

راهنمای (قابل تجدید نظر) درمان دارویی ضدویروس در موارد قطعی یا مشکوک ابتلا به ویروس آنفلوآنزای A با منشاء خوکی و همچنین موارد تماس نزدیک (دستورالعمل هفت)

مقدمه

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 سرایت‌پذیری بیماری.
- تعریف بیماری تنفسی ناگهانی (Acute Respiratory Illness, IRI): شروع اخیر حداقل دو مورد از موارد زیر: احساس گرفتگی بینی یا آبریزش از بینی، گلو درد، سرفه (با یا بدون تب قطعی یا احساس گرما).
- تعریف گروه‌های پرخطر: افرادی که از لحاظ ابتلا به عوارض آنفلوآنزای خوکی در معرض خطر زیادی باشند یعنی افراد با ضعف سیستم ایمنی در جامعه شامل کودکان زیر پنج سال، زنان حامله به‌خصوص در سه ماهه دوم و سوم، بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت)، بیماران قلبی، افراد زیر درمان‌های ضعیف کننده ایمنی مانند شیمی درمانی، 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 بوده یا مورد قطعی عفونت هستند به علت احتمال بروز سندرم RAY تجویز آسپرین یا فرآورده‌های حاوی آسپرین ممنوع است (مانند بیسموت ساب‌سالیسیلات - Peptobismol). برای کاهش تب می‌توان از سایر تب‌برها مانند استامینوفن یا سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی NSAIDها استفاده کرد.
- مقاومت نسبت به داروهای ضد ویروس: ویروس آنفلوآنزای A (H1N1) با منشاء خوکی فعلاً به داروهای ضد ویروس مهارکننده نورآمینیداز همانند زانامیویر (Zanamivir) و اوسلتامیویر (Oseltamivir) حساس است. این ویروس به ضدویروس خانواده دارویی آدامانتان مانند آمانتادین و ریمانتادین مقاوم می‌باشد.
- درمان ضد ویروسی (موارد احتمالی، مشکوک یا قطعی عفونت آنفلوآنزای خوکی): توصیه‌های مربوط به استفاده از درمان

- آنچه پیش رو دارید راهنمایی است قابل تجدیدنظر در خصوص 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. این راهنما، نحوه برخورد دارویی با بیماران قطعی، موارد محتمل یا مشکوک و همچنین موارد تماس نزدیک با عفونت آنفلوآنزای با منشاء خوکی را شامل می‌شود.
- تعریف موارد عفونت با ویروس آنفلوآنزای A (H1N1) با منشاء خوکی (Swine-Origin-Influenza A Virus, S-OIV):
 - ۱- تعریف مورد قطعی عفونت S-OIV: فردی با بیماری تنفسی تب‌دار ناگهانی همراه با آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر می‌باشد. آزمایشگاهی براساس مثبت شدن یک یا تعداد بیشتری از تست‌های ذکر شده در زیر است:
۱- RT-PCR = Real-Time PCR or PCR -۲ کشت ویروس در تخم مرغ جنین‌دار یا کشت سلول‌های انسانی.
 - ۲- تعریف مورد محتمل به عفونت با S-OIV: فردی با بیماری تنفسی تب‌دار حاد و مثبت از نظر گونه آنفلوآنزای A و منفی از نظر H1 & H3 (یعنی آنتی‌ژن‌های شایع و در گردش آنفلوآنزای A فصلی) بر اساس تست Influenza PCR یا Rapid test می‌باشد.
 - ۳- تعریف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV: بیماری تنفسی ناگهانی تب‌دار که آغاز آن به یکی از صورت‌های 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 منطقه‌ای (جامعه‌ای) که دارای یک یا تعداد بیشتری از موارد قطعی S-OIV است.
 - ۳- 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 آنفلوآنزای خوکی (H1N1) از یک روز پیش از بروز علائم تا هفت روز بعد

به اوسلتامیویر می‌باشند مانند ژاپن و نروژ که حاصل کاربرد وسیع این داروها در سرماخوردگی‌های غیرشدید فصلی سال‌های قبل است). ممکن است استفاده از زانامیویر یا ترکیبی از اوسلتامیویر و ریمانتادین (یا اوسلتامیویر و آمانتادین) برای درمان empiric (درمان وسیع‌الطیف بدون تعیین حساسیت دارویی) یا پروفیلاکسی دارویی بیماران آنفلوآنزای A (H1N1) با منشاء خوکی ترجیح داده شود.

- پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس: برای پیشگیری از عفونت با ویروس آنفلوآنزای A خوکی، هر یک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر توصیه شده‌اند (به‌منظور آشنایی با دوز دارو جدول ۱ را ملاحظه فرمائید). دوره درمان پروفیلاکسی دارویی تا ۱۰ روز پس از یک تماس مشخص با مورد قطعی دوره آنفلوآنزای خوکی توصیه می‌شود. پروفیلاکسی پس از تماس بایستی برای افرادی در نظر گرفته شود که در دوره عفونت‌زایی با بیمار تماس (طی یک روز قبل تا هفت روز بعد از بروز علائم بالینی) داشته‌اند. و جزو گروه‌های به ضعف ایمنی که در بالا ذکر شد باشند. اگر تماس با فرد بیماری باشد که علائم وی بیشتر از هفت 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 خوکی ادامه یابد. اوسلتامیویر می‌تواند برای پروفیلاکسی استفاده شود و باید توجه داشت که اکثر 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)

- پروفیلاکسی دارویی با هر یک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر بایستی به افراد زیر توصیه شود:
 - ۱- فردی که از لحاظ ابتلاء به عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی می‌شود (افراد مبتلا به بیماری طی مزمن به‌خصوص آسم، برونشیت، دیابت کنترل‌نشده، نارسایی ارگان‌ها، افراد در 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 یا درمانی که در دوره بیماری‌زایی در

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 لحاظ 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 ایمونوفلوئورسانس برای شناسایی ویروس آنفلوآنزای A خوکی ۷۰-۹۰٪ است. کسی که از نظر اپیدمیولوژیک احتمال ابتلا به عفونت ویروس آنفلوآنزای A خوکی را داشته باشد و نمونه خلط وی پس از دو روز از بروز علائم بالینی PCR شود و یا یک نتیجه منفی حاصل از تست سریع آنتی‌ژن یا ایمونوفلوئورسانس، رد کننده عفونت آنفلوآنزای A خوکی نمی‌باشد. درمان آنتی‌ویرال با زانامیویر یا اوسلتامیویر بایستی هرچه زودتر پس از احراز علائم بیماری شدید در بیماران بستری یا بیماران سرپایی با ضعف ایمنی و علائم بیماری آغاز شود براساس 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 مرگ و میر و کاهش زمان بستری در بیمارستان را داشته باشد. مدت زمان توصیه شده برای درمان پنج روز می‌باشد. دستورالعمل‌های استفاده از دارویی آنتی‌ویرال می‌تواند براساس 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 خوکی 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 CDC به‌طور اورژانس توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (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

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 اوسلتامیویر در کودکان زیر یک سال مبتلا به آنفلوآنزای فصلی بیان داشته است که "مطالعات گذشته‌نگر محدود بر روی بی‌ضرر بودن و اثربخشی اوسلتامیویر در گروه بیماران کم‌سن و سال، تاکنون توکسی‌سپته قابل توجهی را نشان نداده است." از آنجایی که ریسک مرگ و میر شیرخواران در آنفلوآنزا بالاست بنابراین احتمال می‌رود که اوسلتامیویر در درمان عفونت ویروس آنفلوآنزای A خوکی سودمند باشد. کارکنان مراکز بهداشتی درمانی توجه داشته باشند که به دلیل کمبود اطلاعات در مورد بی‌ضرر بودن و دوزاژ اوسلتامیویر در حین استفاده از این دارو در شیرخواران بدحال مبتلا به عفونت آنفلوآنزای خوکی یا شیرخوارانی که تماس نزدیک با مورد قطعی بیماری داشته‌اند. مونیتورینگ دقیق شیرخوار از نظر بروز عوارض دارویی ضروری است.

• زنان حامله:

در رابطه با حاملگی، اوسلتامیویر وزانامیویر در آمریکا جزو گروه C داروها هستند که مبین عدم انجام مطالعات برای اثبات بی‌ضرر بودن این داروها در حاملگی است. ولی استرالیا آن‌ها را جزو گروه B یعنی بی‌ضرر در حاملگی قرار داده است. با وجود این تاکنون گزارشی از عوارض جانبی استفاده از اوسلتامیویر و زانامیویر در خانم‌های حامله یا نوزاد متولد شده از آنها گزارش نشده است و حاملگی نباید به‌عنوان یک مورد منع مصرف برای اوسلتامیویر و زانامیویر در نظر گرفته شود. به دلیل فعالیت سیستمیک دارو اوسلتامیویر در درمان زنان حامله دچار آنفلوآنزا نسبت به زانامیویر ارجح است. داروی انتخابی در پروفیلاکسی کمتر مشخص شده است. زانامیویر ممکن است به دلیل جذب سیستمیک محدود، برای این منظور ترجیح داده شود ولی عوارض تنفسی وابسته به زانامیویر که به دلیل روش استفاده استنشاقی آن می‌باشد خصوصاً در خانم‌های با ریسک بیماری‌های تنفسی بایستی مدنظر قرار گیرد. به اضافه با توجه به اطلاعات به دست آمده از پاندمی در آمریکا و سایر کشورهای مبتلای زیاد زنان حامله به خصوص در سه ماهه دوم و سوم به علت ضعف ایمنی نسبی در معرض عوارض شدید و مرگ و میر بیشتری از افراد عادی قرار دارند.

به همین علت سازمان بهداشت جهانی در دستورالعمل ۳۱ ژولای

طی تماس نزدیک با مورد قطعی، محتمل یا مشکوک بدحال، از وسایل حفاظت فردی مناسب استفاده نکرده‌اند.

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

۱- فردی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی نمود (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)

۲- کودکان مدرسه‌ای یا مهد کودکی و پرخطر از لحاظ 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 لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزا 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 آنفلوآنزای A خوکی صورت می‌گیرد یا اینکه خود این افراد کار مراقبت از بیماران دچار بیماری تنفسی حاد 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 اوسلتامیویر با دوز دو برابر معمول یا کاربرد همزمان اوسلتامیویر و آماتادین استفاده شده است.

• کودکان زیر یک سال:

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

در بچه‌ها و در نهایت استافیلوکوک طلائی 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 یا سفازولین در استافیلوکوک‌های حساس به داروها تا وانکومایسین در استافیلوکوک‌های مقاوم به کار می‌رود.

۳- در پنومونی‌های ایجاد شده در بیماران بستری در ICU پوشش استافیلوکوک و گرم منفی‌های مقاوم بیمارستانی باید مد نظر باشد.

• علایم 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) خصوصاً اگر همراه حال عمومی بد باشد، تنگی نفس Dyspnea، نشانه‌های دیسترس تنفسی difficulty in breathing، درد یا احساس فشار در قفسه سینه یا شکم Chest pain، سرگیجه ناگهانی (Dizziness)، گیجی (Confusion)، استفراغ شدید یا مداوم و بالاخره بهبود علائم آنفلوآنزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید.

• علایم فرم شدید بیماری در کودکان: کودکانی که اندیکاسیون ارجاع به مراکز درمانی برای بستری دارند:

نشانه‌های دیسترس تنفسی (تنفس تند یا 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 و بهبود علائم آنفلوآنزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

سال ۲۰۰۹ توصیه قوی به شروع هرچه زودتر اسلتامیویر در زنان حامله‌ای که شرایط اپیدمیولوژیک آن‌ها احتمال ابتلا به آنفلوآنزای H1N1 جدید را مطرح می‌کند به‌خصوص در ۴۸ ساعت اول شروع علائم بدون منتظر شدن برای تایید آزمایشگاهی می‌کند. 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 باز هم موثر 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 آنفلوآنزای H1N1 جدید در دسترس قرار گرفت زن‌های 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 دل درد و گاهی اسهال که بعد از دو روز درمان معمولاً قطع می‌شوند عوارض نادر و گاه شدید حساسیت‌های پوستی از کهیر تا سندرم استیونس جانسن و عوارض عصبی شامل گیجی، منگی، توهم آزیتاسیون 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 ویرونکواسپاسم بدهد که در زنان حامله آسمی شدیدتر است.

• درمان پنومونی‌های به دنبال آنفلوآنزا:

- ۱- پنومونی‌های ویرال: درمان با داروهای ضد ویروس و در صورت تشدید بیماری و نارسایی تنفسی استفاده از رسیپراتور Respirator.
- ۲- پنومونی‌های باکتریال: کاملاً مانند پنومونی‌های باکتریال پس از آنفلوآنزای فصلی و علل شایع پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوآنزا

جدول- ۱: دوز توصیه شده داروهای ضد ویروس جهت درمان یا کموپروفیلاکسی عفونت ویروسی جدید آنفلوآنزای (H1N1) A

نوع دارو / گروه سنی	دوز درمانی	دوز کموپروفیلاکسی
Oseltamivir		
Adults	75-mg capsule twice per day for 5 days	75-mg capsule once per day
Children \geq 15 kg or less	60 mg per day divided into 2 doses	30 mg once per day
12 months	90 mg per day divided into 2 doses	45 mg once per day
	120 mg per day divided into 2 doses	60 mg once per day
	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 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 اسلتامیویر 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.

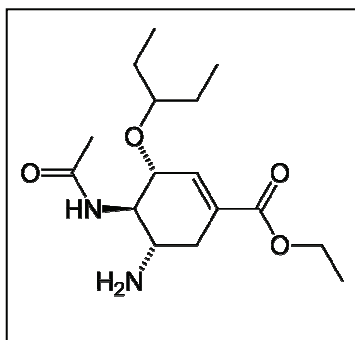
جدول-۳: دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اوسلتامیویر برای کمپروویلاکسی کودکان کمتر از یکسال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده پروویلاکسی 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

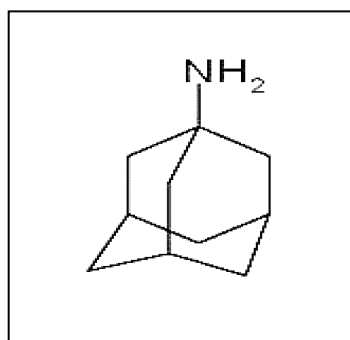
جدول-۲: دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اوسلتامیویر برای درمان کودکان کمتر از یکسال

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

فرمول شیمیایی اوسلتامیویر



فرمول شیمیایی آمانتادین



کپسول و شربت اوسلتامیویر



کپسول آمانتادین

