

بسم الله الرحمن الرحيم

راهنامه‌ی دارودرمانی کووید ۱۹

نسخه آبان ۹۹

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک

تهیه کنندگان:

دکتر فاطمه علیی، دکتر شیرین عنایتی، دکتر فاطمه فخاری، دکتر مانده محمدی صفت، دکتر شبنم ملکی، دکتر کیانا نادری نیا

تحت نظر:

دکتر حسین مظاهر پور، دکتر عباس علیمردیان، دکتر ژیلما محسنی

فهرست

- درمان سرپایی : ۳
- علائم درمانی: ۳
- درمان ضد ویروسی: ۴
- شرایط بستری ۵
- اندیکاسیون بستری: ۵
- اندیکاسیون ICU : ۵
- فاکتورهای علامت دهنده بیماری شدید: ۵
- یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری: ۵
- آزمایشاتی که باید برای بیماران بستری در بیمارستان انجام شود: ۶
- اقدامات مراقبتی و درمان: ۷
- دارو درمانی: ۷
- تداخلات دارویی احتمالی : ۱۲
- منابع : ۱۳

مدیریت درمان بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در سه وضعیت سرپایی، بستری و ICU بررسی می گردد:

درمان سرپایی :

❖ مراقبت و جداسازی در منزل و درمان های تسکینی و علامتی

❖ استراحت، تغذیه مناسب، مایعات کافی

- ✓ غذای بیمار باید غنی از پروتئین، ویتامین و املاح معدنی باشد
- ✓ در صورت تغذیه مناسب و استفاده کافی از میوه و سبزیجات تازه و لبنیات نیازی به مصرف مکمل نمی باشد.
- ✓ در صورت فقر تغذیه: مکمل، زینک و سلنیوم (ممکن است تجویز ویتامین D در روزهای نخست به بهبود وضعیت سیستم ایمنی کمک کند).
- ✓ مصرف مایعات بیش از حد در سنین بالا ممکن است وضعیت اکسیژن رسانی بیمار را بدتر کند.

علائم درمانی:

- **درمان ضعف و بی حالی:** کاهش فعالیت شدید روزانه و استراحت در منزل، تغذیه مناسب و کافی
- **درمان تب و بدن درد:** استامینوفن ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت (خط اول)
ناپروکسن ۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲-۸ ساعت (خط دوم)
- **سرفه:** برم هگزین
دکسترومتورفان
- **دیفن هیدرامین:** احتیاط مصرف در بیماران COPD و افراد مسن
- **از دست دادن حس بویایی:** ویتامین B₁
- **تهوع و استفراغ:** دیفن هیدرامین
دیمن هیدرینات

عدم تجویز اندانسترون و متوکلوپرامید

- تهوع و استفراغ مقاوم : در صورت عدم امکان خوراکی، آمپول پرومتازین ۲۵ میلی گرم هر ۶-۸ ساعت عضلانی (در صورت عدم اختلال انعقادی و ترومبوسیتوپنی)
- اسهال: لوپرامید (ابتدا دو عدد باهم و سپس به ازای هر بار دفع یک عدد تا حداکثر ۸ عدد در روز برای کوتاه مدت)
- اضطراب و بی قراری: دیفن هیدرامین ۱۰ میلی لیتر خوراکی، سه بار در روز کلرودیازپوکساید ۱۰-۵ میلی گرم ، دو تا سه بار در روز
- سایر توصیه های درمانی: فاموتیدین ۴۰ میلی گرم روزانه، در نارسایی کلیوی پیشرفته و بیماران دیالیزی ۲۰ میلی گرم روزانه

درمان ضد ویروسی:

- هیدروکسی کلروکین سولفات ۲۰۰ میلی گرم روز اول هر ۱۲ ساعت ۲ عدد از روز دوم هر ۱۲ ساعت یک عدد تا ۵ روز
- کلروکین فسفات ۲۵۰ میلی گرم (معادل ۱۵۰ میلی گرم پایه) دوز اول هر ۱۲ ساعت ۲ عدد از روز دوم هر ۱۲ ساعت یک عدد تا ۵ روز
- ✚ بر اساس شرایط بالینی بیمار و به تشخیص پزشک (در صورت عدم بهبود علائم اولیه) کلروکین ممکن است حداکثر تا ده روز ادامه یابد.
- ✚ **تداخلات دارویی:** به دلیل تداخلات دارویی کلروکین لازم است قبل از تجویز این دارو تداخلات کلیه داروهای مصرفی بیمار/داروهای تجویزی دیگر بررسی شود. به عنوان مثال تجویز کلروکین با فلوروکینولون ها به خصوص لووفلوکساسین خطر آریتمی را افزایش می دهد. به دریافت سایر داروها که این عارضه را تشدید می کنند همانند متادون، اندانسترون، متوکلوپرامید، کوئتیاپین، هالوپریدول، دیگوکسین، آمیودارون، کلاریترومایسین، آزیترومایسین، هیدروکلروتیازید و ... دقت شود
- ✚ **منع مصرف:** در افراد دارای کمبود G6PD، سابقه حساسیت به دارو و مبتلایان به صرع منع مصرف دارد و در صورتی که منیزیم کمتر از ۲ و پتاسیم کمتر از ۴ باشد، نباید تجویز شود.
- ✚ **عوارض جانبی:** افزایش QT interval prolongation که می بایست ECG تا حد 550ms چک شود.
- ✚ هیدروکسی کلروکین در بیماران با نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز ندارد. در بیماران با نارسایی کبدی نیاز به تنظیم دوز ندارد. همچنین در بارداری مجاز است.

شرایط بستری

اندیکاسیون بستری:

- I. سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۹۰٪
- II. کاهش سطح هوشیاری
- III. افت فشار خون (فشار سیستولیک کمتر از ۹۰ میلی متر جیوه)
- IV. تداوم دهیدراتاسیون و عدم تحمل خوراکی پس از درمانهای حمایتی سرپایی

اندیکاسیون ICU:

- I. هیپوکسی مقاوم به درمان غیر تنهاجمی
- II. کاهش سطح هوشیاری
- III. ناپایداری همودینامیک
- IV. هیپوکپنیا- خستگی تنفسی

فاکتورهای علامت دهنده بیماری شدید:

- تعداد تنفس بیش از ۳۰ بار در دقیقه
- تعداد ضربان قلب بیش از ۱۲۵ بار در دقیقه
- سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۹۰٪ علیرغم دریافت اکسیژن (در صورت بیماری زمینه ایی تنفسی، قضاوت متفاوت است.
- افت فشار خون کمتر از ۹۰ میلی متر جیوه به بیش از سه ثانیه Capillary filling-افزایش تشدید علائم بالینی/ اختلالات انعقادی و تمایل به خونریزی
- بروز یا پیشرفت کاهش سطح هوشیاری
- الیگوری

یافته های آزمایشگاهی و تصویر برداری:

1. LDH > 2 x uLN
2. progressive lymphopenia(especially less than 500)
3. PT, PTT, INR > uLN
4. CPR > 2 x uLN especially > 100
5. High ferritin(ferritin > 500 ug/l)
6. D_dimer > 1000 ng/ml
7. CPK > 2 x uLN
8. Elevated troponin

آزمایشاتی که باید برای بیماران بستری در بیمارستان انجام شود:

✚ روز اول بستری:

LDH , Quantitative CRP,ESR, CBC, BUN/cr, ALP, SGPT, CPK, SGOT, P,
K, Na, Mg, Ca, Bs, ECG, Ferritin

✚ K, Na, Mg, Ca : روزانه

✚ آزمایشاتی که بر اساس شرایط بالینی (شدت بیماری) ممکن است در خواست و یا تکرار شود:

D-dimer, LDH, Ferritin, ABG

✚ در صورت بروز علائم نارسایی حاد کلیوی (افزایش کراتینین سرم بیش از ۳/۰ از حد پایه):

U/A, BUN/cr, Pr/cr

✚ آزمایشاتی که در صورت صلاحدید پزشک و امکان دسترسی ممکن است در خواست شود:

INR, PTT, PT, NT-ProBNP, IL6, Fibrinogen

✚ در صورت الزام بالینی:

کشت خون در صورت شک به عفونت باکتریال

procalcitonin در صورت شک به عفونت ثانویه باکتریال

برای زنان در سنین باروری HCG بتا

تست های تشخیصی HCV, HBV

اقدامات مراقبتی و درمان:

- اکسیژن تراپی
- اصلاح آب و الکترولیت

دارو درمانی:

اینترفرون بتا-1 بی:

- ✚ دوز تجویز: ۲۵۰ میکروگرم به صورت زیر جلدی یک روز در میان برای ۵-۷ روز
- ✚ عوارض جانبی: علائم شبیه آنفلوانزا، سردرد، تب، درد مفاصل، لرز، قرمزی و تورم محل تزریق، التهاب و درد محل تزریق

اینترفرون بتا-1 ای:

- ✚ اسامی تجاری: Avonex, Rebif, Recigen
- ✚ دوز تجویز: ۴۴ میکروگرم به صورت زیر جلدی یکروز در میان برای ۵-۷ روز
- ✚ عوارض جانبی: شبه آنفلوانزا، سردرد، خواب آلودگی، درد شکمی، تست‌های عملکرد کبدی غیر طبیعی، التهاب جزئی در محل تزریق.

کورتیکواستروئیدها با دوز پایین:

- دگزامتازون ← ۸ میلی گرم روزانه به مدت حداکثر ۱۰ روز
- قرص پردنیزولون خوراکی ۰,۵ mg/kg به مدت حداکثر ۱۰ روز

درمان پیشگیرانه ضد انعقادی:

- ✚ **هپارین** ← ۵۰۰۰ واحد به صورت زیر جلدی سه بار در روز (heparin : BMI \geq 40)
- (7500 IU, SC ,TDS)

عوارض جانبی: ترومبوسیتوپنی، شوک آنافیلاکسی، خون ریزی، افزایش آلانین آمینو ترانسفراز و افزایش آسپارتات آمینو ترانسفراز.

- ✚ **انوکساپارین** ← ۴۰ میلی گرم به صورت زیر جلدی یکبار در روز

(BMI \geq 40 : Enoxaparin 40 mg , SC, BID)

عوارض جانبی: آنمی، هموراژی، تهوع، تب، ادم محیطی، شوک آنافیلاکسی.

✚ نکاتی در خصوص تجویز ضدانعقادها:

* در تمام بیمارانی که در بیمارستان بستری می شوند پس از ارزیابی خطر خونریزی، پروفیلاکسی دارویی به وسیله انوکساپارین یا هپارین توصیه می شود.

* در انتخاب دوز و نوع داروی ضد انعقاد و پروفیلاکسی؛ میزان خونریزی، عملکرد کلیوی، شمارش پلاکتی و وزن بیمار باید مورد توجه قرار گیرد.

* در کلیه بیماران بستری در بیمارستان که شرایط critical ندارند (در بخش های مراقبت ویژه بستری نیستند) پس از ارزیابی خطر خونریزی دوز استاندارد پروفیلاکسی آنتی کوواگولانت توصیه می گردد.

* در بیمارانی که شرایط بالینی Critical دارند (در بخش های ویژه بستری هستند) پروفیلاکسی با دوز متوسط آنتی کوواگولانت توصیه می شود.

دوز متوسط عبارت است از انوکساپارین ۶۰ میلی گرم روزانه و یا هپارین ۷۵۰۰ واحد روزانه زیر جلدی.

* بیمارانی که به عللی مانند ترومبوآمبولی یا فیبریلاسیون دهلیزی تحت درمان با دوز درمانی داروهای آنتی کوواگولانت هستند در صورت پلاکت کمتر از ۳۰ تا ۵۰ هزار در میکرولیتر (شمارش پلاکتی کمتر از ۵۰۰۰۰ برای هپارین و کمتر از ۳۰۰۰۰ برای هپارین های با وزن مولکولی کم) یا فیبرینوژن کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر قطع یا ادامه داروی ضد انعقاد با توجه به شرایط بیمار و تعیین ریسک ترومبوز و خونریزی در بیمار توسط تیم معالج تصمیم گیری شود.

* بیمارانی که به علل مدیکال دیگری تحت درمان با آسپرین هستند پس از بستری به علت کووید ۱۹ ادامه آسپرین توصیه می شود.

* مواردی که تجویز داروهای ضد انعقاد خون بدون انجام تست های تشخیصی پیشنهاد میگردد عبارتند از:

I. بیماران انتوبه که به صورت ناگهانی دچار شوهد بالینی (مثلا کاهش اشباع اکسیژن) و آزمایشگاهی ترومبوآمبولی می شوند.

II. وجود علائم بالینی منطبق بر ترومبوز مانند ترومبوفلیت سطحی یا ایسکمی و سیانوز محیطی یا ترومبوز فیلتر و یا کاتتر دیالیز یا وجود پورپورای مشبک در اندامها .

III. در بیماران با نارسایی تنفسی به خصوص وقتی دی دایمر و یا فیبرینوژن بسیار بالا باشد و علت دیگری مانند سندرم زجر تنفسی حاد یا اورلود توجه کننده علائم بیمار نباشد و ترومبوآمبولی بسیار مورد ظن باشد.

IV. بیمارانی که تحت درمان با CRRT یا ECMO قرار می گیرند.

✚ اندیکاسیون تجویز: سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۹۰٪ و شواهد پنومونی در سی تی اسکن (به جز شرایط ALT و AST پنج برابر بالاتر از حد نرمال و سطح Clcr کمتر از ۵۰ میلی لیتر بر دقیقه).

✚ این دارو تنها در سطح بیمارستان ها توزیع می گردد.

✚ داروی رمدسیویر تنها برای بیماران بستری در بیمارستان به صورت انفوزیون وریدی توسط کادر درمانی تجویز می گردد.

✚ افرادی که نیاز به اکسیژن مکمل دارند ولی تحت تهویه مکانیکی تهاجمی یا ECMO قرار ندارند بیشترین سود را از تجویز این دارو می برند.

✚ دوز تجویزی:

I. برای بیماران با وزن ۴۰ کیلوگرم و بیشتر که نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی ندارند: دوز اول ۲۰۰ میلیگرم تک دوز و سپس روزانه ۱۰۰ میلیگرم به صورت IV (روزهای دوم تا پنجم) برای دوره درمانی ۵ روز ه توصیه می گردد.

II. برای بیماران با وزن ۴۰ کیلوگرم و بیشتر که نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی دارند: دوز اول ۲۰۰ میلی گرم تک دوز و سپس روزانه ۱۰۰ میلی گرم به صورت IV (روزهای دوم تا دهم) برای دوره درمانی ۱۰ روزه توصیه می گردد.

III. کودکان ۳/۵ تا ۴۰ کیلوگرم دوز اول ۵ mg/kg تک دوز در روز اول و سپس ۲ mg/kg تک دوز روزانه

IV. نارسایی کلیوی:

$GFR \geq 30 \text{ ml/min}$ ← نیاز به تنظیم دوز ندارد.

$GFR < 30 \text{ ml/min}$ ← توصیه نمی شود.

V. نارسایی کبدی: مطالعه نشده است.

در نارسایی پیشرفته کبدی (child-paugh score c) توصیه نمی شود.

✚ اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو: تست هماتولوژی- تست عملکرد کبد- تست عملکرد کلیه-تست بیوشیمیایی سرم

✚ عوارض رمدسیویر: نارسایی حاد کلیوی- افزایش کراتینین- تب هیپرگلیسمی- افزایش ALT و AST

lopinavir + Ritonavir (کترا):

✚ عوارض جانبی:

پوستی: راش پوستی (کودکان ۱۲٪، بزرگسالان $\geq 5\%$)

گوارشی: اسهال، تهوع، درد شکمی

کبدی: افزایش سطح ALT

تنفسی: عفونت تنفسی راه فوقانی

✚ دوز تجویز: هر ۱۲ ساعت ۲ قرص (۲۰۰/۵۰) به مدت حداقل ۵ روز.

طول مدت درمان متناسب با پاسخ بالینی بیمار می‌تواند تا ۱۴ روز افزایش یابد.

✚ در بیماران با نارسایی کبدی و کلیوی نیاز به تنظیم دوز ندارد.

✚ در دوره‌ی بارداری مجاز است.

توسیلیزومب (اکتیمرا)

✚ دوز تجویز به صورت IV: وزن کمتر از ۴۰ کیلوگرم: $8\text{mg}/\text{kg}$ به صورت تک دوز یا دو دوز

به فاصله‌ی ۱۲ ساعت. (حداکثر $800\text{mg}/\text{dose}$)

۶۵ ≤ وزن < ۴۰ کیلوگرم: ۴۰۰ میلی گرم تک دوز در صورتی که بهبودی برای بیمار

حاصل نشد، تکرار دوز ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد.

۹۰ ≤ وزن < ۶۵: ۶۰۰ میلی گرم تک دوز در صورتی که بهبودی برای بیمار حاصل نشد،

تکرار دوز ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد.

۹۰ > وزن: ۸۰۰ میلی گرم تک دوز در صورتی که بهبودی برای بیمار حاصل نشد، تکرار

دوز ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد.

✚ انفوزیون بیش از مدت ۶۰ دقیقه انجام گیرد.

✚ عوارض جانبی: افزایش سطح کلسترول - افزایش آلانین آمینوترانسفراز - افزایش آسپارات

آمینوترانسفراز - افزایش فشار خون - ادم محیطی - راش پوستی - اسهال - لکوپنی - افزایش

بیلی روبین - سردرد و گیجی.

آتازاناویر (Atazanavir):

✚ موارد منع مصرف: سندرم استیون جانسون، نارسایی کبدی، اریتم مولتی فرم، نارسایی

شدید کبدی، التهاب پوستی توکسیک، بیماران همودیالیزی، مصرف هم‌زمان با ریتاناویر .

✚ عوارض جانبی: افسردگی، بی‌خوابی، اسهال، سردرد، سرفه، تهوع، گیجی، استفراغ، کاهش

نوتروفیل خون، درد عضلانی، افزایش کلسترول خون، نوروپاتی محیطی، در شکمی، افزایش

CPK، راش، یرقان، افزایش بیلی روبین توتال.

✚ در صورت مصرف دلتیازم با آتازاناویر و ریتاناویر دوز دلتیازم نصف شود.

✚ در بیماران با نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز ندارد.

✚ در بیماران با نارسایی کبدی پیشرفته (child Pugh class C) توصیه نمی شود.
✚ در بارداری مجاز است.

فاوپیرواویر (Favipiravir) : قرص ۲۰۰mg

✚ دوز تجویزی: ۱/۶gr دو بار در روز اول، سپس ۶۰۰mg دو بار در روز به مدت ۷-۱۴ روز.
برای شدت خفیف تا متوسط بیماری: ۱/۸ gr دو بار در روز اول سپس ۸۰۰ mg دو بار در روز به مدت بالای ۱۴ روز.

✚ عوارض جانبی: کاهش اشتها، اسهال، تهوع، استفراغ، کاهش نوتروفیل، کبدی: آسیب کبدی، افزایش سطح سرمی ترانس آمیناز

✚ تداخلات دارویی: واکسن آنفولانزا، پیرازینامید، رپاگلیناید: افزایش غلظت سرمی رپاگلیناید.
✚

تداخلات دارویی احتمالی :

تداخلات داروهای تجویزی				
ردیف	دارو	دارو	شدت تداخل	عارضه
۱	هیدروکسی کلروکین	لوپی ناویر	major	اختلال الکترولیتی، عارضه قلبی
۲	هیدروکسی کلروکین	رمدسیویر	major	کاهش اثر بخشی رمدسیویر
۳	لوپرامید	اتازاناویر	major	افزایش سطح خونی لوپرامید، اختلال الکترولیتی، عارضه قلبی
۴	فاموتیدین	اتازاناویر	major	کاهش اثر اتازاناویر
۵	لووفلوکسازین	هیدروکسی کلروکین	major	اختلال الکترولیت و عارضه قلبی
۶	پرومتازین	هیدروکسی کلروکین	major	عارضه قلبی
۷	آزیترومایسین	هیدروکسی کلروکین	major	عارضه قلبی
۸	لووفلوکسازین	لوپی ناویر	Moderate	عارضه قلبی
۹	آزیترومایسین	لوپی ناویر	Moderate	عارضه قلبی
۱۰	آزیترومایسین	لوپرامید	Moderate	عارضه قلبی
۱۱	لووفلوکسازین	رمدسیویر	Moderate	اختلال کبدی
۱۲	لووفلوکسازین	پرومتازین	Moderate	عارضه قلبی
۱۳	لووفلوکسازین	فاموتیدین	Moderate	عارضه قلبی
۱۴	لوپی ناویر	فاموتیدین	Moderate	عارضه قلبی
۱۵	پرومتازین	ریتوناویر	Moderate	افزایش سطح خونی پرومتازین
۱۶	پرومتازین	لوپرامید	Moderate	عارضه قلبی
۱۷	هیدروکسی کلروکین	لوپرامید	Moderate	عارضه قلبی
۱۸	لووفلوکسازین	لوپرامید	Moderate	عارضه قلبی
۱۹	آسپرین	لووفلوکسازین	Moderate	عارضه عصبی (لرز، اضطراب، افسردگی، تشنج و ...)
۲۰	فاموتیدین	لوپی ناویر	Moderate	عارضه قلبی
۲۱	فاموتیدین	هیدروکسی کلروکین	Moderate	عارضه قلبی
۲۲	فاموتیدین	پرومتازین	Moderate	عارضه قلبی
۲۳	آزیترومایسین	پرومتازین	Moderate	عارضه قلبی
۲۴	اکتیمرا	رمدسیویر	Moderate	اختلال کبدی
۲۵	لووفلوکسازین	رمدسیویر	Moderate	اختلال کبدی
۲۶	آزیترومایسین	رمدسیویر	Moderate	اختلال کبدی
۲۷	ریتوناویر	رمدسیویر	Moderate	اختلال کبدی

منابع :

1. نسخه هشتم راهنمای تشخیص و درمان بیماری کووید ۱۹ در سطوح ارائه خدمات سرپایی و بستری وزارت بهداشت و درمان آموزش پزشکی
2. Uptodate.com
3. Agrawal, Umang, Reyma Raju, and Zarir F. Udwadia. "Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19." *Medical Journal Armed Forces India* (2020).
4. Guaraldi, Giovanni, et al. "Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study." *The Lancet Rheumatology* 2.8 (2020): e474-e484.
5. BMJ Best practice COVID-19. Last updated: Mar 02. 2020
6. Advice and guidance from WHO on COVID-19
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. 27 Feb 2020. version 1.4