

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

دکتر محمد واسعی\*

سردبیر محترم نشریه دانشگاه علوم پزشکی اهواز

سلام علیکم

احتراما، با توجه شیوع آنفلوآنزای نوع A و ضرورت اطلاع رسانی مناسب در این زمینه، خواهشمند است گزارش پیوست تحت عنوان "راهنمای درمان دارویی ضد ویروس در موارد قطعی یا مشکوک ابتلا به ویروس آنفلوآنزای A با منشا خوکی و همچنین موارد تماس نزدیک" را که توسط مرکز مبارزه با بیماریهای واگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی تنظیم گردیده است، در اولین شماره نشریه خود منتشر نمایید.

---

\*معاون تحقیقات و فناوری

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

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

### Influenza A

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

فردی با بیماری تنفسی تب دار ناگهانی همراه با تائید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماریهای واگیر می باشد. تائید آزمایشگاهی بر اساس 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 :**

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) بر اساس تست Influenza PCR یا Rapid test می باشد.

**تعریف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV :**

به صورت بیماری تنفسی ناگهانی تب دار است که آغاز آن به یکی از صورت های 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 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 می باشد.

تماس نزدیک به این صورت تعریف می شود:

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 حداقل دو مورد از موارد زیر می باشد:

احساس گرفتگی بینی یا آبریزش از، گلو درد، سرفه (با یا بدون تب قطعی یا احساس گرما).

**تعریف گروه های 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 بخصوص در سه ماهه دوم و سوم - بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت)

- بیماران قلبی- افراد زیر درمانهای ضعیف کننده ایمنی مانند شیمی درمانی ها - 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 فراورده های حاوی آسپرین قذغن است. (مانند بیسموت ساب سالیسیلات - Peptobismol) برای کاهش تب می توان از سایر تب برها مانند استامینوفین یا سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی NSAIDها استفاده کرد.

### مقاومت نسبت به داروهای ضد ویروس

ویروس آنفلوآنزای A (H1N1) با منشأ خوکی فعلا 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 می باشد.

### درمان ضد ویروسی (موارد احتمالی، مشکوک یا قطعی عفونت آنفلوآنزای خوکی)

توصیه های مربوط به استفاده از درمان آنتی ویرال می تواند با دستیابی به آخرین اطلاعات مبنی بر میزان اثر بخشی دارو، طیف بالینی بیماری، عوارض جانبی داروهای ضد ویروس و حساسیت ویروس به دارو تغییر نماید. توصیه می شود 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 می تواند عفونت با ویروس آنفلوآنزای A خوکی را اثبات کند. کارایی تست هایی مانند تست آنتی ژن سریع و تستهای ایمونوفلوئورسانس 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 تست سریع آنتی ژن یا ایمونوفلوئورسانس، ردکننده عفونت آنفلوآنزای A خوکی نمی باشد.

درمان آنتی ویرال 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. بر اساس 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 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 می باشد. دستورالعمل های استفاده از دارویی آنتی ویرال می تواند 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 آنفلوآنزای A خوکی در بالغین و کودکان بالای یک سال همانند درمان آنفلوآنزای A می باشد جدول ۱.

جدول ۱: دوز توصیه شده داروهای ضد ویروس جهت درمان یا کمپوفیلاکسی عفونت ویروسی جدید آنفلوانزای A (H1N1)

دوز کمپوفیلاکسی		دوز درمانی	نوع دارو / گروه سنی
Oseltamivir			
Adults		75-mg capsule twice per day for 5 days	75-mg capsule once per day
Children $\geq$ 12 months	15 kg or less	60 mg per day divided into 2 doses	30 mg once per day
	15-23	90 mg per day divided into 2 doses	45 mg once per day
	24-40	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 کلیانس کراتینین زیر 30 mg/kg دوز اسلتامیویر نصف می شود یعنی درمان 75mg روزانه و 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 آمریکا (FDA) به تایید رسیده است. دوز دارو در کودکان زیر یک سال بر اساس سن می باشد (جدول ۲ را ملاحظه فرمائید).

توجه: در مناطقی که هنوز از نظر آنفلوانزای فصلی فعال هستند (خصوصاً مناطقی که دارای گردش ویروس H1N1 فصلی مقاوم به اوسلتامیویر می باشند 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 آنفلوانزای A (H1N1) با منشاء خوکی ترجیح داده شود.

جدول ۲: دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اسلتامیویر 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 آنفلوانزای A خوکی، هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر توصیه شده اند (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 آنفلوانزای خوکی توصیه

می شود.

پروفیلاکسی پس از تماس بایستی برای افرادی در نظر گرفته شود که در دوره عفونت زایی با بیمار تماس (طی یک روز قبل تا ۷ روز بعد از بروز علائم بالینی) داشته اند و جزو گروههای به 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 جدا سازی آن ها 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 می تواند برای پروفیلاکسی استفاده شود و باید توجه داشت که اکثر موارد مقاومت دارویی به اسلتامیویر در موارد پروفیلاکسی اتفاق افتاده و از پیشگیری های دارویی بی مورد جز در موارد ضعف ایمنی باید اجتناب کرد جدول ۳.

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

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده پروفیلاکسی 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

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

- ۱- فردی که از لحاظ ابتلاء به عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی می شود (افراد دچار یک بیماری طبی مزمن بخصوص آسم - برونشیت- دیابت کنترل نشده - نارسایی ارگان ها، 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 داشته اند).
- ۲- کارکنان مراکز بهداشتی یا درمانی که در دوره بیماری زایی در طی تماس نزدیک با مورد قطعی، متحمل یا مشکوک بد حال، از وسایل حفاظت فردی مناسب استفاده نکرده اند.

پروفیلاکسی دارویی با هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر می تواند 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 ۵ سال و زنان حامله که یک تماس نزدیک خانگی با فرد مشکوک به بیماری داشته اند)
- ۲- کودکان مدرسه ای یا مهدکودکی 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 داشته اند.
- ۳- کارکنان مراکز بهداشتی درمانی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوآنزا پرخطر تلقی می شوند (افراد دارای یک بیماری طبی مزمن خاص، افراد بالای ۶۵ سال و زنان حامله) و در بخش هایی کار می کنند که در آنجا مراقبت از موارد قطعی آنفلوآنزا A خوکی صورت می گیرد یا اینکه خود این افراد کار مراقبت از بیماران دچار بیماری تنفسی حاد تب دار 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 ابتلای 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 پر خطر محسوب می شوند. خصوصیات بیماری انسانی ویروس آنفلوآنزای A خوک در حال حاضر هنوز در دست مطالعه می باشد 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 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 آنفلوآنزای فصلی برست آمده است.

این اطلاعات بیان می کنند که بروز عوارض جانبی نادر است و انجمن 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 و اثربخشی 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 سودمند باشد. کارکنان مراکز بهداشتی درمانی توجه داشته باشند که به دلیل کمبود اطلاعات در مورد بی ضرر بودن و دوزاژ اسلتامیویر در حین استفاده از این دارو در شیرخواران بدحال مبتلا به عفونت آنفلوآنزای خوک 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 و زانامیویر 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 و زانامیویر در نظر گرفته شود. بدلیل فعالیت سیستمیک دارو 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 می باشد خصوصاً در خانم های باریک بیماریهای تنفسی بایستی مد نظر قرار گیرد. به اضافه با توجه به اطلاعات به دست آمده از پاندمی در آمریکا و سایر کشور های با ابتلای 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 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 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 زن های حامله جزو اولین گروه هایی هستند که باید واکسینه شوند.

### عوارض دارویی

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

### درمان پنومونی های به دنبال آنفلوآنزا

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

#### Respirator

۲- پنومونی های باکتریال: کاملاً مانند پنومونی های باکتریال پس از آنفلوآنزای فصلی و علل شایع پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوآنزا در بچه ها و در نهایت استافیلوکوک طلایی است که درد درمان دو عامل اول ترکیب سفالوسپورین نسل سوم و ماکرولید (اریترومایسین یا آزیترومایسین یا ....) به کار می رود. در مورد پنومونی های استافیلوکوکی از کلوگزاسیلین نو سفازولین در استافیلوکوک های حساس به دارو ها تا وانکومایسین در استافیلوکوک های مقاوم به کار می رود.

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

- نشانه های 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 ؟

- نشانه های دیسترس تنفسی (تنفس تند یا نفس دشوار)

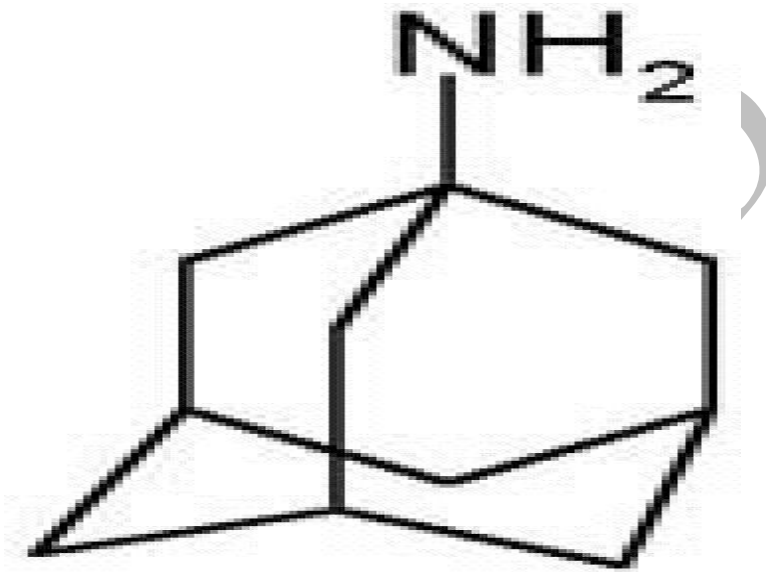
- تغییر رنگ کبود یا خاکستری پوست

- عدم نوشیدن مایعات به میزان کافی

- استفراغ شدید یا مداوم

- اختلال سطح 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 درحدی که کودک تمایلی به آغوش والدین نداشته باشد
- بهبود علائم آنفلوانزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

فرمول شیمیایی آمانتادین

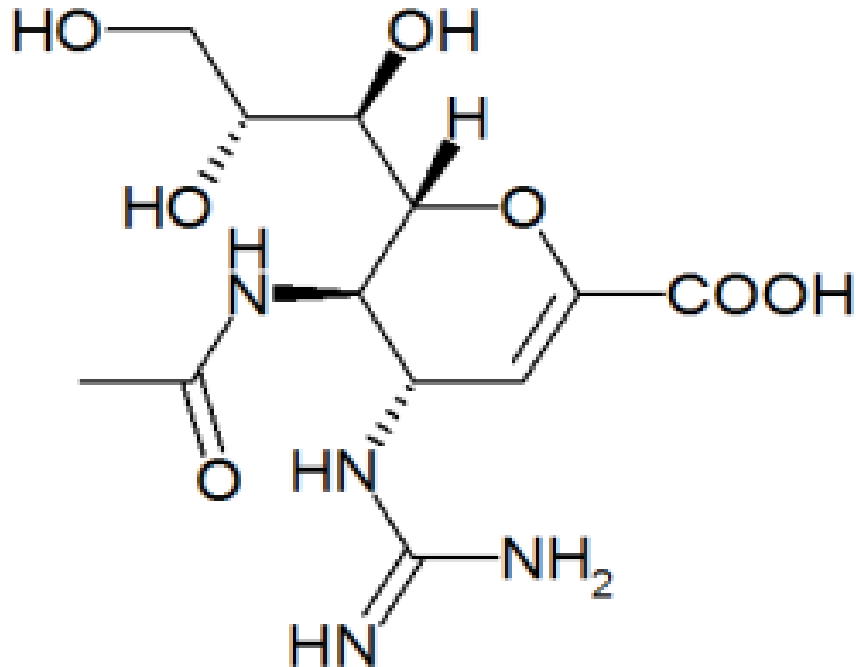


کپسول آمانتادین





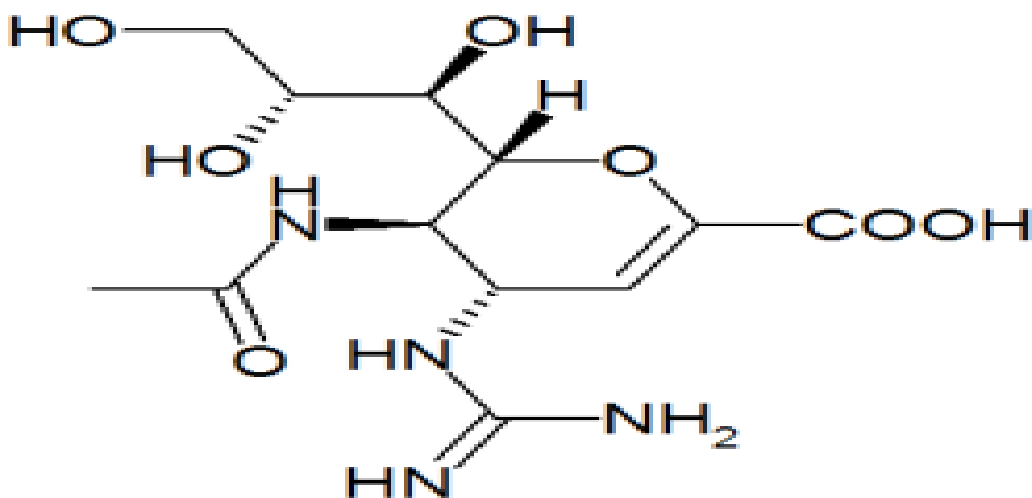
## فرمول شیمیایی اسلتامیویر



## کپسول و شربت اسلتامیویر



فرمول شیمیایی زانامیویر



اینهالر زانامیویر

