

Management of Influenza: From Supportive Care to Antiviral Therapy

Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences

◆ Pediatric Infectious Diseases Department

◆ Presenter: Dr. Mahmoud Khodabandeh

فیلادلفیا، پاییز ۱۹۱۸

- در پاییز سال ۱۹۱۸، در شهر فیلادلفیا، آمریکا، قرار بود رژه‌ای نظامی برگزار شود.
- با اینکه پزشکان هشدار داده بودند آنفلوآنزا در حال گسترش است،
- مسئولان نظامی تصمیم گرفتند رژه را لغو نکنند، چون می‌خواستند برای جنگ جهانی اول پول جمع کنند.
- آن روز ۲۰۰ هزار نفر در خیابان‌ها جمع شدند.
- سه روز بعد، تمام بیمارستان‌های شهر پر شدند.
- در کمتر از یک هفته، ۴۵۰۰ نفر مردند.

- در گزارش یکی از پرستاران آمده:

«در خانه‌ای را زدیم، هیچ‌کس جواب نداد. وقتی در را باز کردیم، پدر روی مبل مرده بود، مادر در آشپزخانه افتاده بود، و نوزاد در گهواره‌اش گریه می‌کرد... سه روز تنها مانده بود.»



**THE VIRUS
DIDN'T KILL THEM —
DELAY IN
TREATMENT DID.**





عوارض آنفلوانزا در صورت عدم درمان یا تأخیر در درمان

- ۱. عوارض تنفسی
- ۲. عوارض غیر تنفسی

عوارض تنفسی

- الف) پنومونی ویروسی اولیه: معمولاً ۲-۳ روز بعد از شروع تب و سرفه، مرگومیر بالا در باردارها و نقص ایمنی
- ب) پنومونی باکتریال ثانویه: معمولاً تب دو فاز (بهبود موقت، سپس تب مجدد)، عامل: پنوموکوک. استاف اورئوس. هموفیلوس آنفلونزا
- ج) تشدید بیماری‌های زمینه‌ای ریوی: آسم، COPD، سیستیک فیبروزیس

عوارض غیر تنفسی

- میوکارдит و پریکارдит
- انسفالیت، انسفالوپاتی و تشنج تب‌دار
- میوزیت و رابدومیولیز
- سندرم Reye

گروه‌های در معرض عوارض شدید

- کودکان زیر ۲ سال
- سالمندان بالای ۶۵ سال
- بارداریها
- بیماران زمینهدار (قلبی، ریوی، عصبی، متابولیک)
- نقص ایمنی

Supportive Management of Influenza

- ۱. اصول کلی درمان حمایتی
- بیشتر بیماران آنفلوانزا بدون عارضه، با درمان حمایتی بهبود می‌یابند.
- هدف: کاهش تب و درد، پیشگیری از دهیدراسیون و عفونت ثانویه.
- مهم‌ترین اصل: استراحت، مایعات، و پایش دقیق علائم خطر.

فقط مراقبت حمایتی:

- بیماران سالم با علائم خفیف که > 48 ساعت از شروع گذشته و بهبود نسبی دارند
- افراد واکسینه شده بدون عامل خطر
- موارد با تأخیر مراجعه (مثلاً بعد از ۴-۵ روز از شروع علائم و رو به بهبود)

درمان‌هایی که توصیه نمی‌شوند

- **آنتی‌بیوتیک‌ها:** فقط در صورت شواهد عفونت باکتریال ثانویه (تب دو فازی، ارتشاح لوکالیزه، لکوسیتوز بالا).
- **کورتون** سیستمیک: فقط در شرایط خاص (ARDS یا تشدید آسم).
- **داروهای ضدسرفه** قوی در کودکان کوچک: خطر مهار رفلکس تنفسی دارند.

اندیکاسیون بستری در آنفلوآنزا

- 1. علائم شدید تنفسی یا حیاتی
- دیسترس تنفسی، تاکی پنه شدید
- $SpO_2 < 92\%$ در هوای اتاق
- آینه، شوک، یا اختلال سطح هوشیاری

2. گروه‌های پرخطر

- نوزادان و کودکان > 2 سال
- باردارها و تا ۲ هفته پس از زایمان
- سالمندان < 65 سال
- بیماری‌های زمینه‌ای قلبی، ریوی، عصبی، متابولیک
- بیماران نقص ایمنی

- 3. ناتوانی در مراقبت خانگی

- عدم تحمل مایعات یا دارو

- دهیدراسیون متوسط تا شدید

- شرایط نامناسب خانگی یا فاصله از مرکز درمانی

- 4. علائم هشدار عارضه

- تب مداوم یا دو فازی
- تنگی نفس جدید / تشدید سرفه
- تغییر سطح هوشیاری یا تشنج

بستری زمانی لازم است که بیمار نتواند بدون کمک،
بیماری را پشت سر بگذارد .

Antiviral Therapy for Influenza

- هدف درمان ضدویروسی:
- کاهش شدت و مدت علائم
- پیشگیری از بستری و عوارض شدید (مثل پنومونی یا ARDS)
- کاهش انتقال ویروس در خانواده و بیمارستان

درمان ضدویروسی در چه کسانی اندیکاسیون دارد؟

- بیماران بستری در بیمارستان
- بیماران با بیماری زمینه‌ای شدید یا مزمن
Heart failure, COPD, asthma, diabetes, CKD, liver disease
- نقص ایمنی HIV, chemotherapy, transplant, corticosteroid use
- زنان باردار یا در ۲ هفته پس از زایمان
- کودکان > ۵ سال (به‌ویژه > ۲ سال) به علت خطر بیشتر ARDS
- سالمندان < ۶۵ سال حتی با علائم خفیف
- بیماران دچار چاقی مفرط ($BMI > 40$)

داروهای اصلی مورد تأیید

- Oseltamivir •
- Zanamivir •
- Peramivir •
- Baloxavir marboxil •

Oseltamivir (Tamiflu)



© 2015 GS



مکانیسم اثر

- مهارکننده آنزیم نور آمینیداز
- جلوگیری از آزاد شدن ویروس از سلول آلوده
- در نتیجه گسترش ویروس در مجاری تنفسی مهار می شود
- زمان شروع درمان:
- مؤثرترین اثر در ≥ 48 ساعت پس از شروع علائم
- اما در بیماران بستری یا پرخطر، حتی شروع دیرتر هم مفید است

مدت درمان

- اوسلتامیویر: $\times$ BID ۵ روز
- در موارد شدید یا نقص ایمنی: تا ۱۰ روز
- پروفیلاکسی: $\times$ QD ۷-۱۰ روز (بسته به نوع تماس)

موارد منع مصرف

- حساسیت شناخته شده به اوسلتامیویر یا هر جزء دارو
- احتیاط در بیماران با نارسایی کلیه شدید بدون امکان تنظیم دوز
- واکنش های نادر: واکنش های نوروسایکیک (توهم، بی قراری، گیجی در کودکان)
- تهوع و استفراغ خفیف ممکن است رخ دهد؛ با مصرف همراه غذا کاهش می یابد.

- بهترین اثر در شروع زودهنگام درمان

- در بارداری بی خطر (Pregnancy Category C) داروی انتخابی بارداران

- برای نوزادان بالای ۲ هفته تأیید شده است

دوز اوسلتامیویر بر اساس وزن

گروه وزنی	دوز خوراکی
بالای 40 کیلوگرم	75 دو بار در روز
23 تا 40 کیلوگرم	60 دو بار در روز
15 تا 23 کیلوگرم	45 دو بار در روز
10 تا 15 کیلوگرم	30 دوبار در روز
زیر 10 کیلوگرم	3 میلیگرم پر کیلو

Oseltamivir dosage in renal failure

Creatinine Clearance	Treatment Dose	Chemoprophylaxis Dose
>60 ml/min	75 mg bid	75 mg daily
31-60 ml/min	30 mg bid	30 mg daily
11-30 ml/min	30 mg daily	30 mg every other day
≤10 ml/min, not on dialysis	Tamiflu not recommended.	Tamiflu not recommended.
ESRD on hemodialysis (CrCl 10 ml/min or less)	30 mg after every hemodialysis cycle Treatment duration not to exceed 5 days.	30 mg after alternate hemodialysis cycles

Zanamivir (Relenza) — Inhaled



-
- در حال حاضر زانامیویر در بازار ایران موجود نیست
 - مهارکننده نورآمینیداز (مانند اوسلتامیویر)
 - درمان آنفلوآنزای حاد در افراد ≤ 7 سال
 - پیشگیری بعد از تماس post-exposure prophylaxis در افراد ≤ 5 سال

موارد منع مصرف

- در آسم، COPD یا هر بیماری مزمن انسدادی ریه ممنوع است ❌
- چون استنشاق پودر می تواند باعث برونکواسپاسم شدید شود.
- بیماران ناتوان از استفاده از Diskhaler، کودکان کوچک، سالمندان ناتوان
- حساسیت به لاکتوز

Peramivir



-
- مهارکننده آنزیم نورآمینیداز
 - تزریق وریدی
 - برای بیماران بستری، ناتوان از مصرف خوراکی، یا استفراغ مکرر
 - موارد مقاومت به اوسلتامیویر
 - نقص ایمنی یا نارسایی چند ارگان

دوز و نحوه مصرف

- بزرگسالان 600 mg IV به صورت single dose طی 15-30 دقیقه ۱ بار
- کودکان ≤ 6 ماه 12 mg/kg حداکثر 600 mg IV تک دوز ۱ بار
- در نقص ایمنی / موارد شدید ممکن است تکرار دوز روزانه تا ۵ روز

تنظیم دوز در نارسایی کلیه

eGFR (ml/min)	دوز
≥ 50	600 mg IV single
30–49	200 mg IV single
10–29	100 mg IV single
<10 (dialysis)	100 mg بعد از دیالیز

موارد منع مصرف و احتیاط

- واکنش‌های نادر: اسپاسم، توهم، راش پوستی، افزایش آنزیم‌های کبدی
- احتیاط در بیماران با سابقه‌ی واکنش‌های نورو سایکیک (مثل اوسلتامیویر)

-
- تنها داروی **تزریقی** ضد ویروسی تأیید شده برای آنفلوآنزا است.
 - شروع درمان باید در ≥ 48 **ساعت** اول انجام شود.
 - در بیماران **بستری و بدحال**، حتی شروع **دیرتر** هم مفید است.
 - مطالعات نشان داده‌اند که تب و طول بستری را کاهش می‌دهد.

Baloxavir Marboxil (Xofluza)



- مهارکننده آنزیم Cap-dependent Endonuclease
- روی مرحله تکثیر داخل سلول اثر می‌گذارد

مزیت اصلی

- تک دوز خوراکی
- در درمان و پروفیلاکسی بالای 12 سال

دوز و نحوه مصرف

- وزن 20 تا 80 کیلوگرم: 40 میلی گرم تک دوز خوراکی
- بالای 80 کیلوگرم 80 میلی گرم تک دز خوراکی
- زیر 20 کیلو 2 میلی پر کیلو
- دارو باید همراه غذاهای حاوی فلزات (Ca, Fe, Zn, Mg, dairy) مصرف نشود؛ جذب را کاهش می دهند.

• **One pill. One day. One step ahead**

WHO NEEDS ANTIVIRAL THERAPY IN INFLUENZA?

**TREAT
IMMEDIATELY**

- Hospitalized patients
- High-risk conditions
- Immuno-compromised

**TREAT
IF ≤ 48 h**

- Age < 5 years or ≥ 65 years
- Severe or progressive illness

**SUPPORTIVE
ONLY**

- Patients without risk factors
- Uncomplicated illness

TREAT THE RISK, NOT THE FEVER.

Chemoprophylaxis of Influenza

- هدف از پروفیلاکسی:
- پیشگیری از بروز بیماری در افراد در **تماس نزدیک با مورد قطعی**
- **کنترل شیوع** در خانواده‌ها، بخش‌های بیمارستانی، و مراکز جمعی (خانه سالمندان، NICU و غیره)
- **محافظت از بیماران پرخطر** قبل از پاسخ ایمنی واکسیناسیون

داروی برای پروفیلاکسی

- خوراکی Oseltamivir ✓
- استنشاقی Zanamivir ✓
- خوراکی (تکدوز) Baloxavir (≤ 5 سال) ✓
- تزریقی Peramivir (≤ 12 سال) ✗

مدت زمان پروفیلاکسی 7 تا 10 روز

زیر سه ماه توصیه نمیشود مگر در موارد پرخطر

گروه وزنی	دوز خوراکی
بالای 40 کیلوگرم	75 یک بار در روز
23 تا 40 کیلوگرم	60 یک بار در روز
15 تا 23 کیلوگرم	45 یک بار در روز
10 تا 15 کیلوگرم	30 یک بار در روز
زیر 10 کیلوگرم	3 میلیگرم پر کیلو یک بار در روز

مدت پروفیلاکسی

نوع تماس	مدت توصیه شده
تماس خانگی با مورد قطعی	10 روز
تماس غیر خانگی (مدرسه. بخش. بیمارستان)	7 روز
شیوع در مراکز تجمعی (بخش پرستاری یا آسایشگاه)	7 تا 14 روز بعد از آخرین مورد جدید

مواردی که نباید پروفیلاکسی داد

- افراد سالم، بدون تماس نزدیک
- افرادی که حداقل ۲ هفته از واکسیناسیون آنفلوانزا گذشته است
- در تماس‌های دیررس (بیش از ۴۸ ساعت از تماس گذشته)

درمان آنفلوآنزا در گروه‌های خاص

- 1. بارداری و شیردهی
- بارداری یکی از مهمترین عوامل خطر در مرگ ناشی از آنفلوآنزا است.
- خطر عوارض (ARDS، زایمان زودرس، مرگ جنین) تا ۴ برابر افزایش می‌یابد.
- Oseltamivir داروی انتخابی است  (Category C)
- نفوذ جفتی دارد ولی مطالعات بی‌خطر بودن نسبی را تأیید کرده‌اند.
- درمان حتی پس از ۴۸ ساعت از شروع علائم هم توصیه می‌شود.

-
- شیردهی: Oseltamivir ایمن، چون متابولیت فعال در شیر بسیار کم است.

نوزادان و کودکان

- Zanamivir فقط برای ≤ 5 سال
- Baloxavir فقط برای ≤ 5 سال (در برخی کشورها ≤ 12 سال)
- Peramivir IV در کودکان بستری ≤ 6 ماه مجاز است.

در نقص ایمنی

- عفونت ممکن است **طولانی‌تر، شدیدتر و با خطر مقاومت** باشد.
- درمان با Oseltamivir باید حداقل **۱۰ روز** ادامه یابد (نه ۵ روز).
- در صورت پاسخ ناکافی:
 - **افزایش دوز** (مثلاً 150 mg BID در بالغین)
 - **یا تغییر به Peramivir IV**

بیماران قلبی، ریوی، یا متابولیک

- در این گروه‌ها درمان ضدویروسی **باید فوراً** آغاز شود (بدون انتظار برای تست PCR)
- تنظیم دقیق مایعات، اکسیژن و کنترل تب اهمیت حیاتی دارد.
- مصرف NSAID طولانی پرهیز شود (خطر احتباس مایع و تشدید نارسایی قلبی).

• «در گروه‌های خاص، زمان حکم دارو را دارد حتی اگر شک داریم، درمان را شروع می‌کنیم. در بارداری و نقص ایمنی، تأخیر مساوی با خطر.»