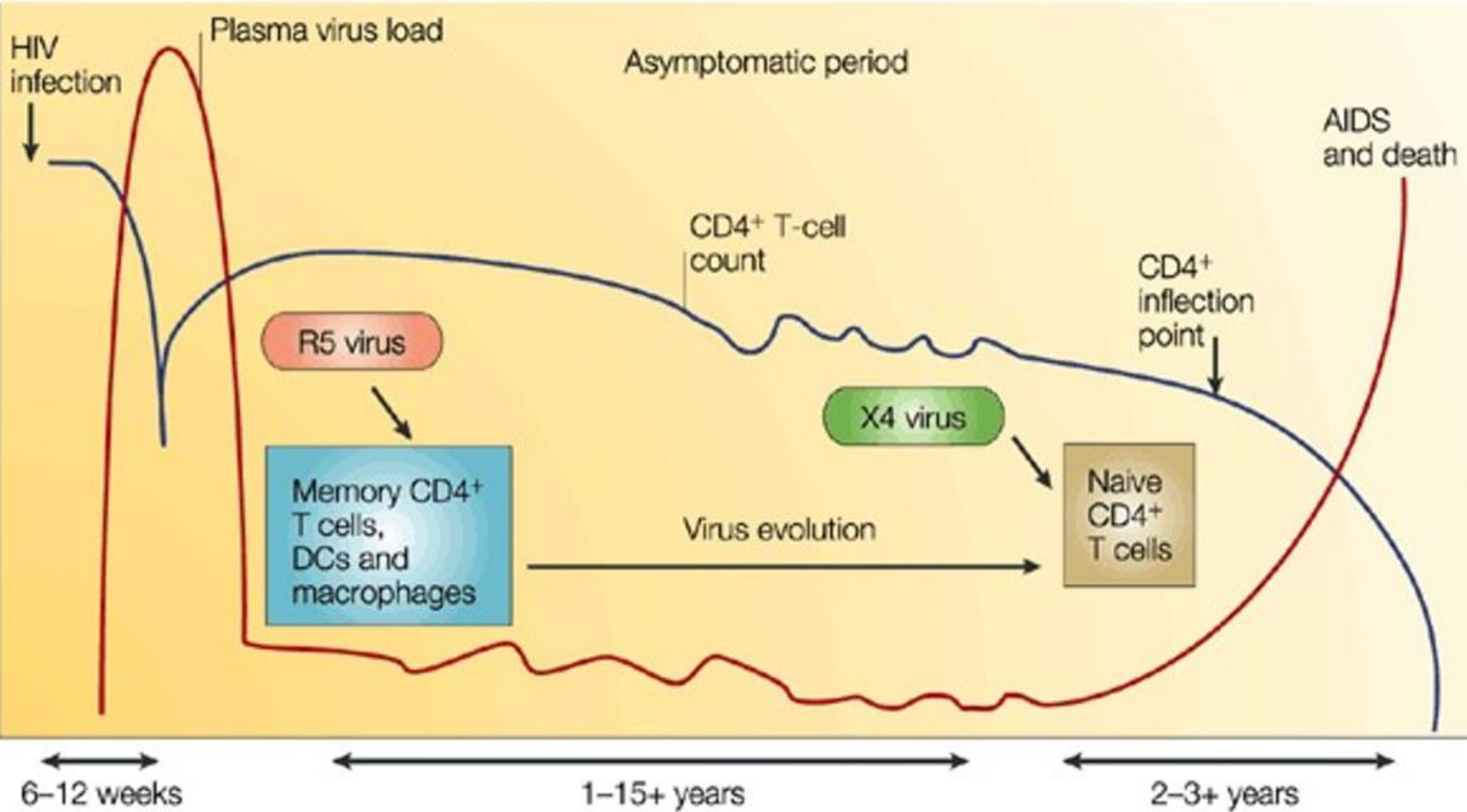


**مجموعه سمینارهای مجازی  
بازآموزی پزشکان درمانگر اچ آی  
وی**

**دی ماه ۱۴۰۰**

# راهنمای درمان ضد رتروویروسی در بالغین

ویرایش پنجم ۱۴۰۰



# 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 مبتلا شده باشند ممکن است برخی علائم حاد بالینی مرتبط به ورود اولیه ویروس یا افزایش ناگهانی بار ویروسی را پیدا کنند که بصورت علائم خود محدود شونده نظیر تب، میالژی، فارنژیت و بثورات جلدی تظاهر می‌کند که معمولاً بین ۲-۴ هفته طول می‌کشد.
- در طی عفونت اولیه HIV، سیستم ایمنی آسیب دیده و بار ویروسی بسیار بالاست و فرد که عموماً از بیماری خودش اطلاعی ندارد به شدت برای دیگران آلوده کننده است. مطالعات نشان می‌دهد که بین ۰.۲٪ تا ۰.۸۹٪ 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.



# مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت

stage	Symptoms
Clinical stage 1	<b>Asymptomatic</b> <b>Persistent generalized lymphadenopathy</b>
Clinical stage 2	<b>Moderate unexplained weight loss (&lt;10% of presumed or measured body weight)</b> <b>Recurrent respiratory tract infections (sinusitis, tonsillitis, otitis media, pharyngitis)</b> <b>Herpes zoster</b> <b>Angular cheilitis</b> <b>Recurrent oral ulceration</b> <b>Papular pruritic eruption</b> <b>Fungal nail infections</b> <b>Seborrhoeic dermatitis</b>

# مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت

stage	Symptoms
Clinical stage 3	<p><b>Unexplained severe weight loss (&gt;10% of presumed or measured body weight)</b></p> <p><b>Unexplained chronic diarrhoea for longer than 1 month</b></p> <p><b>Unexplained persistent fever (intermittent or constant for longer than 1 month)</b></p> <p><b>Persistent oral candidiasis</b></p> <p><b>Oral hairy leukoplakia</b></p> <p><b>Pulmonary tuberculosis</b></p> <p><b>Severe bacterial infections (such as pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, bacteraemia)</b></p> <p><b>Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis or periodontitis</b></p> <p><b>Unexplained anaemia (&lt;8 g/dl), neutropaenia (&lt;0.5 x 10<sup>9</sup>/l) and/or chronic thrombocytopaenia (&lt;50 x 10<sup>9</sup>/l)</b></p>



# مرحله بندی سازمان جهانی بهداشت

stage	Symptoms
Clinical stage 4	<ul style="list-style-type: none"><li>HIV wasting syndrome*</li><li>Pneumocystis (jirovecii ) pneumonia</li><li>Recurrent severe bacterial pneumonia</li><li>Chronic herpes simplex infection (orolabial, genital or ano-rectal of more than 1 month's duration or visceral at any site)</li><li>Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)</li><li>Extrapulmonary tuberculosis</li><li>Kaposi sarcoma</li><li>Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs)</li><li>Central nervous system toxoplasmosis</li><li>HIV encephalopathy</li><li>Extrapulmonary cryptococcosis, including meningitis</li><li>Disseminated nontuberculous mycobacterial infection</li><li>Progressive multifocal leukoencephalopathy</li><li>Chronic cryptosporidiosis</li><li>Chronic isosporiasis</li><li>Disseminated mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis)</li><li>Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin)</li><li>Symptomatic HIV-associated nephropathy or cardiomyopathy</li><li>Recurrent septicaemia (including nontyphoidal Salmonella)</li><li>Invasive cervical carcinoma</li><li>Atypical disseminated leishmaniasis</li></ul>

# ارزیابی اولیه و دوره ای بیمار

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

# ارزیابی اولیه و دوره ای 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.

# ارزیابی اولیه و دوره ای بیمار

- شرح حال دقیق اولیه و انجام معاینه فیزیکی حتی در صورت در دسترس بودن پرونده پزشکی اهمیت دارد.
- این بهترین فرصت برای درک کامل وضعیت فرد مبتلا به HIV و شرایط جسمی و روحی او و همچنین ایجاد و تثبیت 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
  - بررسی های آزمایشگاهی

# ارزیابی اولیه و دوره ای بیمار

- 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 فرصت‌طلب 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.

## اختصاصی HIV

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

اختصاصی HIV	
آزمایشی امر اقبیت	آست مقاومت
شروع امر اقبیت	در خانمهای حامله و کسانی که قرار است تحت درمان یا افادویرتوز قرار بگیرند و نیز در افرادی که با بیماران مقاوم به درمان در تماس بوده اند از اهمیت بیشتری برخوردار است.
در صورت به تعویق افتادن درمان	
شروع درمان	
پیگیری 2-8 هفته پس از شروع یا تغییر درمان	
هر 3-6 ماه	
هر 6 ماه	
هر 12 ماه	
تکمیل درمان	✓
در صورت الزام بالینی	✓

آزمایش ابراجبت	PPD	✓								
شروع مراقبت										
در صورت به تعویق افتادن درمان										
شروع درمان										
پیگیری 2-8 هفته پس از شروع با تغییر درمان										
هر 3-6 ماه										
هر 6 ماه										
هر 12 ماه	✓ در صورت منفی بودن									
شکست درمان										
در صورت الزام بالینی		تکرار انجام آن هنگامی که CD4 به بالاتر از 200 رسید								✓
	CXR	✓	✓							

✓ در بیمارانی که CD4 پایینی داشته و علائم تنفسی دارند انجام می‌تواند در صورت امکان ارجح است.



آزمایش امر اقبیت	✓	AST, ALT, Bil
شروع مراقبت	✓	CBC/dif
در صورت به تعویق افتادن درمان	✓	✓ در صورت امکان
شروع درمان	✓	✓ در صورت نرمال بودن ، سالپاته
پیگیری 2-8 هفته پس از شروع یا تغییر درمان	✓	✓ در صورت تجدویز داروهای که روی چربی تاثیر گذار است
هر 3-6 ماه	✓	
هر 6 ماه		✓ اگر در آخرین آزمایش غیر طبیعی باشد
هر 12 ماه		✓
شکست درمان		
در صورت التزام بالینی	✓	

آزمایش امر اقبست	شروع مراقبت	در صورت به تعویق ا درومان	شروع درومان	پیگیری 2-8 هفته پده شروع با تغییر درود	هر 3-6 ماه	هر 6 ماه	هر 12 ماه	شکست درومان	در صورت الزام بالیه
آزمایش ادرار	✓		✓			لا یا مصرف تنوفوویر در صورت وجود پروتئوری اندازه گیری آلبومین و پروتئین و فسفر ادرار	✓		✓
BUN/Cr	✓		✓		لا یا مصرف تنوفوویر		✓		✓
25 (OH) Vit D	✓						✓		✓
Calcium, PO4, ALP	✓		✓				✓		✓
ECG	✓								✓
ارزیابی قلبی با 2 ASCVD Score	✓		✓						✓
Pap smear	✓						✓		

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

- برای تمام افراد بالای ۴۰ سال ارزیابی ریسک ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی با استفاده از score ASCVD صورت گیرد محاسبه را می توان با استفاده از فرمولی که با جستجوی ASCVD Estimator Plus بر روی اینترنت بدست می آید محاسبه کنید و سپس برای شروع استاتین بر اساس گایدلاین اقدام نمایید.

- البته انجام آن برای بیماران دیابتی و بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی فامیلیال توصیه نمی شود.



Current Age ⓘ \*

*Age must be between 20-79*

Sex \*

Male

Female

Race \*

White

African American

Other

Systolic Blood Pressure (mm Hg) \*

*Value must be between 90-200*

Diastolic Blood Pressure (mm Hg) ○

*Value must be between 60-130*

Total Cholesterol (mg/dL) \*

*Value must be between 130 - 320*

HDL Cholesterol (mg/dL) \*

*Value must be between 20 - 100*

LDL Cholesterol (mg/dL) ⓘ ○

*Value must be between 30-300*

History of Diabetes? \*

Yes

No

Smoker? ⓘ \*

Current ⓘ

Former ⓘ

Never ⓘ

On Hypertension Treatment? \*

Yes

No

On a Statin? ⓘ ○

Yes

No

On Aspirin Therapy? ⓘ ○

Yes

No

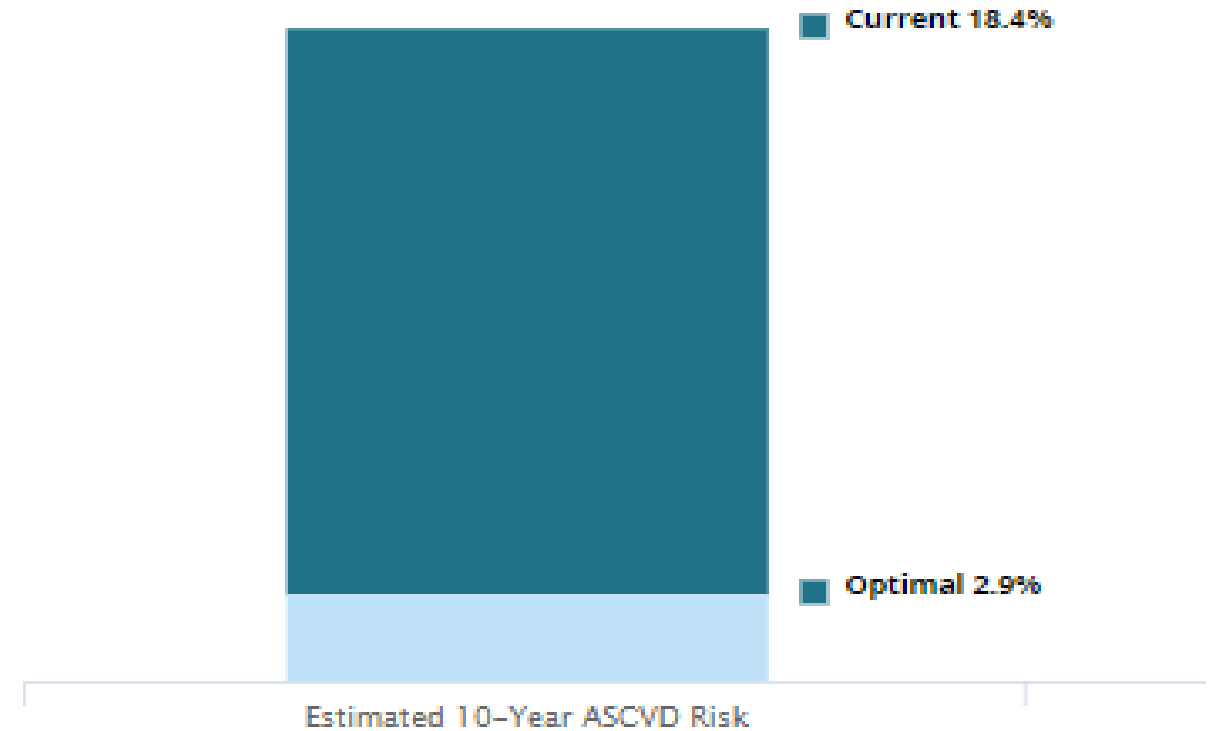
Do you want to refine current risk estimation using data from a previous visit? ⓘ ○

Yes

No

## 10-year risk for ASCVD is categorized as:

- Low-risk (<5%)
- Borderline risk (5% to 7.4%)
- Intermediate risk (7.5% to 19.9%)
- High risk ( $\geq 20\%$ )



Initial treatment scenarios on the "Therapy Impact" tab to plot them on the

# اهداف درمان ضد رتروویروسی

اهداف درمان ضد رتروویروسی عبارتند از:

- دستیابی به حداکثر سرکوب با دوام ویروس
- حفظ عملکرد ایمنی و نیز برگرداندن آن به وضعیت تقریباً نرمال
- بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر بیمار
- کاهش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از HIV
- 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.
- پایبندی عالی به درمان وجود داشته باشد.

- در صورت عدم پایداری دقیق، شکست درمان بسیار شایع است. پایداری ناکافی ممکن است حاصل عوامل مختلفی چون عوارض و عدم تحمل داروها، مصرف مواد مخدر، افسردگی، شرایط اجتماعی و اقتصادی و عدم دسترسی کافی به داروها باشد.

- بنابراین در روند درمان، مشاوره پایداری به درمان برای بیماران باید به طور مداوم انجام شود.



# آماده سازی بیمار قبل از شروع درمان

- در این جلسات حتما به مواردی چون بررسی وضعیت تغذیه‌ای بیماران، بیماری‌های همراه و مصرف سایر داروها حتی داروهای ضد بارداری (به علت تداخلات یا ممنوعیت‌های دارویی) توجه شود.
- باید توضیحات کاملی در مورد روند بیماری و تأثیرات درمان به بیماران ارائه شود و نقش درمان در کاهش میزان ناتوانی و مرگ و میر و بروز بیماری‌های فرصت طلب تشریح شود.
- بیمار باید بداند که با مصرف منظم داروها و مراجعات برای معاینات و آزمایشات لازم، می‌تواند طول عمر تقریباً طبیعی داشته باشد.

# آماده سازی بیمار قبل از شروع درمان

- درمان مؤثر با کاهش میزان ویروس در خون و ترشحات، به گونه ای که میزان بار ویروسی را حداقل به مدت شش ماه زیر ۲۰۰ نگه دارد خطر انتقال به همسر را تا نزدیک به صفر کاهش می دهد و حتی نیاز به استفاده از کاندوم و استفاده از داروی پیشگیری را منتفی می سازد.

- با این وجود تا هنگامی که بار ویروسی به طور کامل غیر قابل شناسایی نشده، بیمار باید به استفاده از کاندوم ادامه دهد. اگر احتمال اختلال در پایداری هم وجود داشته باشد هم باید استفاده از کاندوم ادامه یابد

# آماده سازی بیمار قبل از شروع درمان

- 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 تلاش‌ها باید در جهت کاهش زمان بین تشخیص HIV و شروع درمان ضد رترو ویروسی باشد.
- 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.

# پایبندی به درمان

- اثر گذاری مناسب ART نیازمند پایبندی کامل است. پایبندی کم، منجر به بروز مقاومت دارویی می شود. در مورد بعضی داروها نظیر افاویرنز، بیمارانی که در کمتر از ۹۵٪ موارد داروها را با دوز مناسب و در زمان مناسب مصرف می کنند، 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
- مطالعات نشان می دهد که شروع هرچه سریعتر دارو در صورت آمادگی بیمار، پای بندی به درمان بیشتری را به دنبال خواهد داشت.

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

- مطالعات نشان می‌دهد که شروع هرچه سریعتر دارو در صورت آمادگی بیمار، پای بندی به درمان بیشتری را به دنبال خواهد داشت.

# موانع پایبندی به درمان و راهبردهای مقابله با آن

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

# رژیم درمانی آغازین و جایگزین

- با توجه به نتایج مطالعات مختلف در ایران و نیز مطالعه کشوری انجام شده (با حجم نمونه قابل تعمیم به کل کشور)، شیوع مقاومت دارویی اولیه به NNRTIS (افاویرنز / نوبراپین) بیش از ۱۰٪ می باشد.

- در این شرایط در صورت عدم دسترسی به انجام تست مقاومت دارویی برای ارزیابی حساسیت داروها، استفاده از رژیم دارویی NNRTI-based توصیه نمی شود و باید از ترکیبی استفاده نمود که بیشترین احتمال تأثیر و حساسیت دارویی را داشته باشد.

**به همین دلیل رژیم INSTI-based بتواند رژیم ارجح در کشور انتخاب شد**

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

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



## Recommended Initial Regimens

### INSTI + 2 NRTI regimen

- **DTG plus (TDF or TAF<sup>①</sup>) plus (FTC or 3TC)**
- **DTG /ABC<sup>②</sup>/3TC**

## Alternative regimens

### Boosted PI + 2 NRTI regimen

- DRV/r<sup>④</sup> plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC)
- ATV/r plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC)
- DRV/r plus ABC/3TC

### INSTI + 2 NRTI regimen

- RAL plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC)

### NNRTI + 2 NRTI regimen

- EFV<sup>⑤</sup> 600 mg plus TDF plus (FTC or 3TC)
- EFV 400<sup>⑥</sup> mg/TDF/3TC
- EFV 600 mg plus TAF/FTC

## Preferred Regimens for HIV/HBV coinfection

### INSTI + 2 NRTI regimen

- DTG plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC)

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

- در صورتی که آباکاویر در ترکیب با NNRTIs، آنتی پروتئازها و یا رالتگراویر استفاده شود، بار ویروسی در شروع درمان باید چک شده و کمتر از ۱۰۰,۰۰۰ باشد و تنها در ترکیب با دالوتگراویر نیاز به چک ویرال لود نیست.

- با توجه به اینکه اندازه گیری قبل از درمان بار ویروسی جزو برنامه روتین کشوری نیست (البته در صورتی که بیمار بتواند هزینه تست را پردازد انجام آن توصیه می شود) ترکیب آباکاویر با داروهای غیر از دالوتگراویر در جدول ذکر نشده است.

- در بیماران در ریسک بالای عوارض قلبی عروقی (اسکور بالای ۱۰٪) از تجویز آباکاویر تا حد امکان امتناع شود.

- در مطالعات جدید انجام شده ریسک ابتلا به مشکلات نورولوژیک در نوزادان مادرانی که از دالوتگراویر در سه ماهه اول بارداری استفاده می کردند بسیار کمتر از قبل گزارش شده است ولی هنوز نیاز به احتیاط دارد و در صورتی که مجبور به استفاده از آن باشیم می باید در مورد خطرات احتمالی آن با مادر صحبت کنیم. اما بر اساس توصیه سازمان بهداشت جهانی ممنوعیتی در استفاده از دالوتگراویر در دوران بارداری وجود ندارد

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

- دالوتگراویر و حتی آنتی پروتئازها از ترشح کراتینین به توبولهای کلیوی جلوگیری کرده و مقدار آن را در ماه اول درمان به طور کاذب بالا می برد. در این شرایط بهتر است کراتینین جدید ۱-۲ ماه بعد را بعنوان Set point جدید در نظر بگیرید

- در میان آنتی پروتئازها داروناویر به آتازاناویر ارجح است. با توجه به نبود داروناویر ۸۰۰ میلی گرم در ایران می توان دو عدد داروناویر ۶۰۰ را به همراه یک ریتوناویر ( به جای دو ریتوناویر در روز) تجویز کرد تا عوارض ریتوناویر کاهش یابد.

- با توجه به احتمال عوارض گوارشی تجویز دارو باید با مانیتور علائم بیمار صورت گیرد.

- نکته مهم دیگر اینکه در بیماران با ریسک بالای بیماریهای قلبی عروقی بهتر است از داروهای جایگزین استفاده شود.

- در بیماران مبتلا به دمانس ناشی از HIV ترجیحا از افاویرنز استفاده نشود.
- به دلیل احتمال بالای مقاومت اولیه به افاویرنز در بیماران (حدود ۲۰٪) در صورت تصمیم به شروع رژیم دارویی حاوی افاویرنز باید از تست مقاومت استفاده از حساسیت ویروس به دارو اطمینان داشته باشیم

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

- در صورت دسترسی به قرص افاویرنز 400mg میتوان استفاده نمود

- در مطالعات انجام شده ترکیب های دو دارویی مانند دالوتگراویر و لامیوودین (به شرط بارویروسی پایین تر از ۵۰۰۰۰۰ کپی در میلی لیتر عدم وجود هپاتیت بی همزمان و داشتن تست مقاومت مبنی بر عدم مقاومت به لامیوودین) و نیز ترکیب رالتگراویر و داروناویر/ریتوناویر (به شرط CD4 بالای ۲۰۰ و بارویروسی کمتر از ۱۰۰۰۰۰) نیز اثر مشابهی با ترکیبهای سه دارویی داشته اند و می توانند به عنوان داروهای خط اول مورد استفاده قرار گیرند.

# عفونت همزمان HBV/HIV

- همواره تا جای ممکن و نبود ممنوعیت، تنوفوویر بعنوان داروی مؤثر بر هیپاتیت B (حتی اگر فرد در آزمایش تست مقاومت HIV به آنها مقاوم باشد) باید در رژیم دارویی فرد باقی بماند.



# عفونت همزمان HCV و HIV

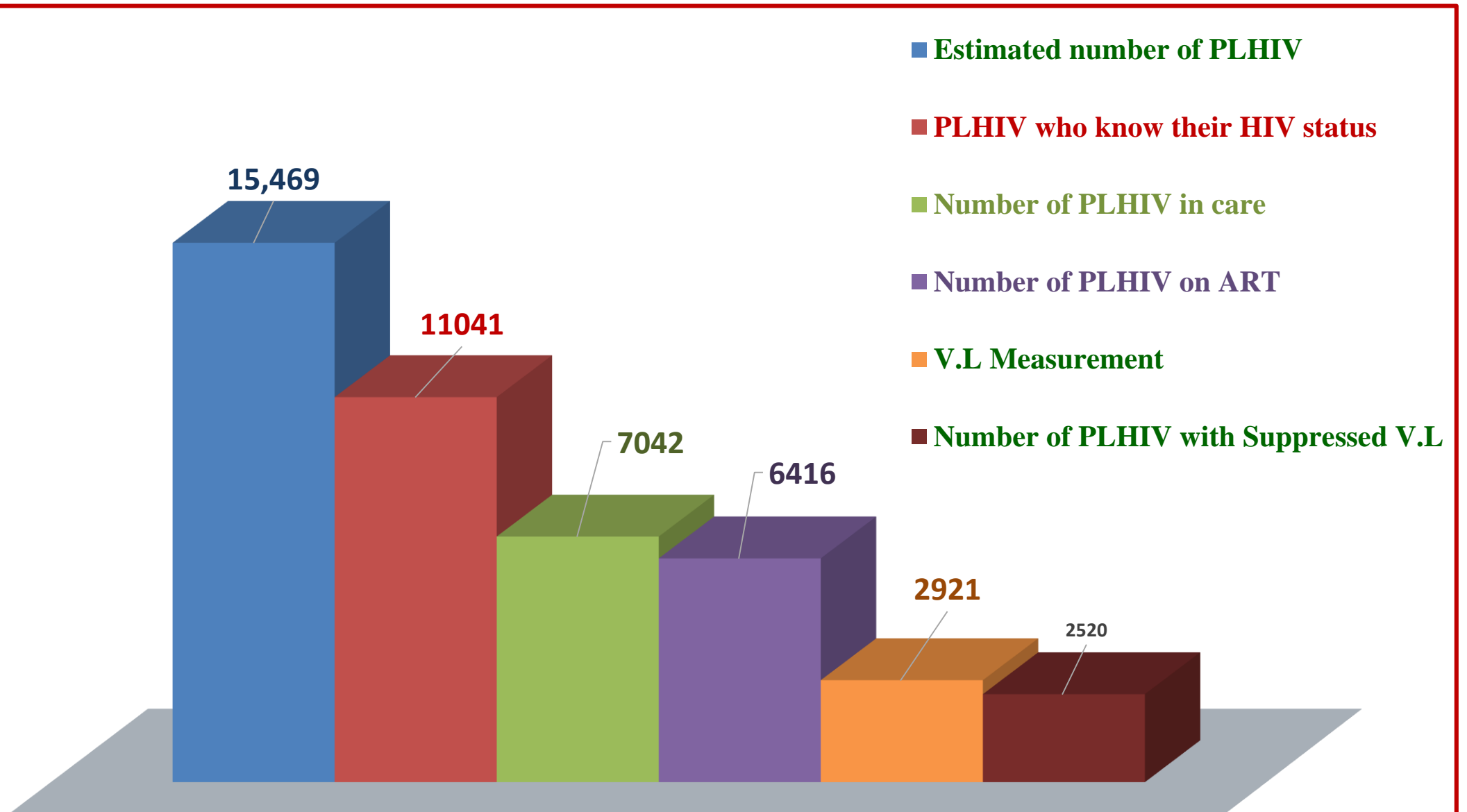
- عفونت HIV، پیشرفت HCV را به سمت سیروز تسریع می کند. شرایط شروع درمان ضد رترو ویروسی در این گروه مشابه سایر بیماران می باشد.
- توجه به این نکته لازم است که عوارض کبدی داروهای ضد رترو ویروسی در مبتلایان به HCV بیشتر است. نوسانات خفیف تا متوسط ترانس آمینازها قابل انتظار بوده، در صورت نبود علائم بالینی اقدام خاصی لازم نیست.
- افزایش بیش از ۵ برابر ترانس آمینازها توجه فوری به علائم نارسایی کبدی و بررسی سایر علل محتمل (مانند سایر هپاتیت های ویروسی، مصرف الکل و ...) را ضروری میسازد.
- قطع کوتاه مدت درمان در این شرایط میتواند مد نظر قرار گیرد.

# مصرف کنندگان مواد مخدر

درمان مبتلایان به HIV با سابقه مصرف مواد مخدر می تواند مطلوب باشد اما چالش های خاص خود را دارد که شامل موارد زیر است:

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

# HIV Care & Treatment cascade , IDUs



- بیماریهایی چون هپاتیت B و C، سل، عفونت های بافت نرم، پنومونی ها و اندوکاردیت همواره از جمله بیماریهایی هستند که این گروه از مبتلایان با آنها دست به گریبانند.

- اختلالات روانپزشکی و مشکلات کلیوی نیز ناشایع نیستند. نکته مهم اینکه ابتلا به HIV در این بیماران بدلیل بیماریهای کبدی و کلیوی و عصبی زمینه ای، شانس بروز Over dose را در این گروه افزایش می دهد.

- ضامن درمان موفق ضد رتروویروسی در معتادان، آشنایی کامل پزشک درمانگر با بیمارهای همراه و خطرات Over dose در این گروه است

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

- مصرف فعلی مواد مخدر

- جوانان، زنان

- زندانی شدن

- عدم دسترسی به برنامه های بازپروری

- تجربه ناکافی پرسنل در درمان این بیماران

- نوع زندگی این بیماران و عدم درک و آگاهی در مورد اثربخشی درمان ضد رتروویروسی

- 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 جامعه محور است که تمام نیازهای مختلف این گروه را در نظر گرفته باشد (شناسایی و درمان سل، شناسایی و درمان هیپاتیت‌های ویروسی، شناسایی و درمان بیماری‌های آمیزشی، درمان‌های جایگزین مواد مخدر، درمان ضد رتروویروسی و ...)

# 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.
- افاویرنز، نویراپین و کلترابشده 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 دسته های NNRTIs و PIs تداخلی ندارد.

## Party drugs

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



# مصرف کنندگان مواد مخدر

- ارجاع بیمار به مراکز کاهش آسیب و برخورداری از خدمت آن مراکز، نقش مهمی در ارتقاء درمان ضد رتروویروسی این بیماران دارد.
- با توجه به شرایط بیمار، باید بهترین و متناسب‌ترین رژیم دارویی برای این گروه انتخاب شود که خطر کمتری برای بیماری‌های همراه فرد و نیز تداخل کمتری با داروهای مصرفی وی داشته باشد.
- داروهایی که نیازمند پایداری بسیار بالا (بیشتر مساوی ۹۵٪) باشند، بالقوه انتخاب مناسبی برای این گروه نیستند.
- با توجه با ویژگی داروی **Dolutegravir**، رژیم‌های دارویی حاوی این دارو در افراد مصرف کننده یا با سابقه مصرف مخدرها، ارجحیت دارد.

# پیگیری و پایش بیماران که ART را شروع می کنند

- بیماران که یک رژیم جدید ART را شروع می کنند باید در ماه اول حداقل دو بار و بعد از آن در فواصل زمانی مشخص برای ارزیابی بالینی، آزمایشگاهی، پایداری، قابلیت تحمل و اثرات نامطلوب رژیم درمانی ویزیت شوند.
- تعیین زمان ویزیت با توجه به نیاز بیمار و تشخیص پزشک متغیر است ولی ویزیت ماهیانه در ابتدای شروع درمان و سپس افزایش فاصله های ویزیت به حداقل هر سه ماه منطقی به نظر می رسد.
- اولین نشانه موفقیت ART کاهش بار ویروسی است. پاسخ ایمنولوژیک یکی از نتایج کاهش بار ویروسی است و بنابراین دیرتر اتفاق می افتد.

## پیگیری و پایش بیمارانی که ART را شروع می کنند ...

- 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
- وجود بیماری همزمان مانند سل و یا انجام واکسیناسیون می توانند ویرال لود را به طور موقت بالا برده و میزان CD4 را نیز پایین تر نشان دهند و بهتر است انجام این آزمایشات به زمان دیگری موکول شود.

## پیگیری و پایش بیماران که ART را شروع می کنند ...

- انجام ویرال لود به فواصل حداقل هر شش ماه ضروری است
- توجه داشته باشید که وجود بیماری همزمان مانند سل و یا انجام واکسیناسیون می توانند ویرال لود را به طور موقت بالا برده و میزان CD4 را نیز پایین تر نشان دهند و بهتر است انجام این آزمایشات به زمان دیگری موکول شود

- عوارض جانبی دارویی و حساسیت به داروها، خصوصا در سه ماهه اول درمان ممکن است ایجاد شود.
- احتمال بروز عفونتهای فرصت طلب در بیمارانی که قبل از شروع درمان به خوبی بررسی و اسکرین نشده اند بیشتر است.
- هنگام بروز علائم باید از دریافت مرتب داروها توسط بیمار مطمئن شد و بین عوارض دارویی و بروز بیماریهای دیگر افتراق گذاشت.
- حمایت روانی بیمار در این مرحله از اهمیت ویژه ای برخوردار است. انتظار می رود بیمار با گذشت زمان حال عمومی بهتری پیدا کرده و افزایش وزن و اشتها را ذکر کند.

## پاسخ بالینی

- در روند درمان بیماران، ماه‌های اول درمان اهمیت بسیاری دارد.

- انتظار می‌رود که با مصرف منظم داروها، بهبود وضعیت بالینی و ایمونولوژیک و سرکوب بار ویروسی حاصل شود، اما در بیماران که CD4 خیلی پایین داشته‌اند امکان بروز عفونت‌های فرصت طلب و IRIS وجود دارد؛ ضمن این که عوارض جانبی دارویی و حساسیت به داروها، خصوصاً در سه ماهه اول درمان ممکن است ایجاد شود.

## پاسخ بالینی

- احتمال بروز عفونتهای فرصت طلب در بیمارانی که قبل از شروع درمان به خوبی بررسی و اسکرین نشده اند بیشتر است.
- هنگام بروز علائم باید از دریافت مرتب داروها توسط بیمار مطمئن شد و بین عوارض دارویی و بروز بیماریهای دیگر افتراق گذاشت.
- حمایت روانی بیمار در این مرحله از اهمیت ویژه ای برخوردار است.
- انتظار می رود بیمار با گذشت زمان حال عمومی بهتری پیدا کرده و افزایش وزن و اشتها را ذکر کند

# پاسخ ایمنولوژیک

- تعداد سلول‌های CD4 ممکن است بر اساس تکنیک آزمایشگاهی و یا حتی زمان انجام آزمایش متغیر باشد.
- 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.
- تکنیک‌های مختلف آزمایشگاهی و حتی زمان انجام آزمایش می‌تواند در تعداد CD4 تاثیر گذار باشد.



- بدیهی است که اغلب عفونت‌های فرصت‌طلب در  $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$  رخ می‌دهد.

- در اغلب بیماران با شروع درمان در طی سال اول شروع درمان تعداد سلول‌های  $CD4$  حدود  $50-150 \text{ cells/mm}^3$  افزایش می‌یابد که بیشترین آن در ۳ ماه اول شروع درمان است. در ادامه سالیانه حدود  $50-100 \text{ cells/mm}^3$  افزایش خواهد یافت تا به عدد تقریباً ثابتی برسد.

- در صورتی که شروع درمان در افراد با تعداد سلول‌های  $CD4$  خیلی پایین و یا سن بالا باشد، ممکن است علیرغم منفی شدن بار ویروسی، هرگز تعداد سلول‌های  $CD4$  به مقدار مورد انتظار نرسد

## پاسخ ویرولوژیک

- معمولاً پاسخ ویرولوژیک شش ماه پس از شروع درمان ایجاد می شود البته در مواردی که ویرال لود اولیه بسیار بالا باشد، ممکن است سرکوب بار ویروسی با سرعت کمتری صورت بگیرد.
- به طور معمول کاهش حداقل یک لوگاریتم در عرض چهار هفته انتظار می رود.
- استفاده از بار ویروسی در پایش درمان اهمیت زیادی دارد و باید گسترش یابد.

## پاسخ ویرولوژیک

- هدف از درمان ضد رتروویروسی، سرکوب بار ویروسی در حدی است که امکان ایجاد مقاومت دارویی وجود نداشته باشد، در غیر این صورت یکی از مهمترین و نگران کننده ترین اتفاقات در سیر درمان، بروز موتاسیون های مختلف می باشد که می تواند بشدت انتخاب های دارویی آتی و پاسخ به درمان فرد را تحت تأثیر قرار دهد.

- در حال حاضر رژیم دارویی پیشنهاد شده بعنوان خط اول درمان ضد رتروویروسی بسیار مؤثر است و می تواند بار ویروسی را در حد غیر قابل شناسایی تا سالهای متمادی نگهدارد.

# تعریف شکست بالینی

- 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 می توانند 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  $20-50 \text{ cell/mm}^3$  در سال اول است. تعداد سلول CD4 کمتر در وضعیت پایه، ممکن است با پاسخ کمتر به درمان همراه باشد.
- در صورت رد عوارض دارویی یا عفونتهای همزمان که باعث افت موقت CD4 میشود، وجود هر یک از حالات زیر نشان دهنده شکست ایمنولوژیک است:
  - کاهش تعداد سلول های CD4 به حد تعداد پایه ضمن درمان؛
  - ۵۰٪ کاهش از حداکثر تعداد CD4 در حین درمان؛
  - باقی ماندن تعداد CD4 بصورت مداوم زیر ۱۰۰

# ترمیم نا کافی سلولهای CD4

- در ۲۰-۱۵٪ افراد تحت درمان که شروع درمان دیرتر و یا 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.
- 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 با دقت انجام شود.

## شکست ویرولوژیک

- شکست ویرولوژیک بار ویروسی بالاتر از 200 copies/ml پس از حداقل ۶ ماه از شروع ART میباشد.

- آستانه تفکیک شکست ویرولوژیک بیمار 200 copies/ml است

- تکرار انجام آزمایش هنگامی که تعداد ویرال لود گزارش شده پایین است اهمیت پیدا می کند تا احتمال پدیده Blip را که افزایش موقت ویرال لود در پلاسما (تا حداکثر 200 copies/ml) به دلایل احتمالی بیماری های همزمان یا انجام واکسیناسیون می باشد، رد شود.

- در مواردی که بیمار پایبندی به درمان خوبی دارد و نگرانی از عدم مصرف دارو نیست، با داشتن بار ویروسی بیش از 5000 copies/ml ممکن است نیازی به تکرار بار ویروسی برای اطمینان از صحت آزمایش نباشد.

- در این شرایط تصمیم گیری برای تغییر رژیم دارویی می تواند با همان یک نمونه قبلی انجام شود.

- در واقع وقتی صحبت از تکرار بار ویروسی می باشد، عملاً به این دلیل است که با تأکید بیشتر بر بیمار، پایبندی به درمان را افزایش دهیم و بیمار این شانس را داشته باشد که با همان رژیم دارویی خود و با مهار بار ویروسی، درمان را ادامه دهد.

- اما زمانی که بیمار پایبندی کامل به درمان داشته باشد، دیگر دلیلی برای معطل کردن بیمار و تکرار آزمایش بار ویروسی وجود ندارد.



- یکی از مهمترین و نگران کننده ترین اتفاقات در سیر درمان ضد رتروویروسی بیماران، بروز موتاسیون های مختلف می باشد که می تواند بشدت انتخاب های دارویی آتی و پاسخ به درمان فرد را تحت تأثیر قرار دهد.

- به همین دلیل در صورتی که در شرح حال، ارزیابی های بالینی و آزمایشات فرد، احتمال مقاومت ویرولوژیک قویا مطرح باشد، باید هر چه سریعتر درمان بیمار تغییر یابد تا از افزایش بروز موتاسیون های جدید جلوگیری شود.

- در واقع در بیماری که علیرغم پای بندی بالا به درمان، بار ویروسی بالایی دارد، خصوصا اگر از داروهای با سد ژنتیکی پایین مانند افاویرنز/نویراپین یا رالتگراویر استفاده می کند، انجام مجدد تست ممکن است توصیه نشود و حتی تا زمان حاضر شدن جواب وایرال لود بعدی / تست مقاومت، تغییر هرچه سریعتر درمان برای جلوگیری از تجمع موتاسیونهای دارویی توصیه شود.

- 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 ممکن است بر سرعت پاسخ ویرولوژیک تأثیر داشته باشد و در این موارد تکرار تست در فاصله کوتاه توصیه می شود.

- بازگشت ویرولوژیک: پس از سرکوب بار ویروسی با درمان، مجدداً بار ویروسی بیش از 200 copies/ml گزارش شود

- Blip: پس از سرکوب بار ویروسی، در یکی از آزمایشات بار ویروسی (تا حداکثر 200 copies/ml) افزایش یابد که در آزمایشات بعد مجدداً غیر قابل شناسایی شود.

- 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
  - پایبندی ناکافی به درمان و فراموش کردن نوبت های دارویی
  - دسترسی ناکافی به داروها

عوامل مرتبط با رژیم های دارویی:

- عوارض دارویی
- فارماکوکینتیک 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

عوارض دارویی را در بیماران باید مدیریت کنید نظیر استفاده از داروهایی که علائم آزار دهنده (نظیر گوارشی) را در بیمار بهبود می‌بخشند:

- ضد تهوع، که می‌توان از قرص‌های حاوی زنجبیل کمک گرفت
- داروهای ضد اسهال و نیز استفاده از قرص‌های کلسیم با دوز حداقل ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز برای ۲ تا ۳ هفته می‌تواند اسهال ناشی از داروهای سرکوب‌کننده پروتئاز را کاهش دهد.

- سیپروهیتادین قبل از مصرف افاویرنز برای کاهش عوارض عصبی افاویرنز کمک کننده است. در نهایت ممکنست به دلیل عدم تحمل بیمار، تصمیم به تغییر دارو بگیریید.

- فراموش نکنید که اطمینان دادن به برطرف شدن عوارض دارویی در طی چند هفته پس از شروع درمان می تواند تأثیر بسزایی در افزایش پایبندی بیمار داشته باشد.

- بدیهی است که در صورت اطمینان از پایبندی 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.

# آزمایشات مقاومت دارویی

- انجام تست مقاومت دارویی در زمانی که بیمار تحت درمان بوده ولی با این وجود بار ویروسی بیش از 1000 copies/ml داشته باشد، صورت می گیرد.
- در صورتی که بیمار درمانش را قطع کرده باشد ولی هنوز کمتر از چهار هفته از قطع درمان گذشته باشد می توان تست مقاومت را ارسال نمود، در غیر اینصورت ممکنست نتایج درستی بدست نیاید



# 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.

# روش ژنوتیپی

- برای تفسیر نتایج این تست باید اطلاعات کافی در مورد موتاسیونهایی که بالقوه می توانند منجر به مقاومت به هر یک از داروهای ضد رتروویروسی شوند، داشته باشیم.
- لیست به روز رسانی شده این موتاسیون ها در سایت های معتبری چون IAS-USA و نیز Stanford University HIV Drug Resistance Database همواره در دسترس است.
- روش ژنوتیپی به عنوان تست ارجح در بررسی های مقاومت دارویی است.

# روش فنوتیپی

- این روش توانایی رشد ویروس را در غلظت‌های مختلف داروهای ضد رتروویروسی 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 سرکوب شده بود، اغلب به سرعت افزایش می‌یابد.

# محدودیت‌های استفاده از روش‌های ژنوتیپی و فنوتیپی

- 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 ممکن است تست مقاومت بر ویروس وحشی افزایش یافته انجام شده باشد و چندان مطمئن نیست.
- بنابراین وقتی زمان طولانی از قطع درمان بگذرد و نتایج تست مقاومت انجام شده بیانگر هیچ مقاومتی نباشد، باید در مورد قضاوت بالینی برای انتخاب بهترین رژیم دارویی احتیاط کرد.

# رویکرد برخورد با شکست ویرولوژیک در سناریوهای مختلف

- در این شرایط باید به ارزیابی پایداری 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 ، خصوصا کمتر از 500 copies/ml، بسیار اندک است.
- با توجه به عدم پاسخ دهی تست های تعیین مقاومت فعلی، ارسال تست مقاومت توصیه نمی شود و لازم است پیگیری های بیمار طبق پروتکل انجام شود.

# رویکرد برخورد با شکست ویرولوژیک در سناریوهای مختلف

- در صورت امکان، فواصل انجام بار ویروسی بیمار کوتاه تر باشد.
- از آنجایی که در صورت مقاومت به درمان، بار ویروس در بررسی های بعدی افزایش خواهد یافت و تأخیر در تشخیص و ادامه درمان با داروهایی که ویروس نسبت به آنها موتاسیون پیدا کرده موجب افزایش تعداد موتاسیون های بعدی خواهد شد و به دلیل واکنش های متقاطع بین داروهای مختلف در یک دسته دارویی، در نهایت تعداد داروهایی که ویروس نسبت به آنها مقاوم است افزایش خواهد یافت.
- در مواجهه با شکست ویرولوژیک در ابتدا رد تمامی عوامل موثر در شکست که در بالا ذکر شد ضروری می باشد

## وایرال لود کمتر از ۲۰۰ copies/ml گزارش شده است

- احتمال Blip مطرح است و تکرار تست وایرال لود ۱-۲ ماه بعد و توجه به عوامل ایجاد کننده Blip ضروری است.
- -در صورتی که در آزمایش بعدی نتیجه وایرال لود کمتر از ۵۰ copies/ml و یا undetectable شد، دلیل افزایش بار ویروسی همان Blip بوده ولی اگر بالا بود احتمال مقاومت دارویی وجود دارد.
- - اگر ویرال لود در آزمایش دوم کمتر از 1000 copies/ml بود ویرال لود بعدی را در فاصله کمتر از شش ماه انجام می دهیم و در صورتی که بالای ۱۰۰۰ بود طبق دستورالعمل شماره ۲ عمل می کنیم.



## وایرال لود کمتر از ۲۰۰ copies/ml گزارش شده است

- تا زمانی که بار ویروسی کمتر از 200 copies/ml باشد جای نگرانی وجود ندارد چون احتمال موتاسیون کم است ولی با افزایش ویرال لود احتمال مقاومت بالا می رود ولی در ویرال لود زیر 1000 copies/ml احتمال پیدا کردن موتاسیون به دلیل مشکلات تکنیکی کم است.

- پس در صورت تکرار ویرال لودهای بالا ولی کمتر از ۱۰۰۰ می توان در صورتی که بیمار تحت درمان با افاویرنز و رالتگراویر باشد بدون انجام تست مقاومت به تغییر درمان فکر کرد

## بار ویروسی بین ۲۰۰ copies/ml تا کمتر از ۱۰۰۰۰ copies/ml است

- احتمال بروز موتاسیون های منجر به مقاومت در این مقادیر ، خصوصا کمتر از ۵۰۰ copies/ml بسیار اندک است.
- با توجه به عدم پاسخ دهی تست های تعیین مقاومت فعلی، ارسال تست مقاومت توصیه نمی شود. در صورت امکان، فواصل انجام بار ویروسی بیمار کوتاه تر از شش ماه باشد:
- در صورت تکرار ویرال لودهای بالا ولی کمتر از ۱۰۰۰۰ می توان در صورتی که بیمار تحت درمان با افویرنز و رالتگراویر باشد بدون انجام تست مقاومت به تغییر درمان فکر کرد.

## بار ویروسی بین ۱۰۰۰۰ copies/ml تا ۵۰۰۰۰ copies/ml است

- در اینجا بار ویروسی را تکرار می کنیم و همزمان تست مقاومت هم درخواست می کنیم.
- به عنوان یک قانون کلی تغییر هرچه سریعتر رژیم درمانی در موارد شکست ویرولوژیک در صورتی که احتمال مقاومت دارویی بالا باشد الزامی است و ارسال همزمان نمونه نیز جهت انجام تست مقاومت ژنوتیپی و تصمیم گیری بعدی الزامی می باشد.
- پس از حاضر شدن پاسخ تست مقاومت در مورد تغییر یا ادامه رژیم درمانی گذاشته شده تصمیم می گیریم

## بار ویروسی بین ۱۰۰۰۰ copies/ml تا ۵۰۰۰۰ copies/ml است

- انجام تست مقاومت در مواردی که بیمار روی خط دوم درمان قرار دارد از اهمیت بیشتری برخوردار است.

- در مواردی که مقاومت به چند خط درمانی ایجاد شده است تفسیر تست مقاومت برای تعیین بهترین رژیم درمانی باید با قرار دادن تک تک موتاسیونهای ذکر شده در آزمایشات متعدد در زمان های گوناگون در سایت استنفورد صورت گیرد و قاعدتا این کار باید توسط پزشک صورت گیرد.

## بار ویروسی بیشتر از ۵۰۰۰ copies/ml است

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

- به عنوان یک قانون کلی تغییر هرچه سریعتر رژیم درمانی در موارد شکست ویرولوژیک در صورتی که احتمال مقاومت دارویی بالا باشد الزامی است و ارسال همزمان نمونه نیز جهت انجام تست مقاومت ژنوتیپی و تصمیم گیری بعدی الزامی می باشد.

- انجام تست مقاومت در مواردی که بیمار روی خط دوم درمان قرار دارد از اهمیت بیشتری برخوردار است.

- در مواردی که مقاومت به چند خط درمانی ایجاد شده است تفسیر تست مقاومت برای تعیین بهترین رژیم درمانی باید با قرار دادن تک تک موتاسیونهای ذکر شده در آزمایشات متعدد در زمان های گوناگون در سایت استنفورد صورت گیرد و قاعدتا این کار باید توسط پزشک صورت گیرد

## انتخاب رژیم درمانی در موارد قطع درمان

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

- در غیر این صورت و هنگامی که مقاومت دارویی محتمل است از ابتدا می توان به تغییر درمان فکر کرد.

## انتخاب رژیم درمانی در موارد قطع درمان

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



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

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

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

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

# شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم NNRTI + NRTI

- در این گروه از بیماران که احتمال مقاومت های فوق حتی بدون در دست داشتن تست مقاومت قابل پیش بینی است انتخاب بعدی می تواند طبق جدول صورت بگیرد.
- خاطر نشان می شود که تغییر درمان در این بیماران باید هرچه سریعتر صورت بگیرد ولی می توان تست مقاومت را نیز همزمان انجام داد و پس از آماده شدن تست مقاومت نسبت به تغییر رژیم انتخاب شده مبادرت نمود.

## مقاومت دارویی در بیمار دریافت کننده رژیم NRTI + INSTI

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

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

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

1th line regimen	2th line regimen
2 NRTIs + NNRTIs	2 NRTIs + Boosted PI
	2NRTIs + DTG
	Boosted PI + INSTI
2 NRTIs + INSTI	2 NRTIs + Boosted PI
	2 NRTIs + DTG <sup>①</sup>
	Boosted PI + INSTI <sup>②</sup>
NRTIs + Boosted PIs <sup>2</sup>	2 NRTIs + Another Boosted PIs
	2 NRTIs + INSTIs
	Another boosted PI + INSTI

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

② در صورتی که مقاومت به INSTIs وجود نداشته باشد مجاز به استفاده از این ترکیب هستیم. نکته دیگر اینکه استفاده از این ترکیب تنها زمانی که CD4 بالای ۲۰۰ و بار ویروسی کمتر از ۱۰۰۰۰۰ باشد مجاز است.

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

## شکست ویرولوژیک در بیماران دریافت کننده رژیم خط دوم

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



## ویروس مقاوم به چندین دارو

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

## رژیم Holding

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

# تداوم فعالیت سیستم ایمنی و التهاب

- عفونت HIV فعالیت سیستمیک ایمنی و التهاب را تشدید می کند و با مزمن شدن بیماری و عدم درمان با پیشروی به سمت افت CD4 و پیشرفت به سمت ایدز، حتی بدون ارتباط با بار ویروسی منجر به فوت می شود.
- اگرچه این پر فعالی سیستم ایمنی با درمان مؤثر ضد رتروویروسی کاهش می یابد
- ممکنست در بسیاری از بیماران حتی با درمان مطلوب و افزایش CD4 نیز هرگز طبیعی نشود.

# تداوم فعالیت سیستم ایمنی و التهاب

- 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.
- 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.

# سناریوهای محتمل در قطع درمان

- 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:** ویژگی های فارماکوکینتیک داروهای خاص باید مدنظر باشند. البته توصیه می شود که تا حد ممکن داروها قطع نشده و حتی در صورت امکان با یک جرعه آب تجویز شود. توصیه هایی برای بعضی شرایط در زیر آمده است:
- زمانی که همه اجزای رژیم درمانی دارای نیمه عمر یکسان هستند: همه داروها باید همزمان قطع شوند. اگر داروها قطع شده اند، باید همه آنها دوباره به صورت همزمان شروع شوند

• **زمانی که رژیم ضد رتروویروسی شامل داروهایی با نیمه عمرهای مختلف باشد:** قطع همزمان همه داروها ممکن است عملاً منجر به مونوتراپی با دارویی شود که طولانی ترین نیمه عمر را دارد. بدلیل نیمه عمر طولانی EFV و NVP قطع همزمان آنها با NRTIs در یک رژیم، به این معنی است که EFV یا NVP به مدت طولانی تر از NRTIs در جریان خون در سطوح قابل اندازه گیری باقی خواهد ماند و خطر موتاسیونهای مقاوم وجود دارد.

• **لذا به هنگام نیاز برای قطع درمان در یک رژیم حاوی NRTIs/NNRTI ممکن است این طور منطقی تر باشد که ابتدا NNRTI قطع شود و حدود ۲-۴ 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.**

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

- با بهبود رژیم های درمانی ضد رتروویروسی و دست یابی به رژیم های درمانی با اثربخشی بیشتر یا عوارض کمتر یا ارزانتر گاه با وجود سرکوب بار ویروسی به تغییر رژیم درمانی نیاز است.
- تداخلات دارویی، کاهش تعداد قرص مصرفی، تداخل با غذا، بارداری یا تمایل بیمار برای دریافت رژیم های ساده تر از موارد دیگری است که ممکن است باعث نیاز به جایگزینی یک رژیم درمانی با رژیمی دیگر شود.
- به نظر می رسد که زمان آن رسیده که به این موضوع توجه بیشتری شود.
- به طور مثال در انتهای اذر ۱۳۹۸، هنوز حدود ۱۵٪ بیماران بر روی رژیم های درمانی حاوی نوبراپین و/ یا زیدوودین بوده اند.
- این داروها امروزه جزو داروهای ارجح برای درمان محسوب نمی شوند. با این وجود، بهینه سازی درمان اجباری نیست.

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

- تمایل بیمار در بهینه سازی یک اصل است.
- تغییر رژیم درمانی برای بهینه سازی آن در کسانی که بار ویروسی شان سرکوب شده، یک پیشنهاد به بیمار است و هیچ اجباری در آن نیست.
- بیمار باید با فواید و ضررهای احتمالی تغییر رژیم آشنا شود و سپس اگر موافق بود نسبت به آن اقدام کرد. اصل بنیادی دیگر در بهینه سازی رژیم درمانی، حفظ سرکوب بار ویروسی بدون به خطر انداختن امکان انتخاب رژیم های بعدی به هنگام ضرورت آن است.
- همچنین در زنانی که در سن بارداری هستند، باید قبل از تغییر رژیم درمانی، آزمایش بارداری چک شود.



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

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

## سندرم التهابی تجدید ساختار ایمنی (IRIS)

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

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

- پدیدار شدن تظاهرات جدید یک عفونت Subclinical (unmasking)

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

## نحوه بروز بالینی IRIS

• IRIS عمدتاً یک تشخیص بالینی است.

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

## IRIS ناشی از سل

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

## IRIS ناشی از سل

- Paradoxical TB-IRIS در بیمارانی رخ می دهد که تشخیص سل قبل از شروع ART داده شده است. این بیماران در ابتدا بهبودی واضحی دارند.
- در طی چند هفته (معمولا ۴-۱ هفته) از شروع ART علائم جدیدی ظاهر می کند و تظاهرات گرافیک نیز عارض می شود.
- بندرت ممکن است این عارض ماهها و حتی یکسال بعد از شروع درمان ایجاد شود. شایعترین و مهمترین علائم Paradoxical TB-IRIS شامل تب بسیار شدید، لنفادنوپاتی و تشدید یا بروز آنفیلتراسون 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 آفیوژن پریکارد و بروز تامپوناد و درگیری وسیع ریه، بیمار را در شرایط خطرناکی قرار می دهد.
- در بیمار با سل منتشر، علائم Paradoxical TB-IRIS ممکن است بصورت بزرگی دردناک کبد، تهوع و استفراغ، انسداد کلستاتیک کبدی و زردی باشد.

## IRIS ناشی از سل

- تشخیص هپاتیت ناشی از IRIS از مسمومیت دارویی با دارهای ضد سل بسیار دشوار است. IRIS اغلب خودبخود یا با مصرف داروهای ضد التهاب بهبود می یابد. در صورت بدحالی بیمار و اطمینان از بروز IRIS استفاده از پردنیزون با دوز زیر توصیه می شود:
- 1.5mg/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.

## IRIS ناشی از سل

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

## ملاحظات خاص مراقبت و درمان HIV در سالمندان

- کاهش دفاع مخاطی و ایمنونولوژیک (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 ممکن است درمان HIV را تحت تأثیر قرار دهد عموماً رنج می برند. از سویی دیگر HIV بیولوژی پیری را تحت تأثیر قرار می دهد و احتمالاً باعث می شود که سندرم های مرتبط با پیری، بسیار زودتر ظاهر 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 ایمنونولوژیک 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

## تأثیرات سن بر پیشرفت HIV

- در انتخاب رژیم دارویی ضد رتروویروسی برای سالمندان باید شرایط جسمی و پزشکی، مصرف داروهای همراه را در نظر گرفت (نظیر بیماریهای کلیوی، خطر بیماریهای قلبی - ریوی، استئوپوروز).
- ممکن است از ابتدا بیمار نیازمند تعدیل دوز باشد. مانیتورینگ پاسخ به درمان ARV در سالمندان مشابه بقیه است. به هر حال در سالمندان باید توجه ویژه به عوارض نامطلوب داروها بر کلیه ها، کبد، قلب و عروق، متابولیک و استخوانها بشود.

# تأثیرات درمان ضد رتروویروسی در سالمندی

- بنظر می رسد که تأثیر داروها بر سرکوب بار ویروسی مشابه سایر افراد باشد ولی بهبود تعداد سلولهای CD4 در سالمندان کندتر و نیز عدد نهایی نیز کمتر از جوانان خواهد بود. همین نکته، اهمیت شروع درمان را هر چه سریعتر و در سنین پایین نشان می دهد.
- بدلیل اینکه اغلب سالمندان داروهای مختلفی را به دلایل مختلف مصرف می کنند که بعضا بدون تجویز پزشک نیز ممکن است باشد، در صورت بروز هر مشکل بالینی، همواره احتمال مصرف داروها و تداخلات دارویی را مد نظر داشته باشید.
- پابندی نامناسب، شایعترین علت قطع درمان در این گروه بیماران است. عواملی چون رژیم های دارویی پیچیده، تعداد زیاد قرص ها، کم سوادگی، دسترسی ناکافی به داروها، افسردگی، فراموشی، اختلالات عصبی-شناختی از جمله عوامل منجر به پابندی ناکافی هستند. البته بنظر میرسد که اساسا سالمندان نسبت به درمان خود پابندی بیشتری دارند و با برطرف کردن عوامل نامناسب، امکان موفقیت بیشتر خواهد شد.

## تأثیرات درمان ضد رتروویروسی در سالمندی

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

## پیوست ها

- واکسیناسیون
- ویژگی های داروهای ضد رتروویروسی
- شرح حال و معاینه فیزیکی
- تعدیل دوز داروها در نارسایی کلیوی
- تعدیل دوز در نارسایی کبدی
- نحوه خوردن داروها
- تداخلات دارویی

نوع واکسن	توصیه
آنفلوآنزا(غیر فعال)	در همه مبتلایان به صورت سالیانه توصیه می شود.
توأم بزرگسال	همچون سایر بزرگسالان هر ده سال یکبار
هیپاتیت B	<p>-در همه مبتلایان توصیه می شود، مگر آنکه قبلا ایمن باشند ( <b>HBs Ab+</b> باشند) یا عفونت فعال داشته باشند ( <b>HBsAg+</b> یا <b>HBc Ab+</b> و <b>HBV DNA+</b> باشند):</p> <p>واکسن در ۳ دوز تزریق می شود. (صفر، یک ماه و شش ماه) در شرایط خاص ممکن است واکسیناسیون 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>- تیتراژ <b>HBsAb</b> باید یک تا دو ماه بعد از آخرین دوز تکمیل واکسیناسیون چک شود. تیتراژ بالای ۱۰ نشانه ایمنی است. اگر تیتراژ کمتر بود، واکسیناسیون باید تکرار شود. در این صورت در دور دوم واکسیناسیون، از دوز دو برابر (40µg) استفاده شود. می توان تجویز دوره دوم را به هنگامی که <b>CD4</b> 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، تیتراژ <b>HBs Ab</b> سالانه چک شود و اگر تیتراژ کمتر از ۱۰ بود ، یک دوز بوستر تزریق شود:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>۱-مصرف کنندگان تزریقی مواد</li> <li>۲-افراد تحت دیالیز</li> <li>۳-افرادى که شریک جنسی هیپاتیت بی مثبت دارند</li> </ol> <p>-در صورتی که <b>HBcAb</b> مثبت و بقیه سرولوژیها منفی بود ، در صورت رد عفونت حاد هیپاتیت بی و تکرار سرولوژی می توان یکی از موارد زیر را انجام داد:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>۱- تجویز یک نوبت واکسیناسیون و چک <b>HBsAb</b> یک تا دو ماه پس از واکسیناسیون و در صورت منفی بودن آن چک <b>HBV DNA</b></li> <li>۲- چک <b>HBV DNA</b> و در صورت منفی بودن آن انجام واکسیناسیون</li> </ol>

## نوع واکسن توصیه

### پنوموکوک

- در همه مبتلایان توصیه می شود. واکسن پنوموکوکی دارای دو نوع پلی ساکارییدی (PPSV23) و کونژوگه (PCV13) 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 تجویز نمایید: اگر هر دو واکسن موجود بود:

ابتدا واکسن PCV13 تزریق و واکسن ۲۳ ظرفیتی بعد از ۲ ماه تزریق شود. ۵ سال بعد تکرار واکسن ۲۳ ظرفیتی توصیه می شود.

اگر CD4 بیمار کمتر از ۲۰۰ بود می توان تزریق PPSV23 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 PCV13 تزریق شود و واکسن ۲۳ ظرفیتی بعدی با فاصله ۵ سال از واکسن ۲۳ ظرفیتی اول تزریق خواهد شد.

### MMR

-در همه افراد با CD4 بالای ۲۰۰ در دو دوز به فاصله یک ماه توصیه می شود .  
-در افراد با CD4 کمتر از ۲۰۰ ممنوع است.

### منگوکوک

دو نوبت واکسن MenACWY-CRM یا MenACWY-D به فاصله ۱۲-۸ هفته از هم تزریق می شود.

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 باشد.

حداقل فاصله ۴ هفته با واکسن پنوموکوک رعایت شود.

### HPV

در صورت در دسترس بودن در همه افراد ۳ دوز واکسن در ماههای 0 , 1-2 , 6 توصیه می شود.