

# راهنمای (قابل تجدید نظر) درمان دارویی ضد ویروس

## در موارد قطعی یا مشکوک ابتلا به ویروس آنفلوانزای 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 آنفلوانزای A ( $H_1N_1$ ) با منشأ خوکی. این راهنمای شامل نحوه برخورد دارویی با بیماران قطعی، موارد متحمل یا مشکوک و همچنین موارد تماس نزدیک با عفونت آنفلوانزای با منشأ خوکی می باشد.

#### تعريف موارد عفونت با ویروس آنفلوانزای A ( $H_1N_1$ ) با منشأ خوکی<sup>\*</sup>

##### ▪ تعريف یک مورد قطعی عفونت S-OIV عبارت است از:

فردی با بیماری تنفسی تبدار ناگهانی همراه با تأیید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماریهای واگیر می باشد. تأیید آزمایشگاهی بر اساس ثبت شدن یک یا تعداد بیشتری از تست‌های ذکر شده در زیر است:

RT-PCR=Real-Time PCR or PCR -۱

- کشت ویروس در تخم مرغ جنین دار یا کشت سلول‌های انسانی

##### ▪ تعريف مورد متحمل به عفونت با S-OIV

فردی با بیماری تنفسی تبدار حاد و ثبت از نظر گونه آنفلوانزای A و منفی از نظر  $H_1$  و  $H_3$  (یعنی آنتیژن‌های شایع و در گردش آنفلوانزای A فصلی) بر اساس تست Influenza PCR یا تست آنتیژن سریع<sup>†</sup> می باشد.

##### ▪ تعريف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV

به صورت بیماری تنفسی ناگهانی تبدار است که آغاز آن به یکی از صورت‌های زیر باشد:

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

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

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

#### دوره سرایت‌پذیری بیماری:

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

\* این راهنمای بر اساس نامه شماره ۱/۲۵۴/ب/۸۸۷ ص و اصلاح از معاونت تحقیقات و فناوری وزرات بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به چاپ رسیده است.

<sup>†</sup> Swine-Origin-Influenza A Virus

<sup>‡</sup> 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 حادق ل 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 آنفلوانزای 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 آنفلوانزای فصلی هستند.

**مالحظات خاص برای کودکان**

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

**مقاومت نسبت به داروهای ضد ویروس:**

ویروس آنفلوانزای A ( $H_1N_1$ ) با منشأ خوکی غالباً به داروهای ضد ویروس مهارکننده نورآمینیداز همانند زانامیویر و اسلتامیویر حساس است. این ویروس به داروهای ضد ویروس خانواده آدامانتان مانند آماتادین و ریماتادین مقاوم می‌باشد.

**درمان ضد ویروسی (موارد احتمالی، مشکوک یا قطعی عفونت آنفلوانزای 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 آنفلوانزای 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 آنفلوانزای A خوکی را اثبات کند. کارایی تست‌هایی مانند تست آنتی‌ژن سریع و تست‌های ایمونوفلورسانس برای شناسایی ویروس آنفلوانزای A خوکی ۹۰-۷۰٪ است. در فردی که از نظر اپیدمیولوژیک احتمال ابتلا به عفونت ویروس آنفلوانزای 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 ایمونوفلورسانس، ردکننده عفونت آنفلوانزای 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 آنفلوانزای 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 آنفلوانزای A خوکی در بالغین و کودکان بالای یک سال همانند درمان آنفلوانزای A می‌باشد (جدول ۱). استفاده از اولستامیویر برای کودکان زیر یک سال اخیراً و به دنبال درخواست مرکز مدیریت بیماریهای آمریکا<sup>\*</sup> به طور اورژانس توسط سازمان غذا و داروی آمریکا<sup>†</sup> به تایید رسیده است. دوز دارو در کودکان زیر یک سال بر اساس سن می‌باشد (جدول ۲).

**توجه:** در مناطقی که هنوز از نظر آنفلوانزای فصلی فعال هستند (بخصوص مناطقی که دارای گردش ویروس H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> فصلی مقاوم به اولستامیویر می‌باشند، مانند ژاپن و نروژ) که نتیجه مصرف وسیع این داروها در سوماخوردهای غیر شدید فصلی سال‌های قبل است، ممکن است استفاده از زانامیویر یا ترکیبی از اولستامیویر و ریماتادین (یا اولستامیویر و آماتادین) برای درمان تجربی<sup>‡</sup> (درمان وسیع‌الطیف بدون تعیین حساسیت دارویی) یا پروفیلاکسی دارویی بیماران آنفلوانزای A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) با منشاً خوکی ترجیح داده شود.

### پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس:

برای پیشگیری از عفونت با ویروس آنفلوانزای A خوکی، هریک از داروهای اولستامیویر 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 آنفلوانزای خوکی توصیه می‌شود. پروفیلاکسی پس از تماس باستی برای افرادی در نظر گرفته شود که در دوره عفونت‌زایی (طیّ 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 آنفلوانزای A خوکی ادامه یابد. می‌توان از اولستامیویر برای پروفیلاکسی استفاده کرد و باید توجه داشت که بیشتر موارد مقاومت دارویی به اولستامیویر در موارد پروفیلاکسی اتفاق افتاده و از پیشگیری‌های دارویی بی‌مورد جز در موارد ضعف ایمنی، باید اجتناب کرد (جدول ۳).

جدول ۱- دوز توصیه شده داروهای ضد ویروس جهت درمان یا کمپوفیلاکسی عفونت ویروسی جدید آنفلوانزای A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)

نوع دارو / گروه سنی	دوز درمانی	دوز کمپوفیلاکسی
<b>Oseltamivir</b>		
<b>Adults</b>	75-mg capsule twice per day for 5 days	75-mg capsule once per day
<b>Children ≥ 12 months</b>	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
<b>Zanamivir</b>		
<b>Adults</b>	Two 5-mg inhalations (10 mg total) twice per day	Two 5-mg inhalations (10 mg total) once per day
<b>Children</b>	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 اولستامیویر ۱mg/kg دو بار در روز و در کودکان یک تا دوازده سال به علت متابولیسم سریع تر ۲mg/kg است.

\*\* در نارسایی کلیه در کلیرانس کراتینین زیر ۳۰mg/kg دوز اولستامیویر 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.

<sup>\*</sup> CDC

<sup>†</sup> FDA

<sup>‡</sup> 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 کمپروفیلکسی کودکان کمتر از یک سال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده پروفیلکسی 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

پروفیلکسی دارویی با هریک از داروهای اسلتامیویر یا زانامیویر بایستی به افراد زیر توصیه شود:

- فردی که از نظر ابتلا به عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی می‌شود؛ (افراد دچار یک بیماری طبی 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.)
- کارکنان مراکز بهداشتی، درمانی که در دوره بیماری‌زایی در طی تماس نزدیک با مورد قطعی، محتمل یا مشکوک بدخال از وسائل حفاظت فردی مناسب استفاده نکرده‌اند.

پروفیلکسی دارویی با هریک از داروهای اسلتامیویر یا زانامیویر می‌تواند برای افراد زیر در نظر گرفته شود:

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

### درمان ترکیبی:

در موارد شدید ابتلای انسانی آنفلوانزای پرنده‌گان از اسلتامیویر با دوز دو برابر معمول یا کاربرد همزمان اسلتامیویر و آmantadine استفاده شده است.

### کودکان زیر یک سال:

این کودکان از نظر بروز عوارض آنفلوانزای فصلی، پرخطر محسوب می‌شوند. خصوصیات بیماری انسانی ویروس آنفلوانزای 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 آنفلوانزا خطر بالاتری دارند یا خیر. اطلاعات محدودی در مورد بی ضرر بودن استفاده از اسلتامیویر 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 آنفلوانزای فصلی به دست آمده است.

این اطلاعات بیان می‌کنند که بروز عوارض جانبی نادر است و انجمن بیماریهای عفونی امریکا 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 اولتامیویر در درمان عفونت ویروس آنفلوانزای A خوبی سودمند باشد. کارکنان مراکز بهداشتی، درمانی توجه داشته باشند که به دلیل کمبود اطلاعات در مورد بی‌ضرر بودن و دوزاژ اولتامیویر در حین استفاده از این دارو در شیرخواران بدهال مبتلا به عفونت آنفلوانزای خوبی 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، اولتامیویر وزانامیویر در آمریکا جزو گروه C داروها هستند که میان 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 اولتامیویر و زانامیویر در زنان حامله یا نوزاد متولد شده از آنها گزارش نشده است و حاملگی نباید به عنوان یک مورد منع مصرف برای اولتامیویر وزانامیویر در نظر گرفته شود. به دلیل به دلیل اثرات عمومی دارو، اولتامیویر 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 مدد 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 اینمی نسبی در معرض عوارض شدید و مرگ‌ومیر بیشتری از افراد عادی قرار دارند؛ به همین علت سازمان بهداشت جهانی در دستورالعمل ۳۱ جولای ۲۰۰۹ خوده، توصیه قوی به شروع هرچه زودتر اولتامیویر در زنان حامله‌ای که شرایط اپیدمیولوژیک آنان احتمال ابتلا به آنفلوانزای H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 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 اولتامیویر باز باید به کار برود. هر زمان که واکسن آنفلوانزای H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> جدید در دسترس قرار گرفت، زنان حامله جزو اولین گروههای هستند که باید واکسینه شوند.

### **عارض دارویی:**

داروهای مانع‌کننده نورآمینیداز کم عرضه‌اند و در اولتامیویر عوارض عمدی گوارشی و خفیف و شامل تهوع، دل درد 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، آریتاسیون 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 برونزکواسپاسم بدهد که در زنان حامله آسمی شدیدتر است.

### **درمان پنومونی‌های به دنبال آنفلوانزا**

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

\* مصنوعی

- ۲- پنومونی‌های باکتریال: کاملاً مانند پنومونی‌های باکتریال پس از آنفلوانزای فصلی بوده و علل شایع آن شامل پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوانزا در کودکان و در نهایت استافیلوكوک طلایی است که در درمان دو عامل اول، ترکیب سفالوسپورین نسل سوم و ماکرولید (اریتروماسین یا آزیتروماسین یا ...) به کار می‌رود. در مورد پنومونی‌های استافیلوكوکی از کلوگزاسیلین و سفارولین در استافیلوكوک‌های حساس، و وانکومایسین در استافیلوكوک‌های مقاوم به کار می‌رود.
- ۳- در پنومونی‌های ایجادشده در بیماران بستری در ICU پوشش استافیلوكوک و گرم منفی‌های مقاوم بیمارستانی باید مذ نظر باشند.

**علائم فرم شدید بیماری در بالغین:**

▪ افراد بالغی که اندیکاسیون ارجاع به مرآکثر درمانی برای بستری دارند:

- تب بالا به مدت طولانی (بیش از سه روز) بخصوص اگر همراه حال عمومی بد باشد.
- تنگی نفس<sup>†</sup>
- نشانه‌های دیسترس تنفسی<sup>‡</sup>
- درد یا احساس فشار در قفسه سینه یا شکم<sup>§</sup>
- سرگیجه ناگهانی<sup>\*\*</sup>
- گیجی<sup>††</sup>
- استفراغ شدید یا مداوم
- بهبود علائم آنفلوانزا در ابتداء ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

**علائم فرم شدید بیماری در کودکان:**

▪ کودکانی که اندیکاسیون ارجاع به مرآکثر درمانی برای بستری دارند:

- نشانه‌های دیسترس تنفسی (تنفس تندر یا نفس دشوار)
- تغییر رنگ کبد 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
- تحریک پذیری شدید در حدی که کودک تمایلی به آغوش والدین نداشته باشد.
- بهبود علائم آنفلوانزا در ابتداء ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

\* Respirator

<sup>†</sup> Dyspnea

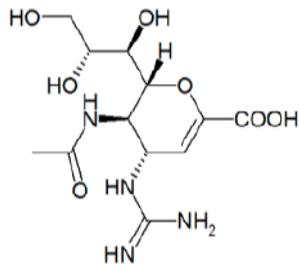
<sup>‡</sup> Difficulty in Breathing

<sup>§</sup> Chest Pain

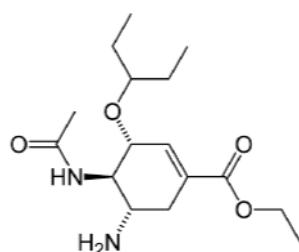
<sup>\*\*</sup> Dizziness

<sup>††</sup> Confusion

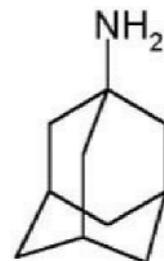
فرمول شیمیایی زانامیویر:



فرمول شیمیایی اسلتامیویر:



فرمول شیمیایی آماتادین:



کپسول و شربت اسلتامیویر:



اینہالر زانامیویر:

