

دستورالعمل استفاده از داروهای ضدتروویروسی در کودکان مبتلا به عفونت HIV

دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

مرکز مدیریت بیماریها

اسفند ماه 1389

3.....	تقدیر و تشکر
5.....	مقدمه
5.....	روش تدوین متن
6.....	اختصارات
7.....	تشخیص عفونت HIV در نوزادان، شیرخواران و کودکان
12.....	درمان ضدتروویروسی نوزاد
12.....	درمان پیشگیرانه کوتریموکسازول در شیرخواران
13.....	پایش عفونت HIV در کودکان
16.....	زمان شروع درمان ضدتروویروسی
17.....	رژیم های ترجیحی درمان اولیه در کودکان
18.....	رژیم جایگزین درمان اولیه در کودکان
22.....	دوز داروهای ضدتروویروسی
26.....	منابع

تقدیر و تشکر

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

کمیته تدوین پیش‌نویس اولیه:

1. دکتر نگین اسماعیلی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
2. دکتر شیرین افهمی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
3. دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
4. دکتر آذر حدادی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
5. دکتر مهرناز رسولی نژاد عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
6. دکتر مهشید طالبی طاهر عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
7. دکتر کتیون طایری فوکل پوینت مراقبت و درمان و رئیس مرکز مشاوره بیماری‌ها رفتار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اصفهان
8. دکتر پیام طبرسی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
9. دکتر بهنام فرهودی عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران
10. دکتر کیانوش کمالی کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
11. دکتر مینو محرز عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
12. دکتر مسعود مردانی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی

کمیته علمی مراقبت و درمان بیماران مبتلا به HIV و ایدز:

1. دکتر محمد علی اسحاقی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
2. دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
3. دکتر مهرناز رسولی نژاد عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
4. دکتر عباس صداقت رئیس اداره کنترل ایدز و بیماری‌های آمیزشی، مرکز مدیریت بیماری‌ها، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
5. دکتر کتیون طایری فوکل پوینت مراقبت و درمان و رئیس مرکز مشاوره بیماری‌ها رفتار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اصفهان
6. دکتر پیام طبرسی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
7. دکتر بهنام فرهودی عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران
8. دکتر کیانوش کمالی کارشناس مسئول اداره کنترل ایدز وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
9. دکتر محمد مهدی گویا رئیس مرکز مدیریت بیماری‌ها وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
10. دکتر مینو محرز عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
11. دکتر مسعود مردانی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی
12. دکتر بهروز نقیلی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تبریز
13. دکتر داود یادگاری عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی

کمیته مشورتی:

1. دکتر حسین غیایی رئیس اداره امور دارویی معاونت بهداشت
2. دکتر قهرمانی فوکال پینت مراقبت و درمان HIV دانشگاه علوم پزشکی تبریز
3. دکتر بهزاد مهدویان فوکال پوینت مراقبت و درمان HIV کرمانشاه
4. دکتر مهشید ناصحی رئیس اداره کنترل سل و جذام وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
5. دکتر ناصر هداوند کارشناس معاونت غذا و دارو

مقدمه: این دستور العمل به مسائل خاص استفاده از درمان ضد رتروویروسی برای شیرخواران، کودکان و نوجوانان مبتلا به HIV در سنین قبل از بلوغ، پرداخته است. با این که پاتوژن عفونت HIV و اصول کلی ویرولوژیک، ایمونولوژیک و درمانی برای همه افراد مبتلا به HIV مشابه است، اما برای شیرخواران، کودکان و نوجوانان ملاحظات منحصر به فردی وجود دارد که عبارتند از:

- اکتساب عفونت از طریق مواجهه پری ناتال در بسیاری از کودکان مبتلا،
 - ضرورت تحویز داروهای ضد رتروویروسی در دوران بارداری، زایمان و بعد از زایمان برای پیشگیری از انتقال ویروس از مادر به کودک،
 - نیاز به استفاده از آزمایشات ویرولوژیک HIV برای تشخیص عفونت HIV در شیرخواران زیر 18 ماه،
 - تفاوت تعداد مطلق سلولهای CD4 در سنین مختلف،
 - تفاوت های فارما کوکینتیک داروها متناسب با سن،
 - تفاوت در تظاهرات بالینی عفونت HIV در نوزادان و شیرخواران با بزرگسالان،
 - ویژگی های پایبندی به درمان ضد رتروویروسی در شیرخواران، کودکان و نوجوانان.
- عفونت HIV در کودکان می تواند سیر پیشرونده ی سریعی داشته باشد. ارائه صحیح درمان ضد رترو ویروسی موثرترین راه افزایش طول عمر کودکان مبتلا به اچ آی وی با نقص ایمنی پیشرفته است. وجود دستورالعمل های خدمات درمانی و مراقبتی یکی از ضروریات دستیابی به سطح کیفی مطلوب خدمات است. هدف از تدوین این دستورالعمل که بخشی از مجموعه رهنمودهایی است که برای ارائه خدمات بالینی مراقبتی، درمانی، پیشگیری و حمایتی در سطح مراکز ارائه این خدمات به بیماران مبتلا به اچ آی وی 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: پیش نویس اولیه این متن به سفارش مرکز مدیریت بیماری های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در مرکز تحقیقات ایدز ایران تدوین شد. بدین منظور کارگروهی در مرکز تحقیقات ایدز ایران تشکیل گردید. این کارگروه با استفاده از جستجوی الکترونیکی به زبان انگلیسی در Google Scholar، Medscape و Medline پرتکل های درمانی مهم دنیا و مقالات کلیدی مرتبط را یافت. سپس با نظر سنجی نسبت به ویرایش پیشین این راهنما (آبان 1388) و مرور و مقایسه مطالب استخراج شده جدید و با در نظر گرفتن امکانات موجود در ایران، نسخه پیش نویس را تدوین نمود. این پیش نویس توسط اعضا کمیته علمی مراقبت و درمان اچ آی وی و ایدز، گروهی از اساتید و همکاران در دانشگاه های علوم پزشکی، اعضا هیات علمی رشته های مرتبط و کارشناسان سایر ادارات مرتبط در وزارت بهداشت مرور شد و در نهایت توسط کمیته کشوری مراقبت و درمان اچ آی وی و ایدز و مرکز مدیریت بیماریها مورد تصویب قرار گرفت.

اختصارات

3TC	lamivudine
ABC	abacavir
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALT	Alanine Aminotransferase
AST	Aspartate Aminotransferase
ARVs	Antiretroviral (medicines)
ART	Antiretroviral therapy
AZT	Zidovudine (also known as ZDV)
BID	twice daily
BUN	Blood Urea Nitrogen
CD4	cell cluster of differentiation antigen 4 cell
CK	Creatine Kinase
d4T	stavudine
ddI	didanosine
EFV	efavirenz
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV	Human immunodeficiency virus
LF T	liver function test
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
PCP	Pneumocystis carini Pneumonia
PCR	polymerase chain reaction
QID	Four Times Daily
TID	three times daily
WHO	World Health Organization
ZDV	zidovudine (also known as azidothymidine (AZT))

1. تشخیص عفونت HIV در نوزادان، شیرخواران و کودکان

ن برای تمام نوزادانی که از مادران در معرض خطر HIV به دنیا می آیند، باید وضعیت ابتلای به HIV در زمان تولد، یا

اولین ویزیت، حداقل مکان قبل از شش هفتگی با توجه به نکات زیر مشخص گردد:

• تشخیص عفونت HIV در شیرخواران زیر 18 ماه نیازمند بررسی های ویرولوژیکی است که به طور مستقیم HIV را شناسایی کنند، زیرا آزمایش های سرولوژی به دلیل تداوم آنتی بادی HIV مادری در این گروه سنی و به خصوص قبل از 6 ماهگی قابل اعتماد نیستند. لذا در شیرخواران زیر 18 ماه، از آزمایش های سرولوژی تنها برای غربالگری به منظور تعیین مواجهه با عفونت HIV می توان استفاده نمود.

• آزمایش های ویرولوژیک ارجح، آزمایش کیفی HIV DNA PCR و آزمایش های کیفی HIV RNA هستند.

سناریوهای محتمل: سناریوهای محتمل در این مورد شامل مواردی است که در زیر آمده و در الگوریتم شکل 1

نیز مجددا ترسیم شده است:

• **چنانچه نوزادی از مادر مبتلا به HIV متولد شود،** باید یک آزمایش ویرولوژیک در 4-6 هفتگی برای وی انجام شود. اگر این آزمایش مثبت بود، باید به عنوان مورد احتمالی ابتلا به HIV در نظر گرفته شود و بدون تاخیر، خدمات درمانی و مراقبتی شیرخواران مبتلا به HIV از جمله درمان چند دارویی ضد رتروویروسی و پروفیلاکسی با کوتریموکسازول را مطابق با این دستورالعمل دریافت کند. در این بیمار نیازی به تکرار آزمایشات تشخیصی HIV تا 18 ماهگی نیست. ولی در 18 ماهگی باید ابتلای بیمار به HIV توسط آزمایش های سرولوژیک (همچون بزرگسالان با 2 الیزا و یک وسترن بلات) تایید شود.

• **چنانچه آزمایش ویرولوژیک در 4-6 هفتگی منفی بود و شیرخوار نیز علائم و نشانه های حاکی از ابتلای به HIV نداشت،** درمان ضد رتروویروسی و پروفیلاکسی با کوتریموکسازول برای وی شروع نمی شود، ولی ضمن پیگیری بالینی شیرخوار، باید آزمایش سرولوژی الیزا در 9 ماهگی انجام شود. در این شیرخواران چنانچه آزمایش الیزا منفی باشد و علائم و نشانه های حاکی از ابتلای به HIV نیز بروز نکند، نیازی به تکرار آزمایشات تشخیصی HIV تا 18 ماهگی نیست. ولی شیرخوار باید پیگیری بالینی شود و در 18 ماهگی منفی ماندن آزمایش سرولوژیک HIV به روش الیزا ثابت گردد.

اگر آزمایش الیزا در 9 ماهگی مثبت باشد، باید یک آزمایش ویرولوژیک برای شیرخوار انجام شود. چنانچه آزمایش ویرولوژیک مثبت بود، باید به عنوان مورد احتمالی ابتلا به HIV در نظر گرفته شود و بدون تاخیر، خدمات درمانی و مراقبتی شیرخواران مبتلا به HIV از جمله درمان چند دارویی ضد رتروویروسی و پروفیلاکسی با کوتریموکسازول را مطابق با این دستورالعمل دریافت کند. در این بیماران نیازی به تکرار آزمایشات تشخیصی HIV تا 18 ماهگی نیست. ولی در 18 ماهگی باید ابتلای بیمار به HIV توسط آزمایشات سرولوژیک (همچون بزرگسالان با 2 الیزا و یک وسترن بلات) تایید شود.

• **چنانچه آزمایش ویرولوژیک در 4-6 هفتگی منفی بود ولی ضمن پیگیری بالینی، علائم و نشانه های حاکی از ابتلای به HIV بروز کرد،** یک آزمایش سرولوژی الیزا انجام می شود. اگر آزمایش الیزا منفی و تکرار آن منفی بود، عفونت HIV غیر محتمل است و باید در جستجوی علل دیگر بود.

اگر آزمایش الیزا مثبت بود، باید یک آزمایش ویرولوژیک برای شیرخوار انجام شود. چنانچه آزمایش ویرولوژیک مثبت بود، باید به عنوان مورد احتمالی ابتلا به HIV در نظر گرفته شود و بدون تاخیر، خدمات درمانی و مراقبتی شیرخواران مبتلا به HIV از جمله درمان چند دارویی ضد رتروویروسی و پروفیلاکسی با کوتریموکسازول را مطابق با این دستورالعمل دریافت کند. در این بیماران نیازی به تکرار آزمایشات تشخیصی HIV تا 18 ماهگی نیست. ولی در 18 ماهگی باید ابتلای بیمار به HIV توسط آزمایشات سرولوژیک (همچون بزرگسالان با 2 الیزا و یک وسترن بلات) تایید شود.

۱۰. اگرچه انجام آزمایش ویرولوژیک بسیار مهم و تعیین کننده است و به شدت توصیه می شود، اما اگر آزمایش ویرولوژیک در دسترس نباشد به شیوه زیر عمل شود:

الف: اگر نوزاد از مادر مبتلا به HIV متولد شده و دارای نشانه های حاکمی از عفونت HIV (جدول شماره

1 و 2) باشد، باید تحت آزمایش سرولوژی الیزا قرار گیرد که اگر مثبت باشد باید به عنوان مورد احتمالی ابتلا به HIV تحت درمان چند دارویی ضد رتروویروسی و درمان پیشگیرانه کوتریموکسازول قرار گیرد. آزمایش سرولوژی الیزا باید مجدداً در 9 ماهگی در این شیرخوار انجام شود. اگر آزمایش الیزا منفی بود و تکرار آن هم منفی بودن را تایید کرد، عفونت HIV غیرمحمول است و باید در جستجوی علل دیگر برای مشکلات بیمار بود و می توان درمان ضد رتروویروسی را قطع کرد. اگر آزمایش الیزا مثبت بود، درمان باید ادامه یابد و آزمایش سرولوژی در 18 ماهگی تکرار شود. اگر این آزمایش منفی بود و تکرار آن هم منفی بودن را تایید کرد، عفونت HIV غیرمحمول است و باید در جستجوی علل دیگر برای مشکلات بیمار بود و درمان ضد رتروویروسی را باید قطع کرد. اگر سرولوژی در 18 ماهگی مثبت بود، درمان چند دارویی ضد رتروویروسی و درمان پیشگیرانه کوتریموکسازول (مطابق بند سوم این دستورالعمل در مورد پیشگیری با کوتریموکسازول) باید ادامه یابد.

ب: اگر نوزاد از مادر مبتلا به HIV متولد شده و دارای نشانه های حاکمی از عفونت شدید HIV نبوده، باید

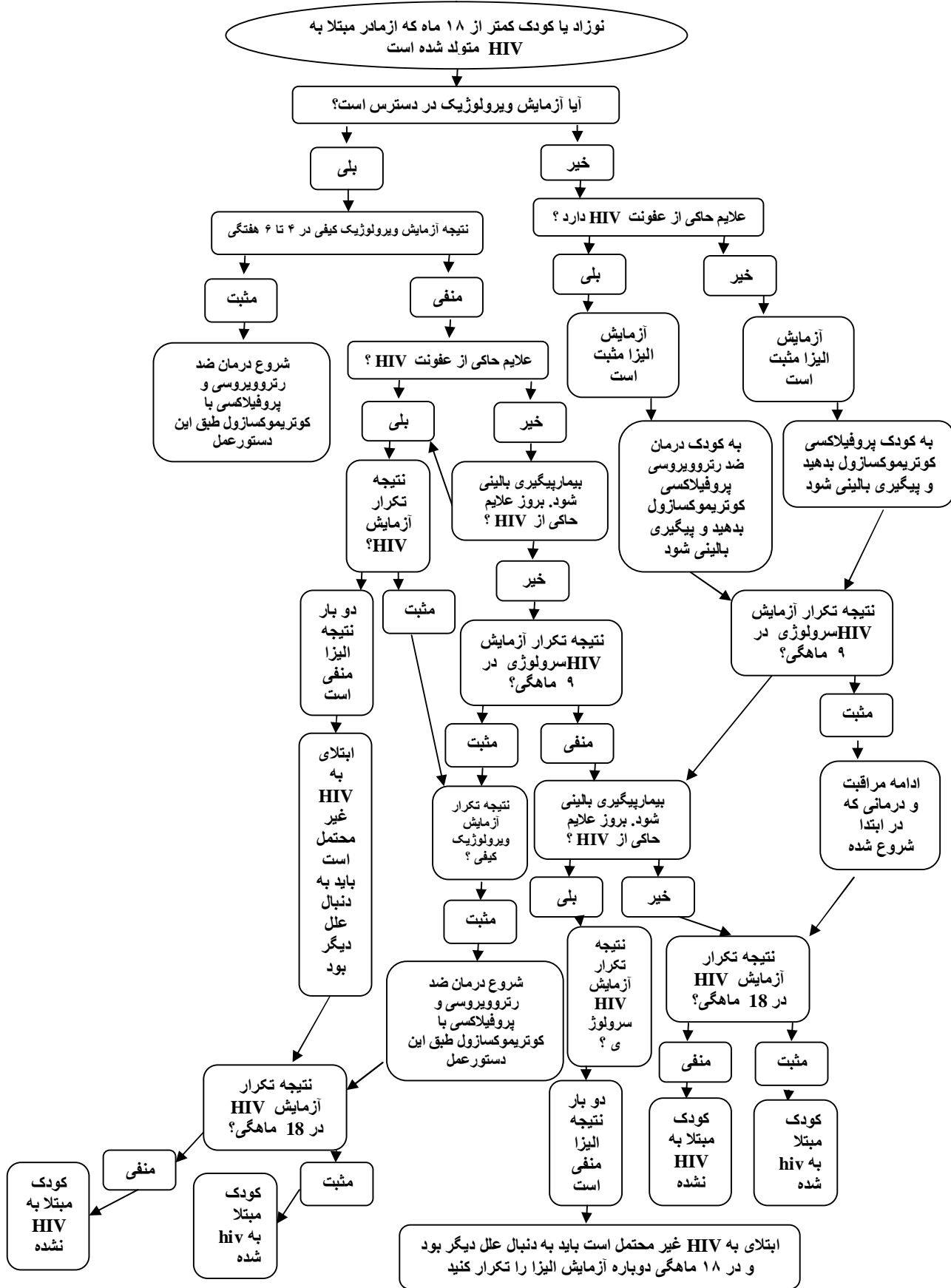
وی را پیگیری بالینی نمود و درمان پیشگیرانه کوتریموکسازول هم تجویز شود. آزمایش سرولوژی با الیزا مجدداً در 9 ماهگی در این شیرخوار انجام شود. اگر این آزمایش منفی بود و تکرار آن هم منفی بودن را تایید کرد، عفونت HIV غیرمحمول است. به هر حال در 18 ماهگی باید ابتلا یا عدم ابتلای بیمار به HIV توسط روش های سرولوژیک ثابت شود.

• چنانچه نوزاد متولد شده از مادر مبتلا به HIV از ابتدا تحت نظر نباشد و بعد از 4-6 هفتهگی مراجعه نماید، باید در اولین ویزیت شیرخوار، آزمایش ویرولوژیک انجام شود. تفسیر آزمایش ونحوه رویکرد به بیمار مطابق توصیه های فوق خواهد بود. اگر آزمایش ویرولوژیک در دست نبوده، همانگونه عمل شود که در پاراگراف قبلی پیشنهاد شده است.

• علیرغم ممنوعیت شیردهی مادر مبتلا به عفونت HIV، چنانچه نوزادی از مادر مبتلا به HIV متولد شود و از شیر مادر تغذیه شده باشد، توصیه ها همچون موارد فوق است به جز آنکه اگر بررسی های تشخیصی به نتیجه منفی انجامید، 6 هفته بعد از قطع شیردهی توسط مادر، باید یک آزمایش ویرولوژیک برای شیرخوار انجام شود. اگر آزمایش منفی بود، کودک به احتمال زیاد در اثر شیردهی به HIV مبتلا نشده است. ولی اگر مثبت بود به عنوان مورد احتمالی ابتلای به HIV باید خدمات درمانی از جمله درمان چند دارویی ضد رتروویروسی و پروفیلاکسی با کوتریموکسازول را مطابق با این دستورالعمل دریافت کند. به هر حال در 18 ماهگی باید ابتلا یا عدم ابتلای بیمار به HIV توسط روش های سرولوژیک ثابت شود.

• در کودکان 18 ماهه و بزرگتر، تشخیص HIV همچون بزرگسالان با آزمایش های سرولوژیک (دو الیزا و یک وسترن بلات) صورت می گیرد.

شکل 1. آلگوریتم ارزیابی تشخیصی HIV در نوزادان و کودکان کمتر از 18 ماه که در معرض HIV بوده اند



جدول شماره ۱. تشخیص احتمالی عفونت شدید HIV در نوزادان و کودکان کمتر از ۱۸ ماه در شرایطی که آزمایش ویرولوژیک در دسترس نیست

A presumptive diagnosis of severe HIV disease should be made if:	
1. The child is confirmed as being HIV antibody-positive AND	2. The infant is symptomatic with two or more of the following: • oral thrush ^a • severe pneumonia ^b • severe sepsis ^c OR ۳. A diagnosis of any AIDS-indicator condition(s) ^d can be made
Other findings that support the diagnosis of severe HIV disease in an HIV-seropositive infant include: – Recent HIV-related maternal death or advanced HIV disease – Child's %CD4+ <20%	
Confirm the diagnosis of HIV infection as soon as possible.	

- a. Oral thrush: Creamy white-to-yellow soft small plaques on red or normally coloured mucosa which can often be scraped off (pseudomembranous), or red patches on the tongue, palate or lining of mouth, usually painful or tender.
- b. Severe pneumonia: Cough or difficult breathing in a child with chest indrawing, stridor or any of the IMCI general danger signs; i.e. lethargic or unconscious, not able to drink or breastfeed, vomiting, and presence or history of convulsions during current illness; responding to antibiotics.
- c. Severe sepsis: Fever or low body temperature in a young infant with any severe sign, e.g. fast breathing, chest indrawing, bulging fontanelle, lethargy, reduced movement, not feeding or sucking breast milk, convulsions.
- d AIDS-indicator conditions include some but not all HIV paediatric clinical stage 4 conditions such as Pneumocystis pneumonia, cryptococcal meningitis, severe wasting or severe malnutrition, Kaposi sarcoma, extrapulmonary TB.

جدول شماره 2. طبقه بندی سازمان بهداشت جهانی برای مراحل بالینی در کودکان HIV مثبت

Clinical stage 1
Asymptomatic Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical stage 2
Unexplained persistent hepatosplenomegaly Papular pruritic eruptions Extensive wart virus infection Extensive molluscum contagiosum Recurrent oral ulcerations Unexplained persistent parotid enlargement Lineal gingival erythema Herpes zoster Recurrent or chronic upper respiratory tract infections (otitis media, otorrhoea, sinusitis, tonsillitis) Fungal nail infections
Clinical stage 3
Unexplained moderate malnutrition not adequately responding to standard therapy Unexplained persistent diarrhoea (14 days or more) Unexplained persistent fever (above 37.5 °C, intermittent or constant, for longer than one month) Persistent oral Candidiasis (after first 6 weeks of life) Oral hairy leukoplakia Acute necrotizing ulcerative gingivitis/periodontitis Lymph node TB Pulmonary TB Severe recurrent bacterial pneumonia Symptomatic lymphoid interstitial pneumonitis Chronic HIV-associated lung disease including bronchiectasis Unexplained anaemia (<8.0 g/dl), neutropenia (<0.5x10 ⁹ /L ³) or chronic thrombocytopenia (<50 x 10 ⁹ /L ³)
Clinical stage 4^a
Unexplained severe wasting, stunting or severe malnutrition not responding to standard therapy Pneumocystis pneumonia Recurrent severe bacterial infections (e.g. empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, but excluding pneumonia) Chronic herpes simplex infection; (orolabial or cutaneous of more than one month's duration, or visceral at any site) Extrapulmonary TB Kaposi sarcoma Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs) Central nervous system toxoplasmosis (after the neonatal period) HIV encephalopathy Cytomegalovirus (CMV) infection; retinitis or CMV infection affecting another organ, with onset at age more than 1 month Extrapulmonary cryptococcosis including meningitis Disseminated endemic mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis) Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea) Chronic isosporiasis Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection Cerebral or B cell non-Hodgkin lymphoma Progressive multifocal leukoencephalopathy HIV-associated cardiomyopathy or nephropathy

a. Some additional specific conditions can be included in regional classifications (e.g. penicilliosis in Asia, HIV-associated rectovaginal fistula in Southern Africa, reactivation of trypanosomiasis in Latin America)

2. درمان پیشگیرانه ضد رتروویروسی نوزاد

رژیم کمپروویلاکسی با زیدوودین (ZDV) به مدت 6 هفته برای همه نوزادان مواجهه یافته با HIV ضروری است. ZDV باید در صورت امکان در کمترین فاصله زمانی از تولد و ترجیحاً طی 6 تا 12 ساعت بعد از زایمان با در نظر گرفتن توصیه های زیر شروع شود:

• چنانچه مادر در زمان بارداری HAART دریافت کرده باشد، ZDV به تنهایی کافی است. میزان ZDV مطابق با توصیه زیر است:

In term infants: oral ZDV syrup (2 mg/kg, QID or 4 mg/kg BID) for 6 weeks.

In preterm infants: ZDV 1.5 mg/kg IV or 2.0mg/kg PO TID.

• چنانچه مادر در زمان بارداری HAART دریافت نکرده باشد، علاوه بر ZDV داروهای زیر را به نوزاد بدهید:

NVP 2 mg /kg given orally as single dose after birth as soon as possible (no later than 72 hours after birth) + 3TC 2mg /kg BID for 1 week.

• اگر اختلالات هماتولوژیک در کودکان تحت درمان پروویلاکسی زیدوودین رخ دهد، باید در باره ادامه پروویلاکسی ضد رتروویروسی در شیرخوار بر حسب مورد تصمیم گیری شود.

3. درمان پیشگیرانه کوتریموکسازول در شیرخواران

همه شیرخوارانی که از مادران مبتلا به HIV متولد شده اند، باید از سن 6-4 هفتهگی پروویلاکسی آنتی بیوتیکی با کوتریموکسازول علیه پنوموسیستیس (P.I) را دریافت کنند. دوز روزانه برای شیرخواران زیر 6 ماه 2.5 میلی لیتر از سوسپانسیون آن (سوسپانسیون 40/200mg/5cc) و برای شیرخواران بالای 6 ماه، 5 میلی لیتر از همین سوسپانسیون است. درمان باید تا زمان رد HIV طبق معیارهای ذکر شده در تشخیص عفونت، ادامه یابد (جدول شماره 3).

جدول شماره 3. زمان شروع کوتریموکسازول بر اساس سن

سن	زمان شروع کوتریموکسازول
کمتر از یکسال	شروع دارو بدون در نظر گرفتن CD4 یا مرحله بالینی
یک تا چهار سال	شروع دارو با CD4 کمتر از 25% بدون در نظر گرفتن مرحله بالینی یا مرحله بالینی 2، 3، 4 بدون در نظر گرفتن CD4
≤ پنج سال	شروع دارو مشابه بالغین

توجه:

• در نوزادان با تشخیص احتمالی عفونت HIV نیز باید کوتریموکسازول شروع شود و تا زمان رد عفونت HIV ادامه یابد.

• در نوزادان و شیرخواران HIV مثبت، کوتریموکسازول باید تا یکسالگی ادامه یابد و بعد از یکسالگی شیرخوار باید بر اساس میزان

CD4 نسبت به سن خود، مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد.

ن در سن یک تا پنج سالگی اگر کودک، حداقل ≤ 6 ماه تحت درمان با ART بوده و CD4 وی برای بیش از سه ماه متوالی $\leq 15\%$ یا ≤ 500 باشد، پروفیلاکسی کوتریموکسازول قطع می گردد.

ن در سن < 6 سالگی اگر کودک، حداقل ≤ 6 ماه تحت درمان با ART بوده و CD4 وی برای بیش از سه ماه متوالی $\leq 15\%$ یا ≤ 200 باشد، پروفیلاکسی کوتریموکسازول قطع می گردد.

ن بدیهی است بعد از قطع کوتریموکسازول پروفیلاکسی، CD4 کودک باید بصورت دوره ای اندازه گیری شود و در صورت وجود معیارهای شروع درمان بر اساس سن، کوتریموکسازول پروفیلاکسی مجدداً تجویز گردد.

4. پایش کودکان مبتلا به عفونت HIV

• در کودکان زیر 5 سال به دلیل تغییرات تعداد مطلق CD4 متناسب با سن، درصد CD4 برای پایش وضعیت ایمنی ارجحیت دارد.

الف. ارزیابی بالینی اولیه کودکان HIV مثبت:

- اندازه گیری قد، وزن، دور سر و سایر شواهد رشد
- تعیین مرحله بالینی عفونت HIV (جدول شماره 4)
- ارزیابی وضعیت تکاملی
- غربالگری بیماری سل و مواجهه با سل
- تشخیص عفونت همزمان هپاتیت B و C، سل، عفونت فرصت طلب، و حاملگی در دختران تازه بالغ
- دانستن جزئیات داروهای مورد مصرف شامل کوتریموکسازول و داروهای گیاهی و سنتی
- ارزیابی وضعیت تغذیه شامل کمیت و کیفیت غذای روزانه

- ارزیابی میزان آمادگی کودک و سرپرست وی برای شروع داروهای ضد رتروویروسی در کودکان واجد شرایط درمان

ب. پایش بالینی نوزادان و شیرخواران و کودکان HIV مثبت:

- در نوزادان، شیرخواران و کودکان HIV مثبت که شروع درمان ضد رتروویروس برای آنها ضرورت ندارد، حداقل هر 3-6 ماه یکبار پیگیری بیمار لازم است.
- پایش بالینی نوزادان، شیرخواران و کودکان HIV مثبت که درمان ضد رتروویروس دریافت می کنند به شرح زیر می باشد:

- شیرخوار زیر یکسال: هفته 2، 4، 8 و سپس هر 4 هفته یکبار در سال اول
 - خردسالان بزرگتر از یکسال: هفته 2، 4، 8 و 12، و سپس هر 3-2 ماه یکبار پس از ثابت شدن وضعیت بالینی وی
- توجه:** کودکانی که یک رژیم جدید ضد رتروویروسی را آغاز می کنند طی 2 هفته از آغاز دارو برای غربالگری عوارض جانبی بالینی و اطمینان از مصرف صحیح دارو باید شخصاً یا به وسیله تلفن ارزیابی شوند

ج. سنجش تعداد و درصد CD4 :

- در زمان تشخیص عفونت HIV و هر 6 ماه یکبار بعد از آن، در صورت نزدیک شدن به آستانه CD4 برای شروع درمان ضد رتروویروسی، CD4 باید در فواصل نزدیکتر اندازه گیری شود.
- میزان CD4 ممکن است در بیماران مختلف تنوع قابل توجهی داشته باشد. حتی بیماریهای همزمان خفیف یا واکسیناسیون ممکن است کاهش گذرای در تعداد و درصد CD4 ایجاد کند. بنابراین زمانی بهترین زمان اندازه گیری است که بیماران از نظر بالینی در وضعیت ثابتی باشند. در صورت پیدایش تغییر در میزان CD4 تا زمان اثبات تغییر با یک نوبت دیگر آزمایش با فاصله حداقل یک هفته، نباید هیچ تغییری در درمان داده شود.

در جدول شماره 4، زمان پایش شاخص های آزمایشگاهی در شیرخواران و کودکان در زمان تشخیص HIV، قبل و حین درمان ضد رتروویروسی نشان داده شده است.

جدول شماره 4. پایش شاخص های آزمایشگاهی در شیرخواران و کودکان در زمان تشخیص HIV، قبل و

حین درمان ضد رترو ویروسی

Laboratory tests for diagnosis and Monitoring	Baseline (at entry into care)	At initiation of first-line or second-line ART regimen	Every six months	As required or symptom-directed
HIV diagnostic testing	P			
Haemoglobin(a)	P	P		P
WBC and differential count				P
%CD4+ or absolute CD4 cell count (b)	P	P	P	P
Pregnancy testing in adolescent girls		P^c		P^d
Full chemistry (including, but not restricted to, liver enzymes, renal function, glucose, lipids, amylase, lipase and serum electrolytes) (e)				P
HIV VL measurement(f)				P
OI screening (where possible)	P			P

a Haemoglobin monitoring at week 8 after initiation of ART is recommended if ZDV is used.

b HIV-infected children not yet eligible for ART should be monitored with CD4 count every six months. For infants and children who develop new or recurrent WHO stage 2 or 3 events, or whose CD4 count approaches threshold values, the frequency of CD4 measurement can be increased. %CD4+ is preferred in children <5 years of age.

c Pregnancy testing may be needed for adolescent girls prior to initiating a regimen containing EFV.

d For pregnant adolescent girls, provide prophylaxis or combination ART to those who are in need of it for their own health and/or to prevent vertical transmission. (See PMTCT Guidelines)

e Routine monitoring (every six months) of full chemistry, particularly lipid levels, liver enzymes and renal function, should be considered for infants and children on second-line drugs.

f At present, VL measurement is not a prerequisite for initiation or regular monitoring of ART in resource-limited settings. VL can be used to diagnose HIV infection, and to confirm clinical or immunological failure prior to switching treatment regimen.

5. زمان شروع درمان ضدتروویروسی

• قبل از شروع درمان، باید درباره مسائل مربوط به پایداری با مراقبان شیرخواران یا کودکان مبتلا به HIV به طور کامل بحث و گفتگو شود. به تداخل های بالقوه داروهای ضدتروویروسی با سایر داروهای تجویز شده، یا داروهای مختلف مصرفی کودک و عوارض دارویی نیز توجه شود. برای اطلاعات بیشتر در باره تداخل های دارویی به دستورالعمل "ارزیابی بیمار مبتلا به HIV/AIDS و درمان ضدتروویروسی در بزرگسالان و نوجوانان. دستورالعمل بالینی برای جمهوری اسلامی ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، مرکز مدیریت بیماریها، بهمن ماه 1389" مراجعه کنید.

• همانطور که قبلا گفته شد، شروع درمان ضدتروویروسی برای شیرخوارانی که ابتلای آنها به HIV ثابت شده، در سنین زیر 24 ماه صرفنظر از وضعیت بالینی و درصد CD4 توصیه می شود (جداول شماره 5 و 6).

• در کودکان دوساله و بزرگتر که قبلا درمان ضدتروویروسی دریافت نکرده باشند بر اساس الگوریتم شکل 2 برای درمان ضد تروویروسی تصمیم گیری شود:

شکل 2: الگوریتم شروع درمان ضدتروویروسی در کودکان 2 ساله و بزرگتر

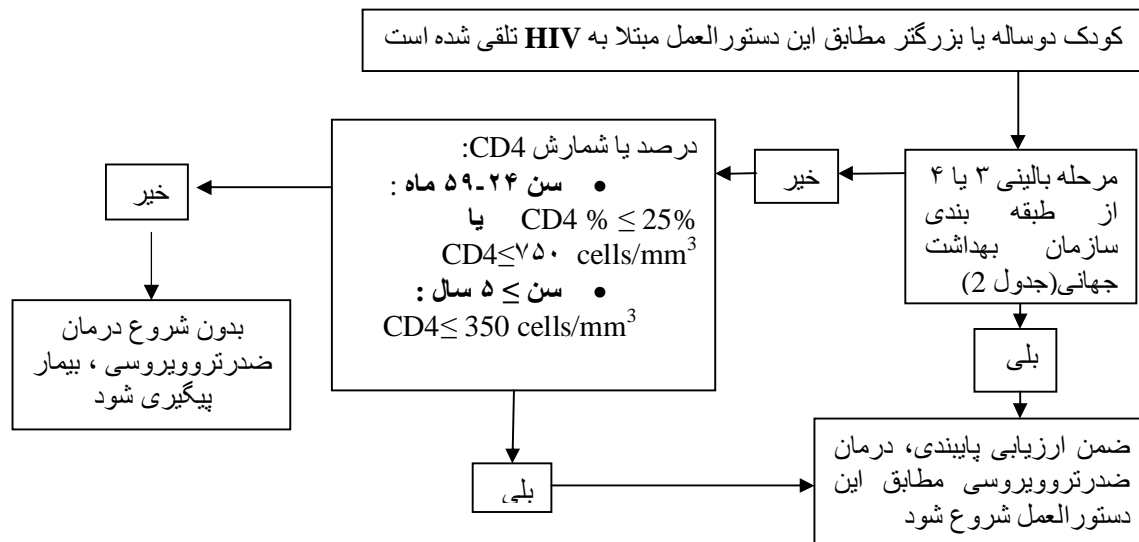


Table 5. Recommendations for initiating ART in infants and children

Age	Infant & children <24 mons ^a	≥ 25mons to 59 mons	≥ 5 years
%CD4	all ^b	≤ 25	NA
Absolute CD4	all ^b	≤ 750 cells/mm3	≤ 350 cells/mm3

a: All HIV-infected infants should receive ART due to the rapid rate of disease progression.

b: In children with absolute lymphopaenia, the CD4 percentage (%CD4+) may be falsely elevated.

Table 6. Recommendations for initiating ART in HIV-infected infants and children according to clinical stage and immunological markers

	Clinical Stage	Immunological
< 24 mons	Treat all	
> 24 mons	Stage 4 ^a	Treat All ^b
	Stage 3 ^a	Treat All
	Stage 2	Treat if CD4 < age- adjusted threshold
	Stage 1	Don't treat if no CD4 available

a Stabilize any opportunistic infection (OI) before initiating ART.

b Baseline CD4 is useful for monitoring ART even if it is not required to initiate ART.

6. رژیم های ترجیحی درمان اولیه در نوزادان و کودکان

توصیه های رژیم های درمانی مطابق جدول شماره 7 است:

Table 7. Summary of preferred first-line ARV regimens for infants and children

Patient group	Standard first-line regimen
INFANTS	
Infant or child <24 months not exposed to ARVs	NVP + 2 NRTI ^a
Infant or child <24 months exposed to NNRTI	LPV/r + 2 NRTI ^a
Infant or child <24 months with unknown ARV exposure	NVP + 2 NRTI ^a
CHILDREN	
Children 24 months to 3 years	NVP + 2 NRTI ^a
Children >3 years	NVP or EFV + 2 NRTI ^a

a. رژیم NRTI در نوزادان و کودکان به ترتیب اولویت عبارتند از:

- Lamivudine (3TC) + zidovudine (ZDV)
- 3TC + abacavir (ABC)
- 3TC + stavudine (d4T)

7. رژیم جایگزین درمان اولیه در کودکان در شرایط خاص

توصیه های رژیم های درمانی مطابق موارد زیر و جدول های شماره 8 و 9 است:

- در کودکان بالای 3 سال مبتلا به سل، رژیم درمانی ارجح EFV + 2 NRTIs می باشد.
- در کودکان زیر 3 سال مبتلا به سل، رژیم درمانی ارجح NVP + 2 NRTIs یا 3NRTI می باشد.
- در صورت وجود انمی شدید ($Hb < 7.5 \text{ g/dl}$) یا نوتروپنی شدید ($WBC < 500 \text{ cells/mm}^3$)، رژیم درمانی ارجح NVP + 2 NRTIs می باشد و از مصرف ZDV باید اجتناب نمود.

Table 8. Preferred first-line regimens for specific situations

Situation	Preferred first-line regimen
CONCOMITANT CONDITIONS	
Child or adolescent with severe anaemia ($Hb < 7.5 \text{ g/dl}$) or severe neutropenia ($WBC < 500 \text{ cells/mm}^3$)	NVP + 2 NRTIs (avoid ZDV)
Child <3 years with TB treatment	NVP + 2 NRTIs (ZDV+ 3TC) OR 3 NRTIs: ZDV or d4T + (3TC + ABC)
Child >3 years or adolescent with TB treatment	EFV + 2 NRTIs OR 3 NRTIs: ZDV or d4T + (3TC + ABC)
Adolescent with hepatitis B	TDF + FTC or 3TC + NNRTI*

* EFV should not be initiated in the first trimester of pregnancy or prescribed to women with the potential to become pregnant, unless effective contraceptive use is assured.

Table 9. Recommendations for the timing of ART following the initiation of TB treatment with a rifampicin-containing regimen in HIV-infected infants and children

Clinical stage of child with TB (as an event indicating need for ART)	Timing of ART following initiation of TB treatment (rifampicin-containing regimen) ^a	Recommended ART regimen ^b
Any CD4 count and any WHO clinical stage of HIV for infants and children	Start ART soon after TB treatment between 2 and 8 weeks following start of TB treatment.	<p>In children <3 years: Preferred first-line regimen → Two NRTIs + NVP^b (Except if <2 years of age and previously exposed to NVP) or Triple NRTI first-line regimen → (d4T or ZDV) + 3TC + ABC</p> <p>In children ≥3 years: Preferred first-line regimen → Two NRTIs + EFV^c or Triple NRTI first-line regimen → (d4T or AZT + 3TC + ABC) In children who have been started on a triple NRTI regimen for the purposes of TB/HIV co-treatment, it is preferable to switch to a standard first line regimen on completion of TB treatment</p>

a Administration of co-trimoxazole prophylaxis is important in children with TB/HIV coinfection.

b Lead-in dosing should not be used when initiating NVP-containing ART with TB treatment. In addition, the NVP dose should be close to the maximum target dose of 200 mg/m². Careful clinical monitoring with laboratory support, if available, is recommended where NVP is administered concurrently with rifampicin.

c EFV is not currently recommended for children <3 years of age, and should not be given to postpubertal adolescent girls who are either in the first trimester of pregnancy or are sexually active and not using adequate contraception

8. شکست درمان و تغییر رژیم درمانی

در صورت شکست بالینی و یا ایمونولوژی و یا ویرولوژی مطابق آنچه در زیر آمده، تغییر رژیم درمانی به داروهای شکست درمان توصیه می شود (جدول شماره 10).

الف. شکست بالینی: بروز یا بروز مجدد مرحله بالینی 3 یا 4 بعد از حداقل 24 هفته درمان ضد رتروویروس در کودکی که داروها را بطور مرتب مصرف کرده است.

ب. شکست ایمونولوژی: ایجاد یا برگشت مجدد استانه ایمنی بعد از حداقل 24 هفته درمان ضد رتروویروس در کودکی که داروها را بطور مرتب مصرف کرده است:

- $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ یا $CD4+ < 10\%$ در سن $2 \leq$ سال تا $5 >$ سال
- $CD4 \text{ count of } < 100 \text{ cells/mm}^3$ در کودکان 5 ساله یا بزرگتر

ج. شکست ویرولوژی: بار ویروسی بیش از 5000 کپی RNA بعد از حداقل 24 هفته درمان ضد رتروویروس در کودکی که داروها را بطور مرتب مصرف کرده است.

رژیم انتخابی در شکست درمان

- در صورت شکست با رژیم خط اول درمان دارای NNRTI، درمان با $2 \text{ NRTIs} + \text{boosted PI}$ توصیه می شود.
- در صورت شکست با رژیم خط اول درمان دارای LPV/r, NNRTI داروی ارجح boosted PI می باشد.
- در صورت شکست با رژیم خط اول درمان شامل $d4T + 3TC$ یا ZDV ، رژیم ارجح در گروه NRTI، $ABC + 3TC$ می باشد. $ABC + ddI$ رژیم جایگزین می باشد.
- در صورت شکست با رژیم خط اول درمان شامل $ABC + 3TC$ ، رژیم ارجح در گروه NRTI، $ZDV + 3TC$ می باشد. $ZDV + ddI$ رژیم جایگزین می باشد.

Table 10. Recommended regimens in infants and children in the event of treatment failure of first-line regimens

Recommended second-line regimen: boosted PI component + two NRTI components					
First-line regimen at failure	Preferred second-line regimen				
	RTI components (NRTI/NNRTI) ^a		PI component	Strength of recommendation	Quality of evidence
2 NRTIs + 1 NNRTI: AZT- or d4T-containing	ABC + 3TC or ABC + ddI	plus	LPV/r ^d	Strong	Moderate
or ABC-containing	AZT + 3TC or AZT + ddI		LPV/r ^d	Strong	High
Triple NRTI	ddI ^d + EFVc or NVP				

a Continuation of 3TC in second-line regimens may be considered.

b ddI may not need to be taken on an empty stomach in children.

c EFV is currently not recommended for children <3 years of age, and should be avoided in postpubertal adolescent girls who are either in the first trimester of pregnancy or are sexually active and not using adequate contraception.

d LPV/r is available as solid and liquid co-formulations.

9. دوز داروهای ضد رتروویروسی (جدول شماره 11 تا 14)

برای تنظیم دوز داروهای ضد رتروویروسی در رژیم های ترکیبی HAART از موارد زیر پیروی کنید:

3TC: 4 mg per kg of body weight (maximum dose, 150 mg) twice daily

ZDV: 180–240 mg per m² of body surface area every 12 hours

$$\text{Surface area (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

d4t: Pediatric dose (age 14 days up to weight of 30 kg): 1 mg per kg of body weight every 12 hours.

Adolescent (weight ≥30 kg)/Adult dose: Body weight 30–<60 kg: 30 mg twice daily. Body weight ≥60 kg: 40 mg twice daily

EFV: Only for ≥3 years of age. Administer EFV once daily.

جدول شماره ۱۱. دوز افویرنز بر اساس وزن بدن

EFV dose (mg)	Body Weight (Kilograms)
200	10–<15
250	15–<20
300	20–<25
350	25–<32.5
400	32.5–<40
600	≥40

NVP: Children 2 mo-8 yr: 4 mg/kg PO once daily for 14days; if tolerated, increase dose to 7 mg/kg PO bid (maximum dose 200 mg PO bid)

= or >8 yr 4 mg/kg PO once daily for 14 days; if tolerated, increase dose to 4 mg/kg PO bid (maximum dose 200 mg PO bid)

ABC: 8 mg per kg of body weight (maximum dose 300 mg) twice daily. ABC not approved for use in infants aged <3 months.

Simplified table giving number of tablets of child-friendly solid formulations for morning and evening dosing

Drug	Strength of paediatric tab (mg)	Children 6 weeks of age and above										Strength of adult tab (mg)	Number of tablets by weight-band	
		Number of tablets by weight-band morning and evening												
		3 – 5.9 kg		6 – 9.9 kg		10 – 13.9 kg		14 – 19.9 kg		20 – 24.9 kg			25 – 34.9 kg	
		am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm		am	pm
SINGLE DRUGS														
AZT	60	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300	1	1
ABC	60	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300	1	1
NVP	50	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	200	1	1
ddl	25	2 ^a	2 ^a	3	2	3	3	4	3	4	4	25	5	5
COMBINATIONS														
AZT/3TC	60/30	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300/150	1	1
AZT/3TC/NVP	60/30/50	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300/150/200	1	1
ABC/AZT/3TC	60/60/30	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300/300/150	1	1
ABC/3TC	60/30	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	b		
d4T/3TC	6/30	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	30/150	1	1
d4T/3TC/NVP	6/30/50	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	30/150/200	1	1
LPV/r ^c	100/25	NR	NR	NR	NR	2	1	2	2	2	2	100/25	3	3

a. This dose of ddl is only appropriate for children 3 months of age or older and weighing between 5 kg and 5.9 kg.

^b See ABC/3TC FDC dosing table.

^c Higher doses of LPV/r may be required when co-administered with enzyme-inducing drugs such as NVP, EFV, fos-amprenavir (FPV), rifampicin.

NR= not recommended

Table 12. Simplified table giving ml of liquid formulation and number of tablets or capsules of adult solid formulation for morning and evening dosing

Drug	Strength of paediatric liquid (mg/ml) and adult tab/cap (mg)	Children 6 weeks of age and above									
		Number of tablets/capsules or ml by weight-band morning and evening									
		3 – 5.9 kg		6 – 9.9 kg		10 – 13.9 kg		14 – 19.9 kg		20 – 24.9 kg	
		am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm
AZT	10 mg/ml; 300 mg	6 ml	6 ml	9 ml	9 ml	12 ml	12 ml	0.5	0.5	1	0.5
ABC	20 mg/ml; 300 mg	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	6 ml	6 ml	0.5	0.5	1	0.5
3TC	10 mg/ml; 150 mg	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	6 ml	6 ml	0.5	0.5	1	0.5
d4T	1 mg/ml; 15 mg or 20 mg	6 ml	6 ml	9 ml	9 ml	1 (15 mg)	1 (15 mg)	1 (20 mg)	1 (20 mg)	1 (20 mg)	1 (20 mg)
NVP	10 mg/ml; 200 mg	5 ml	5 ml	8 ml	8 ml	10 ml	10 ml	1	0.5	1	0.5
ddl	10 mg/ml; 25 mg	3 ml ^a	3 ml ^a	5 ml	5 ml	6 ml	6 ml	4	3	4	4
LPV/r	80/20 mg/ml	1 or 1.5 ml ^b	1 or 1.5 ml ^b	1.5 ml	1.5 ml	2 ml	2 ml	2.5 ml	2.5 ml	3 ml	3 ml

a. This dose of ddl is only appropriate for children 3 months of age or older and weighing between 5 kg and 5.9 kg.

b. LPV/r liquid: for 3 – 3.9 kg, use 1 ml a.m. and 1 ml p.m.; for 4 – 5.9 kg use 1.5 ml a.m. and 1.5 ml p.m. In addition, higher doses of LPV/r may be required when co-administered with enzyme-inducing drugs such as NVP, EFV, FPV or rifampicin.

Table 14. Simplified table giving number of tablets of child-friendly solid formulations for once-daily dosing

Drug	Strength of tab/cap (mg)	Number of tablets or capsules by weight-band once daily					Strength of tab/cap (mg)	Number of tablets or capsules by weight-band once daily
		3 – 5.9 kg	6 – 9.9 kg	10 – 13.9 kg	14 – 19.9 kg	20 – 24.9 kg		
		Once daily	Once daily	Once daily	Once daily	Once daily		Once daily
SINGLE DRUGS								
EFV ^a	200 mg	NR	NR	1	1.5	1.5	200	2
ddI ^b	125 mg or 200 mg EC	NR	NR	1 (125 mg)	1 (200 mg)	2 (125 mg)	125 mg EC	2

a.EFV is not recommended for children below 3 years and weighing less than 10 kg.

b ddI EC is not recommended for children weighing less than 10 kg; this dose is recommended only for those 10 kg and above.

NR = not recommended EC = enteric coated

منابع:

1. Antiretroviral Therapy for HIV infection in infants and children: Toward universal access Recommendations for a public health approach , 2010 Revision .WHO
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection National Institutes of Health, USA, August 16, 2010.
3. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. MMWR September 4, 2009, Vol 58/ No.RR-11.
4. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach. WHO 2006.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the WHO Technical Reference Group, Paediatric HIV/ART Care Guideline Group Meeting WHO Headquarters, Geneva, Switzerland 10-11 April 2008
6. Clinical Manual for Management of the HIV-Infected Adult. AETC National Resource Center University of Medicine and Dentistry of New Jersey, 2006, USA.
7. دستور العمل پیشگیری از انتقال HIV از مادر به کودک. وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی معاونت

سلامت - مرکز مدیریت بیماریها. بهمن ماه 1389