



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

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

مقدمه

هدف از نگارش این مقاله، فراهم آوردن راهنمایی قابل‌تجدیدنظر در خصوص چگونگی استفاده از داروهای ضدویروس به‌منظور درمان بیماران مبتلا به ویروس آنفلوآنزای A (H1N1) با منشاء خوکی و همچنین پروفیلاکسی دارویی در برابر عفونت این ویروس است. 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.

تعاریف مربوط به عفونت با ویروس

آنفلوآنزای A با منشاء خوکی

مورد قطعی عفونت S-OIV: فردی که دارای بیماری تنفسی تبار ناگهانی، همراه با تایید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر است. تایید آزمایشگاهی براساس مثبت شدن یک یا تعداد بیشتری از آزمون‌های ذیل صورت می‌پذیرد:

۱- PCR یا Real-Time PCR (RT-PCR)

۲- کشت ویروس در تخم‌مرغ جنین‌دار یا کشت سلول‌های انسانی
مورد محتمل به عفونت با S-OIV: فردی که دارای بیماری تنفسی تبار حاد، مثبت از نظر گونه آنفلوآنزای A و منفی از نظر H3 و H1 (یعنی آنتی‌ژن‌های شایع و در گردش آنفلوآنزای A فصلی) براساس Influenza PCR یا Rapid test است.

مورد مشکوک به عفونت با S-OIV: به‌صورت بیماری تنفسی ناگهانی تبار و آغاز آن به یکی از صورت‌های زیر است:

۱- آغاز علائم فوق طی ۷ روز پس از 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 بوده است.

۳- فرد ساکن منطقه‌ای باشد که یک یا تعداد بیشتری از موارد قطعی عفونت S-OIV در آن دیده شده است.

دوره سرایت‌پذیری بیماری: مورد قطعی ویروس آنفلوآنزای خوکی از یک روز پیش از بروز علائم تا ۷ روز بعد از آغاز علائم بیماری مسری است.

تماس نزدیک: تماس از فاصله حدود ۱/۵ متر یا کمتر با مورد قطعی یا مورد مشکوک به بیماری در کل دوره سرایت‌پذیری بیماری تماس نزدیک است.

بیماری تنفسی ناگهانی (IRI): شروع اخیر حداقل دو مورد از موارد احساس گرفتگی بینی، آبریزش، گلو درد، سرفه (با یا بدون تب قطعی یا احساس گرما) بیماری تنفسی ناگهانی محسوب می‌شود.

گروه‌های پرخطر: افرادی هستند که از لحاظ ابتلا به عوارض آنفلوآنزای خوکی به‌دلیل ضعف سیستم ایمنی در معرض خطر زیادی قرار دارند. کودکان زیر ۵ سال، زنان حامله به‌خصوص در سه‌ماهه دوم و سوم بارداری، بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت)، بیماران قلبی،

افراد تحت درمان‌های ضعیف‌کننده سیستم ایمنی مانند شیمی‌درمانی، افراد مبتلا به نارسایی کلیه و کبد و افراد بالای ۶۵ سال گروه‌های پرخطر را شامل می‌شوند. عوارض این گروه‌ها 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 به‌علت احتمال بروز سندروم RAYE تجویز آسپرین یا فرآورده‌های حاوی آسپرین (مانند بیسموت‌ساب‌سالیسیلات؛ Peptobismol) قدغن است. برای کاهش تب می‌توان از سایر تب‌برها مانند استامینوفن یا سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مانند NSAIDها استفاده کرد.

درمان

مقاومت نسبت به داروهای ضدویروس: ویروس آنفلوآنزای A با منشاء 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 است.

درمان ضدویروسی (موارد احتمالی، مشکوک یا قطعی): 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 ضدویروسی 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 آزمون‌هایی مانند آزمون آنتی‌ژن سریع و آزمون‌های ایمونوفلوئورسانس برای شناسایی ویروس آنفلوآنزای A خوکی ۷۰ تا ۹۰٪ است. امکان ابتلای فردی که از نظر اپیدمیولوژی احتمال ابتلا به عفونت ویروس آنفلوآنزای A خوکی را داشته باشد با نتیجه منفی نمونه خلط وی پس از دو روز از بروز علائم بالینی با PCR یا آزمون سریع آنتی‌ژن یا ایمونوفلوئورسانس از بین نمی‌رود.

درمان ضدویروسی 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 روی آنفلوآنزای A فصلی، اثر داروهای ضدویروس در ۴۸ ساعت اول شروع بیماری بیشتر است و پس از آن می‌تواند اثرات مفیدی همانند کاهش مرگ‌ومیر و زمان بستری در بیمارستان داشته باشد. مدت زمان توصیه‌شده برای درمان ۵ روز است.

دستورالعمل‌های استفاده از داروهای ضدویروسی می‌تواند براساس آخرین اطلاعات حاصل در مورد حساسیت ویروس به دارو و میزان اثربخشی دارو دست‌خوش تغییر شود. دوز پیشنهادی داروی ضدویروس برای عفونت آنفلوآنزای A خوکی در بالغین و کودکان بالای یک سال همانند درمان آنفلوآنزای A است (جدول ۱).

جدول ۱) دوز توصیه شده داروهای ضدویروس به منظور درمان یا کمپروپیلاکسی عفونت ویروسی جدید آنفلوانزای A (H1N1)

نوع دارو	گروه سنی	دوز درمانی	دوز کمپروپیلاکسی
اسیتامیویر	بزرگسالان	دو کپسول ۷۵ میلی گرمی در روز به مدت ۵ روز	یک کپسول ۷۵ میلی گرمی در روز
	کودکان ۱۲ ماهه و بالا تر	۱۵ کیلوگرم یا کمتر	۳۰ میلی گرم در روز (یک بار)
		۱۵ تا ۲۳ کیلوگرم	۴۵ میلی گرم در روز (یک بار)
		۲۴ تا ۴۰ کیلوگرم	۶۰ میلی گرم در روز (یک بار)
	بیش از ۴۰ کیلوگرم	۱۵۰ میلی گرم در روز تقسیم شده به دو دوز	۷۵ میلی گرم در روز (یک بار)
زانامیویر	بزرگسالان	دو مصرف تنفسی هر بار ۵ میلی گرم (مجموعاً ۱۰ میلی گرم) دو بار در روز	دو مصرف تنفسی هر بار ۵ میلی گرم (مجموعاً ۱۰ میلی گرم) یک بار در روز
	کودکان	دو مصرف تنفسی هر بار ۵ میلی گرم (مجموعاً ۱۰ میلی گرم) دو بار در روز (۷ ساله یا بیشتر)	دو مصرف تنفسی هر بار ۵ میلی گرم (مجموعاً ۱۰ میلی گرم) یک بار در روز (۵ ساله یا بیشتر)

* در بزرگسالان دوز اسیتامیویر ۱ mg/kg تا ۱۲ سال به علت متابولیسم سریع تر ۲ mg/kg است.

** در افراد دارای نارسایی کلیوی که پاک سازی کراتینین زیر ۳۰ mg/kg است دوز اسیتامیویر نصف می شود؛ یعنی درمان ۷۵ میلی گرمی روزانه و پیشگیری ۷۵ میلی گرمی یک روز در میان. دوز زانامیویر به علت عدم جذب سیستمیک در نارسایی کلیوی تغییر نمی کند.

باشند. اگر تماس با فرد بیماری باشد که علائم وی بیشتر از ۷ روز قبل آغاز شده است، پروپیلاکسی دارویی ضرورت نخواهد داشت. برای پروپیلاکسی قبل از تماس (فقط در بیماران با ضعف سیستم 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. اسیتامیویر می تواند برای پروپیلاکسی استفاده شود؛ ولی باید توجه داشت که اکثر موارد مقاومت دارویی به اسیتامیویر در موارد پروپیلاکسی اتفاق افتاده و از پیشگیری های دارویی بی مورد جز در موارد ضعف سیستم ایمنی باید اجتناب کرد (جدول ۳).

جدول ۳) دوز توصیه شده داروی ضدویروسی اسیتامیویر برای کمپروپیلاکسی کودکان کمتر از یک سال

سن	شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده کمپروپیلاکسی به مدت ۱۰ روز
کمتر از ۳ ماه	به دلیل اطلاعات محدود در مورد استفاده در این گروه سنی توصیه نشده است؛ مگر در مواردی که ضروری تشخیص داده شود.	
۳ تا ۵ ماه		۲۰ میلی گرم یک بار در روز
۶ تا ۱۱ ماه		۲۵ میلی گرم یک بار در روز

پروپیلاکسی دارویی با هر یک از داروهای اسیتامیویر یا زانامیویر بایستی به افراد زیر توصیه شود:
۱- افرادی که از لحاظ ابتلاء به عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی می شوند (افراد مبتلا به بیماری طبعی مزمن به خصوص آسم، برونشیت، دیابت کنترل نشده، نارسایی اندامها، افراد بالای ۶۵ سال، کودکان زیر ۵ سال و زنان حامله که تماس نزدیک خانگی با مورد قطعی یا مشکوک به بیماری داشته اند).

استفاده از اسیتامیویر برای کودکان زیر یک سال اخیراً و به دنبال درخواست مرکز مدیریت بیماری های آمریکا (CDC)، به طور اورژانس توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به تایید رسیده است. دوز دارو در کودکان زیر یک سال براساس سن تعیین می شود (جدول ۲). توجه: در مناطقی که هنوز از نظر آنفلوانزای فصلی فعال هستند (خصوصاً مناطقی که دارای گردش ویروس H1N1 فصلی مقاوم به اسیتامیویر هستند مانند ژاپن و نروژ، که حاصل کاربرد وسیع این داروها در سرماخوردگی های غیرشدید فصلی سال های قبل است)، ممکن است استفاده از زانامیویر یا ترکیبی از اسیتامیویر و ریمانتادین (یا اسیتامیویر و آمانتادین) برای درمان امپیریک (درمان وسیع الطیف بدون تعیین حساسیت دارویی) یا پروپیلاکسی دارویی بیماران آنفلوانزای A (H1N1) با منشا خوکی ترجیح داده شود.

جدول ۲) دوز توصیه شده داروی ضدویروسی اسیتامیویر برای درمان کودکان کمتر از یک سال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده به مدت ۵ روز
کمتر از ۳ ماه	۱۲ میلی گرمی دو بار در روز
۳ تا ۵ ماه	۲۰ میلی گرم دو بار در روز
۶ تا ۱۱ ماه	۲۵ میلی گرم دو بار در روز

پروپیلاکسی با داروهای ضدویروس

برای پیشگیری از عفونت با ویروس آنفلوانزای A خوکی، هر یک از داروهای اسیتامیویر یا زانامیویر توصیه شده اند. دوره درمان پروپیلاکسی دارویی تا ۱۰ روز پس از تماس مشخص با مورد قطعی دوره آنفلوانزای A خوکی توصیه می شود. پروپیلاکسی پس از تماس بایستی برای افرادی در نظر گرفته شود که در دوره عفونت زایی (طی یک روز قبل تا ۷ روز بعد از بروز علائم بالینی) با بیمار تماس داشته اند و از گروه های پرخطر مبتلا به ضعف سیستم ایمنی که در بالا ذکر شد

شیرخواران در آنفلوانزا بالاست، احتمال می‌رود که *اسیتامیویر* در درمان عفونت ویروس آنفلوانزای A خوک سودمند باشد. کارکنان مراکز بهداشتی- درمانی باید توجه داشته باشند که به دلیل کمبود اطلاعات در مورد بی‌ضرر بودن و دوز *اسیتامیویر*، در حین استفاده از این دارو در شیرخواران بدحال مبتلا به عفونت آنفلوانزای A خوک یا شیرخوارانی که تماس نزدیک با مورد قطعی بیماری داشته‌اند، مونیتورینگ دقیق شیرخوار از نظر بروز عوارض دارویی ضروری است.

زنان حامله: *اسیتامیویر* و *زانامیویر* در آمریکا از داروهای گروه C هستند؛ یعنی مطالعاتی برای اثبات بی‌ضرر بودن این داروها در حاملگی انجام نشده است. ولی در استرالیا، این داروها در گروه B، یعنی بی‌ضرر در حاملگی، قرار گرفته‌اند. با وجود این، تاکنون گزارشی از عوارض جانبی استفاده از *اسیتامیویر* و *زانامیویر* در زنان حامله یا نوزاد متولدشده‌ی آنها گزارش نشده است و حاملگی نباید به‌عنوان موردی برای منع مصرف برای *اسیتامیویر* و *زانامیویر* در نظر گرفته شود. داروی *اسیتامیویر* به دلیل فعالیت سیستمیک در درمان زنان حامله دچار آنفلوانزا، نسبت به *زانامیویر* ارجحیت دارد.

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 است، به‌خصوص در زنان دارای ریسک بیماری‌های تنفسی، بایستی مد نظر قرار گیرد. به علاوه، با توجه به اطلاعات به‌دست‌آمده از پاندمی در آمریکا و سایر کشورهای مبتلای زیاد، زنان حامله به‌خصوص در ۳ ماهه دوم و سوم به‌علت ضعف نسبی سیستم ایمنی در معرض عوارض شدید و مرگ‌ومیر بیشتری نسبت به افراد عادی قرار دارند. به همین علت، سازمان بهداشت جهانی در دستورالعمل ۳۱ جولای ۲۰۰۹، شروع هر چه سریع‌تر *اسیتامیویر* بدون انتظار برای تایید آزمایشگاهی را در زنان حامله‌ای که شرایط اپیدمیولوژی آنها احتمال ابتلا به آنفلوانزای H1N1 جدید را مطرح می‌کند (به‌خصوص در ۴۸ ساعت اول شروع علائم) قویاً توصیه می‌کند، تا از عوارض شدید مانند عفونت و افزایش 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 کند، داروی *اسیتامیویر* باید به کار رود. هر زمان که واکسن آنفلوانزای H1N1 جدید در دسترس قرار گیرد، زنان حامله از اولین گروه‌هایی هستند که باید واکسینه شوند.

عوارض دارویی

داروهای ممانعت‌کننده نورآمینیداز کم‌عارضه هستند. در مورد *اسیتامیویر* عوارض عمده گوارشی و خفیف شامل تهوع، دل درد و

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

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

۱- افرادی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی می‌شوند (کسانی که بیماری طبی مزمی دارند، افراد بالای ۶۵ سال، کودکان زیر ۵ سال و زنان حامله که تماس نزدیک خانگی با فرد مشکوک به بیماری داشته‌اند).

۲- کودکان مدرسه‌ای یا مهدکودکی و پرخطر از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا (کودکان دارای بیماری مزمی مشخص) که 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 بیماری طبی مزمی خاص، افراد بالای ۶۵ سال و زنان حامله) و در بخش‌هایی کار می‌کنند که در آنجا مراقبت از موارد قطعی آنفلوانزای A خوک صورت می‌گیرد؛ یا اینکه خود این افراد کار مراقبت از بیماران دچار بیماری تنفسی حاد تبار را بر عهده دارند.

۴- افراد دارای ضعف سیستم ایمنی و موارد عدم امکان تشخیص و جداسازی که با بیماران ثابت‌شده دارای بیماری فعال تماس داشته‌اند. **درمان ترکیبی:** در موارد شدید ابتلای انسانی به آنفلوانزای پرندگان از *اسیتامیویر* با دوز دو برابر معمول یا کاربرد هم‌زمان *اسیتامیویر* و *آمانتادین* استفاده می‌شود.

ویژگی‌های گروه‌های پرخطر

کودکان زیر یک سال: از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزای فصلی پرخطر محسوب می‌شوند. خصوصیات بیماری انسانی ویروس آنفلوانزای A خوک در حال حاضر هم‌چنان در دست مطالعه است؛ هنوز مشخص نیست که آیا شیرخواران در مقایسه با کودکان بزرگتر و افراد بالغ از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا ریسک بالاتری دارند یا خیر. اطلاعات محدودی در مورد بی‌ضرر بودن استفاده از *اسیتامیویر* یا *زانامیویر* برای کودکان زیر یک سال در دسترس است و مجوز استفاده‌ی با احتیاط از *اسیتامیویر* برای کودکان زیر یک سال داده شده است. اطلاعات موجود نیز براساس مطالعه روی اثرات *اسیتامیویر* در درمان آنفلوانزای فصلی به‌دست آمده است. این اطلاعات بیان می‌کنند که بروز عوارض جانبی نادر است و انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا اخیراً در خصوص استفاده از *اسیتامیویر* در کودکان زیر یک سال مبتلا به آنفلوانزای فصلی بیان داشته که "مطالعات گذشته‌نگر محدود، روی بی‌ضرر بودن و اثربخشی *اسیتامیویر* در گروه بیماران کم سن و سال تاکنون سمیت قابل‌توجهی نشان نداده است". از آنجایی که ریسک مرگ‌ومیر

علائم حالت شدید بیماری در افراد بالغ

- تب بالا به مدت طولانی (بیش از ۳ روز) به خصوص اگر همراه با 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 آنفلوانزا در ابتدا؛ ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

علائم حالت شدید بیماری در کودکان

- 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

گاهی اسپهال (که بعد از دو روز درمان معمولاً قطع می‌شوند)، عوارض نادر و گاه شدید حساسیت‌های پوستی از کهپیر تا سندروم/استیونس جانسن و عوارض عصبی شامل گیجی، منگی، توهم، بی‌قراری و حتی تشنج (بیشتر در نوجوانان) دیده شده است. در هنگام ایجاد 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 عفونت‌های متعاقب آنفلوانزا

عفونت‌های ویروسی: با داروهای ضدویروس و در صورت تشدید بیماری و نارسایی تنفسی با استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی درمان می‌شود.

عفونت‌های باکتریایی: کاملاً مانند عفونت‌های باکتریایی پس از آنفلوانزای فصلی است و علل شایع آن پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوانزا در کودکان و در نهایت استافیلوکوک طلایی هستند. در درمان دو عامل اول از ترکیب سفالوسپورین نسل سوم و ماکرولید (اریترومایسین، آزیترومایسین و غیره) استفاده می‌شود. در مورد عفونت‌های استافیلوکوکی، از کلواگزاسیلین و سفازولین در مورد استافیلوکوک‌های حساس به داروها و از وانکومایسین در مورد استافیلوکوک‌های مقاوم استفاده می‌شود.

عفونت‌های بیمارستانی: در عفونت‌های ایجاد شده در بیماران بستری در آی‌سی‌یو، پوشش استافیلوکوک و گرم منفی‌های مقاوم بیمارستانی باید مد نظر باشد.

