

بسم الله الرحمن الرحيم

مصرف منطقی آنٹی بیوتیک ها و آنٹی وایرال ها در پاندمی کووید ۱۹

ارائه دهندگان:

دکتر مظاهری

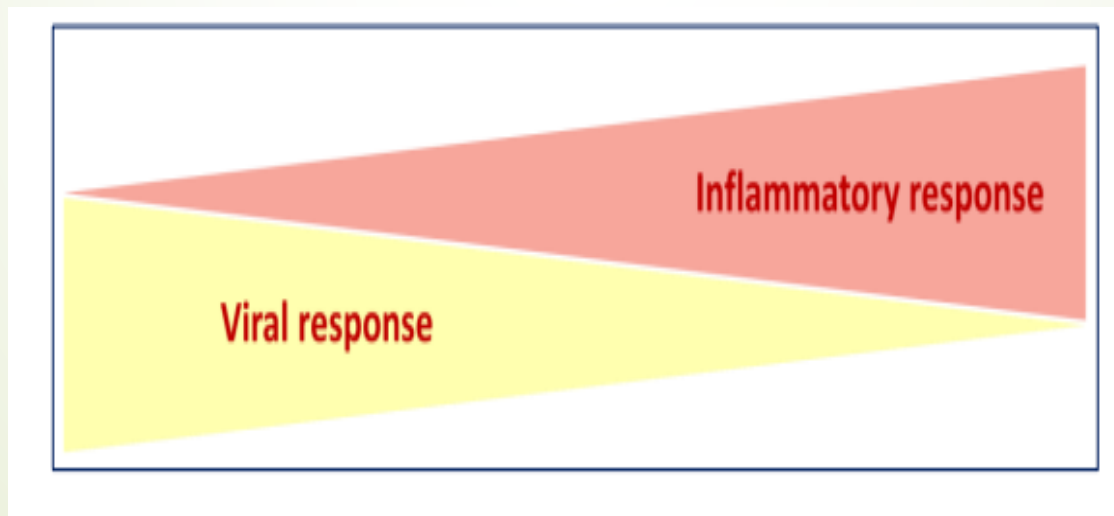
دکتر فاطمه حاجیلو Pharm.D

تعریف بیماری:

بیماری کووید ۱۹ با طیفی از علائم از بی علامتی / قبل از بروز علائم (Asymptomatic/ pre-symptomatic) تا بیماری بسیار شدید تظاهر می کند. خاطر نشان می شود که علائم ثابت نیست و در هر زمان ممکن است بیمار، وارد مرحله بعدی شود.

دوران کمون بیماری کووید-۱۹ ۳-۱۴ روز می باشد و به طور متوسط در طی ۴-۵ روز پس از تماس، علائم آشکار می شود. طیفی از بیماری از بی علامت تا پنومونی شدید، سندروم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) و مرگ ممکن است ایجاد شود. در حدود ۸۰٪ موارد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به صورت بی علامت، علائم خفیف تا متوسط دارند و در حدود ۱۵٪ موارد مبتلایان با علائم شدید و نیاز به بستری مراجعه می کنند. در ۵٪ موارد شرایط بیمار بحرانی شده و ممکن است نیازمند بستری در ICU و مراقبت های ویژه باشد. از دست دادن حس بویایی و نیز حس چشایی از جمله علائمی هست که در بسیاری از مبتلایان گزارش شده است. از علائم دیگر می توان به علائم گوارشی نظیر بی اشتها، ضعف، بی حالی، خستگی زودرس، دل درد، تهوع، استفراغ و اسهال اشاره نمود.

در یک تقسیم بندی معتقدند علائم و سیر بیماری در مراحل ابتدایی بیماری عمدتاً مربوط به واکنش های وایرال است و در مراحل پیشرفته بیماری پاسخ های ایمنی بیشترین اثر را داراست. البته واکنش های ویروسی تا انتهای بیماری کم و بیش ادامه دارد.



سیر بیماری:

۱-مرحله صفر: بی علامت/ قبل از بروز علائم

۲-مرحله یک: مراحل ابتدایی عفونت (Early Infection)

۳-مرحله دو: فاز تنفسی

۴-مرحله سه: فاز التهابی شدید (Hyper inflammation)

مرحله صفر (بی علامت/قبل از بروز علائم):

اساساً تشخیص بیماری در این مرحله صرفاً با تست آزمایشگاهی RT-PCR است که در حین بیماریابی در افراد بی علامت در بین افراد در تماس نزدیک با افراد مبتلا به کووید-۱۹ با تست RT-PCR مثبت و یا مواردی که در محل های تجمعی (نظیر زندان و...) غربالگری از افراد بی علامت صورت می گیرد، تشخیص داده می شوند. این افراد بعد از مدتی ممکن است علامت دار شوند، لذا پایش علامتی آنها لازم است انجام شود.

مرحله یک (مراحل ابتدایی عفونت):

از نظر شدت بیماری این مرحله به عنوان مرحله خفیف در نظر گرفته می شود. علائم خفیف به صورت تب کمتر از ۳۸ درجه، گلودرد یا بدون سرفه های خشک، لرز، سردرد، از دست دادن حس چشایی و بویایی، تهوع، استفراغ، بی اشتها، اسهال، بدن درد، ضعف و خستگی مفرط. این علائم می تواند در هر فرد متفاوت باشد و بیمار یک یا چندین مورد از علائم را داشته باشد.

در این مرحله علائم حیاتی (نبض، فشارخون و تعداد تنفس) پایدار است و $SpO_2 \geq 93\%$ (سطح اشباع اکسیژن) می باشد. فرد نیاز به بستری ندارد.

مرحله دو (فاز تنفسی):

از این مرحله به بعد برای مراقبت و درمان توصیه به بستری در بیمارستان می شود. این مرحله خود به دو قسمت متوسط و شدید تقسیم می شود.

➤ فاز تنفسی متوسط (Moderate):

➤ در این مرحله علائم مرحله خفیف با شدت بیشتر وجود دارد. علائم گوارشی و عصبی (سر درد شدید) گزارش شده است. ملاک ورود به این مرحله عبارت است از:

✓ تنگی نفس، احساس درد و فشار در قفسه سینه با یا بدون تب مساوی/ بیشتر از ۳۸ درجه سانتی گراد

✓ SpO2 بین ۹۰٪ تا ۹۳٪

➤ فاز تنفسی شدید (Severe):

➤ لازم به ذکر است که بروز انواع شدید بیماری در هر زمانی از سیر بیماری ممکن است رخ دهد و بروز آن الزاماً مستلزم طی همه مراحل قبلی نیست. در این مرحله نیز طیف علائم بالینی با شدت بیشتر وجود دارد. ملاک ورود به این مرحله عبارت است از:

➤ ۱- پیشرفت سریع علائم تنفسی

➤ ۲- تاکی پنه ($RR > 30$) و تنگی نفس

➤ ۳- $SpO_2 < 90\%$, $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg

➤ ۴- افزایش $a-A$ gradient و نیز افزایش درگیری بیش از ۵۰٪ از ریه در سی تی اسکن

➤ مرحله سه (فاز تشدید التهاب) - بحرانی (Critical):

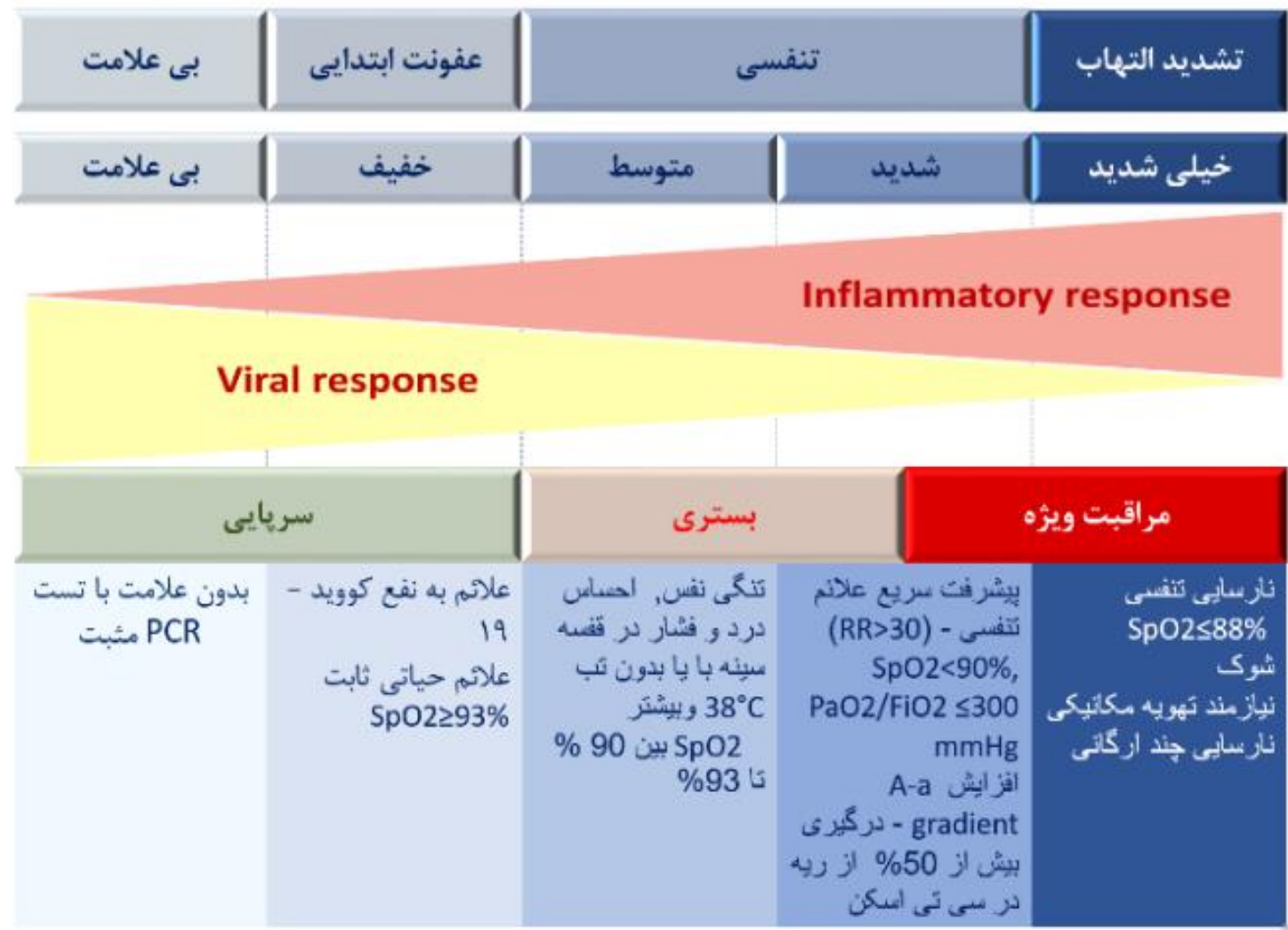
➤ در این مرحله بیمار نیازمند مراقبت های ویژه است. همانطور که اشاره شد، بروز انواع شدید بیماری در هر زمانی از سیر بیماری ممکن است رخ دهد و بروز آن الزاماً مستلزم طی همه مراحل قبلی نیست. ملاک ورود به این مرحله وجود حداقل یکی از موارد زیر است از:

➤ ۱- بیمار با علائم نارسایی تنفسی: علی رغم درمان های اکسیژن درمانی غیرتهاجمی $SpO_2 \geq 88\%$

➤ ۲- بیمار با نشانه های شوک

➤ ۳- بیمار نیازمند یا تحت تهویه مکانیکی

➤ ۴- بیمار دچار نارسایی چند ارگانی



➤ گروه های در معرض خطر ابتلا نوع عارضه دار کووید-۱۹:

➤ گروه الف- بیماران با نقص ایمنی:

✓ تحت درمان با کورتیکواستروئید

✓ شیمی درمانی

✓ پیوند اعضا

✓ بدخیمی ها

➤ گروه ب- بیماران با بیماری زمینه ای:

✓ پر فشاری خون

✓ دیابت کنترل نشده با $HbA1c > 7/6\%$

✓ بیماری قلبی - عروقی غیر از فشارخون

✓ $BMI > 40$

✓ بیماری های تنفسی مزمن زمینه ای

✓ نارسایی کلیوی مزمن

درمان:

درمان پیشگیرانه ضد انعقادی در بیماران بستری به شرح زیر توصیه می شود:

Heparin 5000IU SC TDS

BMI≥40: Heparin 7500 IU SC TDS

یا

Enoxaparin 40 mg SC once daily

BMI ≥ 40: Enoxaparin 60 mg SC once daily

نقش تجویز کورتیکواستروئید در درمان کووید-۱۹:

در حال حاضر بر اساس شواهد موجود کورتیکواستروئیدها نقش درمانی ثابت شده ای در بیماری کووید 19 ندارند ولی در برخی مطالعات اثرات کمک کننده آن نشان داده شده است. اعضای کمیته علمی وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی پیشنهاد می کنند صرفاً در صورت پیشرفت علائم بیمار و تداوم نیاز به اکسیژن علیرغم درمان های حمایتی و $SpO_2 < 90\%$ کورتیکواستروئید می تواند با دوز پایین تجویز شود:

دگزامتازون تزریقی وریدی 8 mg روزانه برای مدت حداکثر ۱۰ روز

یا

قرص پردنیزولون خوراکی 0/5 mg/Kg برای مدت حداکثر ۱۰ روز (قرص پردنیزولون به شکل ۵ و ۵۰ میلی گرم موجود است). می توان تمام دوز روزانه را بعد از صبحانه تجویز نمود.

(نکته مهم: دوزهای بالاتر دگزامتازون نه تنها اثربخشی بیشتری در این مرحله از بیماری ندارد بلکه ممکن است اثرات سوء نیز داشته باشد. تزریق وریدی باید آهسته انجام شود. قرص دگزامتازون نیم میلی گرمی می باشد و با توجه به دوز توصیه شده، تجویز این تعداد قرص به شکل خوراکی توصیه نمی شود. در بیماران با تحمل گوارشی و همودینامیک پایدار می توان از پردنیزولون خوراکی استفاده نمود)

آنتی بیوتیک ها:

طبق گاید لاین های مختلف و نیز در کشور های مختلف استفاده از انواع مختلف آنتی بیوتیک ها بررسی شده است که در جداول بعد به آن ها می پردازیم.

Table 1 The use of antibiotics in COVID-19 management in 10 African countries

Country	List of antibiotics recommended in the guideline	Scenario for recommendation	Compliance with WHO guideline	Guideline references (accessed 4 June 2021)
Ghana	Azithromycin, doxycycline	Recommended for use in the management of confirmed case (with asymptomatic, mild, or moderate symptoms)	-WHO does not recommend antibiotic use in suspected/mild/moderate COVID-19. -WHO does not recommend azithromycin with/without hydroxychloroquine in the management of COVID-19. -WHO does not encourage the use of broad-spectrum antibiotics for COVID-19 especially those on the Watch and Reserve List.	https://www.moh.gov.gh/wp-content/uploads/2016/02/COVID-19-STG-JUNE-2020-1.pdf
Kenya	Amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, erythromycin, azithromycin, clarithromycin	Recommended for use in the management of severe COVID-19 and sepsis. Empirical use of antimicrobials for all severe acute respiratory infections and should be de-escalated on the basis of microbiology results and clinical judgment	-WHO does not recommend azithromycin with/without hydroxychloroquine in the management of COVID-19 - WHO does not encourage the use of broad-spectrum antibiotics for COVID-19 especially those on the Watch and Reserve List.	https://kma.co.ke/Documents/Case%20management%20protocol.pdf
Uganda	Azithromycin and amoxicillin (moderate COVID-19); ceftriaxone, ampicillin, gentamicin, benzylpenicillin, and azithromycin (severe COVID-19 pneumonia); and azithromycin, piperacillin/tazobactam (critically ill COVID-19 patient)	Empiric use of antibiotics is recommended for sepsis in COVID-19 patient as well as in moderate, severe, and critically ill COVID-19 patient and de-escalated on the basis of microbiology results and clinical judgment	-WHO does not recommend antibiotic use in mild/moderate COVID-19. -WHO does not encourage the use of broad-spectrum antibiotics for COVID-19 especially those on the Watch and Reserve List.	https://covidlawlab.org/wp-content/uploads/2020/06/National-Guidelines-for-Clinical-Management-of-Covid-19.pdf
Nigeria	No specific antibiotic was stated in the treatment guideline for COVID-19. However, broad-spectrum antibiotics based on local epidemiology were recommended for some cases	Prophylactic/empiric use of antibiotics is not recommended in asymptomatic and mild COVID-19 cases. For severe COVID-19 cases, the choice of antibiotics should be based on the clinical diagnosis, local epidemiology, and antibiotic	The country's guideline complies with WHO treatment guidelines for COVID-19 and does not list any specific antibiotic for use in COVID-19 management.	https://covid19.ncdc.gov.ng/media/files/National_Interim_Guidelines_for_Clinical_Management_of_COVID-19_v3.pdf

Table 1 The use of antibiotics in COVID-19 management in 10 African countries (Continued)

Country	List of antibiotics recommended in the guideline	Scenario for recommendation	Compliance with WHO guideline	Guideline references (accessed 4 June 2021)
	amoxicillin-clavulanic, gentamicin, doxycycline acid, azithromycin, and ampicillin (severe COVID-19). Fluoroquinolones, e.g., ciprofloxacin with or without metronidazole in COVID-19-related symptoms.	19-associated sepsis, laboratory findings such as blood cultures, sputum culture, chest X-ray, examination of line sites, etc. are recommended to guide antibiotic selection. Antibiotics are also recommended for sore throat in mild/moderate COVID-19, as well as cough, and diarrhea.	those on the Watch and Reserve List. -WHO does not recommend antibiotic use in mild/moderate/suspected COVID-19. -WHO does not recommend azithromycin or with/without hydroxychloroquine in the management of COVID-19.	Liberia.pdf
Ethiopia	Amoxicillin-clavulanic acid or amoxicillin (moderate COVID-19) and ceftazidime/cefepime and/or vancomycin or meropenem (other carbapenems) ± vancomycin (severe/critical COVID-19). Recommended antibiotics in pediatrics also include gentamicin, ampicillin, ceftriaxone/cefotaxime, azithromycin, and meropenem	Antibiotics (preferably broad spectrum) are recommended for empiric use based on physician judgment after taking a sample for blood culture, in severe COVID-19 cases	WHO does not encourage the use of broad-spectrum antibiotics for COVID-19 especially those on the Watch and Reserve List. -WHO does not recommend antibiotic use in mild/moderate/suspected COVID-19. -WHO does not recommend azithromycin or with/without hydroxychloroquine in the management of COVID-19.	https://www.moh.gov.et/ejcc/sites/default/files/2020-09/National%20Comprehensive%20COVID%2019%20Clinical%20Management%20Handbook%20Second%20Edition.pdf
Rwanda	Doxycycline, amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid (moderate and mild COVID-19), clarithromycin, amoxicillin-clavulanic acid, cefuroxime, ceftriaxone, or levofloxacin [if allergy to penicillin] (severe and critical COVID-19)	Recommend antibiotics for highly suspected pneumonia based on clinical signs in moderate/mild COVID-19, prevention of secondary bacterial infection, and ventilator-associated pneumonia in severe/critically ill COVID-19 patient	-WHO does not recommend the use of antibiotics in mild/moderate COVID-19.	https://www.rbc.gov.rw/fileadmin/user_upload/guide/Guidelines/COVID-19%20Clinical%20Management%20guidelines.pdf

South Africa	Ceftriaxone and azithromycin	Empirical use of antibiotics is recommended for co-infections such as conventional community-acquired pneumonia or atypical pneumonia	WHO does not encourage the use of broad-spectrum antibiotics for COVID-19 especially those on the Watch and Reserve List.	https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2020/03/Clinical-Management-of-COVID-19-disease_Version-3_27March2020.pdf
Zimbabwe	Ceftriaxone and azithromycin	Recommend that antimicrobial therapy should not be delayed just to collect blood culture. Empiric antibiotics are recommended	WHO does not encourage the use of broad-spectrum antibiotics for COVID-19 especially those on the Watch and Reserve List.	https://cquin.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2020/04/ZIMBABWE_COVID-19-CLINICAL-GUIDELINES-APRIL-2020.pdf
Botswana	Amoxicillin-clavulanic acid and azithromycin (suspected/confirmed COVID-19 cases)	If clinical suspicion for co-infection exists, consider empirical antimicrobials to treat co-pathogens causing the syndrome	-WHO does not encourage the use of broad-spectrum antibiotics for COVID-19 especially those on the Watch and Reserve List. -WHO does not recommend antibiotic use in mild/moderate/suspected COVID-19. -WHO does not recommend azithromycin alone or with/without hydroxychloroquine in the management of COVID-19.	https://covid19portal.gov.bw/sites/default/files/2020-05/Interim-COVID-19-Clinical-Management-Guideline-Botswana.pdf
Liberia	Amoxicillin-clavulanic acid, azithromycin, amoxicillin (moderate COVID-19) and	Empiric use of antibiotic (broad spectrum) is recommended for severe and mild case. For COVID-	WHO does not encourage the use of broad-spectrum antibiotics for COVID-19 especially	http://moh.gov.lr/wp-content/uploads/Interim_Guidance_for_care_of_Pts_with_Covid_19_in_

➤ آنتی وایرال ها:

➤ ۱- اینترفرون بتا:

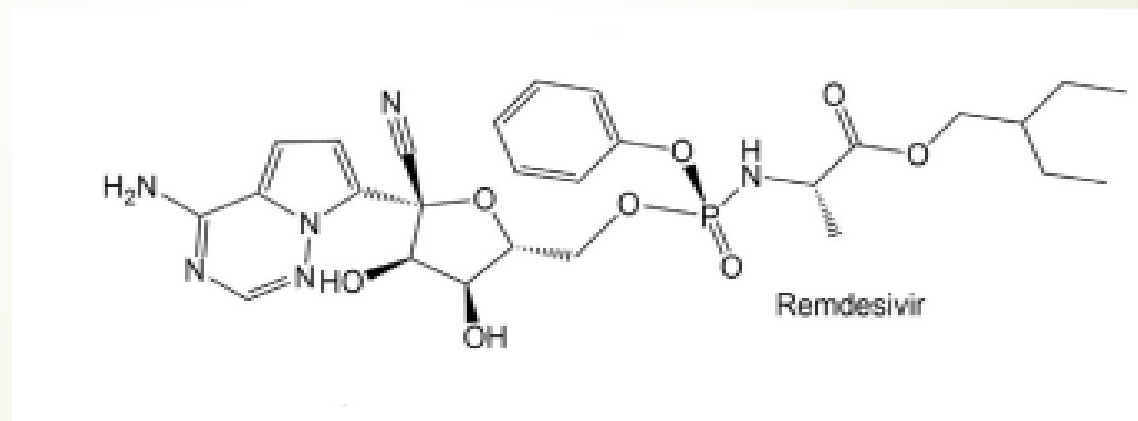
➤ داروی رسیژن ۴۴ میکروگرم یک روز در میان تا نهایتاً ۷ دوز می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

➤ بیشتر اثرات آنتی وایرال این دارو مد نظر هست. شروع دارو بعد از هفته دوم از شروع علائم به علت نگرانی از تشدید فاز التهابی توصیه نمی شود.

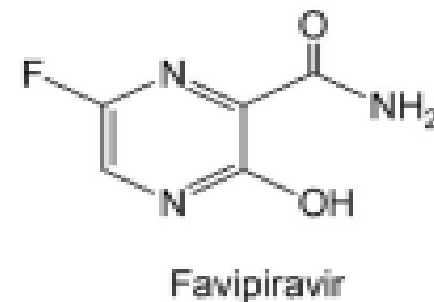
➤ این دارو در بیماران بستری در ICU توصیه نمی شود.

➤ عوارض: عوارض شبه آنفوآنزا، افزایش آنزیم های کبدی، عوارض روانپزشکی، سرکوب مغز استخوان و...

➤ ۲- رمدسیویر:



- مهارکننده RNA پلیمراز ویروس بوده و ممکن است در بیمارانی که در فاز ریوی هستند در کاهش مرگ و میر و زمان بستری شدن شان موثر باشد.
- اندیکاسیون این دارو در بیماران با درگیری ریوی و نیازمند اکسیژن مکمل است و شروع سریع آن با بهبود احتمال پیامد های درمانی همراه است.
- الویت مصرف آن در بیماران با فرم شدید بیماری است که نیاز به اکسیژن دارند ولی تحت NIV یا اینتوبه نیستند.
- دوز: روز اول ۲۰۰ میلی گرم سپس روزانه ۱۰۰ میلی گرم به مدت ۵ تا ۱۰ روز
- عوارض: افزایش آنزیم های کبدی، نارسایی حاد کلیوی، عوارض گوارشی، بردیکاردی و...
- نحوه آماده سازی: هر ۱۰۰ میلی گرم دارو را در ۱۰۰ تا ۲۵۰ سی سی نرمال سالین رقیق شده و ظرف ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه تزریق شود. در صورت ایجاد واکنش های وابسته به تزریق، سرعت انفوزیون آهسته تر شود.
- هر ویال از پودر لیوفیلیزه پیش از رقیق سازی نهایی، در ۱۹ سی سی نرمال سالین آماده شود.
- ۳-فاوپیپیراویر:



- یک آنتی وایرال وسیع الطیف است که اثرات احتمال همزمان در درمان کووید ۱۹ و آنفلوآنزا دارد.
- این دارو صرفاً در شروع بیماری و در بیماران خفیف تا متوسط می تواند مورد استفاده قرار گیرد.
- این دارو به هیچ وجه در فرم شدید و بیماران بدحال توصیه نمی شود.
- این دارو در بیماران با نارسایی کلیوی و خانم های باردار و شیرده نیز توصیه نمی شود.
- دوز: روز اول ۱۶۰۰ تا ۱۸۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت و سپس ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت
- عوارض: افزایش آنزیم های کبدی، عوارض گوارشی، هایپراوریسمی، افزایش ریسک Q-T prolongation
- ۴-آیورمکتین:
- این دارو ممکن است دارای اثرات آنتی وایرال و ایمنومدولاتوری باشد.
- دوز پیشنهادی: ۲/۰ میلی گرم بر کیلوگرم تک دوز به فاصله ۴۸ تا ۷۲ ساعت تکرار شود.
- مصرف این دارو در خانم های باردار توصیه نمی شود.
- عوارض: کم عارضه ترین داروست، سردرد و عوارض گوارشی

Antiviral agents under investigation for COVID-19

Drug	Mechanism of action	FDA-approved indication(s)	Dosage	Adverse reactions/contraindications	Comments
Remdesivir	Adenosine analog RNA polymerase inhibitor	Not currently approved	200 mg IV on day 1, then 100 mg IV daily × 9 additional days	Safety not fully established	Currently undergoing several phase III clinical trials in the US for COVID-19
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Protease inhibitor	HIV	HIV: varies based on concomitant medications, typically lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg twice daily	Adverse reactions: QTc prolongation, weight gain, fat redistribution, hepatotoxicity, increased cholesterol, hyperglycemia, pancreatitis, skin rash, gastrointestinal effects Caution/avoid use: Lopinavir and ritonavir are strong CYP3A4 inhibitors and thus may have many drug interactions	Clinical trials ongoing in the US and internationally
Oseltamivir (Tamiflu)	Neuraminidase inhibitor	Influenza A/B for treatment or prophylaxis	Influenza: 75 mg twice daily Influenza prophylaxis: 75 mg once daily Adjust doses for renal function	Adverse reactions: Vomiting, nausea, headache	Two randomized clinical trials currently ongoing in China
Favipiravir (Avigan)	Purine nucleotide RNA polymerase inhibitor	Not currently approved	Varies based on clinical trial	Safety not fully established	Currently undergoing clinical trial evaluation for COVID-19 in China and US
Umifenovir (Arbidol)	Viral envelope membrane fusion inhibitor via S-protein/ ACE2 interaction	Not currently approved	Varies based on clinical trial	Safety not fully established	Pending further clinical trial evaluation for COVID-19

ACE2 = angiotensin-converting enzyme 2 gene; FDA = US Food & Drug Administration; HIV = human immunodeficiency virus; IV = intravenous; QTc = corrected QT interval; RNA = ribonucleic acid; US = United States

با سپاس از توجه شما

