

راهنمای (قابل تجدید نظر) درمان دارویی ضد ویروس در موارد قطعی یا مشکوک ابتلا به ویروس آنفلوآنزای A با منشأ خوکی و همچنین موارد تماس نزدیک (دستورالعمل ۷)*

هدف

فراهم آوردن راهنمایی قابل تجدید نظر در خصوص چگونگی استفاده از داروهای ضد ویروس به منظور درمان بیماران مبتلا و همچنین پروفیلاکسی دارویی در برابر عفونت با ویروس آنفلوآنزای A (H_1N_1) با منشأ خوکی. این راهنما، شامل نحوه برخورد دارویی با بیماران قطعی، موارد متحمل یا مشکوک و همچنین موارد تماس نزدیک با عفونت آنفلوآنزای با منشأ خوکی می باشد.

تعریف موارد عفونت با ویروس آنفلوآنزای A (H_1N_1) با منشأ خوکی[†]

▪ **تعریف یک مورد قطعی عفونت S-OIV عبارت است از:**

فردی با بیماری تنفسی تب دار ناگهانی همراه با تأیید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماریهای واگیر می باشد. تأیید آزمایشگاهی بر اساس مثبت شدن یک یا تعداد بیشتری از تست های ذکر شده در زیر است:

۱- RT-PCR=Real-Time PCR or PCR

۲- کشت ویروس در تخم مرغ جنین دار یا کشت سلول های انسانی

▪ **تعریف مورد متحمل به عفونت با S-OIV**

فردی با بیماری تنفسی تب دار حاد و مثبت از نظر گونه آنفلوآنزای A و منفی از نظر H_1 و H_3 (یعنی آنتی ژن های شایع و در گردش آنفلوآنزای A فصلی) بر اساس تست Influenza PCR یا تست آنتی ژن سریع[‡] می باشد.

▪ **تعریف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV**

به صورت بیماری تنفسی ناگهانی تب دار است که آغاز آن به یکی از صورت های زیر باشد:

۱- آغاز علائم فوق در طی هفت روز پس از یک تماس نزدیک با فردی که مورد قطعی S-OIV بوده است.

۲- آغاز بیماری در طی هفت روز پس از مسافرت به منطقه ای (جامعه ای) که دارای یک یا تعداد بیشتری از موارد قطعی S-OIV است.

۳- فرد ساکن منطقه ای باشد که یک یا تعداد بیشتری از موارد قطعی عفونت S-OIV نیز در آن دیده شده است.

دوره سرایت پذیری بیماری:

مورد قطعی ویروس آنفلوآنزای خوکی (H_1N_1) از یک روز پیش از بروز علائم تا هفت روز بعد از آغاز علائم بیماری مسری می باشد.

* این راهنما بر اساس نامه شماره ۸۸/پ/۱/۲۵۴/ص واصله از معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به چاپ رسیده است.

[†] Swine-Origin-Influenza A Virus

[‡] Rapid Test

- تماس نزدیک به این صورت تعریف می‌شود:

داشتن تماس از فاصله حدود (۱/۵ متر) یا کمتر با مورد قطعی یا مورد مشکوک به بیماری در کل دوره سرایت‌پذیری بیماری

▪ **تعریف بیماری تنفسی ناگهانی***

شروع اخیر حداقل دو مورد از موارد زیر می‌باشد:

احساس گرفتگی یا آبریزش از بینی، گلو درد، سرفه (با یا بدون تب قطعی یا احساس گرما)

▪ **تعریف گروه‌های پرخطر**

فردی که از لحاظ ابتلا به عوارض آنفلوآنزای خوکی در معرض خطر زیادی باشد، یعنی افراد با ضعف سیستم ایمنی در جامعه شامل: کودکان زیر پنج سال، زنان حامله بخصوص در سه ماهه دوم و سوم، بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت)، بیماران قلبی، بیماران زیر درمان‌های ضعیف‌کننده ایمنی مانند شیمی‌درمانی‌ها، نارسایی کلیه و کبد و افراد بالای ۶۵ سال. این عوارض همانند عوارض آنفلوآنزای فصلی هستند.

ملاحظات خاص برای کودکان

برای افراد ۱۸ سال یا کمتر از آن که مشکوک به عفونت یا مورد قطعی عفونت هستند، به علت احتمال بروز سندرم رای[†] تجویز آسپرین یا فرآورده‌های حاوی آسپرین ممنوع است (مانند بیسموت ساب سالیسیلات، Peptobismol). برای کاهش تب می‌توان از سایر تب‌برها مانند استامینوفن یا سایر داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی[‡] استفاده کرد.

مقاومت نسبت به داروهای ضد ویروس:

ویروس آنفلوآنزای A (H₁N₁) با منشأ خوکی فعلاً به داروهای ضد ویروس مهارکننده نورآمینیداز همانند زانامیویر و اسلتامیویر حساس است. این ویروس به داروهای ضد ویروس خانواده آدامانتان مانند آمانتادین و ریمانتادین مقاوم می‌باشد.

درمان ضد ویروسی (موارد احتمالی، مشکوک یا قطعی عفونت آنفلوآنزای خوکی):

توصیه‌های مربوط به استفاده از درمان آنتی‌ویرال می‌تواند با دستیابی به آخرین اطلاعات مبنی بر میزان اثربخشی دارو، طیف بالینی بیماری، عوارض جانبی داروهای ضد ویروس و حساسیت ویروس به دارو تغییر نماید. توصیه می‌شود درمان ضد ویروس برای موارد قطعی، احتمالی یا مشکوک به عفونت با ویروس آنفلوآنزای خوکی در نظر گرفته شود.

درمان بیماران بستری یا بیمارانی که از نظر ابتلا به عوارض بیماری در معرض خطر هستند، بایستی در تقدم باشد. تنها PCR یا کشت ویروس می‌تواند عفونت با ویروس آنفلوآنزای A خوکی را اثبات کند. کارایی تست‌هایی مانند تست آنتی‌ژن سریع و تست‌های ایمنونوفلورسانس برای شناسایی ویروس آنفلوآنزای A خوکی ۷۰-۹۰٪ است. در فردی که از نظر ایپیدمیولوژیک احتمال ابتلا به عفونت ویروس آنفلوآنزای A خوکی را داشته باشد، PCR منفی نمونه خلط وی پس از دو روز از بروز علائم بالینی و یا نتیجه منفی حاصل از تست سریع آنتی‌ژن یا ایمنونوفلورسانس، ردکننده عفونت آنفلوآنزای A خوکی نمی‌باشد.

درمان ضد ویروس با زانامیویر یا اسلتامیویر بایستی هر چه زودتر پس از احراز علائم بیماری شدید در بیماران بستری یا بیماران سرپایی با ضعف ایمنی و علائم بیماری آغاز شود؛ بر اساس شواهد حاصل از مطالعات بر روی آنفلوآنزای A فصلی، اثر داروهای ضد ویروس در ۴۸ ساعت اول شروع بیماری بیشتر است و پس از آن می‌تواند اثرات مفیدی همانند کاهش مرگ‌ومیر و کاهش زمان بستری در بیمارستان را داشته باشد. مدت زمان توصیه شده برای درمان پنج روز می‌باشد.

* Acute Respiratory Illness, IRI

† RAYE

‡ NSAID

دستورالعمل‌های استفاده از داروهای ضد ویروس، می‌تواند بر اساس آخرین اطلاعات حاصله در مورد حساسیت ویروس به دارو و میزان اثربخشی دارو دستخوش تغییر گردد. دوز پیشنهادی داروی ضد ویروس برای عفونت آنفلوآنزای A خوک در بالغین و کودکان بالای یک سال همانند درمان آنفلوآنزای A می‌باشد (جدول ۱). استفاده از اوسلتامیویر برای کودکان زیر یک سال اخیراً و به دنبال درخواست مرکز مدیریت بیماریهای آمریکا* به طور اورژانس توسط سازمان غذا و داروی آمریکا[†] به تایید رسیده است. دوز دارو در کودکان زیر یک سال بر اساس سن می‌باشد (جدول ۲).

توجه: در مناطقی که هنوز از نظر آنفلوآنزای فصلی فعال هستند (بخصوص مناطقی که دارای گردش ویروس H₁N₁ فصلی مقاوم به اوسلتامیویر می‌باشند، مانند ژاپن و نروژ که نتیجه مصرف وسیع این داروها در سرماخوردگی‌های غیر شدید فصلی سال‌های قبل است)، ممکن است استفاده از زانامیویر یا ترکیبی از اوسلتامیویر و ریمنتادین (یا اوسلتامیویر و آمنتادین) برای درمان تجربی[‡] (درمان وسیع‌الطیف بدون تعیین حساسیت دارویی) یا پروفیلاکسی دارویی بیماران آنفلوآنزای A (H₁N₁) با منشأ خوک ترجیح داده شود.

پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس:

برای پیشگیری از عفونت با ویروس آنفلوآنزای A خوک، هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر توصیه شده‌اند. برای آشنایی با دوز دارو جدول ۱ را ملاحظه فرمایید. دوره درمان پروفیلاکسی دارویی تا ۱۰ روز پس از یک تماس مشخص با مورد قطعی دوره آنفلوآنزای خوک توصیه می‌شود. پروفیلاکسی پس از تماس بایستی برای افرادی در نظر گرفته شود که در دوره عفونت‌زایی (طی یک روز قبل تا ۷ روز بعد از بروز علائم بالینی) با بیمار تماس داشته‌اند و جزو گروه‌های ضعف ایمنی که در بالا ذکر شد، باشند. اگر تماس با فرد بیماری باشد که علائم وی بیشتر از ۷ روز قبل آغاز شده است، پروفیلاکسی دارویی ضرورت نخواهد داشت. برای پروفیلاکسی قبل از تماس (فقط در بیماران با ضعف ایمنی که جداسازی آنها از بیماران ممکن نباشد)، پیشگیری باید قبل از تماس احتمالی آغاز شود و به مدت ۱۰ روز پس از آخرین تماس با مورد قطعی آنفلوآنزای A خوک ادامه یابد. می‌توان از اوسلتامیویر برای پروفیلاکسی استفاده کرد و باید توجه داشت که بیشتر موارد مقاومت دارویی به اوسلتامیویر در موارد پروفیلاکسی اتفاق افتاده و از پیشگیری‌های دارویی بی‌مورد جز در موارد ضعف ایمنی، باید اجتناب کرد (جدول ۳).

جدول ۱- دوز توصیه‌شده داروهای ضد ویروس جهت درمان یا کمپروفیلاکسی عفونت ویروسی جدید آنفلوآنزای A (H₁N₁)

نوع دارو / گروه سنی	دوز درمانی	دوز کمپروفیلاکسی
Oseltamivir		
Adults	75-mg capsule twice per day for 5 days	75-mg capsule once per day
Children ≥12 months	15 kg or less 60 mg per day divided into 2 doses 15-23 kg 90 mg per day divided into 2 doses 24-40 kg 120 mg per day divided into 2 doses >40 kg 150 mg per day divided into 2 doses	30 mg once per day 45 mg once per day 60 mg once per day 75 mg once per day
Zanamivir		
Adults	Two 5-mg inhalations (10 mg total) twice per day	Two 5-mg inhalations (10 mg total) once per day
Children	Two 5-mg inhalations (10 mg total) twice per day (age, 7 years or older)	Two 5-mg inhalations (10 mg total) once per day (age, 5 years or older)

* در بالغین دوز اسلتامیویر ۱mg/kg دو بار در روز و در کودکان یک تا دوازده سال به علت متابولیسم سریع‌تر ۲mg/kg است.

** در نارسایی کلیه در کلیرانس کراتینین زیر ۳۰mg/kg دوز اوسلتامیویر نصف می‌شود؛ یعنی درمان ۷۵mg روزانه و پیشگیری ۷۵mg یک روز در میان. دوز زانامیویر به علت عدم جذب سیستمیک در نارسایی کلیه تغییر نمی‌کند.

* CDC

† FDA

‡ Empiric

جدول ۲- دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اسلتامیویر برای درمان کودکان کمتر از یک سال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده به مدت ۵ روز
<3 months	12 mg twice daily
3-5 months	20 mg twice daily
6-11 months	25 mg twice daily

جدول ۳- دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اسلتامیویر برای کمپروپیلاکسی کودکان کمتر از یک سال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده پروپیلاکسی به مدت ۱۰ روز
<3 months	Not recommended unless situation judged critical due to limited data on use in this age group
3-5 months	20 mg once daily
6-11 months	25 mg once daily

پروپیلاکسی دارویی با هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر بایستی به افراد زیر **توصیه شود:**

- ۱- فردی که از نظر ابتلا به عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی می‌شود؛ (افراد دچار یک بیماری طیّی مزمن بخصوص آسم، برونشیت، دیابت کنترل نشده، نارسایی ارگان‌ها، افراد با سن بالای ۶۵ سال، کودکان زیر پنج سال و زنان حامله که یک تماس نزدیک خانگی با مورد قطعی یا مشکوک به بیماری داشته‌اند).
- ۲- کارکنان مراکز بهداشتی، درمانی که در دوره بیماری‌زایی در طیّی تماس نزدیک با مورد قطعی، محتمل یا مشکوک بدحال از وسایل حفاظت فردی مناسب استفاده نکرده‌اند.

پروپیلاکسی دارویی با هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر می‌تواند برای افراد زیر **در نظر گرفته شود:**

- ۱- فردی که از نظر بروز عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی می‌شود؛ (کسانی که یک بیماری طیّی مزمن دارند، افراد بالای ۶۵ سال، کودکان زیر پنج سال و زنان حامله که یک تماس نزدیک خانگی با فرد مشکوک به بیماری داشته‌اند).
- ۲- کودکان مدرسه‌ای یا مهدکودکی و پرخطر از نظر بروز عوارض آنفلوآنزا (کودکان دارای یک بیماری مزمن مشخص) که یک تماس نزدیک (صورت به صورت) با مورد قطعی، محتمل یا مشکوک به بیماری داشته‌اند.
- ۳- کارکنان مراکز بهداشتی، درمانی که از نظر بروز عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی می‌شوند (افراد دارای یک بیماری طیّی مزمن خاص، افراد بالای ۶۵ سال و زنان حامله) و در بخش‌هایی کار می‌کنند که در آنجا مراقبت از موارد قطعی آنفلوآنزا A خوکی صورت می‌گیرد یا این که خود این افراد کار مراقبت از بیماران دچار بیماری تنفسی حادّی تب‌دار را بر عهده دارند.
- ۴- در صورت ضعف ایمنی و عدم امکان جداسازی و تماس با بیماران ثابت شده با بیماری فعال

درمان ترکیبی:

در موارد شدید ابتلای انسانی آنفلوآنزای پرندگان از اسلتامیویر با دوز دو برابر معمول یا کاربرد همزمان اسلتامیویر و آمانتادین استفاده شده است.

کودکان زیر یک سال:

این کودکان از نظر بروز عوارض آنفلوآنزای فصلی، پرخطر محسوب می‌شوند. خصوصیات بیماری انسانی ویروس آنفلوآنزای A خوکی در حال حاضر هنوز در دست مطالعه می‌باشد و هنوز مشخص نیست که آیا شیرخواران در مقایسه با کودکان بزرگتر و بالغین از نظر بروز عوارض آنفلوآنزا خطر بالاتری دارند یا خیر. اطلاعات محدودی در مورد بی ضرر بودن استفاده از اوسلتامیویر یا زانامیویر برای کودکان زیر یک سال در دسترس است و مجوز استفاده با احتیاط از اسلتامیویر برای کودکان زیر یک سال وجود دارد. اطلاعات موجود نیز بر اساس مطالعه بر روی اثرات اسلتامیویر در درمان آنفلوآنزای فصلی به دست آمده است.

این اطلاعات بیان می‌کنند که بروز عوارض جانبی نادر است و انجمن بیماریهای عفونی آمریکا اخیراً در خصوص استفاده از اسلتامیویر در کودکان زیر یک سال مبتلا به آنفلوانزای فصلی بیان داشته است که «مطالعات گذشته‌نگر محدود بر روی بی‌ضرر بودن و اثربخشی اسلتامیویر در گروه بیماران کم سن و سال، تاکنون سمیت قابل توجهی را نشان نداده است.» از آنجا که خطر مرگ‌ومیر شیرخواران در آنفلوانزا بالاست، احتمال دارد اسلتامیویر در درمان عفونت ویروس آنفلوانزای A خوک سودمند باشد. کارکنان مراکز بهداشتی، درمانی توجه داشته باشند که به دلیل کمبود اطلاعات در مورد بی‌ضرر بودن و دوزاژ اسلتامیویر در حین استفاده از این دارو در شیرخواران بدحال مبتلا به عفونت آنفلوانزای خوک یا شیرخوارانی که تماس نزدیک با مورد قطعی بیماری داشته‌اند، پایش دقیق شیرخوار از نظر بروز عوارض دارویی ضروری است.

زنان حامله:

در رابطه با حاملگی، اسلتامیویر وزانامیویر در آمریکا جزو گروه C داروها هستند که مبین عدم انجام مطالعات برای اثبات بی‌ضرر بودن این داروها در حاملگی است؛ ولی در استرالیا جزو گروه B یعنی بی‌ضرر در حاملگی محسوب می‌شوند؛ با وجود این تاکنون گزارشی از عوارض جانبی استفاده از اسلتامیویر و وزانامیویر در زنان حامله یا نوزاد متولد شده از آنها گزارش نشده است و حاملگی نباید به عنوان یک مورد منع مصرف برای اسلتامیویر وزانامیویر در نظر گرفته شود. به دلیل به دلیل اثرات عمومی دارو، اسلتامیویر در درمان زنان حامله دچار آنفلوانزا، نسبت به زانامیویر ارجح است. داروی انتخابی در پروفیلاکسی کمتر مشخص شده است. زانامیویر ممکن است به دلیل جذب عمومی محدود، برای این منظور ترجیح داده شود ولی عوارض تنفسی وابسته به زانامیویر که به دلیل روش استفاده استنشاقی آن می‌باشد، بخصوص در زنان با خطر بیماریهای تنفسی، بایستی مدّ نظر قرار گیرد.

با توجه به اطلاعات به دست آمده از پاندمی در آمریکا و سایر کشورهای با ابتلای زیاد زنان حامله بخصوص در سه ماهه دوم و سوم به علت ضعف ایمنی نسبی در معرض عوارض شدید و مرگ‌ومیر بیشتری از افراد عادی قرار دارند؛ به همین علت سازمان بهداشت جهانی در دستورالعمل ۳۱ جولای ۲۰۰۹ خود، توصیه قوی به شروع هرچه زودتر اسلتامیویر در زنان حامله‌ای که شرایط اپیدمیولوژیک آنان احتمال ابتلا به آنفلوانزای H₁N₁ جدید را مطرح می‌کند، بخصوص در ۴۸ ساعت اول شروع علائم، بدون منتظر شدن برای تأیید آزمایشگاهی می‌کند، تا از عوارض شدید مانند پنومونی و بالا رفتن خطر سقط و مرگ جنین پیشگیری شود. شروع درمان پس از ۴۸ ساعت با وجود کمتر شدن تأثیر دارو باز هم مؤثر است و چنانچه بیمار حامله پس از ۴۸ ساعت از شروع بیماری مراجعه کرد، داروی اسلتامیویر باز باید به کار برود. هر زمان که واکسن آنفلوانزای H₁N₁ جدید در دسترس قرار گرفت، زنان حامله جزو اولین گروه‌هایی هستند که باید واکسینه شوند.

عوارض دارویی:

داروهای ممانعت‌کننده نورآمینیداز کم عارضه‌اند و در اسلتامیویر عوارض عمده گوارشی و خفیف و شامل تهوع، دل‌درد و گاهی اسهال که بعد از دو روز درمان معمولاً قطع می‌شوند، گزارش شده است. عوارض نادر و گاه شدید حساسیت‌های پوستی از کهیر تا سندرم استیونس جانسن و عوارض عصبی شامل گیجی، منگی، توهم، آژیتاسیون و حتی تشنج بیشتر در نوجوانان دیده شده است که در عوارض شدید دارو باید قطع شود. زانامیویر عوارض عمومی کمی دارد ولی در بیماران آسمی و برونشیتی می‌تواند حملات شدید آسم و برونکواسپاسم بدهد که در زنان حامله آسمی شدیدتر است.

درمان پنومونی‌های به دنبال آنفلوانزا

۱- پنومونی‌های ویرال: درمان با داروهای ضدّ ویروس و در صورت تشدید بیماری و نارسایی تنفسی استفاده از دستگاه تنفس

مصنوعی*

۲- پنومونی‌های باکتریال: کاملاً مانند پنومونی‌های باکتریال پس از آنفلوآنزای فصلی بوده و علل شایع آن شامل پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوآنزا در کودکان و در نهایت استافیلوکوک طلایی است که در درمان دو عامل اول، ترکیب سفالوسپورین نسل سوم و ماکرولید (اریترومایسین یا آزیترومایسین یا ...) به کار می‌رود. در مورد پنومونی‌های استافیلوکوکی از کلوزاسیلین و سفازولین در استافیلوکوک‌های حساس، و وانکومایسین در استافیلوکوک‌های مقاوم به کار می‌رود.

۳- در پنومونی‌های ایجادشده در بیماران بستری در ICU پوشش استافیلوکوک و گرم منفی‌های مقاوم بیمارستانی باید مد نظر باشند.

علائم فرم شدید بیماری در بالغین:

- افراد بالغی که اندیکاسیون ارجاع به مراکز درمانی برای بستری دارند:
 - تب بالا به مدت طولانی (بیش از سه روز) بخصوص اگر همراه حال عمومی بد باشد.
 - تنگی نفس[†]
 - نشانه‌های دیسترس تنفسی[‡]
 - درد یا احساس فشار در قفسه سینه یا شکم[§]
 - سرگیجه ناگهانی^{**}
 - گیجی^{††}
 - استفراغ شدید یا مداوم
 - بهبود علائم آنفلوآنزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

علائم فرم شدید بیماری در کودکان:

- کودکانی که اندیکاسیون ارجاع به مراکز درمانی برای بستری دارند:
 - نشانه‌های دیسترس تنفسی (تنفس تند یا نفس دشوار)
 - تغییر رنگ کبود یا خاکستری پوست
 - عدم نوشیدن مایعات به میزان کافی
 - استفراغ شدید یا مداوم
 - اختلال سطح هشیاری (کودک به دشواری قابل بیدار کردن باشد یا اساساً نتوان وی را بیدار نمود).
 - عدم تمایل برای بازی کردن یا عدم تعامل کودک با اطرافیان
 - تحریک‌پذیری شدید در حدی که کودک تمایلی به آغوش والدین نداشته باشد.
 - بهبود علائم آنفلوآنزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

* Respirator

† Dyspnea

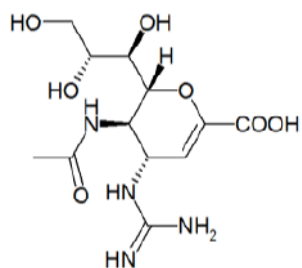
‡ Difficulty in Breathing

§ Chest Pain

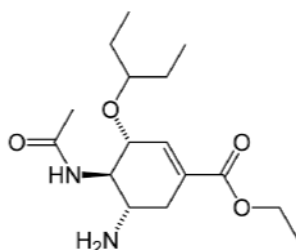
** Dizziness

†† Confusion

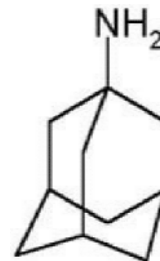
فرمول شیمیایی زانامیویر:



فرمول شیمیایی اسلتامیویر:



فرمول شیمیایی آمانتادین:



کپسول و شربت اسلتامیویر:



کپسول آمانتادین:



اینهالر زانامیویر:

