

راهنمای درمان دارویی ضدویروس در موارد قطعی یا

مشکوک ابتلاء به ویروس آنفلوآنزای A با منشاء خوکی و همچنین موارد تماس نزدیک

معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماری‌ها واگیر

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 (H1N1) با منشاء خوکی. این راهنما، نحوه برخورد دارویی با بیماران قطعی، موارد متحمل یا مشکوک و همچنین موارد تماس نزدیک با عفونت آنفلوآنزای A با منشاء خوکی را شامل شود.

تعریف موارد عفونت با ویروس آنفلوآنزای

A (H1N1) با منشاء خوکی

[Swine-Origin-Influenza A Virus (S-OIV)]

تعریف یک مورد قطعی عفونت S-OIV عبارتند از:

فردی با بیماری تنفسی تب‌دار ناگهانی همراه با تائید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر می‌باشد. تائید 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

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 شايع و در گردش آنفلوآنزای A فصلی) براساس تست Influenza PCR یا Rapid test می‌باشد.

تعریف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV

به صورت بیماری تنفسی ناگهانی تب دار است که آغاز آن به یکی از صورت‌های زیر 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 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.

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 لحاظ ابتلاء 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 ایمونوفلورسانس برای شناسایی ویروس آنفلوآنزای A خوکی ۷۰٪ تا ۹۰٪ است. کسی که از نظر اپیدمیولوژیک احتمال ابتلاء 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 ایمونوفلورسانس، ردکننده 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 ۵ روز می‌باشد.

دستورالعمل‌های استفاده از داروهای 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).

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 بیماری با حداقل دو مورد از موارد زیر می‌باشد:
احساس گرفتگی بینی یا آبریزش از بینی، گلو درد و سرفه (با یا بدون تب قطعی یا احساس گرما).

تعریف گروه‌های پرخطر

فردی که از لحاظ ابتلاء به عوارض آنفلوآنزای خوکی در معرض خطر زیادی باشد، یعنی افراد با ضعف سیستم ایمنی در جامعه شامل: کودکان زیر ۵ سال، زنان حامله بخصوص در سه ماهه دوم و سوم، بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت)، بیماران قلبی، افراد 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 بوده یا مورد قطعی عفونت هستند به علت احتمال بروز سندرم RAYE تجویز آسپرین یا فراورده‌های حاوی آسپرین ق‌دغن است. (مانند بیسموت سباب سالیسیلات، Peptobismol) برای کاهش تب می‌توان از سایر تب‌برها مانند استامینوفین یا سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی 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 و اوسلتامیویر حساس است. این ویروس به ضد ویروس خانواده دارویی آدامانتان مانند آمانتادین و ریمانتادین مقاوم می‌باشد.

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
15 kg or less	60 mg per day divided into 2 doses	30 mg once per day
Children ≥ 12 months	90 mg per day divided into 2 doses	45 mg once per day
15-23 kg	120 mg per day divided into 2 doses	60 mg once per day
24-40 kg	150 mg per day divided into 2 doses	75 mg once per day
>40 kg		
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 اوسلتامیویر 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 اوسلتامیویر نصف می‌شود، یعنی درمان 75mg روزانه و پیشگیری 75mg یک روز در میان. دوز زانامیویر به علت عدم جذب سیستمیک در نارسایی کلیه تغییر نمی‌کند.

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 (به منظور 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 ۷ روز بعد از بروز علائم بالینی) داشته‌اند و جزء گروه‌های با 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

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

جدول ۲- دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی 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

توجه: در مناطقی که هنوز از نظر آنفلوآنزای فصلی فعال هستند (خصوصاً مناطقی که دارای گردش ویروس H1N1 فصلی مقاوم به اوسلتامیویر می‌باشند مانند ژاپن و نروژ که حاصل کاربرد وسیع این داروها در سرما خوردگی‌های غیر شدید فصلی سال‌های قبل است)، ممکن است استفاده از زانامیویر یا ترکیبی از اوسلتامیویر و ایمانتادین (یا اوسلتامیویر و آمانتادین) برای درمان Empiric (درمان وسیع‌الطیف بدون

راهنمای درمان دارویی ضدویروس در موارد قطعی یا مشکوک ...

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).

جدول ۳- دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اوسلتامیویر برای کم‌پروفیلاکسی 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

پروفیلاکسی دارویی با هر یک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر بایستی به افراد زیر توصیه شود:

۱- فردی که از لحاظ ابتلاء به عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی می‌شود (افراد دچار یک بیماری طبعی مزمن بخصوص 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).

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

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

۱- فردی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی نمود (کسانی که یک بیماری طبعی مزمن دارند، افراد بالای ۶۵ سال کودکان زیر ۵ سال و زنان حامله که یک تماس نزدیک خانگی با فرد مشکوک به بیماری داشته‌اند)

۲- کودکان مدرسه‌ای یا مهدکودکی و پرخطر از لحاظ 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

۳- کارکنان مراکز بهداشتی درمانی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی می‌شوند (افراد دارای یک بیماری طبعی 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 اینکه خود این افراد کار مراقبت از بیماران دچار بیماری تنفسی حاد تب‌دار را برعهده دارند

۴- در صورت ضعف ایمنی و عدم امکان جدا سازی و تماس با بیماران ثابت شده با بیماری فعال

درمان ترکیبی

در موارد شدید ابتلاء انسانی آنفلوآنزای پرندگان از اوسلتامیویر با دوز دو برابر معمول یا کاربرد همزمان اوسلتامیویر 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 خوکی 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 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 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 کم سن و سال، تاکنون سمیت قابل توجهی را نشان نداده است". از آنجایی که خطر 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 دوزهاژ اوسلتامیویر در حین استفاده از این دارو در شیرخواران بدحال مبتلاء به عفونت آنفلوآنزای

هر زمان که واکسن آنفلوآنزای H1N1 جدید در دسترس قرار گرفت، زن‌های حامله جزء اولین گروه‌هایی هستند که باید واکسینه شوند.

عوارض دارویی

داروهای ممانعت‌کننده نورآمینیداز کم عارضه‌اند و در اوسلتامیویر 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، 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 آنفلوآنزا

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

۲- پنومونی‌های باکتریال: کاملاً مانند پنومونی‌های باکتریال پس از آنفلوآنزای فصلی و علل شایع پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوآنزا در بچه‌ها و درنهایت، 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 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 مد نظر باشد.

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 و زانامیویر در آمریکا جزء گروه C داروها هستند که مبین عدم انجام مطالعات برای اثبات بی‌ضرر بودن این داروها در حاملگی است. ولی استرالیا آنها را جزء 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 به عنوان 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 خطر بیماری‌های تنفسی بایستی مد نظر قرار گیرد. به اضافه با توجه به اطلاعات به دست آمده از پاندمی در آمریکا و سایر کشورهای با ابتلاء زیاد زنان حامله بخصوص 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 31 July 2009 خود توصیه قوی به شروع هرچه زودتر اوسلتامیویر در زنان حامله‌ای که شرایط اپیدمیولوژیک آنها احتمال ابتلاء به آنفلوآنزای 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 مرگ جنین و سقط 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 اوسلتامیویر باز باید به کار برود.

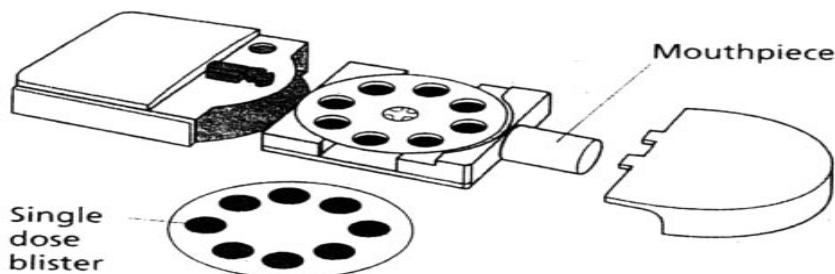
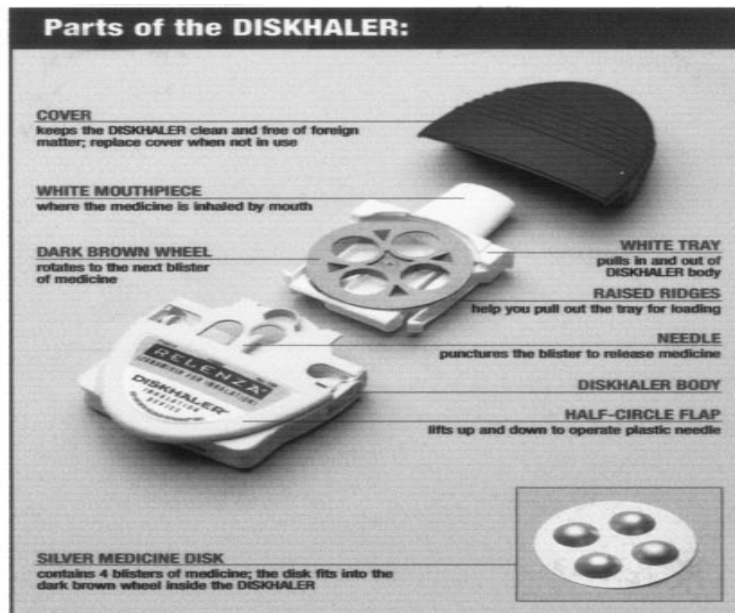
راهنمای درمان دارویی ضدویروس در موارد قطعی یا مشکوک ...

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
 - تحریک پذیری شدید در حدی که کودک تمایلی به آغوش والدین نداشته باشد
- بهبود علائم آنفلوانزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

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
 - نشانه‌های دیسترس تنفسی
 - درد یا احساس فشار در قفسه سینه یا شکم
 - سرگیجه ناگهانی
 - گیجی
 - استفراغ شدید یا مداوم
- بهبود علائم آنفلوانزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید



تصویر ۱- فرم استنشاقی زانامیویر



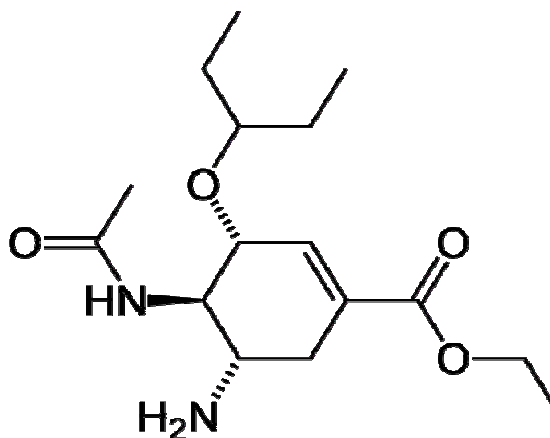
تصویر ۳- کپسول آمانتادین



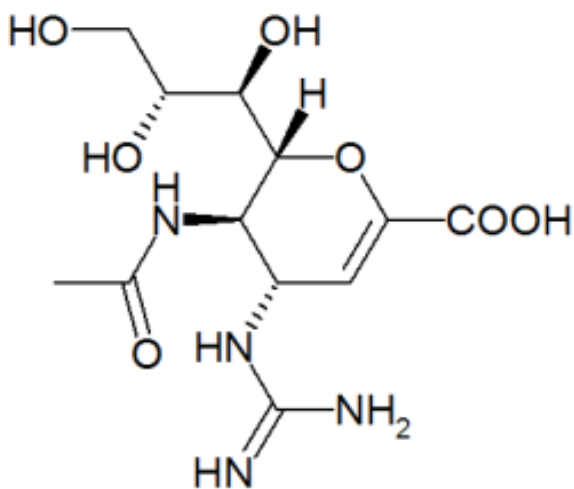
تصویر ۲- فرمول شیمیایی آمانتادین



تصویر ۵- کپسول اسلتامیویر



تصویر ۴- فرمول شیمیایی اوسلتامیویر



تصویر ۷- فرمول شیمیایی زانامیویر



تصویر ۶- شربت اوسلتامیویر