



معاونت سلامت
مرکز مدیریت بیماریهای واگیر

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

■ هدف

فراهم آوردن راهنمایی قابل تجدید نظر درخصوص چگونگی استفاده از داروهای ضدویروس به منظور درمان بیماران مبتلا و همچنین پروفیلاکسی دارویی در برابر عفونت با ویروس آنفلوآنزای A (H1N1) با منشا خوکی این راهنما، نحوه برخورد دارویی با بیماران قطعی موارد متحمل یا مشکوک و همچنین موارد تماس نزدیک با عفونت آنفلوآنزای با منشا خوکی را شامل شود.

■ تعریف موارد عفونت با ویروس (H1N1) با منشا خوکی

(Swine-Origin- Virus) Influenza A

□ تعریف یک مورد قطعی عفونت S-OIV عبارتند از:

۱ - فردی با بیماری تنفسی تب‌دار ناگهانی همراه با تایید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر می‌باشد. تایید آزمایشگاهی براساس مثبت شدن یک یا تعداد بیشتری از آزمون‌های ذکر شده در زیر است:

PCR یا RT-PCR = 1 - Real-Time PCR

۲ - کشت ویروس در تخم‌مرغ جنین‌دار یا کشت سلول‌های انسانی.

□ تعریف مورد متحمل 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) براساس آزمون Rapid test یا Influenza PCR می‌باشد.

□ تعریف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV

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

۱ - آغاز علائم فوق طی ۷ روز پس از یک تماس نزدیک با فردی که مورد قطعی S-OIV بوده است.

۲ - آغاز بیماری طی ۷ 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 ۷ روز بعد از آغاز علائم بیماری مسری می‌باشد.

□ 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 سرایت‌پذیر بیماری.

□ تعریف بیماری تنفسی ناگهانی

(Acute Respiratory Illness, IRI)

شروع اخیر حداقل دو مورد از موارد زیر می‌باشد: احساس گرفتگی بینی یا آبریزش، گلودرد، 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 ۵ سال، زنان حامله به‌خصوص در سه ماهه دوم

و سوم، بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت) بیماران قلبی، افراد تحت 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 بوده یا مورد قطعی عفونت هستند به علت احتمال بروز سندرم (RAYE) تجویز آسپیرین یا فرآورده‌های حاوی آسپیرین قدغن است (مانند بیسموت ساب سالیسیلات - Peptobismol) برای کاهش تب می‌توان از سایر تب‌برها مانند استامینوفن یا سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی استفاده کرد.

■ مقاومت نسبت به داروهای ضدویروس

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

■ درمان ضدویروسی (موارد احتمالی،

مشکوک یا قطعی عفونت آنفلوآنزای خوکی) توصیه‌های مربوط به استفاده از درمان ضدویروسی می‌تواند با دستیابی به آخرین اطلاعات مبنی بر میزان اثربخشی دارو، طیف بالینی بیماری، عوارض جانبی داروهای ضدویروس و حساسیت ویروس به دارو تغییر نماید. توصیه می‌شود درمان ضدویروس 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 باید در تقدم باشد. تنها PCR- یا کشت ویروس می‌تواند عفونت با ویروس آنفلوآنزای A خوکی را اثبات کند. کارآیی آزمون‌هایی مانند آزمون آنتی‌ژن سریع و آزمون‌های ایمونوفلورسانس برای شناسایی ویروس آنفلوآنزای A خوکی ۹۰ درصد تا ۷۰ درصد 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 آزمون سریع آنتی‌ژن یا ایمونوفلورسانس، ردکننده عفونت آنفلوآنزای A خوکی نمی‌باشد.

درمان ضدویروسی با زانامیویر یا اوسلتامیویر باید 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 ضدویروس 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 ۵ روز می‌باشد.

دستورالعمل‌های استفاده از داروهای ضد ویروسی می‌تواند براساس آخرین اطلاعات حاصل در مورد حساسیت ویروس به دارو و میزان اثربخشی

جدول ۱ - دوز توصیه شده داروهای ضدویروس 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 or less	90 mg per day divided into 2 doses	45 mg once per day
	24-40 kg or less	120 mg per day divided into 2 doses	60 mg once per day
	>40 kg or less	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)

است. دوز دارو در کودکان زیر یک سال براساس سن می‌باشد (جدول ۲ را ملاحظه فرمایید).

توجه

در مناطقی که هنوز از نظر آنفلوآنزای فصلی فعال هستند (خصوصاً مناطقی که دارای گردش ویروس H1N1 فصلی مقاوم به اوسلتامیویر می‌باشند مانند

جدول ۲ - دوز توصیه شده داروی ضدویروسی اوسلتامیویر 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

دارو دستخوش تغییر گردد. دوز پیشنهادی داروی ضدویروس برای عفونت آنفلوآنزای A خوک در بالغین و کودکان بالای یک سال همانند درمان آنفلوآنزای A می‌باشد (جدول ۱).

■ در افراد بالغ دوز اسلتتامیویر ۱mg/kg دوبار 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 اسلتتامیویر 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.

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

جدول ۳ - دوز توصیه شده داروی ضدویروسی اوسلتامیویر برای کمپروویلاکسی کودکان کمتر از یک سال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده پروفیلاکسی 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

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:

■ فردی که از لحاظ ابتلا به عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی می‌شود (افراد دچار یک بیماری طبی مزمن به‌خصوص آسم - برونشیت - دیابت کنترل نشده - نارسایی ارگان‌ها، افراد با سن بالای ۶۵ سال، کودکان زیر ۵ سال و زنان حامله که یک تماس نزدیک خانگی با مورد قطعی یا مشکوک به بیماری داشته‌اند).

■ کارکنان مراکز بهداشتی یا درمانی که در دوره بیماری‌زایی طی تماس نزدیک با مورد قطعی، متحمل یا مشکوک بدحال، از وسایل حفاظت فردی مناسب استفاده نکرده‌اند.

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 (با اوسلتامیویر و آنتادین) برای درمان تجربی (درمان وسیع‌الطیف بدون تعیین حساسیت دارویی) یا پروفیلاکسی دارویی بیماران آنفلوانزای A (H1N1) با منشا خوکی ترجیح داده شود.

■ پروفیلاکسی با داروهای ضدویروس

برای پیشگیری از عفونت با ویروس آنفلوانزای A خوکی، هر یک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر توصیه شده‌اند (به منظور آشنایی با دوز دارو جدول ۱ را ملاحظه بفرمایید).

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

پروفیلاکسی پس از تماس باید برای افرادی در نظر گرفته شود که در دوره عفونت‌زایی با بیمار تماس (طی یک روز قبل تا ۷ روز بعد از بروز علائم بالینی) داشته‌اند. و جزو گروه‌های باشند که ضعف ایمنی دارند. 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. اوسلتامیویر می‌تواند برای پروفیلاکسی استفاده شود و باید

■ 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 و بالغین از لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزا خطر 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 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 گذشته نگر محدود بر روی بی‌ضرر بودن و اثربخشی اوسلتامیویر در گروه بیماران کم سن و سال، تاکنون توکسیسیته قابل توجهی را نشان نداده است». از آنجایی که خطر مرگ‌ومیر شیرخواران در آنفلوآنزا بالا است بنابراین احتمال می‌رود که اوسلتامیویر در درمان عفونت ویروس آنفلوآنزای A خوک 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

پروویلاکسی دارویی با هر یک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر می‌تواند برای افراد زیر در نظر گرفته شود:

■ فردی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی نمود (کسانی که یک بیماری طبی مزمین دارند، افراد بالای ۶۵ سال، کودکان زیر ۵ سال و زنان حامله که یک تماس نزدیک خانگی با فرد مشکوک به بیماری داشته‌اند).

■ کودکان مدرسه‌ای یا مهدکودکی و پرخطر از لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزا (کودکان دارای یک بیماری مزمین مشخص) که یک تماس نزدیک (صورت به صورت) با مورد قطعی، محتمل یا مشکوک به بیماری داشته‌اند.

■ کارکنان مراکز بهداشتی درمانی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی می‌شوند (افراد دارای یک بیماری طبی مزمین خاص، افراد بالای ۶۵ سال و زنان حامله) و در بخش‌هایی کار می‌کنند که در آنجا مراقبت از موارد قطعی آنفلوآنزا A خوک صورت می‌گیرد یا این که خود این افراد کار مراقبت از بیماران دچار بیماری تنفسی حاد تب‌دار را برعهده 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 آنفلوآنزای پرنندگان از اوسلتامیویر با دوز دو برابر معمول یا کاربرد هم‌زمان اوسلتامیویر و آمانتادین استفاده شده است.

خوکی یا شیرخوارانی که تماس نزدیک با مورد قطعی بیماری داشته‌اند. ارزیابی دقیق شیرخوار از نظر بروز عوارض دارویی ضروری است.

■ زنان حامله

در رابطه با حاملگی، اوسلتامیویر و زانامیویر 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 با نوزاد متولد شده از آن‌ها گزارش نشده است و حاملگی نباید به‌عنوان یک مورد منع مصرف برای اوسلتامیویر و زانامیویر در نظر گرفته شود. به‌دلیل 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 به‌دلیل جذب سیستمیک محدود، برای این منظور ترجیح داده شود ولی عوارض تنفسی وابسته به زانامیویر که به‌دلیل روش استفاده استنشاقی آن می‌باشد. خصوصاً در خانم‌های با خطر بیماری‌های تنفسی بایستی مدنظر قرار گیرد به اضافه با توجه به اطلاعات به‌دست آمده از پاندمی در آمریکا و سایر کشورهای با ابتلای زیاد زنان حامله به‌خصوص در سه ماهه دوم و سوم به علت ضعف ایمنی نسبی در معرض عوارض شدید و مرگ‌میر بیشتری از افراد عادی قرار دارند.

به همین علت سازمان بهداشت جهانی در

دستورالعمل ۳۱ جولای ۲۰۰۹ خود توصیه قوی به شروع هرچه زودتر اوسلتامیویر 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 بالارفتن خطر 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 اوسلتامیویر 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 کم‌عارضه‌اند و در اوسلتامیویر عوارض عمده گوارشی و خفیف و شامل تهوع، دل‌درد و گاهی اسهال که بعد از دو روز درمان معمولاً قطع می‌شوند. عوارض نادر و گاه شدید حساسیت‌های پوستی از کهیر تا سندروم استیونس جانسن و عوارض عصبی شامل گیجی منگی، توهم اُزیتاسیون 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 آنفلوآنزا

۱ - پنومونی‌های ویروسی

با داروهای ضدویروس و در صورت تشدید بیماری و نارسایی تنفسی استفاده از Respira-tor.

۲ - پنومونی‌های باکتریایی

کاملاً مانند پنومونی‌های باکتریایی پس از آنفلوآنزای فصلی و علل شایع پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوآنزا در بچه‌ها و در نهایت استافیلوکوک طلایی است که درد و درمان دو عامل اول ترکیب سفالوسپورین نسل سوم و ماکرولید (اریترومایسین یا آزیترومایسین یا ...) به کار می‌رود. در مورد پنومونی‌های استافیلوکوکی از کلوگزاسیلین و 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 مدنظر باشد.

■ علائم فرم شدید بیماری در بالغین

افراد بالغی که اندیکاسیون ارجاع به مراکز درمانی برای بستری دارند.

- تب بالا به مدت طولانی (بیش از ۳ 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

■ 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 هوشیاری (کودک به دشواری

قابل بیدار کردن باشد یا اساساً نتوان وی را بیدار

نمود.)

■ عدم تمایل برای بازی کردن یا عدم تعامل

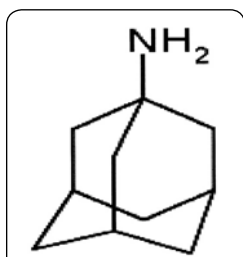
کودک با اطرافیان

■ تحریک‌پذیری شدید درحدی که کودک

تمایلی به آغوش والدین نداشته باشد.

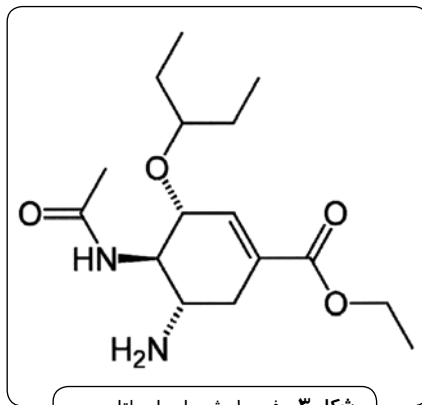
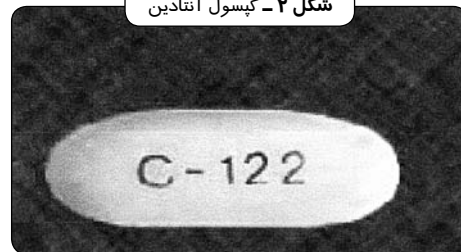
■ بهبود علائم آنفلوآنزا در ابتدا ولی عود ناگهانی

تب و سرفه شدید



شکل ۱ - فرمول شیمیایی آمانتادین

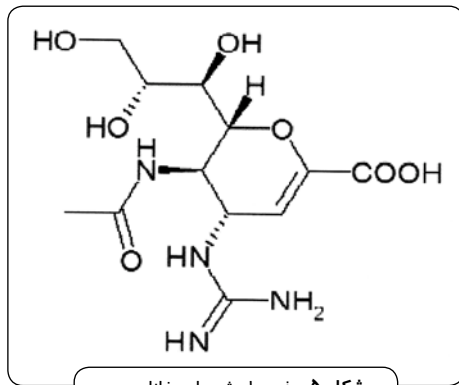
شکل ۲ - کپسول آنتادین



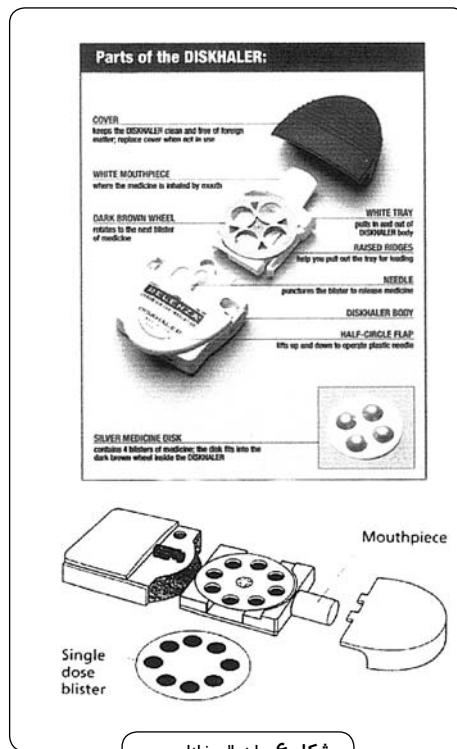
شکل ۳ - فرمول شیمیایی اوستامیویر

شکل ۴ - کپسول و شربت اوستامیویر





شکل ۵ - فرمول شیمیایی زانامیویر



شکل ۶ - اینهالر زانامیویر