

جنبه‌های پزشکی، بهداشتی و اجتماعی HIV/AIDS

درمان ایدز

فهرست مطالب گفتار دوازدهم / دکتر علیرضا جانبخش

۱۵۹ مقدمه
۱۶۰ قبل از شروع درمان، اقداماتی که برای بیمار ضروری است عبارتند از :
۱۶۱ سه دسته دارو برای درمان ایدز تاکنون شناسایی شده اند .
۱۶۱ ترکیبات دارویی مورد استفاده، عبارتند از :
۱۶۲ نکات اساسی در شروع درمان :
۱۶۲ داروهای NRTI
۱۶۲ (۱) زیدوودین (ZDV) Zidovudine
۱۶۲ (۲) دی دانوزین (Didanosine)
۱۶۳ (۳) زالسی تاین (Zalcitabine)
۱۶۳ (۴) استاوودین (Stavudine)
۱۶۳ (۵) لامیوودین (Lamivudine)
۱۶۳ (۶) آباکاویر (Abacavir)
۱۶۳ داروهای مهارکننده غیر نوکلئوزیدی
۱۶۳ (۱) نوی رایپین (Nevirapine)
۱۶۴ (۲) دلاویریدین (Delaviridine)
۱۶۴ (۳) افاویرنز (Efavirenz)
۱۶۴ مهار کننده‌های پروتاز
۱۶۴ (۱) ساکی ناویر (Saquinavir)
۱۶۴ (۲) ریتوناویر (Ritonavir)
۱۶۵ (۳) ایندیناویر (Indinavir)
۱۶۵ (۴) نلفی ناویر (Nelfinavir)
۱۶۵ (۵) آمپرناویر (Amprenavir)
۱۶۵ عوامل موثر در شکست درمانی :
۱۶۵ شرایط تغییر درمان :
۱۶۶ پیشگیری بعد از تماس :
۱۶۶ درمان در حاملگی
۱۶۷ منابع :

درمان ایدز

دکتر علیرضا جانبخش

گروه آموزشی بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

مقدمه

درمان عفونت HIV به سرعت در حال تحول و پیشرفت می‌باشد. زیدوودین (ZDV) در سال ۱۹۸۷ در کمتر از ۴ سال پس از شناسایی ویروس ایدز به عنوان درمان موثر، مورد تأیید قرار گرفت. در طی هشت سال پس از آن سه داروی آنالوگ نوکلئوزیدی مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس (NRTI) و در سال ۱۹۹۵-۹۸ هشت داروی جدید که شامل مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی (NNRTI) و مهارکننده‌های پروتئاز (PI) می‌شد کشف گردید.

به تدریج با توجه به درک صحیحتر دینامیسم تکثیر HIV و مکانیسم‌های مقاومت دارویی درمان از تک دارویی به درمان ترکیبی تغییر و تحول یافت و سپس با توجه به امکان سنجش کمیت ویروس به وسیله HIV-RNA که به نام بار ویروس نیز شناخته می‌شود امکان پیگیری و پایش عفونت فراهم گردید. برای حصول نتایج بهتر از درمان عفونت HIV دانستن دینامیسم تکثیر ویروس، قدرت ضدویروسی، فارماکوکینتیک و توکسیسیتی و اثرات متقابل داروها ضروری است ضمن اینکه باید دانست که امکان بروز مقاومت دارویی وجود دارد که خود موجب بروز محدودیت‌هایی و بکارگیری همان دارو خواهد گردید.

لازم به ذکر است که یکی از روش‌های جدید درمانی، شامل سرکوب سیستم ایمنی به منظور کاهش سرعت تکثیر ویروس است زیرا تصور می‌شود با صلابت سیستم ایمنی، تکثیر ویروس سرعت افزونتری پیدا می‌کند. از داروهایی که به این منظور استفاده می‌شود می‌توان سیکلوسپورین A و کورتیکواستروئیدها را نام برد. البته نتایج بررسی‌های طولانی مدت استفاده از این داروها نشان نداده است که بتوانند باعث کاهش عیار خونی ویروس عامل ایدز بشوند. ضمناً برای استفاده از این داروها نشان داده است که بتوانند باعث کاهش عیار خونی ویروس عامل ایدز بشوند. ضمناً برای استفاده از این داروها نشان داده است که بتوانند باعث کاهش عیار خونی ویروس عامل ایدز بشوند. ضمناً برای استفاده از این داروها نشان داده است که بتوانند باعث کاهش عیار خونی ویروس عامل ایدز بشوند.

بدیهی است که داروهای مورد استفاده، عوارض متعددی را سبب می‌شوند و در بسیاری از افراد علاوه بر

داروهای ضد رتروویروس، نیاز به تجویز داروهای دیگری به منظور درمان بیماری‌های وابسته و غیروابسته نیز می‌باشد و طبیعی است که مصرف داروهای گوناگون، ممکن است عوارض متعددی به بار آورد و پزشک معالج باید آمادگی رویارویی صحیح و اداره کردن این عوارض را دارا باشد.

درمان ایدز را از چند جنبه می‌توان مورد بررسی قرار داد

- ۱) درمان سندرم حاد رتروویروسی
- ۲) درمان بیماری ایدز
- ۳) درمان عفونت‌های فرصت طلب
- ۴) درمان پیشگیرنده بعد از تماس مشکوک
- ۵) درمان ایدز در کودکان
- ۶) درمان در افراد حامله
- ۷) درمان بدخیمی‌های ناشی از ایدز

قبل از شروع درمان، اقداماتی که برای بیمار ضروری است عبارتند از :

- ۱) گرفتن شرح حال صحیح و انجام معاینه
- ۲) آزمایشات رایج بیوشیمیایی و هماتولوژیک
- ۳) شمارش CD⁴
- ۴) تعیین عیار HIV-RNA در دو نوبت
- ۵) تست VDRL
- ۶) تعیین تیتراژ آنتی بادی ضد توکسوپلاسما
- ۷) تست PPD
- ۸) بررسی mini-mental status
- ۹) تست سرولوژی هپاتیت A و B
- ۱۰) واکسیناسیون بر علیه پنوموکوک
- ۱۱) واکسیناسیون بر علیه هپاتیت A و B برای افراد حساس
- ۱۲) مشاوره با در نظر گرفتن تاریخچه و انتقال بیماری
- ۱۳) کمک به افرادی که ممکن است در معرض آلودگی باشند

باید دانست که بر خلاف روزهای اول بروز اپیدمی ایدز بروز این بیماری مترادف مرگ قریب الوقوع نیست و شروع درمان آنتی رترویرال، درمان عفونت‌های فرصت طلب و پیشگیری از آنها این فرصت را به بیمار می‌تواند بدهد که مدت طولانی تری زندگی کند.

کارکنان بهداشتی که در امر درمان، بیمار را یاری می‌کنند بایستی آموزش‌های لازم را به بیماران در

خصوص نحوه انتقال و سرایت بیماری بدهند و بدانند و به بیماران یاد دهند که غیر قابل اندازه گیری شدن ویروس (undetectable) به معنی نبود ویروس در بدن نیست بلکه به مفهوم این است که با تست فوق ویروس به کمتر از عیار قابل اندازه گیری خود رسیده است. و لذا بایستی بیمار بداند که در این صورت هنوز قدرت انتقال بیماری را به دیگران در تمام مراحل ایدز دارد.

نحوه استفاده از سرنگ و نحوه دفع و دور ریختن آن و رفتارهای جنسی را بایستی بیمار بخوبی فراگیرد

برای شروع درمان بایستی هزینه و فایده درمان بخوبی سنجیده شود. شمارش CD4 و عیار RNA - HIV در پیش آگهی و میزان پاسخ به درمان نقش مهمی دارند.

هر عیار قابل اندازه گیری HIV-RNA ممکن است اهمیت داشته باشد و وقتی شمارش CD4 به کمتر از ۲۰۰ و یا در بعضی روشها به ۲۰۰-۵۰۰ عدد رسید و یا اینکه بیمار به ، مرحله علامت دار صرفنظر از عیار RNA سرمی رسید برای شروع درمان، زمان مناسبی فرارسیده است .

در شروع درمان، عوارض هر دارو ، هزینه آن ، تعداد دارها ، دفعات تجویز روزانه ، رژیم غذایی ضروری برای هر دارو ، مدت زمان درمان و احتمال مقاومت دارویی و مقاومت متقاطع بایستی مورد ارزیابی قرار گیرد و مشارکت بیمار بخوبی جلب شود .

درمان آنتی رتروویرال بنام اختصاصی HAART (Highly active anti - retroviral therapy) نامیده می شود . سرکوب تکثیر ویروس HIV رکن اصلی افزایش طول عمر بیمار و بهبود کیفیت زندگی او بشمار می رود . علیرغم پیشرفت های چشمگیر درمانی، برخی سوالات در درمان ایدز بخوبی پاسخ داده نشده است . از جمله اینکه بهترین زمان شروع درمان چه موقع است ؟ بهترین رژیم ابتدایی کدام است ؟ و چه زمانی درمان بایستی تغییر یابد و کدام دارو جایگزین شود ؟

سه دسته دارو برای درمان ایدز تاکنون شناسایی شده اند .

- ۱) داروهای مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NRTI)
- ۲) داروهای مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی (NNRTI)
- ۳) داروهای مهارکننده پروتئاز (PI)

ترکیبات دارویی مورد استفاده، عبارتند از :

- ۱) دو مهار کننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NRTI) با اضافه یک مهارکننده پروتئاز (PI)
- ۲) دو NRTI با اضافه یک NNRTI

۳) دو PI باضافه یک یا چند NRTI

۴) سه NRTI

۵) ترکیبی از PI و NNRTI

نکات اساسی در شروع درمان :

- ۱) احتمال بروز مقاومت به یک دارو و مقاومت متقاطع در طی درمان وجود دارد
 - ۲) داروها بایستی همزمان شروع شود
 - ۳) اضافه کردن تدریجی یک یا چند دارو احتمال بروز مقاومت را بدنبال خواهد داشت
 - ۴) اگر قرار شد یک دارو قطع شود بایستی همگی قطع شوند تا از بروز مقاومت جلوگیری شود
- داروهای NRTI پس از گرفته شدن توسط سلول‌های میزبان به وسیله کینازهای سلولی تبدیل به اشکال تری فسفات خواهد شد که به وسیله عمل فسفوریلاسیون صورت می‌گیرد. شکل تری فسفات داروها برای اتصال به RT با سوبستراهای طبیعی آنزیم رقابت کرده و باعث خاتمه زودرس زنجیره می‌گردند.

داروهای NRTI

۱) زیدوودین (Zidovudine) (ZDV)

این دارو به صورت خوراکی و تزریقی موجود است. ۶۳٪ جذب دارد. نیمه عمر شکل فعال دارو ۳-۴ است. ۶۰٪ عیار خونی را در CSF ایجاد می‌کند. دوز معمول بزرگسالان ۲۰۰ mg خوراکی هر ۸ ساعت یا ۳۰۰ mg هر ۱۲ ساعت می‌باشد که در نارسایی کلیه به نصف تقلیل می‌یابد.

شکل تزریقی دارو عمدتاً به منظور کاهش انتقال مادری HIV در حوالی زایمان (Peripartum) مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو با Stavudin اثرات آنتاگونیستی دارد ولی با سایر داروهای NRTI اثرات سینرژیستیک (هم افزائی) اعمال می‌کند.

عوارض مهم دارو شامل آنمی، میوپاتی، میوزیت، سردرد، بی‌خوابی، خستگی و پیگمانتاسیون ناخن و تهوع و خونریزی و دیس پپسی است.

۲) دی دانوزین (Didanosine)

نیمه عمر داخل سلولی ۸-۲۴ ساعت دارد، ۲۰٪ عیار خونی را در CSF ایجاد می‌کند.

دوز دارو BD ۲۰۰ mg در بالغین و در کودکان BD ۱۲۵ mg است در نارسائی کلیوی به ۱:۴ دوز تقلیل داده می‌شود. به صورت تک درمانی، موثرتر از ZDV است.

عوارض جدی آن شامل پانکراتیت و نوروپاتی محیطی است و سایر عوارض مثل اسهال، ناراحتی شکمی

و تهوع نیز ممکن است دیده شوند .

۳) زالسی تابین (Zalcitabine)

با معده خالی جذب بهتری دارد، ۲۰٪ عیار خونی را در CSF ایجاد میکند نیمه عمر داخل سلولی آن ۲/۶ ساعت است تفاوت زیادی با دیدانوزین در مطالعات مختلف دیده نشده است دوز آن در بزرگسالان ۰/۷۵ mg هر ۸ ساعت می باشد . عوارض مهم آن شامل نوروپاتی محیطی ، پانکراتیت ، زخم های دهانی و بثورات پوستی می باشد .

۴) استاودین (Stavudine)

نیمه عمر داخل سلولی آن ۳ ساعت است، ۴۰٪ عیار خونی را در CSF ایجاد می کند دوز بالغین BD ۴۰ mg و در افراد کمتر از ۶۰ کیلو ۳۰ mg BD است .

عوارض مهم آن شامل نوروپاتی محیطی است که تا ۲۵٪ موارد دیده می شود و قابل برگشت است . که در این صورت با نصف دوز دارو مجددا شروع می شود .

۵) لامیوودین (Lamivudine)

نیمه عمر داخل سلولی آن ۱۱-۱۴ ساعت است. عیار ۶٪ CSF عیار سرمی آن است . با ZDV و استاودین اثرات سینرژستیک خیلی خوبی دارد . دوز آن در بالغین ۱۵۰ mg BD است . عوارض شایع آن سردرد ، سرگیجه ، بیحالی و خستگی است .

۶) آباکاویر (Abacavir)

غلظت CSF آن ۱۸٪ عیار سرمی است . دوز آن ۳۰۰ mg BD است . اثرات خوبی در صورت مصرف همراه با ZDV و لامیوودین اعمال می کند. عوارض جانبی آن تهوع ، سردرد ، ضعف و بی خوابی و درد شکمی است . جدی ترین عارضه آن واکنش های هیپرسانسیتیویتی است که در ۳٪ موارد دیده می شود .

داروهای مهارکننده غیر نوکلئوزیدی

دسته دوم داروهای ضد رتروویروسی شامل مهارکننده های غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس می باشند (NNRTI) این داروها به صورت غیر رقابتی RT را مهار کرده و فقط بر علیه HIV-۱ ولی نه HIV-۲ موثر هستند که عبارتند از :

۱) نوی راپین (Nevirapine)

محتویات معده و آنتی اسید، جذب آن را کاهش نمی دهد، ۴۵٪ آن در CSF نفوذ می کند و نیمه عمر پلاسمایی آن بیش از ۲۴ ساعت است دوز آن برای جلوگیری بروز بثورات پوستی در دو هفته اول ۲۰۰ mg یک

بار در روز و بعداً ۲۰۰ mg دو بار در روز است. باعث القای متابولیسم داروهایی که از طریق سیتوکروم P-۴۵۰ می‌شوند می‌گردد. به صورت تک دارویی مقاومت سریع در مقابل آن ایجاد می‌شود. با ZDV، Stav، و Didan و lamiv و ساکی ناویر سینرژیسیم دارد. مهمترین عارضه آن بثورات پوستی است که در موارد شدید به شکل استیون جانسون ظاهر می‌شود.

(۲) دلاویریدین (Delaviridine)

جذب آن نیازمند محیط اسیدی است. نفوذ کمی به CSF دارد. نلفی ناویر و ریفامپین و برخی داروهای ضد تشنج، عیار پلاسمایی آن را کاهش می‌دهند. با نیفیدپین، سیزاپراید، وارفارین، ترکیبات ارگو و ترفنادین تداخل دارد. دوز آن در بالغین ۴۰۰ mg سه بار در روز است. مهمترین عارضه آن بثورات پوستی است.

(۳) افویرنز (Efavirenz)

نیمه عمر آن ۲۴ ساعت بوده و یک بار در روز تجویز می‌شود نفوذ عالی به CSF دارد. متابولیسم کبدی برخی داروها مثل کلاریترومایسین، ساکی ناویر، ایندیناویر و آمپرناویر را تغییر می‌دهد. دوز بالغین ۶۰۰ میلی گرم یک بار در روز است. عوارض اصلی آن خستگی، سرگیجه، حواس پرتی و سردرد می‌باشد. که به تدریج کاهش می‌یابند.

مهارکننده‌های پروتئاز

دسته سوم داروها ضد رتروویروس مهارکننده‌های پروتئاز هستند. پروتئاز RT و انتگراز به صورت پلی پروتئین‌هایی سنتز می‌شوند که نیازمند شکافت پروتئاز می‌باشد و داروها با مهار شکافت پلی پروتئین‌ها چرخه تکثیر ویروس را مسدود و موجب برخی اجزاء نابالغ و معیوب ویروسی می‌شوند و عبارتند از:

(۱) ساکی ناویر (Saquinavir)

که نوع جدید آن با کپسول باژل نرم ساخته شده و با غذای چرب بایستی مصرف شود بعضی داروها مثل فنوباریتال و ریفامپین غلظت آنرا کاهش می‌دهند و داروهایی مثل کتوکونازول و اریترومایسین و ریتوناویر اثرات آنرا تقویت می‌کنند. دوز بالغین ۱۲۰۰ mg هر ۸ ساعت می‌باشد اسهال، تهوع و درد شکم، از عوارض اصلی آن محسوب می‌شوند.

(۲) ریتوناویر (Ritonavir)

۷۰٪ جذب دارد و نیمه عمر ۳/۲ ساعت می‌باشد. تداخلات دارویی زیادی دارد. دوز بالغین ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت است. عوارض جانبی مهم آن گوارشی است (اسهال، تهوع، استفراغ، درد شکم)، ضعف، پارسستی دور لب یا محیطی و تغییر حس چشایی و سردرد.

(۳) ایندیناویر (Indinavir)

در محیط اسیدی جذب خوبی دارد و لذا بایستی ناشتا مصرف شود. دوز معمول آن ۸۰۰ mg هر ۸ ساعت می باشد و تداخلات دارویی بسیار زیادی دارد. کتوکونازول و کلاریترومایسین و رتیوناویر علظت آن را افزایش میدهند. جدی ترین عارضه آن نفرولیتیزیس است که در ۹-۴ درصد موارد دیده میشود. لذا بایستی همراه با آن مایعات زیادی مصرف شود. عوارض گوارشی و هیپر بیلیروبینمی غیر مستقیم از عوارض دیگر آن میباشد.

(۴) نلفی ناویر (Nelfinavir)

اتصال پروتئینی ۹۸٪ دارد و نیمه عمر آن ۳/۵-۵/۵ ساعت است. ریفامپین اثرات آن را کاهش میدهد. عوارض عمده آن گوارشی است. دوز دارو ۱۲۵۰ mg هر ۱۲ ساعت یا ۷۵۰ mg هر ۸ ساعت است.

(۵) آمپرنناویر (Amprenavir)

جذب خوراکی خوبی داشته و نیمه عمر آن ۹ ساعت است. دوز بالغین ۱۲۰۰ میلیگرم هر ۱۲ ساعت است. عوارض عمده آن سردرد و عوارض گوارشی است.

لازم به تاکید است که در حال حاضر هدف از درمان رتروویروسی، سرکوب عیار HIV-RNA به حد غیرقابل اندازه گیری است.

عوامل موثر در شکست درمانی :

- ۱ - بیماری پیشرفته
 - ۲ - درمان قبلی با NRTI
 - ۳ - عدم همکاری و مشارکت بیمار
- بعد از سرکوب اولیه ویروس، درمان بایستی به طور نامحدود به صورت رژیم کامل درمانی ادامه یابد. تغییر درمان، منوط به پایش عفونت بوسیله شمارش CD⁴ و عیار HIV-RNA است.

شرایط تغییر درمان :

- ۱ - عوارض دارویی
- ۲ - عدم تحمل بیمار
- ۳ - عدم همکاری بیمار
- ۴ - پاسخ اولیه ضعیف
- ۵ - عیار HIV-RNA پس از ۶ ماه همچنان قابل اندازه گیری باشد

- ۶ - کاهش روزافزون CD⁴
- ۷ - افزایش عیار RNA پس از یک دوره کاهش اولیه
- ۸ - بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار تحت درمان پایدار
- بدیهی است که هدف درمان جایگزین نیز کاهش عیار HIV-RNA به حد غیرقابل اندازه گیری و بهبود وضعیت بیمار است .

پیشگیری بعد از تماس :

منابع با احتمال آلودگی شدید، شامل خون، نسوج، منی، ترشحات واژن، مایع نخاع، مایعات سرور، مایع آمنیوتیک، کلیه مایعات بدن که با خون آغشته شده باشد و مایعات آزمایشگاهی میباشد. ولی منابع با احتمال آلودگی کمتر عبارتند از: عرق، اشک، بزاق غیرخونی، ادرار و مدفوع .

زمینه‌هایی که باعث افزایش خطر آلودگی میشود :

- ۱ - بیماری پیشرفته
 - ۲ - عیار بالای HIV-RNA
 - ۳ - حجم زیاد مایعات آلوده
 - ۴ - صدمات نفوذی عمیق
 - ۵ - صدمات با اجسام تیز و برنده
 - ۶ - ورود سوزنی که قبلا به عروق بیمار مبتلا به عفونت HIV وارد شده باشد.
- لازم به ذکر است که مصرف ZDV خطر انتقال را تا ۸۰٪ کاهش میدهد ولی درمان ترکیبی برای پیشگیری مناسبتر است . پیگیری معمولاً به مدت ۴ هفته انجام شده و افراد مواجهه شده باید از نظر آزمایش انتی بادی ضد HIV در مرحله اولیه، هفته ششم، دوازدهم و شش ماه بعد از مواجهه پیگیری شوند . بهترین درمان پیشگیرنده، شامل دو NRTI باضافه یک PI است . در تماس‌های جنسی نیز پیشگیری توصیه میشود. درمان در سندروم حاد رتروویروسی میتواند از پیشرفت بیماری جلوگیری نماید.

درمان در حاملگی

حاملگی نباید مانع دریافت درمان‌های مناسب ضد رتروویروس شود . باید به مسائلی نظیر تغییرات فارماکوکینتیکی ناشی از حاملگی، عوارض جانبی احتمالی داروها روی جنین و اثربخشی یک رژیم دارویی در کاهش میزان انتقال پری ناتال ویروس، توجه داشته باشیم .

تصمیم گیری در مورد درمان بایستی با مشاوره ، انجام شود . زیدوودین و لامیودین، فارماکوکینتیک مشابه دارند و زیدوودین عوارض خاصی در جنین ایجاد نمی‌کند ولی در مورد سایر داروها مطالعات کافی انجام نشده است . افایورنز بایستی مورد استفاده قرار گیرد چون در حیوانات تراژون واقع شده است . زیدوودین میزان

انتقال را تا ۷۰٪ کاهش میدهد. این دارو از هفته ۱۴ تا ۳۴ حاملگی به میزان ۲۰۰ میلی گرم سه بار در روز یا ۳۰۰ میلی گرم دو بار در روز داده میشود و پس از زایمان به مقدار ۲ mg/kg در طی یکساعت و سپس آنفوزیون مداوم ۱ mg/kg در ساعت تا زمان وضع حمل. دوز این دارو برای نوزاد ۲ mg/kg خوراکی هر ۶ ساعت تا ۶ هفتهگی تجویز میشود. در این صورت میزان انتقال از ۲۲/۶٪ به ۷/۶٪ کاهش داده میشود.

نوزادان را بایستی پس از ۴۸ ساعت، ۱۴ روز و ۲-۱ ماه و ۳-۶ ماه آزمایش نمود و در صورت مثبت بودن رژیم آنتی رتروویرال به صورت ترکیبی داده شود.

منابع :

- 1) Hanna George J. , Hirsch Martins. antiretruviral therapy of Human Immnodeficiency infection in: Mandell Gerald L. Bennett John E, Dolin Raphael. Principles and Pracfice of Infectious Disease. Fifth edition , 2000 Page. 1479-1497
- 2) Fauci Antony S. Elifford Laue H. Human Immunodeficiency virus Disease: in Braunwald , Fauci, Kasper, Hauser, Lungo, jamesou Harrison's Principles of Internal medicine pp. 1899-1991
- 3) Dolin Raphael, Masur Henry, Saag Michael, AIDS therapy 1999, Churchill, Livingstone
- 4) Sand Marle A. Volberding Paul A. The medical management of AIDS 6th edition, W.B Saunders company, 1999