



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت سلامت
مرکز مدیریت بیماریهای واگیر

**راهنمای درمان دارویی ضد ویروس در موارد
قطعی یا مشکوک ابتلا به ویروس آنفلوانزای A با
منشاء خوکی و همچنین موارد تماس نزدیک
(دستورالعمل ۷)**

هدف:

این راهنما چگونگی استفاده از داروهای ضد ویروس به منظور درمان بیماران مبتلا و همچنین پروفیلاکسی دارویی در برابر عفونت با ویروس آنفلوآنزای A (H1N1) با منشاء خوکی و نحوه برخورد دارویی با بیماران قطعی، موارد متحمل یا مشکوک و همچنین موارد تماس نزدیک با عفونت آنفلوآنزای با منشاء خوکی را ارائه می نماید.

تعریف موارد عفونت با ویروس آنفلوآنزای نوپدید A (H1N1) با منشاء خوکی (Swine- Virus Origin-Influenza A

تعریف مورد قطعی عفونت S-OIV:

مورد قطعی عفونت S-OIV فردی است با بیماری تنفسی تب دار ناگهانی که تائید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماریهای واگیر انجام گرفته است. تائید آزمایشگاهی براساس 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:

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 H1 & H3 (یعنی آنتی ژن های شایع و در گردش آنفلوآنزای A فصلی) براساس تست Influenza PCR یا Rapid test می باشد.

تعریف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV:

مورد مشکوک به عفونت با S-OIV به صورت بیماری تنفسی ناگهانی تب دار است که آغاز آن با یکی از علائم اپیدمیولوژیک ذیل همراه باشد:

۱. آغاز علائم فوق در طی ۷ روز پس از یک تماس نزدیک با فردی که مورد قطعی S-OIV بوده است
۲. آغاز بیماری در طی ۷ 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 (H1N1) از یک روز پیش از بروز علائم تا ۷ روز بعد از آغاز علائم بیماری مسری می‌باشد.

تعریف تماس نزدیک :

داشتن تماس از فاصله حدود (۱.۵ متر) یا کمتر با مورد قطعی یا مورد مشکوک به بیماری در کل دوره سرایت پذیری بیماری

تعریف بیماری تنفسی ناگهانی (Acute Respiratory Illness, IRI):

شروع اخیر بیماری تنفسی با حداقل دو مورد از موارد زیر ، بیماری تنفسی ناگهانی تعریف می گردد :

احساس گلو درد ، سرفه (با یا بدون تب قطعی یا احساس گرما)، سردرد که ممکن است با علائم Coryza (گرفتگی بینی، آبریزش) همراه باشد.

تعریف گروه های پرخطر:

گروههای پر خطر افرادی هستند که از لحاظ ابتلا به عوارض آنفلوآنزای خوکی در معرض خطر زیادی باشند یعنی افراد باضعف سیستم ایمنی در جامعه شامل: کودکان زیر ۵ سال، افراد بالای ۶۵ سال، زنان حامله بخصوص در سه ماهه دوم و سوم، بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت)، بیماران قلبی، افراد تحت درمانهای ضعیف کننده ایمنی مانند شیمی درمانی ها - نارسایی کلیه و کبد.

عوارض آنفلوآنزای با منشا خوکی همانند عوارض آنفلوآنزای فصلی هستند.

ملاحظات خاص برای کودکان:

برای افراد ۱۸ سال یا کمتر از آن که مشکوک به عفونت بوده یا مورد قطعی عفونت هستند به علت احتمال بروز سندرم رای (RAYE) تجویز آسپرین یا فراورده های حاوی آسپرین قدغن است (مانند بیسموت ساب سالیسیلات – Peptobismol). برای کاهش تب میتوان از سایر تب برها مانند استامینوفین یا سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) استفاده کرد .

مقاومت نسبت به داروهای ضد ویروس :

ویروس آنفلوآنزای (H1N1) A با منشاء خوکی فعلاً به داروهای ضد ویروس مهارکننده نورآمینیداز همانند زانامیویر (ری لانزا) و اوسلتامیویر (Tamiflu) 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):

توصیه های مربوط به استفاده از درمان آنتی ویرال 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 شدید و همچنین موارد احتمالی یا مشکوک عفونت با ویروس آنفلوآنزای خوکی که جزء بیماران پرخطر باشند در نظر گرفته شود.

• در بزرگسالان در فرم شدید بیماری علاوه بر علائم بالینی ذکر شده برای آنفلوآنزای یکی از علائم ذیل نیز وجود دارد :

- دچار علائم درگیری شدید ریه نظیر تنگی نفس یا علائم دیسترس تنفسی (انقباض عضلات فرعی تنفسی و تنفس تند و سطحی) نیز باشند
- علائم اختلال خونرسانی قلب بصورت Chest pain (احساس فشار یا درد قفسه سینه یا شکم)
- یا تب آنها بیشتر از ۷۲ ساعت طول کشیده باشد
- یا دچار استفراغ شدید یا مداوم ، دهیدراتاسیون باشند (همچنین عدم نوشیدن مایعات کافی در کودکان)

- یا دچار علائم کاهش اکسیژناسیون و اختلال عملکرد مغز (نورولوژیک) نظیر سرگیجه ،
confusion ، خواب آلودگی یا اختلال سطح هشیاری (استوپور یا کما) ، تشنج، ناتوانی در
ایستادن بعلت ضعف شدید باشند

- یا تب و سرفه ابتدا فروکش کرده ولی مجدداً با شدت عود کند

➤ افراد بالغ دچار فرم شدید اندیکاسیون ارجاع به مراکز درمانی برای بستری دارند

- در کودکان علاوه بر علائم فوق چندین علامت دیگر نیز وجود دارد که به تعیین شدت بیماری کمک میکند:

- علائم کاهش اکسیژناسیون پوست شامل تغییر رنگ کبود یا خاکستری پوست

- علائم اختلال عملکرد مغز که خاص کودکان میباشد نظیر: عدم تمایل برای بازی، عدم تعامل
کودک با اطرافیان، تحریک پذیری شدید درحدی که کودک تمایلی به آغوش والدین
نداشته باشد

تنها PCR- یا کشت ویروس میتواند عفونت با ویروس آنفلوآنزای A خوکی را اثبات کند. کارایی تست هایی مانند
تست آنتی ژن سریع و تستهای ایمونوفلورسانس برای شناسایی ویروس آنفلوآنزای A خوکی ۹۰٪ تا ۷۰٪ است .
کسی که از نظر اپیدمیولوژیک احتمال ابتلا به عفونت ویروس آنفلوآنزای A خوکی را داشته باشد و نمونه ترشحات
گلوئی وی پس از دو روز از بروز علائم بالینی و PCR منفی شود و یا یک نتیجه منفی حاصل از تست سریع آنتی
ژن یا ایمونوفلورسانس داشته باشد ، ردکننده عفونت آنفلوآنزای A خوکی نمیباشد.

درمان آنتی ویرال با زانامیویر یا اوسلتامیویر بایستی هرچه زودتر پس از بروز علائم بیماری شدید (بیمار بستری) یا
بیماران سرپایی پرخطر (نظیر ضعف ایمنی) آغاز شود. براساس شواهد حاصل از مطالعات برروی آنفلوآنزای A
فضلی ، اثر داروهای ضد ویروس در ۴۸ ساعت اول شروع بیماری بیشتر است و پس از آن می تواند اثرات مفیدی
همانند کاهش مرگ و میر و کاهش زمان بستری در بیمارستان را داشته باشد. مدت زمان توصیه شده برای درمان ۵
روز میباشد.

دستورالعمل حاضر جهت استفاده از داروی آنتی ویرال ممکن است در آینده براساس آخرین اطلاعات حاصله
درمورد حساسیت ویروس به دارو و میزان اثربخشی دارو دستخوش تغییر گردد . دوز پیشنهادی داروی ضد ویروس

برای عفونت آنفلوآنزای A خونی در بالغین و کودکان بالای یک سال همانند درمان آنفلوآنزای A میباشد. (جدول

(۱)

جدول ۱. دوز توصیه شده داروهای ضد ویروس جهت درمان یا کمپوفیلاکسی عفونت ویروسی جدید آنفلوآنزای A (H1N1)			
نوع دارو / گروه سنی		دوز درمانی	دوز کمپوفیلاکسی
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	30 mg once per day
	15-23 kg	90 mg per day divided into 2 doses	45 mg once per day
	24-40 kg	120 mg per day divided into 2 doses	60 mg once per day
	>40 kg	150 mg per day divided into 2 doses	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 1mg/kg دوبار در روز و در کودکان یک تا دوازده سال به علت متابولیسم سریع تر 2mg/kg است.

** در نارسایی کلیه در کلیرانس کراتینین زیر 30 mg/kg، دوز اسلتامیویر نصف می شود یعنی درمان 75mg روزانه و جهت پیشگیری 75mg یک روز در میان. دوز زانامیویر به علت عدم جذب سیستمیک در نارسایی کلیه تغییر نمی کند.

استفاده از اوسلتامیویر برای کودکان زیر یک سال اخیراً و به دنبال درخواست مرکز مدیریت بیماریهای آمریکا CDC بطور اورژانس توسط سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) به تایید رسیده است. دوز دارو در کودکان زیر یک سال براساس سن میباشد (جدول ۲ را ملاحظه فرمائید).

توجه: در مناطقی که هنوز از نظر آنفلوآنزای فصلی فعال هستند (خصوصاً مناطقی که دارای گردش ویروس H1N1 فصلی مقاوم به اوسلتامیویر میباشد مانند ژاپن و نروژ که حاصل کاربرد وسیع این داروها در سرما خوردگی های غیر شدید فصلی سال های قبل است)، ممکن است استفاده از زانامیویر یا ترکیبی از اوسلتامیویر و ریمانتادین (یا اوسلتامیویر و آمانتادین) برای درمان empiric (درمان وسیع الطیف بدون تعیین حساسیت دارویی) یا پروفیلاکسی دارویی بیماران آنفلوآنزای A (H1N1) با منشاء خوکی ترجیح داده شود.

جدول ۲. دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اُسلتامیویر برای درمان کودکان کمتر از یکسال	
سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده بمدت ۵ روز
<3 months	12 mg twice daily
3-5 months	20 mg twice daily
6-11 months	25 mg twice daily

پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس:

برای پیشگیری از عفونت با ویروس آنفلوآنزای A خوکی، هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر توصیه شده اند (بمنظور آشنایی با دوز دارو جدول ۱ را ملاحظه بفرمائید).

دوره درمان پروفیلاکسی دارویی تا ۱۰ روز پس از یک تماس مشخص با مورد قطعی آنفلوآنزای خوکی توصیه میشود.

پروفیلاکسی پس از تماس بایستی برای افرادی در نظر گرفته شود که جزء گروه های پرخطر باشند و در دوره عفونت زایی با بیمار تماس (طی یک روز قبل تا ۷ روز بعد از بروز علائم بالینی) داشته اند. اگر تماس با فرد بیماری باشد که علائم وی بیشتر از ۷ روز قبل آغاز شده است، پروفیلاکسی دارویی ضرورت نخواهد داشت. (جدول ۳)

جدول ۳. دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اُسلتامیویر برای کمپروویلاکسی کودکان کمتر از یکسال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده پروویلاکسی بمدت 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

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

۱ - خانم های حامله که با مورد قطعی بیماری تماس نزدیک داشته اند

۲ - کارکنان مراکز بهداشتی یا درمانی که جزء گروه های پرخطر بوده و در بخش هایی کار می کنند که در آنجا مراقبت از موارد قطعی آنفلوآنزا A خوک صورت می گیرد و در حین تماس نزدیک با بیمار از وسایل حفاظت فردی مناسب استفاده نکرده اند.

درمان ترکیبی :

در موارد شدید ابتدای 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 لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزای فصلی پرخطر محسوب میشوند. خصوصیات بیماری انسانی ویروس آنفلوآنزای A خوک در حال حاضر هنوز در دست مطالعه میباشد و هنوز مشخص نیست که آیا شیرخواران در مقایسه با کودکان بزرگتر وبالغین از لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزا ریسک 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 براساس مطالعه بر روی اثرات اسلتامیویر در درمان آنفلوآنزای فصلی برست آمده است.

این اطلاعات بیان میکنند که بروز عوارض جانبی نادر است وانجمن بیماریهای عفونی امریکا اخیراً در خصوص استفاده از اسلتامیویر در کودکان زیر یک سال مبتلا به آنفلوآنزای فصلی بیان داشته است که "مطالعات گذشته نگر محدود بر روی بی ضرر بودن واثربخشی اسلتامیویر در گروه بیماران کم سن و سال، تاکنون توکیستی قابل توجهی را نشان نداده است". از آنجایی که ریسک مرگ و میر شیرخواران در آنفلوآنزا بالاست بنابراین احتمال می رود که اسلتامیویر در درمان عفونت ویروس آنفلوآنزای A خوک سوسودمند باشد. کارکنان مراکز بهداشتی درمانی توجه داشته باشند که به دلیل کمبود اطلاعات در مورد بی ضرر بودن دوزاژ اسلتامیویر در حین استفاده از این دارو در شیرخواران بدحال مبتلا به عفونت آنفلوآنزای خوک سوسودمند یا شیرخوارانی که تماس نزدیک با مورد قطعی بیماری داشته اند. مونیتورینگ 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 بی ضرر بودن این داروها در حاملگی است. ولی استرالیا آن ها را جزو گروه B یعنی بی ضرر در حاملگی قرار داده است. با وجود این تاکنون گزارشی از عوارض جانبی استفاده از اسلتامیویر و زانامیویر در خانم های حامله یا نوزاد متولد شده از آنها گزارش نشده است و حاملگی نباید بعنوان یک مورد منع مصرف برای اسلتامیویر وزانامیویر در نظر گرفته شود. بدلیل فعالیت سیستمیک داروی اسلتامیویر در درمان زنان حامله دچار آنفلوآنزا نسبت به زانامیویر ارجح است. داروی انتخابی در پروفیلاکسی کمتر مشخص شده است. زانامیویر ممکن است بدلیل جذب سیستمیک محدود، برای این منظور ترجیح داده شود ولی عوارض تنفسی وابسته به زانامیویر که بدلیل روش استفاده استنشاقی آن میباشد خصوصاً در خانم های باریسک بیماریهای تنفسی بایستی مد نظر قرار گیرد. بعلاوه با توجه به اطلاعات بدست آمده از پاندمی در آمریکا و سایر کشور های با ابتلای زیاد، زنان حامله بخصوص در سه ماهه دوم و سوم به علت ضعف نسبی سیستم ایمنی، در معرض عوارض شدید و مرگ و میر بیشتری نسبت به افراد عادی قرار دارند.

به همین علت سازمان بهداشت جهانی در دستورالعمل 31 July 2009 خود توصیه قوی به شروع هرچه زودتر اسلتامیویر در زنان حامله ای که شرایط اپیدمیولوژیک آن ها احتمال ابتلا به آنفلوآنزای H1N1 جدید را مطرح می کند بخصوص در ۴۸ ساعت اول شروع علائم بدون منتظر شدن برای تایید آزمایشگاهی می کند تا از عوارض شدید مانند پنومونی و بالا رفتن ریسک مرگ جنین و سقط جنین پیشگیری شود. شروع درمان پس از ۴۸ ساعت با

وجود کمتر شدن تاثیر دارو بازهم موثر است و چنانچه بیمار حامله پس از ۴۸ ساعت از شروع بیماری مراجعه کرد داروی اسلتامیویر باز باید بکار برود .

عوارض دارویی :

داروهای ممانعت گر نورآمینیداز کم عارضه اند و در اسلتامیویر عوارض عمده گوارشی خفیف شامل تهوع ، دل درد و گاهی اسهال دیده شده که بعد از دو روز درمان معمولاً قطع میشوند. عوارض نادر و گاه شدید حساسیت های 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 می تواند حملات شدید آسم و برونکواسپاسم بدهد که در زنان حامله آسمی ، شدید تر است.

درمان پنومونی های بدنبال آنفلوآنزا

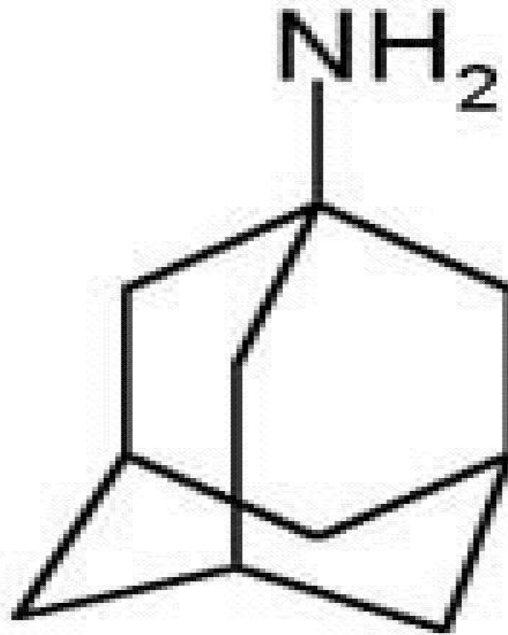
۱- پنومونی های ویرال : درمان با داروهای ضد ویروس و در صورت تشدید بیماری و نارسایی تنفسی استفاده از

Ventilator

۲- پنومونی های باکتریال : درمان کاملاً همانند پنومونی های باکتریال متعاقب آنفلوآنزای فصلی بوده و علل شایع آن پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوآنزا در بچه ها و در نهایت استافیلوکوک طلائی است. در درمان دو عامل اول ترکیب سفالوسپورین نسل سوم و ماکرولید (اریترومایسین یا آزیترومایسین یا ...) بکار میرود. در مورد پنومونی های استافیلوکوکی از کلواگزاسیلین و سفازولین در استافیلوکوک های حساس و وانکومایسین در استافیلوکوک های مقاوم استفاده میشود.

۳- در پنومونی های ایجاد شده در بیماران بستری در ICU ، پوشش استافیلوکوک و گرم منفی های مقاوم بیمارستانی باید مد نظر باشد.

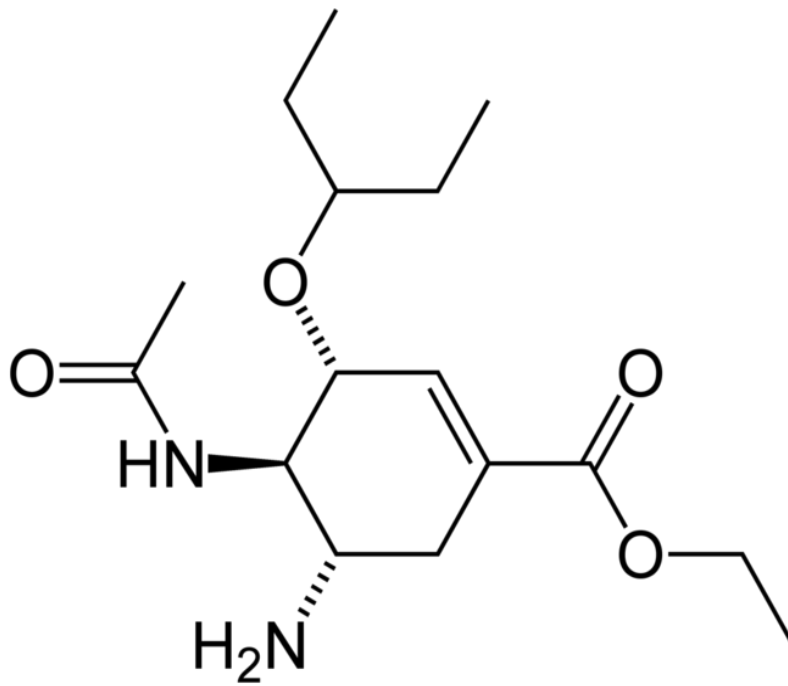
فرمول شیمیایی آمانتادین:



کپسول آمانتادین:



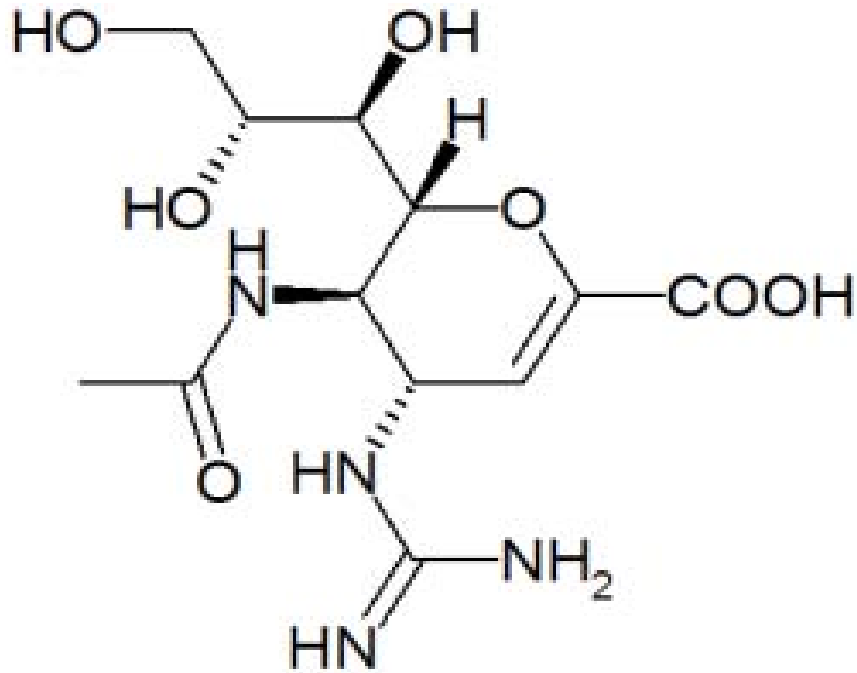
فرمول شیمیایی اسلتامیویر:



کپسول و شربت اسلتامیویر:



فرمول شیمیایی زانامیویر:



اینهالر زانامیویر:

