



ویژه متخصصین و پزشکان درمانگر ایدز



مجموعه دستورالعمل های مراقبت و درمان HIV/AIDS

10. دستورالعمل مراقبت مزمن از مبتلایان به HIV/AIDS

تابستان 1397

مرکز مدیریت بیماریهای واگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

چهارمین برنامه استراتژیک ملی کنترل عفونت اچ آی وی جمهوری اسلامی ایران
مجموعه دستورالعمل و استاندارد فعالیت های مرتبط با



زیر کمیته تخصصی مراقبت و درمان





شناسنامه کتاب در برنامه استراتژیک:

این رهنمود در راستای نیل به هدف 26 از استراتژی یازدهم برنامه استراتژیک تهیه شده است و از زیر ساخت های لازم برای رسیدن به اهداف مراقبت و درمان استراتژی هفتم می باشد.

مجموعه حاضر توسط گروه تخصصی مراقبت و درمان و با هدف تعیین استانداردهای مراقبت و درمان افراد مبتلا به HIV تهیه و در تاریخ مرداد ماه 1396 توسط کمیته تخصصی مراقبت و درمان تایید و جهت بهره برداری در اختیار شبکه متخصصین و پزشکان درمانگر

*S11026: بسته جامع دستورالعمل های خدمات مراقبت و درمان موارد مبتلا به اچ آی
وی دو سال یکبار مورد بازبینی قرار گیرد



فهرست

5	پیش گفتار
5	روش تدوین متن:
6	اختصارات
7	اهداف آموزشی این رهنمود:
9	تظاهرات استخوانی در مبتلایان به HIV
10	مقدمه:
11	استئومالاسی:
11	استئونکروز:
13	مدیریت فشارخون، دیابت و اختلالات کبدی در مبتلایان به HIV
14	فشار خون:
14	ارزیابی اولیه فشار خون:
14	بررسی دقیق فشار خون:
15	درمان هایپر تانسیون:
18	دیابت:
19	داروهای شایع ضد دیابتی غیر انسولینی در دیابت تیپ 2:
20	ارزیابی افراد HIV مثبت با افزایش آنزیمهای کبدی
21	اقدامات لازم در انسفالوپاتی کبدی
21	اقدامات لازم در آسیب بدون عارضه
22	تغذیه در بیماران سیروزی
22	ضد درد در بیماران با نارسایی کبدی:
22	اسکرین جهت هپاتوسلولار کارسینوما
24	اختلالات لیپیدها در مبتلایان به HIV



25	هیپرلیپیدمی
26	درمان کلسترول بالا برای کاهش علل خطر بیماری های قلبی عروقی آترواسکرو تیک
28	هیپرتری گلیسیریدمی
28	در صورت بالا بودن سطح کلسترول و تری گلیسیرید:
29	بیماری های کلیوی در مبتلایان به HIV
30	مقدمه
30	:HIVAN
Error! Bookmark not defined.	آسیب حاد کلیوی AKI :
Error! Bookmark not defined.	بیماری مزمن کلیوی (CKD) در بیماران مبتلا به HIV
33	اختلالات الکترولیتی مرتبط با HIV:
33	نفروتوکسی سیتة داروهای ضد رتروویروسی:
33	مهار کننده های پروتئاز
34	:NRTIs
35	ریسک فاکتورهای مستعد کننده اختلال کلیوی در بیماران HIV :
40	اقدامات درمانی در بیماران کلیوی مبتلا به HIV



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 تشکر و قدردانی میگردد.

گروه نویسندگان دستورالعمل مراقبت مزمن در مبتلایان به HIV/AIDS

دکتر لادن عباسیان	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
دکتر سعید کلانتری	فلوشیپ HIV و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران
دکتر کتایون طایری	فلوشیپ HIV و فو کال پوینت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اصفهان

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

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

گروه مشاورین به ترتیب حروف الفبا:

دکتر مرجان حاج احمدی	متخصص قلب و فلوشیپ نارسایی قلب هیات علمی دانشگاه ایران
دکتر	

ویراستار

زهرا رجب پور کارشناس مراقبت و درمان، اداره ایدز وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



پیش گفتار

این نسخه اولین رهنمود "مراقبت مزمن در مبتلایان به HIV/AIDS" است که در سطح کشور توزیع می شود. در حال حاضر بیماری HIV از یک قاتل بی رحم تبدیل به یک بیماری مزمن قابل کنترل شده است و بدیهی است که با بهبود سیستم ایمنی، کنترل بار ویروسی در خون و ترشحات و نهایتاً افزایش طول عمر بیماران، پزشکان درمانگر این بیماری باید در کنار آگاهی از مدیریت مراقبت و درمان HIV، مہیای مواجه شدن با مشکلات ناشی از یک بیماری مزمن نیز باشند.

این رهنمود تلاش نموده تا حدی که امکان ارائه آن در کشور وجود دارد، آخرین دانسته ها را در مراقبت مزمن افرادی که با HIV زندگی می کنند، به کار گیرد و نهایتاً به بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران کمک کند. هدف از تدوین این دستورالعمل که بخشی از مجموعه رهنمودهایی است که برای ارائه خدمات بالینی مراقبتی، درمانی، پیشگیری و حمایتی در سطح مراکز ارائه این خدمات به بیماران مبتلا به HIV تدوین شده است، دستیابی به این مهم است. هر دستورالعمل حاصل ساعت ها تلاش تعداد زیادی از همکارانی است که در تهیه آنها مشارکت داشته اند. مرکز مدیریت بیماریها وظیفه خود می داند که به کلیه ایشان سپاس فراوان خویش را اعلام کند. امید است این دستورالعمل ها بتواند منجر به ارتقاء سطح خدمات شود و به کنترل همه گیری کمک کند.

روش تدوین متن:

نسخه فعلی حاصل تلاش جمع کثیری از اساتید و فو کال پوینت های درمان HIV حال حاضر کشور و نیز اساتید محترم گروههای دیگر پزشکی از جمله نفرولوژی، غدد و داخلی می باشد. برای بازبینی رهنمودها، بررسی جامعی بر آخرین منابع علمی و گایدلاین های به روز صورت گرفته و در نهایت نسخه نهایی به تأیید تمام اساتید رسیده و قابل انتشار است.



AF	Atrial fibrillation
AKI	Acute kidney injury
ARB	Angiotensin II receptor blockers
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ABC	Abacavir
AZT	Ziduvudine
ARVs	Antiretrovirals
ART	Antiretroviral Therapy
ACE	Angiotensin converting enzyme
ATV/r	Atazanavir/r
BUN	Blood Urea Nitrogen
CD4	Cluster of Differentiation antigen 4
CKD	Chronic kidney disease
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
DXA	Dual X-ray Absorptiometry
ESRD	End stage renal disease
EFV	Efavirenz
ECG	Electrocardiography
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HBsAb	Hepatitis B Surface Antibody
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High-density Lipoprotein
HIV	Human Immune Deficiency Virus
IDV	Indinavir
LFT	Liver Function Test(s)
LPV	Lopinavir
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTH	Parathormon Hormon
PLHIV	People Living with HIV/AIDS
MRI	magnetic resonance imaging
RAL	Raltegravir
TDF	Tenofovir



اهداف آموزشی این رهنمود:

- هدف از ارائه این رهنمود آنست که خوانندگان بتوانند:
- با اهمیت مراقبت مزمن مبتلایان به HIV/AIDS آشنا شوند
 - با نحوه مدیریت عوارض مزمن ناشی از HIV یا درمان های ضد رتروویروسی آشنا شوند
 - با مراقبت به هنگام از بروز عوارض مزمن در بیماران بکاهند





تظاهرات استخوانی در مبتلایان به HIV



مقدمه:

درگیری استخوانی در بیماران مبتلا به HIV به چهار فرم استئوپنی، استئوپورز، استئومالاسی و استئونکروز بروز می کند. ریسک موارد ذکر شده هم به واسطه خود بیماری و هم به واسطه داروهای آنتی رتروویرال بالا می رود.

استئوپنی و استئوپورز:

بیش از 60٪ بیماران HIV+ مبتلا به استئوپنی و بیش از 10-15٪ مبتلا به استئوپورز می باشند که به کاهش توده استخوانی و در نتیجه افزایش ریسک شکستگی اطلاق می شود. استئوپنی به T-score در محدوده 1- تا -2.5 و استئوپورز به T-score پایین تر از -2.5 اطلاق می شود.

در میان داروهای آنتی رتروویرال بیشترین خطر ایجاد استئوپنی و استئوپورز با تنوفویر دیسوپروکسیل فومارات، آتازاناویر/ریتوناویر و افاویرنز می باشد.

جهت ارزیابی بیماران توصیه می شود که قبل از شروع درمان، DXA scan ناحیه هیپ و Femur در موارد زیر که احتمال خطر بیشتر است انجام شود:

- زنان پس از منوپوز
- مردان بالای 50 سال
- سابقه مصرف پردنیزولون بیش از 5 میلی گرم در روز برای بیش از سه ماه
- هیپوگنادیسم بالینی

در صورتی که بیمار تحت درمان قرار نگرفته باشد، هر 3-5 سال تکرار شود.

در صورت کاهش دانسیته استخوانی، اولین اقدام رد علل ثانویه است که به شرح زیر می باشند:

هیپوپاراتیروئیدیسم - هیپرتیروئیدیسم - سوء جذب - هیپوگنادیسم - آمپور - دیابت - نارسایی مزمن کبدی - نارسایی آدرنال

در صورت رد علل ثانویه، درمان به صورت زیر انجام خواهد شد:

الف) درمانهای غیر فارماکولوژیک شامل:

- استفاده از مکمل های کلسیم - د
- قطع الکل و سیگار
- ورزش های تحمل کننده وزن حداقل سه بار در هفته و هر بار به مدت نیم ساعت



ب) استفاده از بی فسفونات ها در صورت وجود استئوپوروز و یا شکستگی های ناشی از تروماهای ظریف

استئومالاسی:

استئومالاسی ناشی از مینرالیزاسیون ناقص استخوانی می باشد که نه تنها خطر شکستگی را افزایش می دهد که می تواند با حساسیت و دردهای استخوانی وضعف عضلات پروگزیمال همراه باشد. از علل استئومالاسی، کمبود ویتامین D و یا کمبود فسفات می باشد که برای مثال در سندرم فانکونی ناشی از عارضه تنوفویر دیسوپروکسیل فومارات به علت افزایش دفع کلسیم و فسفر دیده می شود.

عواملی چون سوء تغذیه، محرومیت از نور کافی آفتاب، سوء جذب، چاقی و دفع فسفات از طریق ادرار فرد را مستعد ابتلا به استئومالاسی می کند

کمبود ویتامین D در همه افراد از جمله مبتلایان به HIV بسیار شایع می باشد. از این رو اندازه گیری سطح ویتامین D فعال در تمامی بیماران الزامی می باشد. جدول زیر در ارزیابی وضعیت ویتامین D کمک کننده است:

جدول شماره 1: تشخیص کمبود ویتامین D

	ng/ml	nmol/L
Deficiency	< 10	< 25
Insufficiency	< 20	< 50

در زمینه کمبود ویتامین D باید آزمایشات PTH، کلسیم، فسفات و آلکالن فسفاتاز چک شود. ترکیب کلسیم پایین + فسفات پایین +/- آلکالن فسفاتاز بالا میتواند ملاک استئومالاسی و کمبود ویتامین D باشد.

استئونکروز:

علت آن انفارکت صفحه اپی فیزیال استخوانهای بلند می باشد که درد های استخوانی را در پی دارد و شیوع آن در بیماران HIV+ خصوصا در مراحل پیشرفته بیماری صد برابر بیشتر است. در زمینه CD4 پایین، مصرف گلوکوکورتیکوئیدها و افراد با سابقه تزریق مواد مخدر احتمال بروز آن افزایش می یابد. در میان داروهای آنتی رتروویرال بیشترین خطر ایجاد استئونکروز با تنوفویر دیسوپروکسیل فومارات، آتازاناویر/ریتوناویر و افاویرنز می باشد و تشخیص این بیماری با انجام MRI می باشد.

درمان:



بعضی متخصصین مقدار ویتامین D کمتر از 30ng/mL رو بعنوان ملاک شروع درمان در نظر می گیرند و روزانه 10000IU ویتامین D برای 8-10 هفته شروع می شود. ملاک رساندن سطح ویتامین D به بالاتر از 20ng/mL و نرمال بودن سطح PTH است.

نیاز روزانه به کلسیم 1.2 – 1 g و نیاز روزانه به ویتامین D معادل 800-2000 IU می باشد

اگر میزان کلسیم مصرفی در رژیم غذایی روزانه کافی به نظر نرسد، میتوان قرص کلسیم تجویز نمود.

6 ماه پس از درمان باید مجددا سطح ویتامین D چک شود.



مدیریت فشارخون، دیابت و اختلالات کبدی در مبتلایان به HIV



فشار خون:

تقریباً یک سوم جمعیت بالغین دنیا مبتلا به هیپرتانسیون هستند. فشار خون علت اصلی مرگ در دنیا و شایعترین علت مراجعه سرپایی به پزشک و ساده ترین عامل خطر قابل درمان برای سکته مغزی، قلبی، نارسایی قلبی، بیماری عروق محیطی، دایسکشن آئورت، AF و ESRD می باشد.

ارزیابی اولیه فشار خون:

ارزیابی اولیه فشار خون با هدف دستیابی به سه هدف زیر می باشد:

- درجه بندی فشار خون
- ارزیابی خطر کلی قلبی عروقی بیمار
- کشف شواهدی از هیپرتانسیون ثانویه

شرح حال و معاینه، تست روتین خون، آزمایش کامل ادرار و ECG برای رسیدن به این اهداف مورد استفاده قرار می گیرند.

بررسی دقیق فشار خون:

در همه جمعیت ها خطر بیماری های قلبی و سکته مغزی به طور مستقیم و لگاریتمی با افزایش سطوح فشار خون سیستولی و دیاستولی بیش از 115/75 افزایش می یابد.

فشار خون به صورت دو یا بیشتر از دو بار اندازه گیری فشار خون در دو یا بیش از دو ویزیت در مطب به مراحل فشار خون طبیعی، پره هایپرتانسیون، هایپرتانسیون طبقه بندی می شود. هنگامی که فشار خون متوسط سیستولی و دیاستولی بیمار در چند دسته متفاوت قرار میگیرند بر اساس مرحله بالاتر تقسیم بندی میشوند.

جدول شماره 2: تقسیم بندی فشارخون

فشار خون دیاستولی	فشار خون سیستولی	
کمتر از 80	کمتر از 120	نرمال
80-89	120-139	پره هایپرتانسیون
90-99	140-159	هایپرتانسیون مرحله 1
بیشتر یا مساوی 100	بیشتر یا مساوی 160	هایپرتانسیون مرحله 2



معمولاً فشار خون در طی 24 ساعت تغییرات قابل توجهی دارد. جهت کاهش تغییرات در اندازه گیری فشار خون باید حداقل دو بار بعد 5 دقیقه استراحت در حالت نشسته و تکیه دادن به پشتی و بازوی برهنه و در سطح قلب اندازه گیری شود.

شایعترین اشتباه در اندازه گیری فشار خون استفاده از کاف استاندارد برای بازوی بزرگ است که بطور کاذب فشار را بالاتر نشان می دهد. حداقل 30 دقیقه قبل از اندازه گیری فشار خون نباید قهوه و سیگار مصرف کرد.

جدول شماره 3. تشخیص، درجه بندی و درمان فشارخون بالا

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood pressure (mmHg)	Blood pressure (mmHg)	Blood pressure (mmHg)	Blood pressure (mmHg)
	High normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 hypertension SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 hypertension SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 hypertension SBP $\geq$ 180 or DBP $\geq$ 110
No other risk factors	• No BP intervention	• Lifestyle changes for several months • Then add BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting $< 140/90$
1-2 risk factors	• Lifestyle changes • No BP Intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting $< 140/90$
≥ 3 risk factors	• Lifestyle changes • No BP Intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes • BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting $< 140/90$
Organ damage, CKD stage 3 or diabetes	• Lifestyle changes • No BP Intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes • BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting $< 140/90$
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with organ damage/risk factors	• Lifestyle changes • No BP Intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes • BP drugs targeting $< 140/90$	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting $< 140/90$

BP blood pressure

DBP diastolic blood pressure

SBP systolic blood pressure

درمان هایپر تانسیون:

درمان دارویی اساس درمان هایپر تانسیون است. تغییر شیوه زندگی به عنوان مکمل در کنار درمان دارویی است و نمی تواند جایگزین آن باشد. بیشتر سدیم مواد غذایی از غذاهای فرآوری شده ناشی می شود و مصرف نمک روزانه باید بوسیله آموزش به بیمار از 10 میلیگرم به 6 میلیگرم کاهش یابد. رژیم حاوی میوه های تازه و سبزیجات و محصولات لبنی کم چرب در کاهش فشار خون موثر بوده اند. سایر روشها مانند کاهش وزن در افراد با اضافه وزن، ورزش منظم هوازی، قطع سیگار و تعدیل مصرف الکل می باشد.

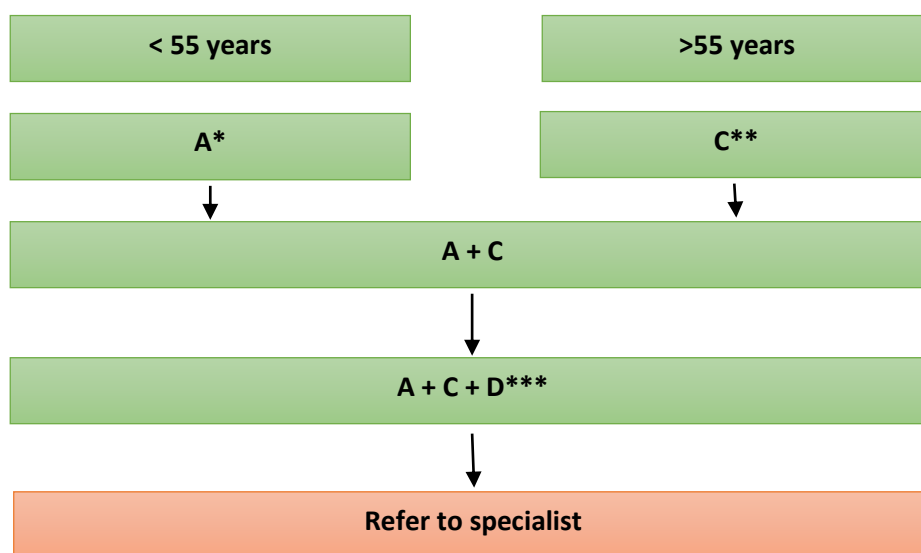


هدف درمان فشار خون کمتر از 150/90 برای افراد مسن و کمتر از 140/90 برای سایر افراد است. بعضی از متخصصین جهت بیماران بالای 60 سال که زیاد ناتوان نباشند و تحمل درمان را داشته باشند هدف درمان را فشار خون کمتر از 140/90 را در نظر می گیرند. گاید لاین های مختلف توصیه می کنند درمان با یک یا بیشتر از یک دارو از سه داروی خط اول شروع شود

- بلوک کننده های کانال کلسیمی (نظیر آملودیپین , دیلتیازم)
- مهار کننده های ACE (نظیر کاپتوپریل, انالاپریل, لیزینوپریل) یا بلوک کننده های ARB (نظیر لوزارتان, والسارتان)
- دیورتیک های تیازیدی

انجمن اروپایی هایپرتانسیون, هیچ گروه دارویی خاصی را پیشنهاد نمی کند و عقیده دارد بهترین دارو, دارویی است که بیمار تحمل می کند و آن را بهتر مصرف می کند. بهترین پایدی به درمان در ARB ها دیده شده است. پایدی در مورد ACE متوسط و در تیازیدها از همه کمتر است. گاید لاین بریتانیا برای بیماران کمتر از 55 سال ACE یا ARB را توصیه میکند

الگوریتم شماره 1: مدیریت درمان فشارخون بالا



* شامل داروهای ACE inhibitors و ARB (angiotensin receptor blockers)

** شامل Calcium channel blockers

*** شامل دیورتیک ها (تیازیدها) است



جدول شماره 4: تداخلات داروهای درمان فشارخون بالا با ARV:

	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Losartan	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valsartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Atenolol	↔ ^d	↔	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
bisoprolol	↑ ^d	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Carvedilol	↑↓ ^d	↑↓	↑↓ ^d	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metoprolol	↑ ^d	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Propranolol	↑ ^d	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Amlodipine	↑ ^c	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diltiazem	↑ ^c	↑	↑	↓69%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nifedipine	↑ ^c	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Verapamil	↑ ^c	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Amiloride	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Furosemide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔
Spironolactone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

E :potential elevated exposure of ARV drug

a :[parent drug] decreased but [active metabolite] increased

b :[parent drug] increased but [active metabolite] decreased

c :ECG monitoring recommended

d :risk of PR interval prolongation

در هنگام تجویز داروهای فشار خون به تداخلات داروهای ضد فشار خون بالا با ARV طبق جدول بالا دقت شود. در صورت نیاز بیماران را به متخصص قلب ارجاع دهید.



دیابت:

دیابت قندی یک بیماری منفرد نیست بلکه گروهی از اختلالات است که متعاقب کمبود مطلق یا نسبی هورمون انسولین ایجاد می شوند. عملکرد ناکافی انسولین در تحریک جذب گلوکز توسط بافت های بدن و تنظیم متابولیسم چربی و پروتئین به هاپیر گلیسمی می انجامد.. سایر اختلالات متابولیک که افزون بر هاپیر گلیسمی در دیابت کنترل نشده ایجاد می شوند شامل تغییرات لیپوپروتئین ها و افزایش میزان اسید چرب ازاد می باشد.

معیار تشخیص دیابت شیرین در افراد غیرباردار در جدول شماره 5 خلاصه شده است. تشخیص را می توان بر اساس سطح گلوکز ناشتا 126 میلیگرم بر دسی لیتر یا بیشتر ، غلظت گلوکز خون راندوم 200mg/dl یا بیشتر ، یا سطح گلوکز 2 ساعته مساوی یا بیشتر از 200mg/dl در تست تحمل گلوکز 75 گرمی تعریف کرد. به طور جایگزین دیابت را می توان در صورتی که سطح هموگلوبین A1C بیشتر یا مساوی 6.5 باشد در نظر گرفت.

HbA1C شاخصی است که سطح متوسط گلوکز خون را در 3 ماه گذشته نشان میدهد. سطوح کاذب آن در شرایط کم خونی های مختلف یا هموگلوبینوپاتی هایی که استعداد هموگلوبین به گلیکوزیله شدن را افزایش یا کاهش می دهند مشاهده می شود. در بیماران با افزایش آشکار گلوکز خون یا HbA1C و بروز همزمان علائم هیپرگلیسمی (پرنوشی و پرادراری) تشخیص را بر اساس یک آزمایش می توان داد. در صورت افزایش گلوکز نه چندان واضح در غیاب علائم ، تشخیص را باید با تکرار آزمایش در یک روز دیگر تایید کرد.

بیمارانی که افزایش خفیف در سطوح گلوکز پلاسما دارند و به استانه تشخیص دیابت نرسیده اند مثلاً HbA1C بین 5.7 و 6.4 دارند در خطر بیشتری برای ابتلا به دیابت قرار دارند. بنابراین به عنوان پره دیابت در نظر گرفته می شوند. بیماران پره دیابت با سطوح گلوکز 120 تا 125 را به عنوان بیماران با گلوکز ناشتای مختل می شناسند و انهایی که سطح گلوکز غیر ناشتای دو ساعته بین 140 و 199 دارند اختلال تحمل گلوکز دارند.

جدول شماره 5: معیارهای تشخیص دیابت شیرین

گلوکز پلاسما	طبیعی	قند خون ناشتای مختل	تحمل گلوکز مختل	دیابت شیرین
ناشتا	<100(5.6)	<126 و ≥100	—	126(7)≤
دو ساعت بعد از خوردن 75 گرم گلوکز	<140(7.8)	—	<200 و ≥140	≥200
راندوم	—	—	—	≥200 همراه علائم



تعریف حالت ناشتا این است که حداقل به مدت 8 ساعت دریافت کالری نداشته باشد.

داروهای شایع ضد دیابتی غیر انسولینی در دیابت تیپ 2:

- بی گوانیدها (متفورمین)
- سولفینیل اوره آ (glyburide, glipizide, glimepiride):
- مگلیتینیدها (رپاگلینید و نتاگلینید)
- تiazolidinediones (پیوگلیتازون)

درمان:

الگوریتم زیر خلاصه ای از درمان را در مبتلایان به دیابت نشان می دهد:

الگوریتم شماره 2: مدیریت درمان دیابت

اگر رعایت رژیم غذایی و اصلاح شیوه زندگی ناکافی باشد

متفورمین:

به عنوان انتخاب اول توصیه می شود
با دوز ۵۰۰ تا ۸۵۰ میلیگرم شروع میشود. تا دوز ۲ تا ۳
گرم روزانه میتواند افزایش داده شود
ممکن است لیپواتروپی را بدتر کند.

سولفینیل اوره آ:

ممکن است در افراد غیر چاق با قند بسیار بالا توصیه
شود
در مورد مصرف آن در HIV کلینیکال تریالی انجام
نشده است

HbA1C > 6.5-7%

از ترکیب دو دارو (سولفینیل اوره یا متفورمین یا سایر
داروها) استفاده کنید

HbA1C > 6.5-7%

ارجاع به متخصص غدد



ارزیابی افراد HIV مثبت با افزایش آنزیمهای کبدی:

قدم اول در فرد HIV مثبت که دچار افزایش آنزیمهای کبدی شده است گرفتن تاریخچه دقیق در مورد داروهای غیر مجاز، مصرف الکل، یا مصرف داروهای گیاهی است. در صورتیکه مصرف این داروها وجود دارد ابتدا باید این داروها قطع شود. در صورت عدم کاهش آنزیم های کبدی بررسی از نظر هپاتیت های ویرال A, B, C در افرادی که ایمن نبوده اند یا منفی بوده اند با تستهای HAV Ab IgM, HBs Ag, HBc Ab, HCV Ab توصیه می شود.

در صورت منفی بودن این تست ها سایر عوامل مانند NASH (سندرم متابولیک، دیابت، استئاتوز در ارتباط با HCV) و Nodular regeneration hyperplasia (که در افراد HIV مثبت بیشتر دیده می شود) و یا سایر ویروس ها مانند CMV, EBV, HEV باید مدنظر باشد.

علل غیر عفونی مانند هپاتیت اتوایمیون، هموکروماتوز، ویلسون، کمبود الفای یک انتی تریپسین و نارسایی قلبی و هایپرتانسیون پورت نیز باید مدنظر باشد. در این مرحله سونوگرافی یا بیوپسی کبد می تواند کمک کننده باشد.

در صورت عدم وجود تشخیص خاص و رد همه علل، افزایش آنزیم های کبدی می تواند ناشی از تأثیر HIV باشد.

یکی از مهمترین مواردی که در زمان اختلالات کبدی باید مد نظر قرار گیرد، تأثیر آن بر داروهایی است که متابولیسم کبدی داشته و ممکنست نیاز به تعدیل دوز داشته باشند. جدول زیر در این موارد کمک کننده است

جدول شماره 6: طبقه بندی Child Pugh

	1	2	3
Total bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Serum albumin, g/L ($\mu\text{mol/L}$)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR	< 1.7	1.71-2.20	> 2.20
Ascites	None	Mild/Moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)

5-6 points: Class A

7-9 points: Class B

10-15 points: Class C

مدیریت بیماران با سیروز نیاز به متخصص در زمینه بیماریهای کبدی دارد. در افراد با بیماری پیشرفته کبدی استفاده از افایرنز با افزایش خطر علائم CNS همراه است.



اقدامات لازم در انسفالوپاتی کبدی:

شامل موارد زیر می باشد:

- شناسایی و درمان عامل مساعد کننده مانند خونریزی، عفونت، خونریزی گوارشی، ازتمی پره رنال، یبوست
- محدودیت کوتاه مدت (کمتر از 72 ساعت) دریافت پروتئین
- شربت لاکتولوز 30 سی سی هر 1 تا 2 ساعت تا دفع مدفوع داشته باشد سپس دوز کاهش داده می شود تا 2 تا 3 بار دفع مدفوع در روز وجود داشته باشد. در فردی که توانایی دریافت خوراکی لاکتولوز را نداشته باشد از انمای آن استفاده می شود.

اقدامات لازم در آسیت بدون عارضه :

- در این افراد از NSAID ها پرهیز شود
- پروفیلاکسی فلوروکینولون های خوراکی روزانه در افراد زیر توصیه می شود:
الف: افرادی که پروتئین آسیت کمتر از 1.5 دارند
ب: نارسایی کلیوی با Cr بیشتر از 2.5 یا BUN بیش از 25
ج: سدیم سرم کمتر از 130
د: نارسایی شدید کبدی (child score بالای 9 یا بیلیروبین بیش از 3)
- در افراد با آسیت محدودیت مصرف نمک در حد 1-2 گرم در روز توصیه می شود.
- پاراسنتر درمانی آسیت تنها در افراد با آسیت tense توصیه می شود و تجویز آلبومین وریدی 6 تا 8 گرم به ازاء هر لیتر آسیت خارج شده توصیه می شود.
- بیمار باید هفتگی وزن شود
- BUN, Cr و الکترولیتها هر یک تا دو هفته چک شود
- در صورتی که کاهش وزن در یک هفته کمتر از 2 کیلوگرم باشد و BUN/Cr نرمال باشد دوز دیورتیک باید دو برابر شود.
- در صورتیکه میزان کاهش وزن بیش از نیم کیلوگرم در روز باشد یا ابنورمالیتی در BUN/Cr بوجود بیاید باید دوز دیورتیک کاهش یابد یا دیورتیک قطع شود



- ماکزیمم دوز دیورتیک برای اسپرینولاکتون 400 میلیگرم و فروزماید 160 میلیگرم در روز است.

تغذیه در بیماران سیروزی:

میزان کالری مورد نیاز در فرد سیروزی 25-30 kcal/kg/day است. محدودیت مصرف پروتئین توصیه نمی شود مگر در موارد انسفالوپاتی کبدی.

مطابق بعضی از مطالعات پروتئین تزریقی ریسک کمتری برای انسفالوپاتی دارد زیرا بوسیله باکتریهای کولون تبدیل به NH₃ نمی شود.

ضد درد در بیماران با نارسایی کبدی:

استامینوفن می تواند استفاده شود اما در مورد دوز روزانه آن دقت شود و بیش از دو گرم در روز استفاده نشود. از NSAID ها نباید استفاده شود زیرا ریسک خونریزی گوارشی را افزایش می دهد. مخدرها (بعنوان ضد درد) نیز باید با احتیاط مصرف شوند.

اسکرین جهت هپاتوسلولار کارسینوما:

- بوسیله سونوگرافی هر 6 ماه توصیه می شود
 - الفافو پروتئین به علت حساسیت و اختصاصیت پایین ارزش کمی دارد
 - در افرادی که ضایعه در سونوگرافی دارند، سی تی اسکن فاز شریانی و یا MRI دینامیک توصیه می شود
- اثبات تشخیص بوسیله آسپیراسیون سوزنی یا بیوپسی زیر گاید سی تی اسکن انجام خواهد شد
- الگوریتم شماره 3 مدیریت درمان سیروز را نشان می دهد:



الگوریتم شماره 3: تشخیص و درمان سیروز

Diagnosis of cirrhosis

Upper GI endoscopy

No varices

re-endoscopy
3-4 years

Grade 1 varices

re-endoscopy
1 year

Grade 2&3 varices

propranolol
80-160 mg/day

intolerant

Variceal band ligation



اختلالات لیپیدها در مبتلایان به HIV



هیپرلیپیدمی:

هیپرلیپیدمی بمعنای افزایش چربی خون (کلسترول و تری گلیسیرید) می باشد. بدیهی است که هیپرلیپیدمی خطر بروز بیماریهای قلبی، کیسه صفرا و نیز پانکراتیت را بیشتر می کند.

ابتلا به HIV و برخی داروهای ضد رتروویروسی ممکن است باعث افزایش خطر بروز هیپرلیپیدمی در فرد شوند. نیز در این بیماران عوامل دیگری چون سابقه فامیلی هیپرلیپیدمی، غذای پر چرب و مصرف سیگار، احتمال بروز این عارضه را افزایش می دهد.

معمولا هیپرلیپیدمی بی علامت است و در آزمایشات دوره ای بیماران یافت می شود. عوامل زمینه ساز هیپرلیپیدمی در مبتلایان به HIV عبارتند از:

- سابقه فامیلی هیپرلیپیدمی
- همراهی با سایر بیماریها نظیر فشار خون بالا، دیابت، بیماری های تیروئید
- تغذیه نامناسب، غذای چرب و مملو از کربوهیدرات
- چاقی
- مصرف سیگار
- مصرف الکل
- کم تحرکی

بسیاری از عوامل خطر فوق با اصلاح سبک زندگی بیمار و انتخاب عادات خوب بهداشتی برطرف می شود. عموما حداقل 6 ماه باید رژیم غذایی جدی گرفته شود تا نتایج آن بر وزن بیمار و میزان لیپیدهای خون قابل ارزیابی باشد. اما اگر هیپرتری گلیسیریدمی شدید ناشی از درمان با داروهای ضد رتروویروسی باشد (نظیر کلترا)، زمان 6 ماه طولانی است چرا که ممکن است بیمار دچار پانکراتیت شود. بنابراین درمان با داروهای کاهنده چربی خون معمولا زودتر شروع می شود.

انواع روغن ماهی همراه با چربی های monounsaturated و polyunsaturated نظیر روغن زیتون و گردو می تواند به کاهش لیپیدها، از جمله تری گلیسیرید کمک کند.

کاهش وزن و ورزش می تواند منجر به کاهش LDL و تری گلیسیرید و افزایش HDL و نیز کاهش میزان فشار خون و خطر دیابت شود. سه بار در هفته ورزش توصیه می شود.



از آنجایی که بعضی از داروهای آنتی رتروویرال می تواند ریسک هیپرلیپیدمی را در بیماران مبتلا به اچ آی وی افزایش دهد پس در مواجهه با بیماری که پس از شروع درمان آنتی رتروویرال دچار هیپرلیپیدمی شده است و امکان تغییر داروی آنتی رتروویرال وجود دارد می توان در ابتدا تغییر آن را مدنظر داشت.

داروهای زیر به ترتیب در ایجاد هیپرلیپیدمی دخیل هستند:

LPV/r>EFV>DRV/r>ATV/r>AZT>ABC

همان گونه که ملاحظه می شود بیشترین تغییرات در لیپیدهای سرم با مصرف ترکیب لوپیناویر/ ریتوناویر ایجاد می شود.

در صورتی که با تغییر دارو و سبک زندگی پاسخ ندهد و یا در مقادیر بسیار بالای لیپیدها، درمان دارویی تجویز می شود.

درمان کلسترول بالا برای کاهش علل خطر بیماری های قلبی عروقی آترواسکروتیک:

توصیه های درمان با استاتین ها برای هیپر کلسترولمی:

1. افراد با بیماری قلبی عروقی آترواسکروتیک بالینی نظیر سابقه آنژین صدری، سکته قلبی، سکته مغزی، TIA یا درگیری عروق محیطی¹:

a. در افراد بالای 75 سال آتورواستاتین با دوز 10mg یا روزوواستاتین با دوز 10mg با هدف

کاهش حداقل 50-30٪ سطح LDL شروع می شود.

b. در افراد زیر 75 سال:

i. در صورت مصرف NNRTI, RAL و DTG: آتورواستاتین با دوز 40-80 میلی گرم یا

روزوواستاتین با دوز 20 میلی گرم با هدف کاهش حداقل 50٪ سطح LDL شروع می

شود.

ii. در صورت مصرف PIs و COBI: آتورواستاتین با دوز 10 میلی گرم و میتوان تا 40

میلیگرم رساند یا روزوواستاتین با دوز 10 میلی گرم و میتوان تا 20 میلیگرم رساند

2. افراد 40-75 سال مبتلا به دیابت ملیتوس :

¹ : براساس گایدلاین ACC/AHA 2013



a. آتورواستاتین با دوز 10mg یا روزوواستاتین با دوز 10mg با هدف کاهش حداقل 30-50٪ سطح LDL شروع می شود.

3. افراد بالاتر از 21 سال با LDL بیشتر از 190 mg/dl :

a. در صورت مصرف RAL, NNRTI و DTG: آتورواستاتین با دوز 40-80 میلی گرم یا

روزوواستاتین با دوز 20 میلی گرم با هدف کاهش حداقل 50٪ سطح LDL شروع می شود.

b. در صورت مصرف Pls و COBI: آتورواستاتین با دوز 10 میلی گرم و میتوان تا 40 میلیگرم رساند

یا روزوواستاتین با دوز 10 میلی گرم و میتوان تا 20 میلیگرم رساند

4. در صورت $ASCVD\ risk > 7.5\%$ ² :

a. در صورت مصرف RAL, NNRTI و DTG: آتورواستاتین با دوز 40-80 میلی گرم یا

روزوواستاتین با دوز 20 میلی گرم با هدف کاهش حداقل 50٪ سطح LDL شروع می شود.

b. در صورت مصرف Pls و COBI: آتورواستاتین با دوز 10 میلی گرم و میتوان تا 40 میلیگرم رساند

یا روزوواستاتین با دوز 10 میلی گرم و میتوان تا 20 میلیگرم رساند

همان گونه که ملاحظه می شود به علت تداخل PI/r و COBI در صورت نیاز به تجویز آتورواستاتین در صورتی که بیمار تحت درمان با داروهای فوق باشد، دوز دارو از 10 میلی گرم شروع و به 40 میلی گرم افزایش می یابد و در مورد روزوواستاتین نیز دوز از 10 میلی گرم شروع و به 20 میلی گرم افزایش می یابد.

برای آشنایی بیشتر تصویر $ASCVD\ Risk\ Estimator\ Plus$ در صفحه بعد نشان داده شده است.

² <http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimation>



تصویر شماره 1: ASCVD Risk Estimator Plus

tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#/calculate/estimate/

AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY ASCVD Risk Estimator Plus

Estimate Risk Therapy Impact Advice

Current Age * Sex * Race *

Systolic Blood Pressure (mm Hg) * Diastolic Blood Pressure (mm Hg) *

Total Cholesterol (mg/dL) * HDL Cholesterol (mg/dL) * LDL Cholesterol (mg/dL) *

History of Diabetes? * Smoker: * On Hypertension Treatment? * On a Statin? * On Aspirin Therapy? *

هیپرتری گلیسیریدی:

شروع درمان با جم فیروزیل یا فنوفیرات در صورتی که سطح تری گلیسیرید بالای 500 mg/dl باشد الزامی است.

در صورت بالا بودن سطح کلسترول و تری گلیسیرید:

اگر هر دو نوع لیپید بالا باشد، برای انتخاب درمان به میزان تری گلیسیرید توجه می کنیم:

- اگر تری گلیسیرید کمتر از 500 mg/dl بود، شروع درمان با استاتین ها طبق روش توصیه شده بالا
- اگر تری گلیسیرید بیش از 500 mg/dl بود، شروع درمان با فیبرات (فنوفیرات)

فراموش نکنیم که در تمامی موارد فوق توصیه به اصلاح سبک زندگی، قطع سیگار، کنترل فشارخون، کنترل قند و وزن و یا در نظر گرفتن مواردی چون هیپوتیروئیدی از ضروریات می باشد. در مواردی که درگیری عروق کرونر یا مغزی وجود دارد و یا در افراد بالای 50 سالی که ASCVD risk > 10% دارند استفاده از آسپرین توصیه می شود.



بیماری های کلیوی در مبتلایان به HIV



مقدمه:

بیمارانی که به HIV آلوده شده اند خطر بالاتر گرفتاری کلیه چه از نوع AKI یا آسیب حاد کلیه و چه از نوع بیماری مزمن کلیوی دارند که موجب افزایش بار هزینه ها و عوارض بیماری HIV می شود. در ۳۵ سال گذشته تغییرات کلیدی در اتیولوژی بیماری های کلیوی در HIV رخ داده است به طوری که امروزه کاهش بیماری گلومرولی ناشی از HIV و افزایش نفروتوکیسیسته دارویی و دیابت ملیتوس و نیز نفروآنژیواسکلروز را شاهد هستیم.

اولین بار در سال ۱۹۸۴ این عارضه گزارش شد که در یک فرد مبتلا به ایدز بود که دچار پروتئینوری شدید به همراه افت ناگهانی عملکرد کلیوی شده بود و در پاتولوژی طرح کلاپسینگ (Focal Segmental Glomerulosclerosis) (FSGS) (Glomerulosclerosis) رویت شده بود. امروزه به این حالت HIV associated nephropathy (HIVAN) می گویند که اغلب با دفع ادراری شدید پروتئین به همراه کاهش شدید عملکرد کلیوی و بروز ESRD (End Stage Renal Disease) همراه است.

اگرچه HIVAN مهمترین مثال از بیماری کلیوی ناشی از HIV می باشد اما امروزه دیده شده که سندرم های متنوع کلیوی در بیماران آلوده به HIV شناخته شده اند.

در اینجا ابتدا به مروری بر درگیری گلومرول ناشی از HIV می پردازیم و سپس به نارسایی حاد و مزمن کلیوی در بیماران HIV پرداخته و سپس به بحث مهم نفروپاتی ناشی از داروهای ضد رتروویرال می پردازیم و در نهایت به روش مانیتورینگ آسیب کلیوی ناشی از HIV و داروهای CART در این بیماران می پردازیم.

HIVAN:

آسیب کلیه در HIVAN ناشی از مکانیزم های مختلف آسیب مستقیم سلولی توسط ویروس و عوامل میزبانی (نژادی) می باشد. درگیری ویروسی پدوسیت ها و سلولهای توبولوایپیتلیال موجب القای dedifferentiation، پرولیفراسیون و آپوپتوزیس می شود. در واقع ژن های مختلف ویروس تعیین کننده این پروسه ها می باشند.

HIV موجب تجمع لنفوسیت ها و ماکروفاژها در محل می شوند که به نوبه خود مدیاتورهای التهابی را آزاد کرده و آسیب کلیوی را تشدید می کنند.

مهمترین درمان HIVAN شروع درمان ضد رتروویروسی می باشد استفاده از ACEi، ARB و نیز استروئید در مواقعی کاربرد دارد.



مبتلایان به HIVICK (HIV induced chronic kidney disease) در مقایسه با HIVAN مواجهه بیشتری با داروهای ضد رتروویروسی داشته، بار ویروسی کمتری دارند و عموماً CD4 بالاتر و eGFR بالاتری دارند. در واقع در افراد مبتلا به HIVICK نسبت به مبتلایان به HIVAN احتمال پیشرفت به سمت ESRD کمتر است.

از آنجا که ابتلا به HIV ممکن است مرتبط با عفونت های فرصت طلب دیگر باشد که پاسخ پلی کلونال ایمنوگلوبولین ها را در پی دارد، لذا فرد را مستعد تشکیل کمپلکس ایمنی و در نهایت رسوب کلیوی آن می کند که به نوبه خود موجب آسیب های مزمن کلیوی می شود و می تواند در برگیرنده PSGN /IgAN/MGN و بیماری شبیه لوپوس و نیز ترومبوتیک میکرو آنژیوپاتی باشد.

AKI

AKI در بیماران HIV شایع تر از عامه مردم است اگرچه با شروع CART، ریسک بروز AKI کاهش یافته است اما همچنان یک یافته شایع در بیماران HIV می باشد. حدود ۷-۳ نفر در هر ۱۰۰ بیمار HIV دچار آن می شوند.

بروز AKI پس از گذشت ۳ ماه از درمان با CART، ۱۰ برابر کاهش می یابد که بیانگر اثر محافظتی شروع CART و کنترل عفونت های فرصت طلب در برابر AKI می باشد.

در بیماران بستری بویژه تحت مراقبت ویژه، خطر بروز AKI بسیار بالاتر میرود و به نظر می رسد که به طور کلی AKI در بیماران آلوده به HIV بیشتر به شدت عفونت های فرصت طلب ارتباط دارد تا مسمومیت مستقیم ناشی از CART.

در هر حال پره رنال ازیمی ناشی از کاهش حجم و یا سپسیس و نیز بیماری کبدی را باید جز علل محتمل AKI بویژه AKI شدید دانست. گاهی تا ۳۰٪ از حملات AKI ناشی از نفروتوکسی سیتة دارویی می باشد. داروهایی مانند آمینوگلیکوزیدها پنتامیدین، آمفوتریسین، تری متوپریم / سولفامتوکسازول و داروهای ضد ویرال مانند آسیکلوویر / فوسکارنت و در آخر دیده شده که در حدود ۱۴٪ AKI دیررس ناشی از نفروتوکسی سیتة CART میباشد.

NSAIDs و یا مواد حاجب یددار نیز می توانند موجب AKI گردند. گاهی نفرولیتیزیس و یا کریستالوری ناشی از داروها موجب انسداد ادراری می شود. لذا این که AKI را فقط به ART نسبت دهیم کار صحیحی نمی باشد و همه جوانب را باید در نظر گرفت. ریسک فاکتورهای عمده AKI در بیماران مبتلا به HIV سرپایی عبارتند از:

- CKD زمینه ای

- AIDS

- عفونت همزمان HCV

ریسک فاکتورهای عمده AKI بیماران بستری عبارتند از:

- سن بالا، CKD قبلی، دیابت، HCV

در یک مطالعه دیده شده همراهی CART مرتبط با عفونت HCV همزمان نیز ریسک بروز AKI را چند برابر می کند.

تبعات AKI: مرگ و میر کوتاه مدت و دراز مدت در بیماران آلوده HIV در همراهی با AKI افزایش می یابد. مرگ و میر بیمارستانی آنها ۵ برابر افزایش می یابد.



همچنین مورتالیتی ۵ ساله بیماران با AKI دو برابر بیماران non AKI و HIV بوده است. AKI در بیماران HIV موجب نارسایی قلبی و ESRD نیز می شود.

بیماری مزمن کلیوی در بیماران مبتلا به HIV :

در دوره درمان با CART ، CKD به عنوان یک عامل مهم مورتالیتی و موربیدیتی می باشد که هم عفونت با HIV و هم نفروتوکسیسیته داروهای ضد رتروویروسی موجب CKD می شود.

اگر بر اساس $eGFR < 10 \text{ cc/min}$ در نظر گرفته شود ، CKD شیوع در حد ۱۰٪ در بیماران HIV دارد اما اگر بر اساس هر گونه کاهش GFR و یا پروتئینوری در نظر گرفته شود این در صد شیوع تا ۳۳٪ می رسد که این شیوع بالای CKD در این بیماران به علت طول عمر بیشتر و ابتلای همزمان به ریسک فاکتورهای معمول مانند دیابت ، هایپرتانسیون و HCV می باشد . برخی مطالعات شیوع CKD را در بیماران HIV کمتر از جمعیت عمومی دانسته اند که میتواند ناشی از دلایل زیر باشد:

- 1 - در کوهورت های HIV جمعیت مسن را در نظر نگرفته اند اما در جمعیت عمومی درصد قابل قبولی مسن می باشند .
- 2 - بیماران HIV که توده عضلانی کمتری دارند شاید eGFR بر اساس کراتینین سرم بیش از حد تخمین زده شود .
- 3 - در اکثر مطالعات HIV، $ACR > 30 \text{ mg/g}$ (نسبت آلبومین به کراتینین ادراری) در کرایتریای CKD استفاده نشده است. در حالیکه در مطالعات جمعیت عمومی آمده است.

با توجه به تشدید پروسه پیری در مبتلایان به HIV، ریسک فاکتورهای قدیمی CKD که عبارتند از افزایش سن، دیابت، هایپرتانسیون ، بیماری قلبی عروقی ، AKI قلبی در جمعیت HIV به طور پیشرونده ایی افزایش دارد .

لذا عوامل خطر CKD در بیماران HIV ترکیبی است از عوامل خطر معمول + عوامل خطر مرتبط با HIV (نظیر $CD4$ پایین ، ویرال لود بالا ، اعتیاد تزریقی ، عفونت همزمان HCV و در نهایت CART بویژه تنوفوویر دیزوپروکسیل، لوپیناویر/ ریتوناویر، آتازاناویر/ ریتوناویر و آباکاویر).

گاهی همزمان چند فاکتور موجب از دست رفتن عملکرد و کلیوی می شوند. دیده شده که بیماران دیابتی همراه با HIV ریسک بالاتر CKD نسبت به سایر بیماران دیابتی دارند.

همچنین نفروپاتی ناشی از افزایش سن در بیماران HIV به طور پیشرونده ایی افزایش شیوع دارد چراکه از یک طرف بیماران HIV امروزه بیشتر زنده می مانند و پیرتر هم می شوند و از طرف دیگر عفونت مزمن با HIV علیرغم کنترل ظاهری ویروس، منجر به تسریع پدیده Aging می شوند لذا با شروع زودتر بیماری های مرتبط با افزایش سن ارتباط دارد (مانند CKD). HIV موجب متیلاسیون DNA در بافت مغز و نیز خون می شود که یک مارکر اپی ژنتیک افزایش سن می باشد.

امروزه یک مدل درجه بندی خطر CKD در بیماران HIV تهیه شده است که هم عوامل خطر مرسوم و هم عوامل خطر مرتبط با HIV را محاسبه می کند و بویژه افزایش ریسک CKD در شروع یک داروی بالقوه نفروتوکسیک که می خواهیم به CART اضافه کنیم، را محاسبه میکند. لذا به تصمیم گیری در عملکرد روزانه بالینی پزشک موثر است.



اختلالات الکترولیتی مرتبط با HIV:

قبل از دوره گسترش استفاده از درمان ضد رتروویروسی هیپوناترمی ناشی از کاهش حجم و یا نارسایی آدرنال در این بیماران شایع بود اما امروزه هاپیرکالمی بویژه ناشی از مصرف داروهایی مانند تریمتوپریم شایع می باشد.

در توبولوتوکسیسته دارویی نیز تخلیه الکترولیت‌هایی مانند فسفات و منیزیم و کلسیم را داریم که نیاز به درمان جایگزینی این یونها جهت کاهش علائم داریم.

نفروتوکسی سینه داروهای ضد رتروویروسی:

برخی از داروهای ضد رتروویروسی در مراحل پیشرفته CKD یا کنترا اندیکه هستند و یا نیاز به تطابق دوزاژ دارند.

به طور مثال یک دارویی که بسیار کاربرد وسیعی داشته ولی بالقوه نفروتوکسیک می باشد تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات است که در کلیرانس کراتینین زیر 50ml/min نیاز به تطابق دوزاژ دارد. نیز اگر از ابتدا کلیرانس کراتینین زیر 60ml/min باشد از این دارو استفاده نمی کنیم. در صورت افت کلیرانس کراتینین بین $30-50\text{ml/min}$ ترکیب داروهای تنوفویر و emtricitabine توصیه نمی شود. در صورت استفاده از تنوفویر آلفانامید در کلیرانس کراتینین زیر 30ml/min نیاز به تطابق دوزاژ دارد.

داروهایی که ممکن است موجب CKD می شوند عبارتند از:

آتازاناویر، تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات و لوپیناویر / رتیوناویر. مکانیزمهای نفروتوکسیسته در جدول 1 آمده اند.

AKI ناشی از درمان ضد رتروویروسی اغلب در سال اول درمان رخ می دهند اما اختلال شدید کارکرد کلیوی نادر است. پس از گذشت 3 ماه از درمان بروز AKI تا 10 برابر کمتر خواهد شد. حدود 14٪ از حملات AKI که پس از 3 ماه از شروع CART رخ می دهند، ناشی از مسمومیت کلیوی CART می باشند.

بروز CKD پیشرفته مرتبط با درمان ضد رتروویروسی کم می باشد زیرا که در اکثر مطالعات پایش eGFR منجر به قطع یا تعدیل به هنگام درمان ضد رتروویروسی پس از افت GFR می شود.

مهارکننده های پروتئاز:

نفروتوکسیسته ناشی از مهارکننده های پروتئاز (PIs) موجود در ایران اغلب ناشی از آتازاناویر می باشد که ناشی از تشکیل کریستالهای ادراری و تشکیل نفرولیتایزیس، نفريت اینترستیشیال حاد و یا مزمن، نفروپاتی از کریستال، AKI و یا CKD می باشد.



آتازاناویر بعلت حلالیت کم پتانسیل رسوب کریستال در PH فیزیولوژی ادرار، موجب فراوانی سنگ کلیه در حد 20-10 در هر هزار نفر در سال می شود. لذا ممکن است موجب نفریت اینترستیشیال حاد و مزمن و یا گرانولوماتوز شود. شیوع کلی کریستالوری ناشی از آتازاناویر در حد 97٪ می باشد که با غلظت بالاتر این دارو، احتمال کریستالوری و نفرولیتازیس بیشتر می شود.

ریتوناویر: نفروتوکسیسیته این دارو اغلب ناشی از تداخل دارویی تا اثر مستقیم کلیوی آن می باشد. با سایر PIs نیز گزارش کریستالوری و سنگ وجود دارد.

NRTIs:

لامیوودین از ادرار دفع می شود. لذا در صورت کاهش GFR، نیاز به تطابق دوزاژ دارد اما به طور مستقیم نفروتوکسیک نمی باشند. استفاده طولانی مدت از این دارو می تواند موجب اختلال عملکرد میتوکندریال و لاکتیک اسیدوزیس نوع B ناشی از مهار DNA پلیمر از شود این اثر روی توبول پروگزیمال می تواند توجه کننده اختلال عملکرد ژنرالیزه پروگزیمال توبول (سندرم فانکونی) مرتبط با لامی وودین باشد.

شیوع و شدت اسیدوز لاکتیک مرتبط با استفاده طولانی مدت NRTIs در حضور آسیب هپاتوسلولار که کاهش متابولیسم لاکتات می دهد، تشدید می شود که این حالت در بیماران HIV بعلت عفونتهای همراه شایع است. تنوفویر اغلب به صورت دیو پروکسیل فومارات استفاده می شود که نفروتوکسی سیتة آن زیاد است ولی تنوفویر آلفا نماید نفروتوکسی سیتة بسیار کمتری دارد.

شایعترین اثر نفروتوکسیک این دارو آسیب سلول توبول پروگزیمال می باشد.

از آنجا که تنوفویر دیو پروکسیل فومارات در حال حاضر در بسیاری موارد در رژیم دارویی خط اول درمان ضد رتروویروسی در ایران وجود دارد، بروز مواردی چون AKI، اختلال عملکرد توبول پروگزیمال و نیز CKD ناشی از آن قابل انتظار است.

تنوفویر بدون تغییر از ادرار دفع می شود و کلیرانس آن بواسطه ترکیبی از فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی پروگزیمال می باشد

AKI ناشی از تنوفویر در ۱۰-۱٪ موارد و اختلال ساب کلینیکال توبول پروگزیمال در ۸۲-۲۲٪ بیماران دیده شده است. توکسیسیته توبولی موجب می شود که غلظت پلاسمایی این دارو بالاتر برود لذا موجب مواجهه تجمعی به آتازاناویر و تنوفویر می گردد.



شواهد آسیب توبولی ناشی از تنوفویر شامل سندرم فانکونی، افزایش دفع پروتئین های توبولی، هایپر فسفاتوری، هیپوفسفاتی، گلیکوزوری، اسیدوز متابولیک و هیپو کالمی میباشند.

در بیوبسی موارد AKI ناشی از تنوفویر، نکروز توبولی حاد توکسیک به همراه انکلوزیون های ائوزینوفیلی در توبول پروگزیمال در میکروسکوپ نوری دیده می شود که در میکروسکوپ الکترونی این انکلوزیون ها همان میتوکنندری های بزرگ شده و تخلیه شده و تغییر شکل یافته می باشند.

ریسک فاکتورهای مستعد کننده اختلال کلیوی در بیماران HIV :

- بیماری کلیوی زمینه ای
- عفونت HIV کنترل نشده
- مدت زمان تحت درمان ART
- سن بالاتر
- جنس مونث
- شمارش CD4 زیر 200 cell/mm^2
- استفاده از داروهای نفروتوکسیک

در مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر دیده شود که میزان کاهش eGFR در مصرف تنوفویر با دیابتیک نفروپاتی برابری می کند. تنوفویر همچنین می تواند به آسیب توبولی غیر قابل برگشت در برخی موارد منجر بشود که می تواند منجر به نفریت اینترستیشیال مزمن گردد.

در افرادی که در شروع درمان، عملکرد کلیوی نرمال داشتند مهمترین عامل خطر جهت بروز CKD، طول مدت درمان با تنوفویر، آتازاناویر/ریتوناویر بوده است.

مسمومیت کلیوی تنوفویر یک تشخیص بالینی بوده و نیاز به بیوپسی کلیه ندارد بویژه در بیماری که تنوفویر مصرف میکند و دچار آسیب توبولی شده و با هیپوفسفاتی، هیپویورسمی و گلیکوزوری و پروتئینوری و افزایش کراتینین سرم و قند خون نرمال تظاهر می کند و نیز فشارخون نرمال است. که درمان آن بسته به شدت آسیب کلیوی، تعدیل دوز یا قطع این دارو و جایگزینی با داروی دیگر صورت می گیرد.

تداخلات دارویی بویژه در استفاده همزمان از تنوفویر با داروهایی چون ریتوناویر و Cobicistat و یا درمان دارویی HCV مانند ledipasvir/sofosbuvir داریم که موجب افزایش غلظت پلاسمای تنوفویر گشته و خطر مسمومیت کلیوی آنرا تشدید می کند.



هنوز مطالعات کاملی در مورد خطر استفاده از تنوفویر در کسانی که جهت پروفیلاکسی HIV مصرف میکنند در دسترس نیست. اما در یک مطالعه 15 درصد کاهش GFR داشتند و شش دهم درصد بخاطر نفروتوکسیسته مجبور به قطع زودرس تنوفویر شدند.

تنوفویر آلفاناماید:

در سنجش عملکرد کلیه با کراتینین سرم و نیز پروتئینوری، این دارو سمیت کلیوی کمتری دارد. در واقع اگر رژیم حاوی تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات را به رژیم تنوفویر آلفاناماید سویچ بکنیم موجب می شود که eGFR بالاتر و نیز دانسیته توده استخوانی بیشتری داشته باشیم.

در جدول شماره 7 عوارض کلیوی داروهای ضد رتروویروسی نشان داده شده است؟ نذر زطشبلاتنمگک

جدول شماره 7: مسمومیت کلیوی ناشی از داروهای ضد رتروویروسی

Renal abnormality	ARV	Management
Proximal tubulopathy with any combination of: 1. Proteinuria: urine dipstick ≥ 1 , or confirmed increase in UP/C > 30 mg/mmol 2. Progressive decline in eGFR and eGFR < 90 mL/min 3. Phosphaturia: confirmed hypophosphataemia secondary to increased urine phosphate leak	TDF	Assessment: • Tests for proximal renal tubulopathy/renal Fanconi syndrome • Consider renal bone disease if hypophosphataemia of renal origin: measure 25(OH) vitamin D, PTH, DXA Consider stopping TDF if: • Progressive decline in eGFR and no other cause • Confirmed hypophosphataemia of renal origin and no other cause • Osteopenia/osteoporosis in the presence of increased urine phosphate leak
Nephrolithiasis: 1. Crystalluria 2. Haematuria 3. Leucocyturia 4. Loin pain 5. Acute renal insufficiency	IDV ATV DRV	Assessment: • Urinalysis for crystalluria/stone analysis • Exclude other cause for nephrolithiasis • Renal tract imaging including CT scan Consider stopping IDV/ATV if: • Confirmed renal stones • Recurrent loin pain +/- haematuria
Interstitial nephritis: 1. Progressive decline in eGFR 2. Tubular proteinuria/ haematuria 3. Eosinophiluria (if acute) 4. Leucocyte casts	IDV ATV	Assessment: • Renal ultrasound • Refer to nephrologist Consider stopping IDV/ATV if: • Progressive decline in eGFR and no other cause
Progressive decline in eGFR, but none of the above	TDF PI/r	Complete assessment: • Risk factors for CKD • PRT, UA/C, UP/ • Renal tract ultrasound Consider stopping ARVs with potential nephrotoxicity if: • Progressive decline in eGFR and no other cause(v)



سایر فاکتورهای مرتبط با بیماران کلیوی در مبتلایان به عفونت HIV:

عوامل محیطی و بیماری های مزمن مانند دیابت ، فشارخون، سندرم متابولیک و آتروسکلروز است می توانند اثر سینرژستیک با عفونت HIV و یا درمان ضد رتروویروسی داشته باشند، لذا ممکن است منجر به کاهش eGFR و یا افزایش دفع پروتئین ادراری و سایر اختلالات کلیوی منجر به CKD شوند.

پایش (مانیتورینگ) اختلال عملکرد کلیوی:

به طور کلی در بیماران آلوده به HIV ، عملکرد کلیه به آهستگی کاهش می یابد که از نظر بالینی خود را نشان نمی دهد. لذا ارزیابی پایه عملکرد گlomerولی و توبولی در زمان تشخیص HIV و شروع درمان درمان ضد رتروویروسی لازم می باشد و طبق جدول ارائه شده در دستورالعمل مراقبت و درمان بالغین انجام شود.

رویکرد توصیه شده برای غربالگری آسیب کلیوی در مبتلایان به HIV در جدول شماره 7 نشان داده شده است.

جدول شماره 7 غربالگری آسیب کلیوی در مبتلایان به HIV

Approach to kidney screening	Abnormality	Actions Twice yearly in stable patients
Blood pressure measurement	>140/90mmHg	Revise therapy
Glomerular filtration Serum creatinine eGFR (CKD-EPI equation) Serum cystatin C eGFR (CKD-EPI equation)	<60ML/min/1.73m ² or rapid Decrease	Search cause, including nephrotoxicity Nephrology referral Change to quarterly evaluation
Glomerular injury uACR uPCR uAPR	>30mg/g >150mg/g >0.4 <0.4	Search for kidney disease(consider biopsy) Search for glomerular disease Consider tubulopathy , search for specific protein Lost in urine
Urinary sediment (check also crystals!)	Crystalluria Hematuria	Search for cART toxicity Search for glomerular disease
Proximal tubulopathy Urine dispstick	Abnormal	If proteins: quantify uACR/uPCR If blood: sediment If Leukocytes: sediment, culture
Glycosuria FePi FeUrate	Present >10% >20%	Check for Diabetes Mellitus or cART toxicity Search for cART toxicity Search for cART toxicity

HIV, human immunodeficiency virus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; uPCR, urinary protein creatinine ratio, uAPR, Urinary albumin protein; FePi, fractional excretion of phosphate; FeUrate, fractional excretion of urate; cART, combined antiretroviral therapy

تعیین کراتینین سرم و eGFR مبتنی بر آن در بیماران HIV باید با احتیاط صورت گیرد. از آنجا که بیماران HIV کاهش توده عضلانی دارند. لذا کراتینین سرم نسبت به افراد همسن و هم جنس خود پائین تر می باشد (muscle wasting)



که به طور کاذب می تواند بیانگر عملکرد کلیوی نرمال باشد. حالا تفاوتی نمی کند که eGFR بر اساس MDRD و با CKD-EPI بر اساس کراتینین سرم محاسبه شود. اما در هر حال روش Cockcroft-Gault هنوز روش ارجح جهت ارزیابی کلیانس کراتینین جهت تیترا کردن مقدار دارو میباشد.

برخی داروهای ضد رتروویروسی و برخی داروهای دیگر مانند (دولتگراویر، Rilpirivin، تریمتوپریم، Cobisistat و ریتوناویر) میتوانند موجب کاهش ترشح کراتینین بشوند بدون اینکه در واقع اثر مخربی بر GFR داشته باشند.

اما سیستماتین C که با میزان ثابت توسط سلولهای هسته دار تولید می شود یک بیومارکر جدیدتری جهت ارزیابی فیلتراسیون می باشد. لذا امروزه گروه CKD-EPI فرمولی تهیه کرده اند که eGFR را براساس ترکیبی از کراتینی سرم و سیستماتین C محاسبه می کند که در که در افراد آلوده به HIV این فرمول دقیقتر به نظر می رسد.

از آنجا که نفروتوکسیسیته اغلب بواسطه آسیب توبولی می باشد. لذا جهت ارزیابی عملکرد توبولی از شاخصهای زیر استفاده می شود:

1- نسبت آلبومین به کراتینی نین ادرار

2- نسبت پروتئین به کراتینی نین ادرار

$$UAPR = \frac{U_{ACR}}{U_{PCR}} - 3$$

$UAPR < 0.4$ بیانگر دفع پروتئین های با وزن ملکولی کم ناشی از نارسایی توبولی می باشد. این پروتئین ها مانند زنجیره سبک ایمونوگلوبین در حالت عادی فیلتره گلومرولی می شوند و توسط توبول پروگزیمال باز جذب می شوند و در صورت اختلال عملکرد توبولی باز جذب آنها مختل می شود.

$UAPR < 0.4$ همراه با افزایش کسر دفعی اسیداوریک و فسفر جهت تشخیص اختلال توبول پروگزیمال هم بسیار حساس و هم بسیار اختصاصی می باشد.

بررسی سالیانه ادرار رندوم جهت uPCR و uACR توصیه میشود و در صورت شک به بیماری توبولی ($UAPR < 0.4$) اندازه گیری کسر دفعی فسفر و اسید اوریک عاقلانه میباشد.

بر اساس گایدلاین IDSA در فردیکه GFR زیر 90 cc/ml دارد و یا روی داروی نفروتوکسیک دیگری میباشد و یا دیابت و هایپرتانسیون دارد و نیز کاندید شروع تنوفویر میباشد، اندازه گیری پایه ای فشار خون و کراتینین سرم و پروتئین ادرار توصیه میشود و سپس هر شش ماه یکبار کراتینین سرم و فسفر سرم و آنالیز ادراری جهت گلیکوزوری و فسفاچوری توصیه میشود.



موارد ارجاع به نفرولوژیست عبارتند از:

1. افت GFR بیش از 25٪/ سطح پایه و یا زیر 60cc/min به شرطیکه به قطع داروی نفروتوکسیک پاسخ ندهد.

2. آلبومینوری بیش از 300mg/d

3. هماچوری همراه آلبومینوری و یا افزایش فشار خون

4. در نهایت $GFR < 30 \text{cc/min}$

نقش بیوپسی کلیه در بیماری کلیوی همراه HIV امروزه مورد سوال است و بیشتر بر اساس بالین قضاوت میشود مگر در مواقعی که علایم آتیپیکال داریم که بیوپسی کمک کننده میباشد.

حضور کریستالوری نیز می تواند به نفروتوکسیسیته بالقوه دارویی اشاره کند اگر چه هنوز نقش کریستالوری در پیش بینی بروز CKD مطالعه نشده است.

بکارگیری از مدل های Risk SCORE در مراقبت معمول بیماران می تواند در انتخاب بهترین و بی خطر ترین دارو چه در شروع درمان و چه در هنگام تغییر دارو کمک بسیاری کند. همچنین مشخص می کند که کدام بیمار نیاز به مانیتورینگ کلیوی ویژه دارد.

D:A:D: Risk score: کمک می کند تا خطر بروز CKD را در مسمومیت CART مشخص شود.

اما هنوز بیومارکرهای دقیق نشانگر توکسیسیته توبولی ابتدایی در بیماران HIV شناخته نشده اند.

کسر دفعی فسفات یک مارکر اولیه آسیب توبولی می باشد. و باید در ابزار پیش بینی CKD حتماً بکار برده شود.

تلف شدن ادراری فسفات یک مارکر حساس جهت تشخیص آسیب توبولی ناشی از تنوفوویر می باشد و با افت عملکرد کلیوی همراهی دارد.

به هر حال مدل های خطر پیش بینی CKD امروزه در طبابت معمول بکار برده نمی شود اما منطقی به نظر می رسد که استفاده از این ابزار موجب استفاده از داروی کم خطرتر ART می شود.

اگر کوچکترین شکی در آسیب توبول پروگزیمال ناشی از CART داشته باشیم تست های زیر را باید حتماً انجام دهیم:

گلیکوزوری، گلوکز خون، UAPR، کسر دفعی اسیداوریک و کسر دفعی فسفر.



اقدامات درمانی در بیماران کلیوی مبتلا به HIV:

درمانهای استاندارد در بین جمعیت عمومی مبتلا به CKD و افراد HIV مبتلا به CKD تفاوتی ندارد و شامل درمان مناسب عوامل خطر قلبی-عروقی در آنها مانند آلبومینوری و دیابت و دیسلیپیدمی و کنترل فشار خون میباشد. اجتناب از عوامل نفروتوکسیک نیز جهت حفظ کارکرد کلیه توصیه میشود.

در مواردیکه بیماری به سمت ESRD پیشرفت کند، میزان سورویوال برابر با جمعیت دیالیزی غیر مبتلا به HIV میباشد. با توجه به پایش منظم بیماران باید جهت دسترسی عروقی از فیستول استفاده بکنیم و استفاده از کاتتر به هیچوجه توصیه نمیشود چرا که خطرات بالایی دارد. و در هنگام همودیالیز نیازی به ایزولاسیون دستگاه بیماران HIV نداریم. در بیماران پایدار با رعایت شرایط میتوان از کلیه پیوندی نیز به عنوان درمان جایگزین استفاده کرد. بیماران پیوند کلیه HIV باید به تداخل داروهای سرکوبگر ایمنی و ضد رتروویرال حواسمان باشد. جدول زیر برای تشخیص درگیری کلیوی در مبتلایان می تواند کمک کننده باشد:

جدول شماره 8: تعاریف، تشخیص و مدیریت بیماری کلیوی در HIV

		e GFR*		
		≥ 60 ml/min	30-50 ml/min	<30 ml/min
Proteinuria	UP/C** < 50	Regular follow up	Check risk factors for CKD and nephrotoxic medicines including ART • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate • Perform renal ultrasound • If haematuria present with any level of proteinuria refer to nephrologist • Refer to nephrologist if new CKD or progressive decline in eGFR	Check risk factors for CKD and nephrotoxic medicines including ART • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate • Perform renal ultrasound • Urgent refer to nephrologist
	UP/C 50-100			
	UP/C > 100			

*برای تعیین eGFR توصیه می شود از فرمول CKD-EPI که بر اساس مواردی چون کراتینین سرم، جنسیت، سن و نژاد است استفاده کنید. استفاده از فرمول معروف Cockcroft-Gault نیز بعنوان یک روش آلترناتیو هنوز توصیه می شود.

داروهایی چون دولتگراویر، COBI و Ritonavir boosted PIs میتوانند موجب کاهش ترشح کراتینین بشوند بدون اینکه در واقع اثر مخربی بر GFR داشته باشند. به همین دلیل گاهی لازم است بعد از 1-2 ماه از شروع درمان، بیمار مجدداً ارزیابی و از نظر تثبیت GFR مطمئن شوید.

**انجام آزمایش نسبت پروتئین به کراتینی ادرار (UP/C) به آزمایش نسبت آلبومین به کراتینی ادرار (UA/C) ارجحیت دارد چرا که آزمایش اول کل پروتئین ادرار را شناسایی می کند و فقط مربوط به آلبومین نیست. تست UA/C برای شناسایی نفروتوکسیستیتی دارویی ناشی از تنوفویر و شناسایی پروتئینوری توبولر کمک کننده نمی باشد و عموماً در نفروپاتی گلومرولی نظیر دیابت افزایش می یابد.



اگر هر دو UP/C و UA/C چک شود و $UP/C > UA/C$ باشد مطرح کننده پروتئینوری توبولر و مسمومیت دارویی خواهد بود.

برای مدیریت درمان جدول زیر می تواند کمک کننده باشد:

جدول شماره 9: مدیریت بیماری های کلیوی ناشی از HIV

پیشگیری از بیماری پیشرونده کلیوی	توصیه ها
درمان ضد رتروویروسی	شروع زودهنگام درمان ضد رتروویروسی این درمان میزان بروز نارسایی کلیوی ناشی از کمپلکس ایمنی را نیز کاهش می دهد
شروع ACE inhibitors or Angiotensin-II receptor antagonists در صورتی که: • فشارخون بالا • پروتئینوری وجود داشته باشد	مانیتور eGFR و پتاسیم کنترل فشار خون (رساندن به کمتر از 130/80 mmHg)
مراقبت های عمومی شامل: • عدم استفاده از داروهای نفرتوکسیک • اصلاح سبک زندگی (قطع دخانیات، کنترل وزن، رژیم غذایی مناسب) • درمان دیس لیپیدی • تعدیل دوز داروها در صورت لزوم	CKD و پروتئینوری بعنوان ریسک فاکتورهای غیروابسته بیماریهای قلبی عروقی می باشند

جدول شماره 10: اندیکاسیون و تست های مورد نیاز برای proximal renal tubulopathy (PRT)

indications for proximal renal tubulopathy tests	Proximal renal tubulopathy**** tests, including:	Consider stopping TDF/switching to TAF if:
• Progressive decline in eGFR & eGFR < 90 mL/min & no other cause and/or • Confirmed hypophosphataemia* and/or • Confirmed increase in UP/C** • Renal insufficiency even if stable (eGFR < 60 mL/min) • Tubular proteinuria****	• Blood phosphate and urinary phosphate excretion***** • Blood glucose and glucosuria • Serum bicarbonate and urinary pH***** • Blood uric acid level and urinary uric acid excretion***** • Serum potassium and urinary potassium excretion	• Confirmed proximal renal tubulopathy with no other cause

*Serum phosphate < 0.8 mmol/L or according to local thresholds; consider renal bone disease, particularly if alkaline phosphatase increased from baseline: measure 25(OH) vitamin D, PTH

**UP/C in spot urine, detects total urinary protein, including protein of glomerular or tubular origin. The urine dipstick analysis primarily detects albuminuria as a marker of glomerular disease and is inadequate to detect tubular disease



***It is uncertain which tests discriminate best for TDF renal toxicity. Proximal tubulopathy is characterised by: proteinuria, hypophosphataemia, hypokalaemia, hypouricaemia, renal acidosis, glucosuria with normal blood glucose level. Renal insufficiency and polyuria may be associated. Most often, only some of these abnormalities are observed

****Tests for tubular proteinuria include retinol binding protein, α 1- or β 2-microglobulinuria, urine cystatin C, aminoaciduria

****Quantified as fractional excretion of phosphate (FEPHos): $(\text{PO}_4(\text{urine}) / \text{PO}_4(\text{serum}) / (\text{Creatinine}(\text{urine}) / \text{Creatinine}(\text{serum}))$ in a spot urine sample collected in the morning in fasting state. Abnormal > 0.2 (> 0.1 with serum phosphate < 0.8 mmol/L)

*****S-bicarbonate < 21 mmol/L and urinary pH > 5.5 suggests renal tubular acidosis

*****Fractional excretion of uric acid (FEUricAcid): $(\text{UricAcid}(\text{urine}) / \text{UricAcid}(\text{serum}) / (\text{Creatinine}(\text{urine}) / \text{Creatinine}(\text{serum}))$ in a spot urine sample collected in the morning in fasting state; abnormal > 0.1
