دوران علائم بالینی مشخصی وجود ندارد ولی بتدریج سیستم ایمنی تحلیل رفته و نهایتاً با افت سلولهای CD4 خود را نشان می دهد.



شکل ۱: سیر طبیعی تیپیک در مبتلایان به HIV

عفونت اخیر HIV (Recent HIV infection):

عفونت اخیر HIV به معنای دوره زمانی ۶ ماهه پس از ابتلا به HIV است که در طی آن آنتی بادی‌های اختصاصی علیه HIV تولید می‌شود که با روش‌های سرولوژیک قابل شناسایی است و زمانی است که بار ویروسی به سطح ثابتی می‌رسد (Set point) و مخازن ویروسی (reservoirs) ایجاد شده است.

در طی هفته‌های اول این فاز، تعدادی از افرادی که اخیراً آلوده شده باشند ممکن است برخی علائم حاد بالینی مرتبط به ورود اولیه ویروس یا افزایش ناگهانی بار ویروسی را پیدا کنند که بصورت علائم خود محدود شونده نظیر تب، میالژی، فارنژیت و بثورات جلدی تظاهر می‌کند که معمولاً بین ۲-۴ هفته طول می‌کشد. در طی عفونت اولیه HIV، سیستم ایمنی آسیب می‌بیند و عموماً این فرد که از بیماری خود نیز اطلاعی ندارد، بار ویروسی بسیار بالاست و فرد به شدت برای دیگران آلوده کننده است. مطالعات نشان می‌دهد که بین ۲٪ تا ۸۹٪ موارد انتقال HIV به دیگران در این مرحله اتفاق می‌افتد.

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



دوره نهفته:

پس از عفونت اولیه و تکثیر ویروس و بدنال آن تغییرات ایمنولوژیک ویژه HIV، اغلب بیماران یک دوره نهفته را تجربه می کنند که سالها طول می کشد. اما کلمه «نهفته» گمراه کننده است، چرا که طی این دوره، در صورت عدم شروع درمان ضد رتروویروسی، سیستم ایمنی بتدریج در بیماران تخریب می شود. این تخریب بخصوص با کاهش سلول های CD4 تظاهر می یابد. اگرچه این تخریب حتی بدون سطح بالای ویرمی رخ می دهد، اما به نظر می آید تکثیر ویروس در ارگان های لنفوئید همراه با طیفی از وقایع ایمنی که به طور مستقیم و غیرمستقیم توسط ویروس ایجاد می شود در آن نقش دارد. پس در این دوره «نهفته»، بیماری در حال پیشرفت تدریجی است.

بیماری آشکار بالینی:

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

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

مرحله بندی WHO:

تعریف مورد مبتلا به HIV و مرحله بندی بالینی در سال 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 مبتلایان به HIV است و نیازمند شمارش سلولهای CD4 نیست.

مراحل بالینی از ۱ تا ۴ به صورت پیشروی از عفونت اولیه HIV به عفونت پیشرفته HIV طبقه بندی می شوند. (جدول شماره ۱) این مراحل از روی علائم خاص یا شرایط بالینی تعریف می شوند. این سیستم مرحله بندی برای بزرگسالان و نوجوانان بالای ۱۵ سال تعریف شده است.



جدول ۱: مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت در مورد عفونت HIV برای بزرگسالان و نوجوانان بالای ۱۵ سال

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

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



جنبه‌های مختلف مراقبت و درمان مبتلایان به HIV:

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

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

مشاوره‌های لازم شامل:

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

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

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

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

شود.



ارزیابی اولیه و دوره‌های بیمار :

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

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

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

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

آموزش‌های لازم در مورد HIV، رفتارهای آسیب‌زا و پیشگیری از انتقال HIV به دیگران باید در هر ویزیت مورد تأکید قرار گیرد.

آزمایشات مورد نیاز:

تعدادی از آزمایشات برای ارزیابی اولیه و نیز قبل و بعد از شروع درمان ضد رتروویروسی ضروری است و باید به صورت دوره‌ای انجام شود که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.



جدول ۲: آزمایشات مورد نیاز در جریان مراقبت و درمان بیماران

در صورت الزام بالینی	شکست درمان	هر ۱۲ ماه	هر ۶ ماه	هر ۳-۶ ماه	شروع یا تغییر درمان ۲-۸ هفته پس از شروع	شروع درمان	در صورت به تعویق افتادن درمان	شروع مراقبت	آزمایش/مراقبت
اختصاصی HIV									
✓	✓	بعد از ۲ سال از شروع درمان با تداوم بار ویروسی منفی: CD4 = 300-500 هر ۱۲ ماه CD4 > 500: در صورت نیاز		✓ طی دو سال اول شروع درمان یا CD4 < 300 یا بروز ویروسی حین درمان		✓	✓ هر ۳-۶ ماه	✓	شمارش CD4
✓	✓	✓	✓ در صورت امکان		✓ در صورت امکان	✓ در صورت امکان			سطح ویروس
✓	✓								تست مقاومت
						✓ در صورت امکان قبل از شروع آباکاویر			HLA-B 5701
بیماری های همراه									
		✓ در صورت منفی بودن و داشتن عوامل خطر انتقال						✓	HBs Ag HBc Ab
✓								✓	HBsAb
		✓ در صورت منفی بودن و داشتن عوامل خطر انتقال						✓	HCV Ab
		✓ در صورت داشتن عوامل خطر انتقال						✓	VDRL
		✓ در صورت منفی بودن						✓	PPD
✓								✓	CXR



آزمایش/مراقبت	شروع مراقبت	در صورت به تعویق افتادن درمان	شروع درمان	پیگیری ۲-۸ هفته پس از شروع یا تغییر درمان	هر ۳-۶ ماه	هر ۶ ماه	هر ۱۲ ماه	شکست درمان	در صورت التزام بالینی
Toxo Ab	✓						✓ در صورت منفی بودن		
CMV Ab	✓						✓ در صورت منفی بودن		
Co-morbidities									
AST, ALT, Bil	✓	✓ هر ۶-۱۲ ماه	✓		✓				✓
CBC/dif	✓	✓ هر ۶-۱۲ ماه	✓	✓ با دریافت زیدوویدین	✓				✓
G6PD	✓ در صورت امکان								
TC, HDL, LDL, TG	✓	✓ در صورت نرمال بودن، سالیانه	✓	✓ در صورت تجویز داروهایی که روی چربی تاثیر گذار است		✓ اگر در آخرین آزمایش غیر طبیعی باشد			
FBS, HbA _{1c}	✓	✓ در صورت نرمال بودن، سالیانه	✓		✓ اگر در آخرین چک غیر طبیعی باشد	✓ اگر در آخرین آزمایش غیر طبیعی باشد			✓
آزمایش ادرار	✓		✓			✓ با مصرف تنوفویر			✓
BUN/Cr	✓		✓		✓ با مصرف تنوفویر				✓
25 (OH) Vit D	✓								✓
Calcium, PO ₄ , ALP	✓		✓						✓
ECG	✓								✓
ارزیابی قلبی با فرمیگام اسکور ^۲	✓		✓						✓



^۱ در صورتی که HBsAg و HBcAb منفی بوده و نیز HBsAb منفی باشد، بیمار تحت واکسیناسیون هپاتیت B قرار گرفته و یک تا سه ماه پس از آخرین نوبت واکسن، تیتراژ آنتی بادی چک شود

^۲ برای تمام مردان بالای ۴۰ سال و زنان بالای ۵۰ سال (البته بدون زمینه بیماری قلبی) باید ارزیابی قلبی با استفاده از Framingham score صورت گیرد. با مراجعه به سایت www.cphiv.dk/tools.aspx و اسکورینگ فرمینگام، ارزیابی را انجام دهید

مردانی که دچار کاهش میل و فانتزی جنسی، ناتوانی جنسی، کاهش توده‌ی عضلانی و کاهش موهای بدن می‌شوند، ممکن است دچار کاهش تستوسترون شده باشند. در این شرایط باید سطح تستوسترون خون چک شده و در صورت اختلال با متخصص غدد مشورت شود.

آزمایشات مقاومت دارویی:

آزمایش مقاومت دارویی باید برای تصمیم‌گیری در مورد بهترین رژیم دارویی در مبتلایان، در مواردی که احتمال شکست دارویی مطرح می‌شود، انجام شود که شامل:

- در بیماران با شکست ویرولوژیک و بار ویروسی بیش از 1000 copies/ml، تست مقاومت ارسال می‌شود.
- در بیماران با بار ویروسی بیش از 500 copies/ml ولی کمتر از 1000 copies/ml، میتوان تست مقاومت ارسال نمود ولی ممکن است موفقیت‌آمیز نباشد.

تست مقاومت با روش‌های ژنوتیپی و فنوتیپی برای تعیین مقاومت دارویی و انتخاب بهترین رژیم درمانی بکار می‌روند.

روش ژنوتیپی:

در این روش از طریق بررسی ژنوم ویروسی به شناسایی مقاومت دارویی می‌پردازند. اغلب بررسی‌های ژنوتیپی شامل سکانس کردن بخش ژنتیکی مربوط به Reverse transcriptase (RT)، پروتئاز (PR)، و اینتگراز (IN) برای شناسایی موتاسیون‌های شناخته شده‌ای است که می‌توانند منجر به بروز مقاومت دارویی شوند. آزمایش به سرعت انجام شده و نتایج این روش در عرض یک تا دو هفته پس از نمونه‌گیری، اعلام می‌شود. برای تفسیر نتایج این تست باید اطلاعات کافی در مورد موتاسیون‌هایی که بالقوه می‌توانند منجر به مقاومت به هر یک از داروهای ضدترتروویروسی شوند، داشته باشیم. لیست به روز رسانی شده این موتاسیون‌ها در سایت‌های معتبری چون IAS-USA و نیز Stanford University HIV Drug Resistance Database همواره در دسترس است. روش ژنوتیپی به‌عنوان تست ارجح در بررسی‌های مقاومت دارویی است.

روش فنوتیپی:

این روش توانایی رشد ویروس را در غلظت‌های مختلف داروهای ضدترتروویروسی اندازه‌گیری می‌کند. این روش بسیار وقت‌گیر و گران است و در موارد خاصی که ممکن است آزمایش ژنوتیپی نتیجه‌ی مطلوبی نداشته باشد به کار می‌رود.



محدودیت‌های استفاده از روش‌های ژنوتیپی و فنوتیپی:

قیمت بالا، عدم حساسیت به مقادیر اندک ویروس‌های مقاوم و نبود آزمایشات کنترل کیفی یکسان، از محدودیت‌های جدی تست‌های مقاومت دارویی است. ویروس‌های مقاوم به دارو که کمتر از ۱۰٪ تا ۲۰٪ ویروس‌های در چرخش را تشکیل بدهند، احتمالاً با روش‌های فعلی قابل شناسایی نمی‌باشند. این محدودیت بسیار مهم است چرا که پس از قطع درمان ضد رتروویروسی، ویروس وحشی (Wild type) که توسط همان داروها مهار شده بود، اغلب به سرعت افزایش می‌یابد. در مورد بعضی از داروها، پس از ۶-۴ هفته از قطع دارو این اتفاق می‌افتد. بنابراین اگر قبل از ۴ هفته از قطع درمان تست مقاومت انجام شود، میتوان به نتایج آن اطمینان داشت ولی پس از آن ممکنست تست مقاومت بر ویروس وحشی افزایش یافته انجام شده باشد و چندان مطمئن نیست. بنابراین وقتی زمان طولانی از قطع درمان بگذرد و نتایج تست مقاومت انجام شده بیانگر هیچ مقاومتی نباشد، باید در مورد قضاوت بالینی برای انتخاب بهترین رژیم دارویی احتیاط کرد.

شروع درمان ضد رتروویروسی:

درمان ضد رتروویروسی یک درمان مادام‌العمر است که باعث کاهش مرگ و میر و ناتوانی در مبتلایان به HIV در مراحل مختلف بالینی شده و نیز میزان انتقال ویروس را به دیگران بشدت کاهش می‌دهد. نیز مهار بار ویروسی با داروهای ضد رتروویروسی می‌تواند باعث کاهش التهاب و فعال شدن سیستم ایمنی گردد و در نتیجه میزان عوارض قلبی-عروقی و آسیب به اعضاء مختلف کاهش می‌یابد. قطع درمان با برگشت بار ویروسی خون، با تضعیف سیستم ایمنی، بروز مقاومت دارویی، افزایش ناتوانی و مرگ و میر همراه است.

اهداف درمان ضد رتروویروسی:

اهداف درمان ضد رتروویروسی عبارتند از:

۱. دستیابی به حداکثر سرکوب بادوام ویروس
۲. حفظ عملکرد ایمنی و نیز برگرداندن آن به وضعیت تقریباً نرمال
۳. بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر بیمار
۴. کاهش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از HIV
۵. پیشگیری از انتقال HIV به سایرین

بعد از شروع درمان مؤثر، معمولاً در طی ۱۲ تا ۲۴ هفته اول، بار ویروسی به حد غیر قابل شناسایی می‌رسد. عوامل مؤثر در موفقیت کنترل بار ویروسی شامل موارد زیر است:

- بار ویروسی پایه بالا نباشد.



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

متأسفانه در صورت عدم پایداری دقیق، شکست درمان بسیار شایع است. پایداری ناکافی ممکنست حاصل عوامل مختلفی چون عوارض و عدم تحمل داروها، مصرف مواد مخدر، افسردگی، شرایط اجتماعی و اقتصادی و عدم دسترسی کافی به داروها باشد. بنابراین در روند درمان، مشاوره پایداری به درمان برای بیماران باید به طور مداوم انجام شود.

در حال حاضر از گروه داروهای ضد رتروویروسی، انواع مختلفی در ایران وجود دارد که نام و برخی از مشخصات مهم آنها در جدول شماره ۸ آورده شده است.

آماده سازی بیماران قبل از شروع درمان:

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

در این جلسات حتماً به مواردی چون بررسی وضعیت تغذیه ای بیماران، بیماری های همراه و مصرف سایر داروها توسط خود بیمار (تداخلات یا ممنوعیت های دارویی) باید توجه شود. باید توضیحات کاملی در مورد روند بیماری و تأثیرات درمان به بیماران ارائه شود. نقش درمان در کاهش میزان ناتوانی و مرگ و میر و بروز بیماری های فرصت طلب باید تشریح شود. بیمار باید بداند که با مصرف منظم داروها و مراجعات برای معاینات و آزمایشات لازم، می تواند طول عمر تقریباً طبیعی داشته باشد. نیز درمان مؤثر با کاهش میزان ویروس در خون و ترشحات، خطر انتقال به همسر را تا ۹۶٪ کاهش می دهد.

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

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



انتظارات در ماه‌های اول درمان:

در روند درمان بیماران، ماه‌های اول درمان اهمیت بسیاری دارد. انتظار می‌رود که با مصرف منظم داروها، بهبود وضعیت بالینی و ایمنولوژیک و مهار بار ویروسی حاصل شود، اما عفونت‌های فرصت‌طلب و IRIS ممکنست ایجاد شود؛ ضمن این که عوارض نامطلوب دارویی و حساسیت به داروها، خصوصا در سه ماهه اول درمان بیماران ایجاد می‌شود. اگرچه درمان ضد رتروویروسی در کاهش مرگ بسیار مؤثر است ولی میزان مرگ و میر در سه ماهه اول درمان ممکن است بالا باشد. این موضوع خصوصا در صورتی که بیمار از ابتدا وضعیت ایمنی نامطلوب داشته و بیماری پیشرفته داشته باشد بیشتر رخ می‌دهد. از عواملی که ممکن است بروز عوارض و مرگ و میر را در افرادی که به تازگی شروع کرده‌اند افزایش دهد می‌توان به بیماری‌های همراه، آنمی شدید، BMI پایین، CD4 خیلی پایین اشاره کرد. پایداری نامطلوب در این زمان با خطر بروز شکست درمان و مقاومت دارویی همراه است.

مانیتور بیمار با شمارش سلول‌های CD4:

شمارش سلول‌های CD4 مهمترین شاخص آزمایشگاهی عملکرد سیستم ایمنی در مبتلایان به HIV است و می‌تواند پیش‌بینی کننده پیشرفت بیماری و یا بروز عفونت‌های فرصت‌طلب باشد. تعداد سلول‌های CD4 بسیار متغیر است. بیشترین تغییرات بین دو بار تست سلول‌های CD4 میتواند معادل ۳۰٪ در تعداد سلول‌ها و یا افزایش/کاهش ۳٪ در درصد سلول‌ها باشد. بنابراین در تفسیر آزمایشات تعیین سلول‌های CD4 باید محتاط بود. بدیهی است که اغلب عفونت‌های فرصت‌طلب در $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ رخ می‌دهد. در اغلب بیماران با شروع درمان در طی سال اول شروع درمان تعداد سلول‌های CD4 حدود $150-50 \text{ cells/mm}^3$ افزایش می‌یابد که بیشترین آن در ۳ ماه اول شروع درمان است. در ادامه سالیانه حدود $100-50 \text{ cells/mm}^3$ افزایش خواهد یافت تا به عدد تقریبا ثابتی برسد. در صورتی که شروع درمان در افراد با تعداد سلول‌های CD4 خیلی پایین و یا سن بالا باشد، ممکن است علیرغم منفی شدن بار ویروسی هرگز سلول‌های CD4 به مقدار مورد انتظار نرسد.

زمان شروع درمان ضد رتروویروسی:

درمان ضد رتروویروسی باید در همه مبتلایان به HIV، بدون توجه به تعداد سلول‌های CD4 شروع شود. ضمن اینکه ART برای همه بیماران توصیه می‌شود، شروع درمان در موارد زیر با سرعت بیشتری توصیه می‌شود:

- بارداری
- بیماری‌های AIDS defining شامل HIV associated dementia (HAD) و بدخیمی‌های وابسته به ایدز^۱

^۱سارکوم کاپوشی اغلب با شروع درمان ضد رتروویروسی و بهبود سیستم ایمنی قابل کنترل است.



- عفونتهای فرصت طلب^۲
- $CD4 < 200$
- نفروپاتی ناشی از HIV
- عفونت حاد/ اخیر HIV
- عفونت همزمان با هپاتیت B
- عفونت همزمان با هپاتیت C

در زمینه بعضی عفونتهای فرصت طلب نظیر مننژیت کریپتوککی و مننژیت سلی، شروع زودهنگام درمان ممکن است منجر به IRIS جدی و شدید شده و لازمست مدتی درمان ضد رتروویروسی به تعویق اندازیم.

آموزش بیمار قبل از شروع ART:

قبل از شروع ART، ارائه دهندگان مراقبت بهداشتی باید با بیماران برای مشخص نمودن این که درمان چقدر برای آنها اهمیت دارد، احتمالاً به کدامیک از اهداف درمانی دست می‌یابند و تعیین ویژگی‌های فردی برای انتخاب بهترین رژیم مناسب با سبک زندگی آنها صحبت کنند. ارائه دهندگان باید رژیم دارویی برنامه‌ریزی شده را با بیماران مرور کنند و مطمئن شوند که بیماران دستورهای لازم درباره مقدار دارو، فواصل زمانی، نحوه نگهداری دارو، اثرات نامطلوب، نوع واکنش‌هایی که باید فوراً گزارش شوند و آمادگی‌های لازم برای اثرات نامطلوب و نیازها و محدودیت‌های غذایی را درک کرده‌اند. ارائه دهندگان باید به بیماران توضیح دهند که داروهای ضد رتروویروسی باید دقیقاً مطابق دستور مصرف شوند.

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

بیماران باید بدانند که داروهای ضد رتروویروسی ممکن است نتوانند به طور کامل مانع انتقال عفونت به دیگران شوند. بنابراین باید بر استفاده از کاندوم در روابط جنسی حتی با افراد مبتلا به HIV و عدم اشتراک سوزن یا وسایل مصرف مواد حتی با دیگر افراد مبتلا به HIV تاکید شود. اگر شریک جنسی بیمار علاوه بر ویروسی که از قبل داشته، به یک ویروس مقاوم مبتلا شود، ممکن است گزینه‌های درمانی محدودتر شوند.

^۲ بیماری‌هایی نظیر کریپتوسپوریدیوز، میکروسپوریدیوز، Progressive multifocal leukoencephalopathy که با شروع درمان ضد رتروویروسی و بهبود سیستم ایمنی قابل کنترل است.



باید به بیمار تاکید شود که حتی در صورت اجبار به قطع داروهای ضد رتروویروسی، این امر باید با دستور پزشک انجام شود. حتی وقفه‌های دقیقا کنترل شده می‌تواند موجب ایجاد موتاسیونهای مقاومت دارویی شود. این امر گزینه‌های درمانی آینده را محدود خواهد ساخت و در صورت امکان باید حتی از وقفه‌های کوتاه مدت اجتناب شود.

پایبندی به درمان:

اثر گذاری مناسب ART نیازمند پایبندی کامل است. پایبندی کم، منجر به بروز مقاومت دارویی می‌شود. در مورد بعضی داروها نظیر افویرنز، بیمارانی که در کمتر از ۹۵٪ موارد داروها را با دوز مناسب و در زمان مناسب مصرف می‌کنند، پاسخ ویرولوژیک و ایمونولوژیک ضعیفی دارند، و هر چه سطح پایبندی به درمان از ۹۵٪ بیشتر باشد، پاسخ درمانی بهتر خواهد بود. از آنجا که پایبندی بالا یک «فرآیند مستمر» است و نه یک «رویداد منفرد»، حمایت از پایبندی باید در زمان شروع داروها، طی ادامه درمان و تغییر رژیم ART به عنوان پیگیری روتین اعمال شود. (رجوع به جدول ۳ و ۴)

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

موانع پایبندی بالا و راهبردهای مقابله:

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



آماده سازی بیمار برای پابندی:

آماده سازی بیمار برای شروع درمان حداقل به دو ویزیت نیاز دارد. اقدامات لازم برای حمایت پابندی در دو جدول شماره ۳ و ۴ خلاصه شده است:

جدول ۳: نحوه آماده سازی بیمار برای پابندی به درمان

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



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

جدول ۴: نحوه پایش و حمایت پایبندی حین درمان

<p>در هر ویزیت بیمار را از نظر بالینی، عوارض دارویی و پایبندی به درمان ارزیابی کنید: با بیمار و فرد حامی صحبت کنید. مشخصا کنید آیا مشکلی در دریافت داروها وجود داشته یا نه؟ سئوالات خود را بصورت محترمانه و بدون قضاوت مطرح کنید تا پاسخ حقیقی را دریافت کنید (مثال): بسیاری از بیماران با مصرف داروها مشکل دارند. شما چه مشکلی دارید؟ داروها را چه وقت و چگونه خوردید؟ چه زمانی بیشترین مشکل را در خوردن دارو دارید؟ گاهی مشکل است که هر روز بموقع دارو را مصرف کنید. در طی هفته گذشته شما چند بار موفق به خوردن دارو نشدید؟ پایبندی بیمار به مراجعه در زمان ویزیت می تواند نشانگر خوبی از پایبندی به درمان باشد. در مورد عوامل شایع تاثیرگذار روی پایبندی سؤال کنید. در مورد انگ و ارتباط آن با مصرف داروها سؤال کنید. شمارش قرصهای باقیمانده میتواند نشان دهد آیا بیمار تعداد کافی را مصرف کرده است یا نه. میتوان از بیمار درخواست کرد برای ویزیت بعد داروها را همراه داشته باشد. در روز گذشته، سه روز گذشته، ماه گذشته چند نوبت قرص فراموش شده.</p>	<p>ارزیابی کنید</p>
--	---------------------



<p>در صورت پایبندی نامناسب، مشکل را تعیین کنید:</p> <p>تغییر برنامه زندگی به علت نبودن در منزل در اثر عواملی چون مسافرت، تعطیلات و... مختل شدن نظم داخل منزل مشکل با رژیم غذایی وجود مشکل پزشکی دیگر مصرف زیاده از حد الکل، مصرف مواد افسردگی انگ و تبعیض ناشی از مشخص شدن بیماری عوارض دارویی تمام شدن دارو فراموش کردن دارو (کدام دوز را فراموش کرده: صبح، ظهر یا شب؟ چرا) درک اشتباه از برنامه مصرف دارو تغییر شغل</p>	
<p>اطلاعات داده شده قبلی را با بیمار مرور کنید و بر روی آنها تاکید کنید. برای بیمارانی که مشکل در پایبندی دارند: اطلاعات بیشتری که در افزایش پایبندی موثر است به بیمار بدهید. در صورت درخواست بیمار برای تغییر رژیم درمانی با بیمار درباره مشکلات آن صحبت کنید و ضرورت ادامه رژیم اولیه را شرح دهید به بیمار توضیح دهید هیچ یک از داروها را بدون نظر پزشک قطع نکند. به بیمار توضیح دهید حذف تنها یکی از داروها به معنی ناموثر درمان است و علاوه بر آن خطر ایجاد مقاومت دارویی را در بر دارد.</p>	<p>توضیح دهید</p>
<p>در مورد راه حل مشکل پایبندی و یا تغییر رژیم درمانی با بیمار توافق کنید. راه حل پیشنهادی خود را با بیمار مرور کنید و مطمئن شوید که با آن موافق است.</p>	<p>توافق کنید</p>
<p>بسته به مشکل بیمار برای پایبندی راه حل مناسب را انتخاب کنید فرد حامی درمان یا برنامه حمایتی را انتخاب کنید. اطمینان حاصل کنید که بیمار برنامه مصرف داروها را با برنامه های روزانه بیمار مثل وعده های غذایی هماهنگ کرده است. از وسیله کمکی برای یادآوری دارو (کتابچه، چارت، ساعت، موبایل، ...) استفاده کند. اطمینان حاصل کنید که بیمار از حمایت های لازم برخوردار است. از دوستان، افراد خانواده، گروه های همسان یا در صورت امکان برنامه مراقبت در منزل کمک بگیرید. به بیمار و فرد حامی درمان کمک کنید که راه حل های مناسب را پیدا کنند.</p>	<p>همراهی کنید</p>
<p>زمان ملاقات بعدی را تنظیم کنید. اطمینان حاصل کنید بیمار متوجه شده که در موارد نیاز کجا و در چه زمانی به پرسنل بهداشتی درمانی دسترسی دارد.</p>	<p>تنظیم کنید</p>



اجتناب از مقاومت دارویی:

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

رژیم آغازین ضد رتروویروسی (در بیماران بدون سابقه درمان)

رژیم درمانی آغازین و جایگزین:

رژیم آغازین ART را می‌توان به رژیم برتر (Preferred) و رژیم جایگزین (Alternative) تقسیم کرد. رژیم‌های درمانی برتر ضد رتروویروسی، در جمهوری اسلامی ایران بر اساس این رهنمود عبارت است از ترکیبی شامل دو مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزید/نوکلئوتید (NRTIS) با اضافه یک مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTI) و نیز دو مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزید/نوکلئوتید (NRTIS) با اضافه یک مهارکننده اینتگرز (INSTI) می‌باشد که در جدول شماره ۵ ارائه شده است. برای تعیین مقادیر توصیه شده داروها به جدول ۹ مراجعه کنید. در درمان ترجیحاً از داروهای ترکیبی استفاده شود.

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



جدول ۵ - رژیم های آغازین ضد رتروویروسی در بیماران بالای ۱۳ سال

Initial Regimens
NNRTI + 2 NRTI regimen Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabine ¹ Efavirenz ² + Tenofovir + Emtricitabine ³ Efavirenz + Tenofovir + Lamivudine INSTI + 2 NRTI regimen Dolutegravir ^f + Tenofovir + Emtricitabine Dolutegravir + Tenofovir + Lamivudine
Alternative regimens
NNRTI + 2 NRTI regimen Efavirenz + Abacavir ^g + lamivudine Efavirenz + Zidovudine+ lamivudine INSTI + 2 NRTI regimen Dolutegravir + Abacavir + lamivudine Dolutegravir + Zidovudine+ lamivudine Boosted PI + 2 NRTI regimen Atazanavir/r or Lopinavir/r + Tenofovir + Emtricitabine Atazanavir/r or Lopinavir/r + Abacavir+ Lamivudine
Preferred Regimens for HIV/HBV coinfection
NNRTI + 2 NRTI regimen Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabine Efavirenz + Tenofovir + Lamivudine INSTI + 2 NRTI regimen Dolutegravir + Tenofovir + Emtricitabine

¹Atripla (Vonavir)

^۲ استفاده از افویرنز در ماه اول بارداری ممنوعیت دارد و در زنانی که در آینده نزدیک تصمیم به بارداری داشته باشند و یا از یک روش مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده نکنند توصیه نمی شود.

³Truvada

^۴ استفاده از دولتگراویر در سه ماه اول بارداری ممنوعیت دارد و در زنانی که در آینده نزدیک تصمیم به بارداری داشته باشند و یا از یک روش مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده نکنند توصیه نمی شود.

^۵ در صورت استفاده از آباکاویر ترجیحا تست HLAB5701 برای بیمار انجام شود. در صورت در دسترس نبودن تست بدلیل احتمال وجود عوارض ناشی از حساسیت شدید به دارو، شروع آباکاویر با احتیاط و مانیتورینگ دقیق انجام شود

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



رژیم‌های ضد رتروویروسی و اجزایی که در درمان بیماران توصیه نمی‌شود:

رژیم‌های تک یا دو دارویی به دلیل نداشتن فعالیت ضد رتروویروسی قوی و مداوم نباید مصرف شوند. ترکیب دو NNRTIs به علاوه یک NRTI نباید استفاده شود. ترکیب سه دارو از دسته NRTIs نباید استفاده شود.

درمان ضد رتروویروسی در برخی گروه‌های خاص:

عفونت همزمان HBV / HIV:

همانطور که در جدول ۵ نیز در مورد رژیم‌های درمانی آغازین در درمان ضد رتروویروسی آمده، در بیمارانی که مبتلا به عفونت همزمان HIV/ HBV هستند و اندیکاسیون درمان برای HBV یا HIV دارند، رژیم درمانی باید حداقل دو داروی موثر بر HBV هم داشته باشد. یکی از رژیم‌های زیر در حال حاضر توصیه می‌شود. نکته مهم این است که حتی در صورت شکست درمان و نیاز به تغییر داروها، همواره تا جای ممکن و نبود ممنوعیت، تنوفویر بعنوان داروی مؤثر بر هپاتیت B (حتی اگر فرد در آزمایش تست مقاومت HIV به آن‌ها مقاوم باشد) باید در رژیم دارویی فرد باقی بماند.

عفونت همزمان HIV و HCV:

عفونت HIV، پیشرفت HCV را به سمت سیروز تسریع می‌کند. خاطر نشان می‌شود که شرایط شروع درمان ضد رتروویروسی در این گروه مشابه سایر بیماران می‌باشد. در مواردیکه درمان توام HIV و HCV انجام می‌گیرد و از ریبویرین در درمان هپاتیت C استفاده می‌شود لازم است تجویز زیدوودین با توجه به افزایش خطر آنمی با احتیاط انجام شود و در صورت امکان با اندازه‌گیری بار ویروسی و در صورت لزوم تعیین مقاومت دارویی با تنوفویر جایگزین شود. همواره در درمان همزمان هپاتیت C و HIV به تداخلات دارویی و مواردی که نیاز به تعدیل دوز داروها وجود داشته باشد، توجه کنید. توجه به این نکته لازم است که عوارض کبدی داروهای ضد رتروویروسی در مبتلایان به HCV بیشتر است. نوسانات خفیف تا متوسط ترانس آمینازها قابل انتظار بوده، در صورت نبود علائم بالینی اقدام خاصی لازم نیست. افزایش بیش از ۵ برابر ترانس آمینازها توجه فوری به علائم نارسایی کبدی و بررسی سایر علل محتمل (مانند سایر هپاتیت‌های ویروسی، مصرف الکل و ...) را ضروری می‌سازد. قطع کوتاه مدت درمان در این شرایط می‌تواند مد نظر قرار گیرد.

عفونت همزمان HIV و مایکو باکتریوم توپر کولوز

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



HIV در مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی:

یکی از مهم‌ترین راه‌های انتقال HIV در کشور ما، تزریق مشترک در مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی است. این مواد که بصورت تزریقی و غیرتزریقی مورد مصرف قرار می‌گیرند شامل هروئین، کوکائین، داروهای محرک (Club drug) نظیر مت‌آمفتامین، کتامین، گاما هیدروکسی بوتیرات و آمیل نیترات هستند که در حال حاضر به وفور توسط مبتلایان به HIV و نیز افراد در معرض ابتلا به HIV مورد استفاده قرار می‌گیرند.

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

- وجود مجموعه‌ای از بیماریهای پزشکی و روانپزشکی همراه در این افراد
- محدودیت دسترسی به خدمات مراقبت و درمان HIV
- پایبندی ناکافی به درمان
- عوارض و مسمومیت‌های دارویی
- نیاز به مصرف موارد مخدر جایگزین نظیر متادون
- تداخلات دارویی که ممکنست سیر درمان HIV را مختل کنند

بیماریهایی چون هیپاتیت B و C، سل، عفونت‌های بافت نرم، پنومونی‌ها و اندوکاردیت همواره از جمله بیماریهایی هستند که این گروه از مبتلایان با آنها دست به‌گریبانند. اختلالات روانپزشکی و مشکلات کلیوی نیز ناشایع نیستند. نکته مهم اینکه ابتلا به HIV در این بیماران بدلیل بیماریهای کبدی و کلیوی و عصبی زمینه‌ای، شانس بروز Over dose را در این گروه افزایش می‌دهد. ضامن درمان موفق ضد رتروویروسی در معتادان، آشنایی کامل پزشک درمانگر با بیمارهای همراه و خطرات Over dose در این گروه است.

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

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



اولین قدم در مورد تصمیم‌گیری برای درمان این بیماران، آگاهی از مصرف فعلی مواد مخدر است. طراحی درمان و پیگیری در این بیماران باید با توجه به وضعیت مصرف مخدر آنها صورت گیرد. اثربخشی درمان ضد رتروویروسی در افراد با سابقه مصرف مواد مخدر، در صورتیکه در حین درمان از مخدرها استفاده نکنند، مشابه سایر افراد است. عمدتاً شکست درمان در این افراد متناسب با میزان محدودیت در فعالیت‌های روزمره این افراد است که توسط مصرف مخدرها ایجاد می‌شود. بنابراین گرفتن شرح حال مصرف فعلی مواد مخدر باید بطور مرتب و در هر ویزیت توسط درمانگر صورت گیرد.

معمولاً درمان‌های قطعی یا جایگزین مصرف مواد مخدر برای شروع و تداوم درمان ضد رتروویروسی ضروری است. درمان این گروه افراد عموماً نیازمند ارائه یک بسته خدماتی جامع و جامعه‌محور است که تمام نیازهای مختلف این گروه را در نظر گرفته باشد (شناسایی و درمان سل، شناسایی و درمان هپاتیت‌های ویروسی، شناسایی و درمان بیماری‌های آمیزشی، درمان‌های جایگزین مواد مخدر، درمان ضد رتروویروسی و ...)

درمان ضد رتروویروسی و داروهای جایگزین مخدرها:

داروهای نظیر متادون، بوپرنورفین، نالوکسان و نالتروکسان بوفور در این بیماران استفاده می‌شود.

متادون:

این دارو که شایع‌ترین داروهای مورد استفاده در مراکز ترک اعتیاد با درمان‌های نگهدارنده است، با بسیاری از داروهای ضد رتروویروسی تداخل دارد و مصرف همزمان آنها باعث کاهش اثربخشی داروها از جمله ARV، بروز سندروم محرومیت مخدر و مسمومیت با متادون می‌شود. افایرنز، نوپراپین و کلترابشدهت سطح خونی متادون را کاهش می‌دهند. باید مراکز ترک از تأثیر این داروها مطلع باشند و گرنه منجر به قطع مصرف ARV توسط بیمار خواهد شد. عملاً این تأثیر پس از ۷ روز از شروع درمان ARV رخ می‌دهد و باید دوز متادون با مقادیر متناسب 5-10mg روزانه یا دو بار در هفته اضافه شود تا به سطح مطلوب نیاز بیمار برسد.

بوپرنورفین:

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

نالتروکسان:

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



Party drugs

داروهایی چون Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), GHB, ketamine, methamphetamine بدلیل اینکه همگی از طریق سیستم CYP450 متابولیزه می شوند، بالقوه با داروهای ضد رتروویروسی ممکنست تداخل داشته باشند و واکنشهای مہلکی گزارش شده است. با توجه به مجموعه شرایط فوق همواره ارجاع بیمار به مراکز کاهش آسیب و برخورداری از خدمت آن مراکز، نقش مهمی در ارتقاء درمان ضد رتروویروسی این بیماران دارد. با توجه به شرایط بیمار، باید بهترین و متناسب ترین رژیم دارویی برای این گروه انتخاب شود که خطر کمتری برای بیماریهای همراه فرد و نیز تداخل کمتری با داروهای مصرفی وی داشته باشد. داروهایی که نیازمند پابندی بسیار بالا (بیشتر مساوی ۹۵٪) باشند، بالقوه انتخاب مناسبی برای این گروه نیستند. با توجه با ویژگی داروی Dolutegravir، رژیم های دارویی حاوی این دارو در افراد مصرف کننده یا با سابقه مصرف مخدرها، ارجحیت دارد.

پیگیری و پایش بالینی بیماران مبتلا به HIV:

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

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

بیمارانی که درمان برای آنها به دلایل گوناگون شروع نشده است؛ این بیماران باید هر سه ماه یکبار مورد ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی قرار گیرند. CD4 در این بیماران هر ۳ ماه یکبار چک شود. همچنین باید داروهای ضد رتروویروسی در فواصل زمانی منظم به هر کسی که در ابتدا از درمان خودداری کرده، پیشنهاد گردد و مشاوره های لازم جهت تصمیم گیری بیمار برای شروع درمان ارائه شود. تغییر در نتایج آزمایشات و وضعیت بیمار باید با وی مطرح گردد. در صورت فقدان آمادگی یا وجود مشکلات احتمالی در پابندی، تکرار و استمرار مشاوره پابندی به درمان توسط یک مشاور یا روانشناس برای تقویت حمایت از بیماران و مکانیسم های سازش، می تواند کمک کننده باشد

پیگیری و پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند:

بیمارانی که یک رژیم جدید ART را شروع می کنند باید در ماه اول حداقل دوبار و بعد از آن بصورت ماهانه برای ارزیابی بالینی، آزمایشگاهی، پابندی، قابلیت تحمل و اثرات نامطلوب رژیم درمانی ویزیت شوند. اولین نشانه موفقیت ART کاهش بار ویروسی است. پاسخ ایمنولوژیک یکی از نتایج کاهش بار ویروسی است و بنابراین دیرتر اتفاق می افتد. تواتر انجام بار ویروسی طبق جدول شماره ۷ توصیه می شود. خاطر نشان می شود که در صورت داشتن



امکان در انجام سطح ویروس در شرایط ما، اولین نوبت آن ۶ ماه پس از درمان و متعاقبا حداقل هر ۱۲ ماه یکبار باید انجام شود.

شکست درمان ضد رتروویروسی:

هدف از درمان ضد رتروویروسی، مهار بار ویروسی در حدی است که امکان ایجاد مقاومت دارویی وجود نداشته باشد. در حال حاضر رژیم دارویی پیشنهاد شده بعنوان خط اول درمان ضد رتروویروسی بسیار مؤثر است و می تواند بار ویروسی را در حد غیر قابل شناسایی تا سالهای متمادی نگهدارد. بیمارانی که نمی توانند به این هدف برسند و دچار برگشت بار ویروسی می شوند، اغلب با بروز موتاسیون های مقاوم نسبت به یک یا دو دارو مواجه می شوند. در بسیاری از بیماران، علت بار ویروسی بالا علیرغم دریافت داروها، پایبندی نامناسب به درمان است. شکست درمان ضد رتروویروسی را می توان به صورت پاسخ کمتر از حد مطلوب (suboptimal) به درمان تعریف کرد. شکست درمان شامل شکست ویرولوژیک، شکست ایمونولوژیک و یا پسرقت بالینی است.

تعاریف پاسخ ویرولوژیک به درمان:

مهار بار ویروسی: میزان بار ویروسی کمتر از حد قابل شناسایی با روش های آزمایشگاهی در دسترس است. شکست ویرولوژیک: عدم توانایی نگهداری بار ویروسی در سطح کمتر از 200 copies/ml پاسخ ویرولوژیک ناکافی: بعد از ۲۴ هفته از شروع درمان، در دو آزمایش متوالی (در طی ۱-۲ ماه)، بار ویروسی بالاتر از 200 copies/ml گزارش شود. بار ویروسی پایه بیمار و نیز نوع رژیم دارویی ممکنست بر سرعت پاسخ ویرولوژیک تأثیر داشته باشد.

بازگشت ویرولوژیک: پس از مهار بار ویروسی با درمان، مجدداً بار ویروسی بیش از 200 copies/ml گزارش شود Blip: پس از مهار بار ویروسی، در یکی از آزمایشات بار ویروسی افزایش یابد که در آزمایشات بعد مجدداً غیر قابل شناسایی شود.

عوامل مؤثر در شکست ویرولوژیک:

مطالعات نشان می دهد که پایبندی ناکافی و عدم تحمل/عوارض دارویی مسئول ۲۸ تا ۴۰٪ موارد شکست ویرولوژیک و قطع درمان است. از علل دیگر می توان به موارد زیر اشاره کرد: عوامل مربوط به بیمار:

- بار ویروسی بالای اولیه (قبل از درمان)
- تعداد بسیار پایین سلولهای CD4 قبل از درمان
- مشکلات همراه (مصرف مخدرها، بیماریهای روانپزشکی، اختلالات عصبی شناختی)
- مقاومت ویروسی اولیه و یا شکست درمان قبلی



- پایداری ناکافی به درمان و فراموش کردن نوبت های دارویی
- دسترسی ناکافی به داروها
- عوامل مرتبط با رژیم های دارویی:
- عوارض دارویی
- فاماکو کینتیک کمتر از حد مطلوب (جذب، متابولیسم، نفوذ به مخازن و ...)
- قدرت ناکافی داروها، تداخلات غذایی، تداخلات دارویی با سایر داروهای بیمار
- تعداد زیاد داروهای مصرفی

بر اساس اینکه بر اساس ارزیابی بیمار علت احتمالی شکست ویرولوژیک کدامیک از موارد فوق باشد، در جهت رفع علت باید اقدام شود. به موارد زیر توجه کنید:

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

عدم تحمل داروها: با ارزیابی بیمار، شدت و طول مدت زمان بروز عوارض دارویی را بررسی کنید. توجه کنید که گاهی تأثیرات و عوارض به ظاهر کوچک ممکنست تأثیرات بزرگی در پایداری بیمار داشته باشند. عوارض دارویی را در بیمار باید مدیریت کنید نظیر استفاده از داروهایی که علائم آزار دهنده (نظیر گوارشی) را در بیمار بهبود می بخشد (ضد تهوع، که می توان از قرص های حاوی زنجبیل کمک گرفت) و نیز داروهای ضد اسهال (استفاده از قرص های کلسیم با دوز حداقل ۱۵۰۰ میلیگرم در روز برای ۲ تا ۳ هفته می تواند اسهال ناشی از داروهای مهار کننده پروتئاز را کاهش دهد). سیپروهپتادین قبل از مصرف افویرنز برای کاهش عوارض عصبی افویرنز کمک کننده است. در نهایت ممکنست به دلیل عدم تحمل بیمار، تصمیم به تغییر دارو بگیرید. فراموش نکنید که اطمینان دادن به برطرف شدن عوارض دارویی در طی چند هفته پس از شروع درمان می تواند تأثیر بسزایی در افزایش پایداری بیمار داشته باشد. بدیهی است که در صورت اطمینان از پایداری کامل بیمار به درمان و در نظر گرفتن شرایط تغذیه ای و موارد دیگر، نتیجه یک نمونه بار ویروسی نیز می تواند برای تصمیم گیری کافی باشد.

جنبه های فارماکو کینتیک:

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



انجام تست مقاومت دارویی باید در زمانی که بیمار رژیم دارویی را که حدس می‌زنیم ممکن است به آن مقاوم باشد، دریافت می‌کند و بار ویروسی بیش از 1000 copies/ml داشته باشد، صورت گیرد. در صورتی که بیمار درمانش را قطع کرده باشد حداکثر می‌توان قبل از اتمام ۴ هفته از زمان قطع داروها، تست مقاومت را ارسال نمود. در غیر اینصورت ممکنست نتایج درستی بدست نیاید

تعریف های شکست درمان:

تعریف شکست بالینی:

عبارتست از بروز یا عود شرایط مرحله ۴ طبقه بندی بالینی HIV سازمان جهانی بهداشت، پس از حداقل شش ماه درمان با رژیمهای ضد رتروویروسی در صورتی که IRIS رد شود. برخی شرایط مرحله بالینی ۳ مانند سل ریوی و عفونتهای شدید باکتریال نیز می‌توانند شواهدی از شکست درمان باشند.

تعریف شکست ایمنولوژیک:

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

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

- کاهش تعداد سلول های CD4 به حد تعداد پایه ضمن درمان؛
- ۵۰٪ کاهش از حداکثر تعداد CD4 در حین درمان؛
- باقی ماندن تعداد CD4 بصورت مداوم زیر ۱۰۰

تعریف شکست ویرولوژیک:

بار ویروسی در پلاسما بالاتر از 200 copies/ml پس از حداقل ۶ ماه از شروع ART. آستانه تفکیک شکست ویرولوژیک بیمار 200 copies/ml است. لذا بار ویروسی بالاتر از 200 copies/ml در دو نمونه خون جدا به فاصله ۱-۲ ماه بعنوان شکست درمان ویرولوژیک در نظر گرفته می‌شود. وقتی در دو نوبت این مقدار ویروس در خون گزارش شود عملاً پدیده Blip رد شده و احتمال شکست درمان محرز می‌شود.

پدیده Blip بصورت ویرمی با مقدار اندک (400 copies/ml) است که ممکنست ضمن داشتن یک درمان موفق و قابل قبول، بطور متناوب در خون قابل ردیابی باشد. بطور کلی Blip ارتباطی با بروز مقاومت ندارد مگر اینکه وجود ویروس در خون حتی در این مقدار بطور دائم در آزمایشات ثابت شود.



ارزیابی و تغییر رژیم درمانی برای موارد شکست درمان:

در بیمارانی که شواهدی از شکست بالینی و یا شکست ایمونولوژیک دارند، ابتدا باید بیمار از نظر پایبندی به درمان، تحمل دارو و مشکلات فارماکو کینیتیک بررسی شود. برای تأیید شکست درمان، تعیین بار ویروسی ضروری می باشد. در حال حاضر در ایران فقط بیمارانی که شکست ویرولوژیک در آنها ثابت شده باشد، کاندید تغییر رژیم درمانی به رژیم های شکست درمان هستند و شکست بالینی یا ایمونولوژیک اگر با شکست ویرولوژیک همراه نباشد، دلیلی برای شروع رژیم های شکست درمان نیست. در هر صورت تا تعیین تکلیف نهایی و تصمیم به تغییر درمان بیمار، با تأکید بر پایبندی کامل به درمان، همان درمان اولیه باید ادامه یابد.

رویکرد برخورد با بار ویروسی در سناریوهای مختلف:

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

در این شرایط باید به ارزیابی پایبندی بیمار، تداخلات دارویی، ارتباط با غذاهای مصرفی بر اساس نوع رژیم دارویی و ... پرداخته شود. احتمال بروز موتاسیون های منجر به مقاومت در این مقادیر، خصوصاً کمتر از 500 copies/ml، بسیار اندک است. با توجه به عدم پاسخ دهی تست های تعیین مقاومت فعلی، ارسال تست مقاومت توصیه نمی شود و لازمست پیگیری های بیمار طبق پروتکل انجام شود. در صورت امکان، فواصل انجام بار ویروسی بیمار کوتاهتر باشد

بار ویروسی بیشتر از 1000 copies/ml است:

در این شرایط نیز باید در ابتدا به ارزیابی پایبندی بیمار، تداخلات دارویی، ارتباط با غذاهای مصرفی بر اساس نوع رژیم دارویی و ... پرداخته شود. در صورت اطمینان از موارد مذکور، تست مقاومت دارویی ارسال شود. زمان ارسال تست مقاومت دارویی بسیار مهم است و طبق ضوابط و زمان بندی که قبلاً توضیح داده شد باید انجام شود. نتیجه ممکن است هر یک از دو حالت زیر باشد:

بار ویروسی بیشتر از 1000 copies/ml است ولی نتیجه تست مقاومت، حساسیت به رژیم دارویی مصرفی بیمار را نشان می دهد. در این شرایط رژیم درمانی فعلی بیمار ادامه یابد و تأکید بیشتری بر پایبندی صورت گیرد.

بار ویروسی بیشتر از 1000 copies/ml است و نتیجه تست مقاومت، مقاومت به یک یا چند دارو در رژیم دارویی مصرفی بیمار را نشان می دهد. در این شرایط برای تغییر رژیم دارویی بیمار تصمیم گیری خواهد شد.



مدیریت شکست ویروسی:

شکست درمان در رژیم NRTI + NNRTI:

اغلب بیمارانی که با این درمان دچار شکست ویروسی می شوند به داروهای گروه NNRTI مقاومت دارند، با یا بدون مقاومت با لامیودین یا امتریستاتین. اگرچه گزینه های جایگزین مختلفی برای این رژیم درمانی وجود دارد، اغلب یک مهار کننده پروتئاز انتخاب شده و به NRTI 2 اضافه می شود. می توان به جای مهار کننده پروتئاز از مهار کننده اینتگرز نیز استفاده کرد.

شکست درمان در رژیم NRTI + Boosted PI:

در این رژیم ها عموماً مقاومتی وجود ندارد و یا مقاومت محدود به لامیودین یا امتریستاتین است. شکست ویروسی در این دسته رژیم های دارویی اغلب ناشی از اشکالات فاما کو کینتیکی نظیر پایداری ناکافی و تداخلات دارویی و غذایی است. به همین دلیل برای تغییر دارو باید دلیل موجهی وجود داشته باشد و لازم است تست مقاومت دارویی ارسال و بر اساس نتایج آن تصمیم گیری شود. این به این معناست که اگر بیماری تحت درمان با داروهای PIs باشد، در صورت شکست به شکست درمان باید از تمام امکانات برای انجام تست مقاومت استفاده کرد و به راحتی نمی توان از جداول تغییر درمان استفاده نمود.

شکست درمان در رژیم NRTI + INSTI:

شکست ویروسی با این رژیم معمولاً می تواند ناشی از بروز مقاومت به هر یک از داروهای این دسته باشد. نکته بسیار مهم اینست که حتی در صورت مقاومت به گروه INSTI، بیمار هنوز به Dolutegravir حساس خواهد بود. اطلاعات زیادی در مورد زمانی که INSTI جزئی از رژیم دارویی خط اول باشد و دچار شکست ویروسی شده باشد، وجود ندارد. در این شرایط می تواند ترکیب Boosted PI با اضافه NRTI انتخابی باشد. در مواردی که مقاومت به رالتگراویر و الویتگراویر گزارش شده باشد، استفاده از دولوتگراویر در ترکیب رژیم دارویی بعدی توصیه می شود.

انتخاب رژیم درمانی در موارد قطع درمان:

وقتی مدت بیش از یک ماه از قطع درمان ضد رتروویروسی گذشته باشد و از وضعیت مقاومت دارویی در فرد اطلاعی نداشته باشیم، آخرین رژیم دارویی دریافتی فرد را مجدداً شروع می کنیم و پس از گذشت ۲-۴ هفته، تست مقاومت دارویی انجام شده و بر اساس نتیجه آن رژیم دارویی جدیدی انتخاب می شود. در صورت عدم دسترسی به تست مقاومت دارویی، انتخاب رژیم دارویی برای بیمار بر اساس تاریخچه داروهای دریافتی وی خواهد بود.



رژیم شکست درمان:

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

با رژیم اولیه حاوی NNRTI، رژیم شکست درمان عموماً باید شامل یک boosted PI (جدول شماره ۶). در گروه PI اکثریت داروها با مقادیر کم ریتوناویر که خود یک PI است، تقویت می‌شوند. انتخاب داروهای شکست درمان برای بیمار ترجیحاً باید با هدایت نتیجه تست مقاومت بیمار باشد. در صورتی که شکست درمان با رژیم حاوی PIs باشد باید برای تغییر دارو حتماً تست مقاومت انجام شود. با توجه به محدودیت انجام تست مقاومت، در صورت عدم دسترسی، میتوان از جدول زیر استفاده کرد:

جدول شماره ۶- رژیم‌های توصیه شده در موارد شکست درمان برای بزرگسالان و نوجوانان

ویروس مقاوم به چندین دارو:

ممکنست بدلیل دریافت رژیم‌های دارویی مختلف و یا بروز عوارض دارویی مختلف و عدم تحمل داروها، عملاً بیمار نسبت به همه داروهای در دسترس، مقاوم باشد. اگر با داروهای موجود امکان مهار کامل بارویروسی وجود

Population	1th line regimen	2th line regimen	3th line regimen
Adults	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/R	DRV/r + DTG ¹ (or RAL) ± 1-2 NRTIs
		2 NRTIs + DRV/r	
	2 NRTIs + DTG ¹	2 NRTIs + ATV/r or LPV/R	DRV/r + 2NRTIs ± NNRTI
		2 NRTIs + DRV/r	Optimize regimen using genotype profile
Pregnant women	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/R	DRV/r + DTG ¹ (or RAL) ± 1-2 NRTIs
		2 NRTIs + DRV/r	

نداشته باشد، هدف از درمان حفظ عملکرد سیستم ایمنی، پیشگیری از پیشرفت بالینی و کاهش مقاومت دارویی خواهد بود. ادامه درمان حتی در حضور بار ویروسی کنترل نشده و حتی بدون افزایش سلولهای CD4 باعث کاهش پیشرفت بیماری می‌شود. همواره منافع این نوع درمان را باید با احتمال تبعات نامطلوب درمان سنجیده شود.

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



نکته: ترکیب Boosted PI و INSTI بعنوان یک رژیم دارویی نجات بخش در مواردی که مقاومت به INSTI وجود نداشته باشد، معرفی شده است.

^۱ استفاده از دولتگراویر در سه ماه اول بارداری ممنوعیت دارد و در زنانی که در آینده نزدیک تصمیم به بارداری داشته باشند و یا از یک مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده نکنند توصیه نمی شود.

ترمیم نا کافی سلولهای CD4:

با شروع درمان ضد رتروویروسی و به موازات افت بار ویروسی، بتدریج تعداد سلولهای CD4 افزایش می یابد. معمولاً در ۳ ماهه اول درمان افزایش تعداد سلولهای CD4 سریعتر است و پس از آن روند تدریجی تری پیدا می کند. اگر مهار بار ویروسی تحت فشار درمان ضد رتروویروسی ادامه یابد، سیستم ایمنی ترمیم شده و تعداد سلولهای CD4 به حد نرمال بالای ۵۰۰ میرسد. اما در ۲۰-۱۵٪ افراد تحت درمان که شروع درمان دیرتر و با تعداد CD4 کمتر از ۲۰۰ باشد، ممکن است افزایش سلولها چشمگیر نبوده و هرگز به حد نرمال نرسند و یا در یک وضعیت ثابت باقی بمانند. اگرچه تداوم پایین ماندن سلولهای CD4 بعنوان یکی از عوامل مؤثر در افزایش ناتوانی و مرگ و میر این افراد قلمداد می شود (نظیر بیماریهای قلبی عروقی، استئوپوروز و شکستگی ها، ولی درمان اضافه تری برای کنترل این وضعیت وجود ندارد. فقط توصیه می شود که در این شرایط بیمار از نظر وجود بیماریهای همراه نظیر بدخیمی ها، درمان های وابسته به اینترفرون، مصرف زیدوودین و سایر ترکیبات دارویی مشابه بررسی و مشکل بوجود آمده اصلاح شود.

در صورت تداوم بار ویروسی منفی، اگر تعداد سلولهای CD4 بیمار افزایش متناسبی نداشته باشد، تغییر داروهای ضد رتروویروسی یا افزودن داروی جدید بهیچ وجه توصیه نمی شود و فقط باید مراقبت از بیمار بدقت انجام شود.

تداوم فعالیت سیستم ایمنی و التهاب:

عفونت HIV فعالیت سیستمیک ایمنی و التهاب را تشدید می کند و با مزمن شدن بیماری و عدم درمان با پیشروی به سمت افت CD4 و پیشرفت به سمت ایدز، حتی بدون ارتباط با بار ویروسی منجر به فوت می شود. اگرچه این پر فعالی سیستم ایمنی با درمان مؤثر ضد رتروویروسی کاهش می یابد ولی ممکنست در بسیاری از بیماران حتی با درمان مطلوب و افزایش CD4 نیز هرگز طبیعی نشود. مارکرهای التهابی و پرکاری ایمنی نظیر IL-6, D-dimer و CRP بعنوان پیش بینی کننده مرگ و میر و موربیدیتی غیر ایدز طی درمان ضد رتروویروسی نظیر بیماریهای قلبی عروقی و ترومبوامبولی، کانسر، اختلالات عصبی-شناختی و ضعف شدید می باشند. بروز این اتفاقات در موارد $CD4 < 350$ بمراتب بیشتر خواهد بود ولی حتی با $CD4 > 500$ نیز رخ می دهد. نیز تداوم بار ویروسی، عفونتهای همراه و microbial translocation نیز نقش مهمی در تشدید التهاب و عوارض ذکر شده دارند ولی همچنان عامل/عوامل اصلی پیش برنده این التهاب تحت بررسی است. در حال حاضر راه حل قطعی برای کنترل این التهاب وجود ندارد.



قطع یا وقفه درمان ضد رتروویروسی:

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

سناریوهای محتمل در قطع درمان:

وقفه ناخواسته درمان ضد رترو ویروسی ممکن است به دلیل سمیت جدی دارو، مشکل در مصرف خوراکی داروها نظیر برخی بیماری‌ها (گاسترو آنتریت یا پانکراتیت)، جراحی و یا در دسترس نبودن آنها لازم باشد. زمانی که بیمار مبتلا به یک سمیت جدی یا تهدید کننده حیات شود: همه اجزای رژیم دارویی صرفنظر از نیمه عمر دارو، باید همزمان قطع شوند.

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

وقفه کوتاه مدت تا حداکثر ۲ هفته: ویژگی‌های فارماکوکینتیک داروهای خاص باید مدنظر باشند. البته توصیه می شود که تا حد ممکن داروها قطع نشده و حتی در صورت امکان با یک جرعه آب تجویز شود. توصیه‌هایی برای بعضی شرایط در زیر آمده است:

- زمانی که همه اجزای رژیم درمانی دارای نیمه عمر یکسان هستند: همه داروها باید همزمان قطع شوند. اگر داروها قطع شده اند، باید همه آنها دوباره به صورت همزمان شروع شوند.
 - زمانی که رژیم ضد رتروویروسی شامل داروهایی با نیمه عمرهای مختلف باشد: قطع همزمان همه داروها ممکن است عملاً منجر به مونوتراپی با دارویی شود که طولانی ترین نیمه عمر را دارد. بدلیل نیمه عمر طولانی EFV و NVP قطع همزمان آنها با NRTIS در یک رژیم، به این معنی است که EFV یا NVP به مدت طولانی تر از NRTIS در جریان خون در سطوح قابل اندازه گیری باقی خواهد ماند و خطر موتاسیونهای مقاوم وجود دارد. لذا به هنگام نیاز برای قطع درمان در یک رژیم حاوی NRTIS/NNRTI ممکن است این طور منطقی تر باشد که ابتدا NNRTI قطع شود و حدود ۴-۲ هفته بعد NRTIS نیز قطع گردد.
- اقدام بعدی این است که در طول این ۴ هفته که NNRTI را قطع کرده ایم یک داروی Boosted PI جایگزین کنیم و بعد از ۴ هفته همه را با هم قطع کنیم.

نکات لازم برای قطع برخی از داروها

قطع و شروع مجدد نویراپین: از آنجا که نویراپین القاکننده آنزیمهای کبدی متابولیزه کننده داروست، در شروع درمان دوز آن باید نصف دوز معمول باشد و پس از دو هفته به دوز کامل افزایش یابد و گرنه منجر به افزایش سطوح



پلاسمایی دارو و افزایش بالقوه خطر سمیت خواهد شد. بنابراین در بیماری که وقفه درمانی با نوبراپین به مدت بیش از یک 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 مگر در مواردی که بیمار به طور همزمان ریفامپین دریافت می کند که دیگر نیازی به دوز Lead-in نیست.

قطع لامیوودین یا تنوفویر در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV:

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

پایش واکنشهای نامطلوب به داروهای ARV:

با آن که عوامل متعددی در پابندی به درمان دخیلند، اما واکنشهای جانبی نامطلوب به داروها از جمله مهمترین عوامل هستند. پایش و کنترل واکنشهای نامطلوب به ARV در تعیین رژیم موفق ضد رتروویروسی سرنوشت ساز است. با آن که واکنشهای نامطلوب شایع و اغلب قابل پیش بینی هستند، اما کنترل آنها باید بر حسب فرد باشد. بیماران باید آگاهی داشته باشند که لازم است هرگونه واکنش نامطلوب در اسرع وقت به پزشک گزارش شود. 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، تداخلات دارویی، امکان دسترسی به رژیم های جایگزین و سابقه عدم تحمل دارویی، بر نحوه کنترل واکنش های نامطلوب اثر خواهند داشت. در این بخش بعضی از شایع ترین اثرات نامطلوب مشاهده شده داروهای ARV مرور میشود و استراتژیهای کنترل اثرات نامطلوب بیان می شود.

ارزیابی واکنش به داروهای ضد رتروویروسی:

مرحله اول:

شدت، شروع و دفعات علائم را مشخص کنید. روند تغییرات علائم بیمار با گذشت زمان، کمک کننده است. سؤال درباره این که آیا بیمار درمانی برای تسکین علائم امتحان کرده است و این که آیا درمانها کمک کننده بوده اند یا نه نیز مهم است. بررسی این که در حال حاضر بیمار چگونه رژیم دارویی را مصرف می کند با 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 نادیده گرفته میشود.



مرحله دوم:

ارزیابی شدت واکنش به منظور تعیین لزوم ادامه یا قطع رژیم فعلی. بررسی امکان دسترسی به رژیم ARV جایگزین در این ارزیابی اهمیت دارد. بیشتر اثرات نامطلوب خود محدود شونده و از نظر شدت خفیف تا متوسط اند و با مراقبت های حمایتی، بیماران اغلب میتوانند داروهای فعلی خود را ادامه دهند. این امر به ویژه برای علائم گوارشی صحت دارد (از جمله تهوع، استفراغ، نفخ و...). درمان حمایتی عوارض گوارشی عبارتند از یادآوری مصرف داروها با غذا (در موارد پیشنهاد شده)، پیشنهاد مصرف نوشابه ها و یا غذاهای حاوی زنجبیل برای تسکین علائم و تجویز داروهای ضد تهوع در صورت لزوم. علائم دیگر که می توان ضمن پایش دقیق، رویکردی با درمان حمایتی به آنها داشت عبارتند از: خستگی، کسالت، بثورات خفیف، درد شکمی و نفخ. واکنشهای شدیدتر اغلب نیاز به قطع داروی مسبب دارند (به جدول ۹ رجوع شود). در چنین شرایطی، جایگزین کردن داروی ایجادکننده اثرات نامطلوب، اغلب تحمل دارویی و دستیابی به سرکوب بلندمدت ویروس را بهبود می بخشد. بعضی از بیماران ممکن است از ادامه درمان خودداری کنند. در این شرایط بهتر است همه داروهای ARV قطع شوند و برای تعیین زمان شروع مجدد داروها، نوع داروها و آمادگی پابندی ارزیابی شود.

با آنکه بعضی عوارض نامطلوب مستقیماً به وسیله خود داروها ایجاد می شوند، ولی بعضی علائم ممکن است فقط به علت مشکلات روانی ناشی از شروع ART رخ دهند. شروع ART ممکن است باعث تغییر قابل توجه روانی در درک بیمار از خود، در زندگی با عفونت HIV و در کارهای روزمره شود. به خصوص بیمارانی که قبلاً عفونت HIV را به عنوان جزیی از زندگی خود نپذیرفته اند، ممکن است متوجه تغییرات قابل توجهی مانند مصرف روزانه داروها، مراجعه برای دریافت داروها و ویزیت های مکرر درمانگاهی برای بررسی و انجام آزمایشات شوند. بعضی بیماران بسته به درک شدت بیماری خود و نیاز به درمان افسرده می شوند.

این تغییرات روانشناختی ممکن است موجب علائم قابل توجهی شوند که باید به صورت مشابه با واکنش های نامطلوب دارویی ارزیابی و درمان شوند. این اثرات روانشناختی را میتوان اثرات «فرآیند ناشی از شروع ART» دانست. اثرات فرآیند مانند اثرات نامطلوب خود محدود شونده ART، باید به مرور زمان با روتین شدن رژیم دارویی برای بیمار قابل تحمل تر شوند. یکی از شایعترین اثرات این فرآیند خستگی است. بسیاری از بیماران امید دارند که رژیم ART موجب افزایش انرژی و سلامت آنها شود و با دیدن افزایش خستگی بعد از شروع رژیم مایوس می شوند. این بیماران باید برای کنار گذاشتن عوارض نامطلوب شایع موثر بر خستگی (مانند آنمی، 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. با توجه به اینکه در حال حاضر درمان ضد رتروویروسی برای همه بیماران پیشنهاد می شود و درمان تا پایان عمر ادامه دارد، در مدیریت درمان بیماران، بیش از شناسایی عوارض حاد داروها، تمرکز اصلی بر شخصی (فردی) سازی درمان به منظور کاهش عوارض دیررس و ناشی از درمان مزمن است که از این موارد می توان به اختلالات استخوانی، نارسایی کلیوی، دیس لیپیدمیا، مقاومت به انسولین و بیماریهای قلبی عروقی اشاره کرد. فاکتورهای مختلفی فرد را مستعد بروز عوارض دارویی می کنند نظیر:

- مصرف همزمان داروها و تأثیرات فزاینده سمیت دارویی
 - بیماریهای همراه که خطر بروز یا تشدید عوارض دارویی را به دنبال دارند نظیر الکلیسم، هپاتیت های ویروسی B و C، بیماریهای روانپزشکی که با افایرنز یا ندرتا مهارکننده های اینتگرز تشدید می شوند، مسمومیت های کلیوی ناشی از تنوفویر
 - فاکتورهای ژنتیکی که فرد را مستعد عوارض دارویی می کنند نظیر حساسیت های پوستی ناشی از آباکاویر، عوارض عصبی-روانی ناشی از افایرنز و هیپر بیلروبینمی ناشی از آتازاناویر
- برای آگاهی بیشتر در مورد عوارض داروهای ضد رتروویروسی و تداخلات دارویی به جداول مربوطه مراجعه نمائید.

آشنایی با سندرم التهابی تجدید ساختار ایمنی (IRIS):

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

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



نحوه بروز بالینی IRIS:

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

IRIS ناشی از سل:

در بیمارانی که اخیراً تشخیص سل فعال داده شده (و یا تشخیص داده نشده)، TB-IRIS یک عارضه زودرس شایع است. این حالت ناشی از ترمیم سیستم ایمنی که موجب واکنشهای التهابی علیه مایکوباکتریوم سلی در محلی که بیماری ایجاد شده است، می شود. TB-IRIS با التهاب موضعی یا سیستمیک تظاهر می کند. TB-IRIS به دو فرم *unmasking* و *paradoxical* وجود دارد.

Paradoxical TB-IRIS در بیمارانی رخ می دهد که تشخیص سل قبل از شروع ART داده شده است. این بیماران در ابتدا بهبودی واضحی دارند. در طی چند هفته (معمولاً ۴-۱ هفته) از شروع ART علائم جدیدی تظاهر می کند و تظاهرات گرافیک نیز عارض می شود. بندرت ممکنست این عارض ماهها و حتی یکسال بعد از شروع درمان ایجاد شود. شایعترین و مهمترین علائم *Paradoxical TB-IRIS* شامل تب بسیار شدید، لنفادنوپاتی و تشدید یا بروز انفیلتراسون ریوی است. مرگ و میر در اثر این عارضه ناشایع است ولی علائم تهدید کننده حیات در مواردی چون بزرگی توبرکولوم مغزی، مننژیت سلی، افزایش افیوژن پریکارد و بروز تامپوناد و درگیری وسیع ریه، بیمار را در شرایط خطرناکی قرار می دهد. در بیمار با سل منتشر، علائم *Paradoxical TB-IRIS* ممکنست بصورت بزرگی دردناک کبد، تهوع و استفراغ، انسداد کلستاتیک کبدی و زردی باشد.

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

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

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

Unmasking TB-IRIS ممکنست در بیمارانی که در زمان شروع درمان ART هنوز تشخیص سل داده نشده باشد، ایجاد شود (علائم سل بسیار اندک بوده یا اصلاً وجود نداشته است و تشخیص داده نشده). در طی هفته های ابتدایی شروع درمان ARV بیمار بسرعت علائم سل را پیدا می کند. تظاهرات معمول بصورت تب بالا، تنگی نفس،



سندرم سپسیس، انفیلتراسیون در گرافی قفسه صدی است. ممکنست آبه و لنفادنیت هم ایجاد شود. درمان ضد سل باید شروع شود و در صورت بدحالی، کورتیکواستروئید نیز تجویز شود.

IRIS ناشی از مایکوباکتریوم آویوم کمپکس:

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

IRIS ناشی از سیتومگالوویروس:

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

ویتریت CMV: منحصر در افرادی با عفونت رتینیت قبلی CMV مشاهده می شود که به ART پاسخ داده اند. یک سندرم هشداردهنده ولی خوش خیم است و بیماران تحت درمان ضد CMV معمولا با شروع ناگهانی تاری دید و مگس پران (Floater) ناشی از التهاب مراجعه می نمایند. معاینه افتالمولوژیک نشان دهنده سلولهای التهابی متعدد در زجاجیه است. علائم معمولا طی یکماه بدون درمان اختصاصی و بدون اثرات طولانی مدت بر بینایی بهبود می یابند. **یووئیت CMV:** منحصر در افرادی با عفونت رتینیت قبلی CMV مشاهده می شود که به ART پاسخ داده اند. در بیماران با سابقه رتینت CMV، یووئیت CMV IRIS ممکن است طی چند ماه از شروع ART رخ دهد اما معمولا یک عارضه دیررس است و حدود 3 سال بعد از شروع ART ایجاد می شود. اوئیت بدون درد و عمدتا شامل درگیری عنیه، اجسام مژگانی و لایه های کوروئید است. با این همه یووئیت CMV ممکن است عوارض جدی داشته باشد و اغلب منجر به ادم ماکولا، تشکیل غشای روی شبکیه یا کاتاراکت میشود که ممکن است به از دست رفتن دائمی بینایی منجر شود. به دلیل خطر کاهش بینایی پزشکان باید ظن قوی برای تشخیص یووئیت CMV داشته باشند.



IRIS ناشی از مننژیت کریپتوکوکی:

در بیماران مبتلا به کریپتوکوکوز شدید، خصوصاً در مواردی که فشار CSF بالاست و نقص ایمنی شدید با $CD4 < 50$ و بار ویروسی بالا وجود دارد و شروع درمان ARV زودتر و در طی ۲ هفته اول است، اتفاق می افتد. در این شرایط همیشه احتمال بروز IRIS وجود دارد. تا ۳۰٪ مبتلایان به مننژیت کریپتوکوکی ممکنست IRIS را تجربه کنند. تشخیص IRIS از شکست درمان مشکل است. عموماً علائم IRIS بصورت تشدید علائم بالینی علیرغم بهبود آزمایشگاهی و میکروبیولوژیک است که نشان دهنده اثربخشی داروهای ضد قارچ است. تظاهر IRIS کریپتوکوکی عمدتاً شامل تب، سردرد و علائم نشانه های مننژیال است. شروع بین یک هفته تا ۱۱ ماه بعد از شروع ART گزارش شده است. لنفادنیت نیز گزارش شده است. درمان شامل ادامه درمان ضد قارچ و ART و پایین آوردن فشار CSF است و در موارد شدید کورتیکواستروئید هم می تواند مؤثر باشد.

IRIS ناشی از پنومونی پنوموسیستیس کارینی:

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

IRIS ناشی از عفونت قبلی با ویروس JC:

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



IRIS همراه با HBV و HCV:

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

ارزیابی تشخیصی IRIS:

تشخیص IRIS بر مبنای معیارهای زیر صورت میگیرد:

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

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



درمان IRIS:

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

- ادامه رژیم ART فعلی (مگر اینکه تظاهر بالینی تهدیدکننده حیات باشد).
- درمان عفونت فرصت طلب.
- در صورت لزوم تجویز داروهای ضد التهابی (غیر استروئیدی یا کورتیکواستروئید سیستمیک) برای سرکوب فرآیند التهابی.

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

ملاحظات خاص مراقبت و درمان HIV در سالمندان:

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

درمان مؤثر ضد رتروویروسی باعث افزایش طول عمر در مبتلایان به HIV می شود و نتیجه آن افزایش تعداد موارد مبتلایان سالمند (بالای ۶۰ سال) خواهد بود. سالمندان از بیماریهای همراه که ممکنست درمان HIV را تحت تأثیر قرار دهد عموماً رنج می برند. از سویی دیگر HIV بیولوژی پیری را تحت تأثیر قرار می دهد و احتمالاً باعث می شود که سندرم های مرتبط با پیری، بسیار زودتر تظاهر کنند.

تأثیرات سن بر پیشرفت HIV:

HIV باعث ایجاد تغییرات immune-phenotypic شده و پروسه پیری را تشدید می کند. مطالعات اخیر نشان داده است که HIV بیان طرح ایمنولوژیک و کروموزومال فرد را بسیار شبیه وضعیت مشابه پیری می کند. طبعاً میزان بروز و شیوع عوارض ناشی از پیری، در سالمندان مبتلا به HIV بطور فزاینده ای افزایش می یابد. سالمندان مبتلا به HIV نسبت به هم سن های غیر مبتلا به HIV از نظر ظاهری هم ناتوان تر هستند و عموماً با کاهش توده عضلانی، کاهش وزن و انرژی و فعالیت های بدنی همراه است.

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



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

تأثیرات درمان ضد رتروویروسی در سالمندی:

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

بدلیل اینکه اغلب سالمندان داروهای مختلفی را به دلایل مختلف مصرف می کنند که بعضا بدون تجویز پزشک نیز ممکنست باشد، در صورت بروز هر مشکل بالینی، همواره احتمال مصرف داروها و تداخلات دارویی را مد نظر داشته باشید.

پایبندی نامناسب، شایعترین علت قطع درمان در این گروه بیماران است. عواملی چون رژیم های دارویی پیچیده، تعداد زیاد قرص ها، کم سوادی، دسترسی ناکافی به داروها، افسردگی، فراموشی، اختلالات عصبی-شناختی از جمله عوامل منجر به پایبندی ناکافی هستند. البته بنظر میرسد که اساسا سالمندان نسبت به درمان خود پایبندی بیشتری دارند و با برطرف کردن عوامل نامناسب، امکان موفقیت بیشتر خواهد شد.

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

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



پیوست‌ها



پیوست ۱: واکسیناسیون:

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

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

اصول کلی ایمن سازی در بزرگسالان مبتلا به HIV

- در افراد مبتلا به عفونت علامت دار HIV یا $CD4 < 200$ cell/ml نباید واکسن های زنده تجویز شوند. در صورت لزوم بعداز بازسازی ایمنی واکسیناسیون باید مجدداً مدنظر قرار گیرد.
- افراد خانواده و سایر نزدیکان افراد مبتلا به عفونت HIV و مبتلا به نقص ایمنی شدید نباید واکسن پولیوی خوراکی و واکسن های آنفلونزای داخل بینی را دریافت کنند اما می توانند واکسن MMR و واریسلا را استفاده کنند.
- افراد بدون علامت مبتلا به HIV با تعداد $CD4$ بالاتر از 400-500 cell/ml معمولاً واجد صلاحیت کافی ایمنی در نظر گرفته می شوند در حالیکه افراد با تعداد $CD4$ بین ۲۰۰ و 400-500 cell/ml دارای نقص ایمنی محدود به حساب می آیند. در حالیکه می دانیم در افراد درمان شده با سابقه بیماری علامتدار و افت شمارش سلول $CD4$ ممکن است بازسازی ایمنی نا کامل باشد، ولی معمولاً توصیه می شود که شمارش فعلی $CD4$ را می توان برای دسته بندی افراد مبتلا به عفونت HIV به کاربرد. زمانی که براساس سطح نوسازی ایمنی، نگرانی از بی زیانی واکسن باعث محدودیت استفاده از واکسن شود توصیه می شود که حداقل به مدت سه ماه قبل از اقدام به واکسیناسیون شمارش سلول $CD4$ به طور ثابت بالاتر از سطح آستانه قرار داشته باشد.
- صرفنظر از شمارش سلولی $CD4$ ، موارد ممنوعیت استفاده از واکسن های زنده که در جمعیت عمومی مورد استفاده قرار می گیرد، در افراد مبتلا به عفونت HIV نیز کاربرد دارند (مانند کورتیکوتراپی، شیمی درمانی ایمونوساپرسیو، پیوند اعضای توپر، پیوند سلول بنیادی).



- به طور کلی توصیه می شود که واکسیناسیون در افراد دارای CD4 کمتر از 200 cell/ml در صورت لزوم و بی زیانی واکسن، انجام شود و در صورت ضرورت بعد از نوسازی ایمنی تکرار شود.
- افزایش گذرا در مقدار HIV RNA در پلاسما بعد از تجویز چندین واکسن گزارش شده است.

جنبه های عملی ایمن سازی و موارد ممنوعیت عمومی

- واکسن های زنده را می توان همزمان در نقاط مختلف یا با فاصله زمانی ۴ هفته تجویز نمود. زمانی که چند واکسن هم زمان تجویز می شوند باید از نقاط جداگانه برای تزریق استفاده شود. اگر واکسن ها در یک اندام تزریق شوند نقاط تزریق حداقل باید ۲,۵ سانتی متر جدا از یکدیگر باشند.
- واکسن های زنده حداقل باید ۱۴ روز قبل یا سه ماه بعد از استفاده از فرآورده های خونی حاوی آنتی بادی، تزریق شوند. زیرا ممکن است آنتی بادی های اکتسابی پاسیو با پاسخ به واکسن تداخل داشته باشند.
- به عنوان یک قانون کلی، در افراد دارای سابقه قبلی واکنش شدید یا آلرژی به واکسن یا اجزای آن، این واکسن ها ممنوعیت دارند. به علاوه افراد مبتلا به بیماری های حاد همراه با تب شدید یا متوسط معمولاً تا بهبود علائم نباید واکسینه شوند.
- واکسنهای غیر فعال در صورت وجود خطر قابل توجه عفونت ممکن است در بارداری استفاده شوند. واکسنهای زنده در بارداری ممنوعیت دارند ولی در بسیاری از موارد، خطر فرضی برای جنین در حال رشد بسیار اندک است. با این حال رجوع به نظر متخصصین امر در این موارد توصیه می گردد.
- **BCG Vaccine:** خطر واکسن BCG در شیرخواران مبتلا به عفونت HIV از منافع آن بیشتر است. توصیه می شود تا روشن شدن وضعیت HIV در شیرخوار واکسیناسیون به تاخیر بیافتد و در صورت اثبات عفونت با HIV از تزریق واکسن خودداری شود.
- **Polio Vaccine:** کودکان مبتلا به عفونت HIV باید یک دوره واکسیناسیون با پنج نوبت IPV دریافت کنند. افراد دارای سابقه واکسیناسیون ناکامل باید بقیه دوزهای IPV را، صرف نظر از آخرین نوبت و نوع واکسن دریافتی قبلی، برای تکمیل دوره پنج نوبتی واکسیناسیون دریافت نمایند.
- برای بزرگسالان غیر واکسینه مبتلا به عفونت HIV که در معرض خطر پولیو ویروس قرار دارند مجموعه اولیه IPV توصیه می شود.

جدول ۷: واکسیناسیون در بالغین مبتلا به HIV:

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



نوع واکسن	توصیه
هیپاتیت B	<p>در همه مبتلایان توصیه می شود، مگر آنکه قبلا ایمن باشند (HBS Ab+ باشند) یا عفونت فعال داشته باشند (HBsAg+ یا HBc Ab+ و HBV DNA+ باشند):</p> <p>واکسن در ۳ دوز تزریق می شود (صفر، یک ماه و شش ماه) در شرایط خاص ممکن است از بصورت تسریع شده توصیه شود (۰ و ۱ و ۲ که البته توصیه می شود پس از ۱۲ ماه دوز چهارم تجویز شود. این روش ممکن است در گروههای با دسترسی کمتر نظیر معتادان تزریقی توصیه شود)</p> <p>تیتر HBsAb یک تا دو ماه بعد از آخرین دوز تکمیل واکسیناسیون باید چک شود. تیتر بالای ۱۰ نشانه ایمنی است.</p> <p>اگر تیتر کمتر بود، واکسیناسیون باید تکرار شود. در این صورت در دور دوم واکسیناسیون، از دوز دو برابر (40µg) استفاده شود.</p> <p>می توان تجویز دوره دوم را به هنگامی که CD4 به مدت سه ماه بالای ۳۵۰ بود و یا بار ویروسی به مدت یک سال در حد صفر بود موکول نمود</p> <p>در مبتلایان به اچ ای وی که دارای یکی از شرایط زیر باشند، تیتر HBs Ab سالانه چک شود و اگر تیتر به کمتر از ۱۰ بود، یک دوز بوستر تزریق شود:</p> <p>مصرف کنندگان تزریقی مواد افراد تحت دیالیز افرادى که شریک جنسی هیپاتیت بی مثبت دارند</p>
پنوموکوک	<p>در همه مبتلایان توصیه می شود. واکسن پنوموکوکی دارای دو نوع پلی ساکاریدی (PPV23) و کوئزوگه (PPV13) است. هر دو نوع باید به شیوه زیر تزریق شود. اما اگر یکی از واکسن ها در دسترس نبود، حتما هر کدام که موجود بود را در اولین فرصت استفاده کنید و پس از تهیه نوع دوم با در نظر گرفتن توصیه های زیر آنها هم تجویز کنید:</p> <p>اگر هر دو واکسن موجود بود:</p> <p>ابتدا واکسن PPV13 تزریق میشود</p> <p>بعد از ۲ ماه واکسن ۲۳ ظرفیتی تزریق می شود</p> <p>۵ سال بعد تکرار واکسن ۲۳ ظرفیتی توصیه می شود.</p> <p>اگر CD4 بیمار کمتر از ۲۰۰ بود می توان تزریق PPV23 را تا افزایش آن به بیش از ۲۰۰ به تعویق انداخت. در صورتی که فردی قبلا واکسن ۲۳ ظرفیتی دریافت کرده باشد، حداقل با فاصله یک سال واکسن PPV13 تزریق میشود و واکسن ۲۳ ظرفیتی بعدی با فاصله ۵ سال از واکسن ۲۳ ظرفیتی اول تزریق خواهد شد.</p>
MMR	<p>در همه افراد با CD4 بالای ۲۰۰ توصیه می شود دو دوز به فاصله یک ماه</p> <p>در افراد با CD4 کمتر از ۲۰۰ ممنوع است</p>
مننگوکوک	<p>دو نوبت واکسن MenACWY-CRM یا MenACWY-D به فاصله ۱۲-۸ هفته از هم تزریق می شود</p> <p>بوستر بعد از ۳ سال در افرادی که سری اول واکسن خود را قبل از ۷ سالگی دریافت کرده اند و بعد از ۵ سال اگر سری اول واکسن بعد از ۷ سالگی تجویز شده است.</p>



نوع واکسن	توصیه
	حداقل فاصله ۴ هفته با واکسن پنوموکوک داشته باشد
HPV	در صورت در دسترس بودن در همه افراد ۳ دوز تزریقی در ماههای 0, 1-2, 6 به تفکیک در پسران و دختران توصیه می شود

نکته: افراد مبتلا به HIV که $\text{Isolated HBcAb}+$ هستند، نیاز به واکسیناسیون به یک دوز دارند. یک ماه تا دو ماه بعد HBs Ab و اگر منفی بود:

در صورت عدم پاسخ ایمنی به تجویز سه دوز واکسن اولیه هیپاتیت تجویز دوره دوم واکسن با دوز دو برابر توصیه میشود



پیوست ۲: ویژگی های داروهای ضد رتروویروسی

در حال حاضر ۱۲ داروی ARVs در ایران در دسترس است. ویژگی های بالینی مهم از جمله دوز داروها در جدول شماره ۸ خلاصه شده اند.

اشکال ترکیبی موجود در کشور به شرح زیر است:

Vonavir, Viraday, Atripla: TDF+FTC+EFV

Tenofovir + Emtricitabine: TDF+FTC

Combivir: ZDV+3TC

جدول شماره ۸: ویژگی های داروهای ضد رتروویروسی

Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
NRTIs				
Abacavir (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg tablet • 20 mg/mL oral solution 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg BID, or • 600 mg once daily • Take without regard to meals 	<p>Renal excretion of metabolites: 82% Dosage adjustment for ABC is recommended in patients with hepatic insufficiency</p>	<p>HSRs: Patients who test positive for HLA-B*5701 are at highest risk. HLA screening should be done before initiation of ABC</p> <p>For patients with history of HSR, re-challenge is not recommended</p> <p>Symptoms of HSR may include fever, rash, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, malaise, fatigue, or respiratory symptoms such as sore throat, cough, or shortness of breath</p> <p>Some cohort studies suggest increased risk of MI with recent or current use of ABC, but this risk is not substantiated in other studies.</p>
Emtricitabine (FTC)	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg (in combination with TDF, named Truvuda) 	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg once daily • Take without regard to meals 	<p>Renal excretion: 86% Dosage adjustment in patients with renal insufficiency is recommended</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Minimal toxicity • Hyperpigmentation/skin discoloration • Severe acute exacerbation of hepatitis may occur in HBV-coinfected patients who discontinue FTC
Lamivudine (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> • 150 and 300 mg tablets • 10 mg/mL oral solution (in combination) 	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg BID, or • 300 mg once daily • Take without regard to meals. 	<p>Renal excretion: 70% Dosage adjustment in patients with renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Minimal toxicity • Severe acute exacerbation of hepatitis may occur in



Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
	with ZDV, named combivir)		insufficiency is recommended	HBVcoinfected patients who discontinue 3TC.
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)	<ul style="list-style-type: none"> • 150, 200, 250, and 300 mg tablets • 40 mg/g oral powder 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg once daily, or • 7.5 level scoops once daily (dosing scoop dispensed with each prescription; 1 level scoop contains 1 g of oral powder). • Take without regard to meals. Mix oral powder with 2–4 ounces of a soft food that does not require chewing (e.g., yogurt). Do not mix oral powder with liquid. 	<p>Renal excretion is primary route of elimination.</p> <p>Dosage adjustment in patients with renal insufficiency is recommended</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Renal insufficiency, Fanconi syndrome, proximal renal tubulopathy • Osteomalacia, decrease in bone mineral density • Severe acute exacerbation of hepatitis may occur in HBVcoinfected patients who discontinue TDF. • Asthenia, headache, diarrhea, nausea, vomiting, and flatulence
Tenofovir Alafenamide (TAF)	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mg tablet (in combination with several formulation) 	1 tablet once daily in fixed-dose combinations	Not recommended in patients with CrCl < 30 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> • Renal insufficiency, Fanconi syndrome, proximal renal tubulopathy; less likely than from TDF • Osteomalacia, decrease in bone mineral density; lesser effect than from TDF • Severe acute exacerbation of hepatitis may occur in HBVcoinfected patients who discontinue TAF. • Diarrhea, nausea, headache
Zidovudine (ZDV)	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg capsule • 300 mg tablet • 10 mg/mL intravenous solution • 10 mg/mL oral solution 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg BID • Take without regard to meals 	Dosage adjustment in patients with renal insufficiency is recommended	<ul style="list-style-type: none"> • Bone marrow suppression: macrocytic anemia or neutropenia • Nausea, vomiting, headache, insomnia, asthenia • Nail pigmentation • Lactic acidosis/severe hepatomegaly with hepatic steatosis (rare but potentially lifethreatening toxicity)



Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
				<ul style="list-style-type: none"> • Hyperlipidemia • Insulin resistance/diabetes mellitus • Lipoatrophy • Myopathy
NNRTIs				
Efavirenz (EFV)	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg tablet 	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg once daily, at or before bedtime • Take on an empty stomach to reduce side effects. 	<p>Metabolized by CYPs 2B6 (primary), 3A4, and 2A6</p> <p>CYP3A4 mixed inducer/inhibitor (more an inducer than an inhibitor)</p> <p>CYP2C9 and 2C19 inhibitor; 2B6 inducer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rash • Neuropsychiatric symptoms • Increased transaminase levels • Hyperlipidemia • False-positive results with some cannabinoid and benzodiazepine screening assays reported. • Teratogenic in non-human primates and potentially teratogenic during the first month of pregnancy in humans
Nevirapine (NVP)	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg tablet • 50 mg/5 mL oral suspensio 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg once daily for 14 days (lead-in period); thereafter, 200 mg BID • Take without regard to meals. • Repeat lead-in period if therapy is discontinued for >7 days. • In patients who develop mild-to-moderate rash without constitutional symptoms, continue leadin period until rash resolves but not longer than 28 days total. 	<p>CYP450 substrate, inducer of 3A4 and 2B6;</p> <p>80% excreted in urine (glucuronidated metabolites, <5% unchanged); 10% in feces</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rash, including StevensJohnson syndromec • Symptomatic hepatitis, including fatal hepatic necrosis, has been reported • Rash reported in approximately 50% of cases. <ul style="list-style-type: none"> • Occurs at significantly higher frequency in ARVnaive female patients with pre-NVP CD4 counts >250 cells/mm³and in ARV-naive male patients with pre-NVP CD4 counts >400 cells/ mm³.
PIs				
Atazanavir (ATV)	<ul style="list-style-type: none"> • 100, 150, 200, and 300 mg capsules 	In ARV-Naive Patients:	Dosage adjustment in patients with	<ul style="list-style-type: none"> • Indirect hyperbilirubinemia



Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
	<ul style="list-style-type: none"> • 50 mg single packet oral powder 	<ul style="list-style-type: none"> • (ATV 300 mg plus RTV 100 mg) once daily; or <p>With TDF or in ARV-Experienced Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (ATV 300 mg plus RTV 100 mg) once daily <p>With EFV in ARV-Naive Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (ATV 400 mg plus RTV 100 mg) once daily <p>Take with food.</p>	hepatic insufficiency is recommended	<ul style="list-style-type: none"> • PR interval prolongation: First degree symptomatic AV block reported. Use with caution in patients with underlying conduction defects or on concomitant medications that can cause PR prolongation. • Hyperglycemia • Fat maldistribution • Cholelithiasis • Nephrolithiasis • Renal insufficiency • Serum transaminase elevations • Hyperlipidemia (especially with RTV boosting) • • Skin rash • Increase in serum creatinine (with COBI)
Darunavir (DRV)	<ul style="list-style-type: none"> • 75, 150, 600, and 800 mg tablets • 100 mg/mL oral suspension 	<p>In ARV-Naive Patients or ARV-Experienced Patients with No DRV Mutations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (DRV 800 mg plus RTV 100 mg) once daily <p>In ARV-Experienced Patients with One or More DRV Resistance Mutations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (DRV 600 mg plus RTV 100 mg) BID <p>Unboosted DRV is not recommended.</p> <p>Take with food.</p>	CYP3A4 inhibitor and substrate CYP2C9 inducer	<ul style="list-style-type: none"> • Skin rash (10%): DRV has a sulfonamide moiety; Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis, and erythema multiforme have been reported. • Hepatotoxicity • Diarrhea, nausea • Headache • Hyperlipidemia • Serum transaminase elevation • Hyperglycemia • Fat maldistribution • Increase in serum creatinine (with COBI)
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	<ul style="list-style-type: none"> • (LPV 200 mg plus RTV 50 mg), or • (LPV 100 mg plus RTV 25 mg) Oral Solution: • Each 5 mL contains (LPV 400 mg plus RTV 100 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> • (LPV 400 mg plus RTV 100 mg) BID, or • (LPV 800 mg plus RTV 200 mg) once daily <p>Tablet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Take without regard to meals. 	CYP3A4 inhibitor and substrate <i>Oral solution is stable at 2° to 8° C until date on label and is stable for up to 2 months when stored at room temperature</i>	<ul style="list-style-type: none"> • GI intolerance, nausea, vomiting, diarrhea • Pancreatitis • Asthenia • Hyperlipidemia (especially hypertriglyceridemia) • Serum transaminase elevation • Hyperglycemia • Insulin resistance/diabetes



Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
	<ul style="list-style-type: none"> Oral solution contains 42% alcohol. 	Oral Solution: <ul style="list-style-type: none"> Take with food. 		mellitus • Fat maldistribution <ul style="list-style-type: none"> Possible increased bleeding episodes in patients with hemophilia PR interval prolongation QT interval prolongation and torsades de pointes have been reported;
Ritonavir (RTV) Also available as a component of fixed-dose combination	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg tablet 	<ul style="list-style-type: none"> 100–200 mg per day Tablet: <ul style="list-style-type: none"> Take with food. 	CYP3A4 >2D6 substrate; potent 3A4, 2D6 inhibitor; Inducer of CYPs 1A2, 2C8, 2C9, and 2C19 and UGT1A1	<ul style="list-style-type: none"> GI intolerance, nausea, vomiting, diarrhea Paresthesia (circumoral and extremities) Hyperlipidemia (especially hypertriglyceridemia) Hepatitis Asthenia Taste perversion Hyperglycemia Fat maldistribution Possible increased bleeding episodes in patients with hemophilia
INSTIs				
Dolutegravir (DTG)	<ul style="list-style-type: none"> 50 mg tablet 	ARV-Naive or ARV-Experienced, INSTINaive Patients: <ul style="list-style-type: none"> 50 mg once daily when Co-Administered with EFV, FPV/r, TPV/r, or Rifampin: <ul style="list-style-type: none"> 50 mg BID with Clinically Suspected INSTI Resistance: <ul style="list-style-type: none"> 50 mg BID 	UGT1A1 mediated glucuronidation Minor contribution from CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> HSRs, including rash, constitutional symptoms, and organ dysfunction (including liver injury) have been reported. Insomnia Headache Depression and suicidal ideation (rare; usually in patients with preexisting psychiatric conditions)
Raltegravir (RAL)	<ul style="list-style-type: none"> 400 mg tablet 25 and 100 mg chewable tablets 100 mg single packet for oral suspension 	<ul style="list-style-type: none"> 400 mg BID With Rifampin: 800 mg BID Take without regard to meals	UGT1A1 mediated glucuronidation	<ul style="list-style-type: none"> Rash, including Stevens-Johnson syndrome, HSR, and toxic epidermal necrolysis Nausea Headache Diarrhea • Pyrexia • CPK elevation, muscle weakness, and rhabdomyolysis Insomnia Depression and suicidal ideation (rare; usually in



Generic name	formulation	Drug recommendation	elimination	Adverse events
				patients with preexisting psychiatric conditions)

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



پیوست ۳: تداخلات دارویی با ARVs

تداخل دارویی یک مشکل جدی ART است. افراد مبتلا به HIV به دلیل بیماری های همزمان یا تظاهر HIV اغلب ناچارند مقدار زیادی داروهای مختلف مصرف کنند. با این که مصرف همزمان بعضی داروها واقعا ممنوعیت دارد، اما بیشتر داروهایی را که تداخل دارند را می توان به صورت ترکیبی تجویز کرد. البته احتمال عوارض جانبی بیشتر خواهد شد و باید به دقت کنترل شوند. جداول شماره ۱۰ تا ۱۳ تداخلهای دارویی ARV با سایر داروها را نشان می دهند.

جدول شماره ۹: داروهایی که نباید همزمان با داروهای ARV مصرف شوند:

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



جدول شماره ۱۰: تداخلات دارویی بین مهارکننده های پروتئاز و سایر داروها:

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



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



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



Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
			Consider rifabutin if a rifamycin is indicated.
Benzodiazepines			
Alprazolam Diazepam	All PIs	↑ benzodiazepine possible RTV (200 mg BID for 2 days) ↑ alprazolam half-life 222% and AUC 248%	Consider alternative benzodiazepines such as lorazepam, oxazepam, or temazepam
Lorazepam Oxazepam	All PIs	No data	These benzodiazepines are metabolized via non-CYP450 pathways; there is less interaction potential than with other benzodiazepines.
Cardiac Medications			
Calcium Channel Blockers	All PIs	↑ dihydropyridine possible	Use with caution.
Diltiazem	ATV/r, ATV	diltiazem AUC ↑ 125%	Decrease diltiazem dose by 50%. ECG monitoring is recommended.
	DRV/r, LPV/r	↑ diltiazem possible	Use with caution. Adjust diltiazem according to clinical response and toxicities.
Corticosteroids			
Beclomethasone Inhaled	DRV/r	RTV 100 mg BID ↑ 17-BMP AUC 2-fold and ↑ Cmax 1.6-fold (DRV 600 mg plus RTV 100 mg) BID ↓ 17-BMP AUC 11% and ↓ Cmax 19%	No dosage adjustment necessary. Significant interaction between beclomethasone (inhaled or intranasal) and other RTV-boosted PIs is not expected
Budesonide Inhaled or Intranasal	All RTV-boosted PIs	↑ glucocorticoids	Co-administration can result in adrenal insufficiency, including Cushing's syndrome. Do not co-administer unless potential benefits of inhaled or intranasal budesonide outweigh the risks of systemic corticosteroid adverse effects. Consider alternative therapy (e.g., beclomethasone).
Dexamethasone	All PIs	↓ PI levels possible	Use systemic dexamethasone with caution or consider alternative corticosteroid for long-term use.
Prednisone	LPV/r All PIs	↑ prednisolone AUC 31% ↑ prednisolone possible	Use with caution. Co-administration can result in adrenal insufficiency, including Cushing's syndrome. Do not co-administer unless potential benefits of prednisone outweigh the risks of systemic corticosteroid adverse effects.
Methylprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone	All RTV-boosted PIs	↑ glucocorticoids expected	Co-administration can result in adrenal insufficiency, including Cushing's syndrome. Do not co-administer. Consider alternative non-steroidal therapies. If intraarticular corticosteroid therapy required, change to alternative non-CYP3A-modulating ART (e.g., RAL)
Hepatitis C NS3/4A Protease Inhibitors			



Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
	ATV/r	ATV AUC ↓ 35% Cmin ↓ 49% RTV AUC ↓ 36% boceprevir AUC ↔	Co-administration is not recommended.
	DRV/r	DRV AUC ↓ 44% Cmin ↓ 59% RTV AUC ↓ 26% boceprevir AUC ↓ 32% Cmin ↓ 35%	Co-administration is not recommended.
	LPV/r	LPV AUC ↓ 34% Cmin ↓ 43% RTV AUC ↓ 22% boceprevir AUC ↓ 45% Cmin ↓ 57%	Co-administration is not recommended.
Hormonal Contraceptives			
Hormonal Contraceptives	ATV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 19% and Cmin ↓ 37% norgestimate ↑ 85%	Oral contraceptive should contain at least 35 mcg of ethinyl estradiol. Oral contraceptives containing progestins other than norethindrone or norgestimate have not been studied
	DRV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 44% norethindrone AUC ↓ 14%	Recommend alternative or additional contraceptive method
	LPV/r	ethinyl estradiol AUC ↓ 42% norethindrone AUC ↓ 17%	Recommend alternative or additional contraceptive method
HMG-CoA Reductase Inhibitors			
Atorvastatin	ATV/r, ATV	↑ atorvastatin possible	Titrate atorvastatin dose carefully and use lowest dose necessary
	DRV/r	DRV/r plus atorvastatin 10 mg similar to atorvastatin 40 mg administered alone	Titrate atorvastatin dose carefully and use the lowest necessary dose. Do not exceed 20 mg atorvastatin daily.
	LPV/r	LPV/r ↑ atorvastatin AUC 488%	Use with caution and use the lowest atorvastatin dose necessary
Lovastatin	All PIs	Significant ↑ lovastatin expected	Contraindicated. Do not co-administer.
Simvastatin	All PIs	Significant ↑ simvastatin level; SQV/r 400mg/400 mg BID ↑ simvastatin AUC 3059%	Contraindicated. Do not co-administer.
Immunosuppressants			
Cyclosporine Sirolimus Tacrolimus	All PIs	↑ immunosuppressant expected	Initiate with an adjusted dose of immunosuppressant to account for potential increased concentrations of the immunosuppressant and monitor for toxicities.
Narcotics/Treatment for Opioid Dependence			
Buprenorphine	ATV	buprenorphine AUC ↑ 93%	Do not co-administer buprenorphine with unAtazanavir/r.



Concomitant Drug	PI	Effect on PI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
		norbuprenorphine AUC ↑ 76% ↓ ATV possible	
	ATV/r	buprenorphine AUC ↑ 66% norbuprenorphine AUC ↑ 105%	Monitor for sedation. Buprenorphine dose reduction may be necessary.
	DRV/r	buprenorphine: no significant effect norbuprenorphine AUC ↑ 46% and C _{min} ↑ 71%	No dosage adjustment necessary. Clinical monitoring is recommended
	LPV/r	No significant effect	No dosage adjustment necessary
Oxycodone	LPV/r	oxycodone AUC ↑ 2.6-fold	Monitor for opioid-related adverse effects. Oxycodone dose reduction may be necessary
Methadone	RTV-Boosted PIs		
	ATV/r, DRV/r, LPV/r	ATV/r, DRV/r: ↓ R-methadone AUC 16% to 18%; LPV/r ↓ methadone AUC 26% to	Opioid withdrawal unlikely but may occur. Dosage adjustment of methadone is not usually required, but monitor for opioid withdrawal and increase methadone dose as clinically indicated.
	PIs without RTV		
	ATV	No significant effect	No dosage adjustment necessary.
Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitors			
Avanafil	ATV/r, DRV/r, LPV/r	RTV (600 mg BID for 5 days) ↑ avanafil AUC 13-fold, C _{max} 2.4-fold	Co-administration is not recommended
Sildenafil	All PIs	DRV/r plus sildenafil 25 mg similar to sildenafil 100 mg alone; RTV 500 mg BID ↑ sildenafil AUC 1000%	For Treatment of Erectile Dysfunction: • Start with sildenafil 25 mg every 48 hours and monitor for adverse effects of sildenafil. For treatment of PAH: • Contraindicated
Others			
Salmeterol	All PIs	↑ salmeterol possible	Do not co-administer because of potential increased risk of salmeterol-associated cardiovascular events
Hypiran	All PIs	↓ PIs expected	Do not co-administer



جدول شماره ۱۱: تداخلات دارویی بین NNRTIs و سایر داروها:

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



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



Concomitant Drug Class/Name	NNRTI	Effect on NNRTI or Concomitant Drug Concentrations	Dosing Recommendations and Clinical Comments
Atorvastatin	EFV	atorvastatin AUC ↓ 32% to 43%	Adjust atorvastatin according to lipid responses, not to exceed the maximum recommended dose.
Narcotics/Treatment for Opioid Dependence			
Buprenorphine	EFV	buprenorphine AUC ↓ 50% norbuprenorphineb AUC ↓ 71%	No dosage adjustment recommended; monitor for withdrawal symptoms
	NVP	No significant effect	No dosage adjustment necessary
Methadone	EFV	methadone AUC ↓ 52%	Opioid withdrawal common; increased methadone dose often necessary
	NVP	methadone AUC ↓ 37% to 51%	Opioid withdrawal common; increased methadone dose often necessary

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



جدول شماره ۱۲: تداخلات دارویی بین NRTIs و سایر داروها:

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



پیوست ۴: جدول عناوین شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی

جدول شماره ۱۳: شرح حال و معاینات فیزیکی اولیه و بعدی

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



پیوست ۵: تعدیل دوز داروها در نارسایی کلیوی

جدول شماره ۱۴: تعدیل دوز داروهای ضدتروویروسی در نارسایی کلیوی:

eGFR (ml/min)					Hemodialysis
	≥ 50	30-49	10-29	<10	
NRTIs					
ABC	300 mg q12h	No dose adjustment required	No dose adjustment Required	No dose adjustment required	
FTC	200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h
3TC	300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	50-25 mg q24h	50-25 mg q24h, AD*
TDF	300 mg q24h	300 mg q48h	Not recommended (300 mg q72-96h, if no alternative)	Not recommended (300 mg q7d, if no alternative)	300 mg q7d AD*
ZDV	300 mg q12h	No dose adjustment required		100 mg q8h	100 mg q8h
Tenofovir + Emtricitabine	q24h	Q48h	Use individual drugs		
NNRTIs					
EFV	600 mg q24h	No dose adjustment required			
NVP	200 mg q12h	No dose adjustment required			
eGFR (ml/min)					Hemodialysis
	≥ 50	30-49	10-29	<10	
PIs					
ATV/r	300/100 mg q24h	No dose adjustment required			
DRV/r	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	No dose adjustment required			
LPV/r	400/100 mg q12h	No dose adjustment required			
Others					
RAL	400 mg q12h	No dose adjustment required			
Stribild	Do not initiate if eGFR < 70mL/min	Discontinue if eGFR < 50 mL/min			

*AD : after dialysis



پیوست ۶: نحوه خوردن داروها

جدول شماره ۱۵: تجویز ARV به بیمارانی که مشکل در بلعیدن قرص و کپسول دارند:

دارو	فرمولاسیون	امکان شکستن قرص	امکان باز کردن کپسول	توصیه ها
NRTI				
ABC	tablet 300mg Syr 20 mg/ml	بله	-	مزه تلخی دارد
3TC	300,Tab 150 Syr 10 mg/mL	بله	-	-
TDF	Tab 300 mg	بله	-	بهتر است در 10cc آب یا آب پرتقال حل کنید
ZDV	Cap/ tab 300	خیر	خیر	بد مزه و چسبناک است
	Syr 10mg/ml	-	-	شربت در آب قند حل شود
Tenofovir + Emtricitabine	Tab 200/300	بله	-	بهتر است در 10cc آب یا آب پرتقال حل کنید
NNRTI				
EFV	Tab 600 mg	بله	-	به سختی در آب حل می شود و محلول حاصل کیفیت ندارد. در وزن بالاتر از 40kg یک سوم قرص اضافه شود
	Syr 30mg/ml	-	-	
NVP	Tab 200/400	بله	-	در آب حل می شود
	Syr 10mg/ml	-	-	
PIs				
ATV	Cap 150, 300mg, 200	خیر	بله	به سختی باز می شود. با غذا خورده شود
DRV	600mg,Tab 400	بله	-	با غذا خورده شود
	Syr 100mg/ml	-	-	
LPV/r	Tab 200/50mg	خیر	-	حاوی ۴۲٪ الکل است پس با آب نباید رقیق شود. با شیر رقیق کنید، با شیر کاکائو و غذا خورده شود
	Syr 80/20mg/ml	-	-	
Others				
RAL	Tab 400mg	بله	-	مزه تلخ دارد
Stribild	Tab 200/245/150/150 mg	خیر	-	





پیوست ۷: تعدیل دوز داروها در نارسایی کبدی

جدول شماره ۱۶: تعدیل دوز داروهای ضد رتروویروسی در نارسایی کبدی

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

جدول شماره ۱۷: Child-Pugh scoring

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

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

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

این جدول به ما کمک می کند تا عملکرد کبد را ارزیابی نمائیم. علائم و نشانه های بالینی و آزمایشگاهی بیمار را در جدول قرار داده و با اعداد ستون score امتیازهای بدست آمده را محاسبه میکنیم. مثال: بیماری که هوشیار است و علائم انسفالوپاتی ندارد (امتیاز ۱). آسیت خفیف دارد (امتیاز ۲). PT وی ۴ ثانیه است (امتیاز ۱) بیلروبین ۳ mg/dl است (امتیاز ۳). مجموع امتیاز ۷ می شود بنابراین moderate liver disease دارد.



پیوست ۸: تداخلات دارویی در یک نگاه

جدول شماره ۱۸: تداخلات دارویی در یک نگاه

	ABC	TDF	AZT	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	DTG	RAL	ELV+CO BI
Anti TB														
Rifampicic	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Red	Red	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Green
Rifabutine	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow
Isoniazide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Pyrazinamide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ethambutol	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ethionamide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ofloxacin	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Kanamycin	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Cycloserine	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Bedaquiline	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
Cotrimoxazole	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Opioid substitution therapy														
Methadone	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
Buprenorphine	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green
Anti Viral														
Ribavirin	Yellow	Green	Red	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Adefovir	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Ganciclovir	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Aciclovir	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
sofosbuvir	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ledipasvir+ Sofosbuvir	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
Dactasvir	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Yellow



	ABC	TDF	AZT	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	DTG	RAL	EVY+COBI
Anti Parasitic Drugs														
Metronidazole	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Spectinomycine	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Anti Malaria Drugs														
Artemisinin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow
Halofantrine	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Red
Pyrimethamine	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Sulfadoxine	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Mefloquine	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow
Antifungal Drugs														
Itraconazole	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Yellow
Ketoconazole	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Yellow
Voriconazole	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
Floconazole	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Yellow
Amphotericine B	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Flucytosine	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Anti Histamine														
Astemisole	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Red
Terfenadine	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Red
Fluticason	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Hormonal														
Estradiol	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow
Ethinil Estradiol	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow
Levonorgestrel	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow
Medroxyprogesteron	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green



	ABC	TDF	AZT	3TC	FTC	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	DTG	RAL	EVY+COBI
Medroxyprogesterone														
Norethilindrone														
Antiretroviral drugs														
EFV										-				
NVP											-			
FTC														
AZT			-											
3TC														
ATV														
DRV														
LPV														
ABC	-													
RTV														
DTG														
Gastrointestinal agents														
Omeprazole														
Cisapride														
Esomperazole														
Lansoprazole														
Pantoprazole														
Rabeprazole														
Metoclopramide														
Al Mg Antacid														



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



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



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



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

منابع:

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, July 2016
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed, 2016
3. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf, May 2017
4. European AIDS clinical society (EACS) guidelines 8.1, Oct 2016
5. On the Fast-Track to end AIDS by 2030 Focus on location and population, UNAIDS, 2015
6. دستور العمل کشوری ارزیابی بیماری مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضد رترو ویروسی در بزرگسالان و نوجوانان. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی معاونت سلامت - مرکز مدیریت بیماریها. بازبینی شده در ۱۳۹۳.