

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۵۱۹-۰۹۵-۶
ISBN: 978-964-519-095-6

نام کتاب:	درمان آنفلوآنزای جهانگیر A/H1N1
تالیف و ترجمه:	دکتر محمود نبوی و دکتر محمدنصر دادرس
با همکاری:	دکتر محمود سروش
ناشر:	اندیشمند
تاریخ و نوبت چاپ:	اول- پاییز ۱۳۸۹
شمارگان:	۱۵۰۰
قیمت	رایگان

سرشناسه : نبوی، محمود، ۱۳۳۲ -
عنوان و نام پدیدآور : درمان آنفلوآنزای جهانگیر (A/H1N1/۲۰۰۹-براساس راهنمای جدید سازمان بهداشت جهانی (بازبینی فوریه ۲۰۱۰) / تالیف و ترجمه محمود نبوی، محمد نصر دادرس، با همکاری محمود سروش؛ زیر نظر محمدمهدی گویا؛ [به سفارش] مرکز مدیریت بیماریها.
مشخصات نشر : تهران : اندیشمند ، ۱۳۸۹.
مشخصات ظاهری : ۶۴ ص.، مصور. جدول
شابک : 978-964-519-095-6 رایگان
وضعیت فهرست نویسی : فیبا
یادداشت : کتابنامه
موضوع : آنفلوآنزای خوکی
شناسه افزوده : سروش، محمود
شناسه افزوده : گویا، محمدمهدی، ۱۳۳۶ -
شناسه افزوده : ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. مرکز مدیریت بیماریها
رده بندی کنگره : ۱۳۸۹ ن ۲ ۶۴۴/۷۷۷ RA
رده بندی دیویی : ۶۳۶/۵۰۸۹۶۹۲
شماره کتابشناسی ملی : ۲۱۲۳۲۵۵



درمان آنفلوآنزای جهانگیر (A/H1N1) - ۲۰۰۹

بر اساس راهنمای جدید سازمان بهداشت جهانی
(بازبینی فوریه ۲۰۱۰)

تالیف و ترجمه:

دکتر محمود نبوی

دکتر محمد نصر دادرس

با همکاری

دکتر محمود سروش

زیر نظر: دکتر محمد مهدی گویا
مرکز مدیریت بیماریها

انتشارات اندیشمند: تهران - خ انقلاب - خ دانشگاه - خ روانمهر - پلاک ۴۴ - واحد ۲ - صندوق پستی
۷۴۵۵-۱۹۳۹۵ تلفن ۶۹۵۲۶۱۷ و ۶۹۶۷۲۷۲-۷۱ Email: Andishmandpress@gmail.com

صفحه	عنوان	فهرست مطالب
۳۳	سایر مسایل مهم در درمان ضد ویروسی	
۳۴	سایر درمان‌هایی که در آنفلوآنزا بکار می‌رود	
۳۸	فرمول شیمیایی آمانتادین	
۳۹	کپسول آمانتادین	
۴۰	فرمول شیمیایی اسلتامی‌ویر	
۴۱	کپسول و شربت اسلتامی‌ویر	
۴۲	فرمول شیمیایی زانامی‌ویر	
۴۳	اینهالر زانامی‌ویر	
۴۴	فرمول شیمیایی پرامی‌ویر	
۴۵	فرمول شیمیایی لانینامی‌ویر	
۴۷	فهرست منابع	

صفحه	عنوان	فهرست مطالب
۵	مقدمه	
۷	هدف	
۸	اپیدمیولوژی	
۹	تعریف مورد آنفلوآنزا	
۱۱	دوره سرایت پذیری بیماری	
۱۱	تعریف تماس نزدیک	
۱۱	تعریف بیماری تنفسی ناگهانی	
۱۳	تعریف گروه‌های پرخطر	
۱۴	تابلوهای بالینی بیماری آنفلوآنزای پاندمی H1N1	
۱۷	گروه‌های پرخطر	
۱۸	ریسک فاکتور ها برای بیماری شدید	
۲۰	ملاحظات کلی	
۲۴	عوارض دارویی	
۲۵	درمان پنومونی‌های به‌دنبال آنفلوآنزا	
۲۶	توصیه‌ها	
۲۸	زمان درمان	
۳۰	مصرف داروهای ضد ویروس در موارد مقاومت دارویی	
۳۱	درمان ضد ویروسی سایر نژادهای ویروس آنفلوآنزا	
۳۲	کاربرد داروهای ضد ویروسی آنفلوآنزا به‌عنوان پیشگیری	

مقدمه

دنيا از مسیر خاص در موضوع جهانگیری آنفلوآنزای A(H1N1) در حال گذر است و این بیماری با فراز و نشیب ویژه و اختصاصی اندیشمندان و صاحب نظران را به تعمق خاص واداشته و در ابواب این پدیده قرن بیست و یکم تفحص و تحقیق فراوان در حال انجام است. مقایسه این جهانگیری با آنچه در سال‌های ۱۹۱۷ تا ۱۹۱۸ میلادی رخ داده است نشانگر آن است که دانش و آگاهی انسان با تعمق و تفکر چنان گسترش یافته است که اگر با هماهنگی و همسویی و وحدت رویه اقدام نموده و قدم بردارد قادر خواهد بود بر قدرت بیماری‌زایی و توان نفوذ سریع و کشندگی ویروس‌های گروه آنفلوآنزا فائق آید. جامعه بین‌المللی دریافته است که انتخاب ابزار مناسب و موثر و استفاده به هنگام از این امکانات در کنترل جهانگیری تاثیرات بس شگرف و ارزشمند را برجای خواهد گذاشت. مهم آن است که صاحبان دانش روز پزشکی با تشخیص به موقع و انتخاب روش درمانی مناسب بر هجوم فزاینده اینگونه ویروس‌های لجام گسیخته پیشی گرفته و از پیشرفت آنها در جوامع انسانی به هر شکل ممکن بکاهند، با علم آنکه پیشگیری بجای

و مناسب و آموزش همگانی جامعه و کادرهای فنی تخصصی در این عرصه تاخت و تاز ویروس به منظور جلوگیری از اشاعه آن تاثیرات شگرف دارد. اما انتخاب یک روش درمانی مناسب با بهره‌گیری از دانش روز نیز خود ابزاری مهم برای کاهش آلام و کاهش مرگ و میر انسان در زمان تهاجم این گروه ویروس‌های عامل جهانگیری است.

در این راهنما که در حقیقت مدیریت درمان صحیح و مناسب بیماری ارائه گردیده است اهدافی ارزشمند مد نظر قرار گرفته و نحوه استفاده از داروهای ضد ویروسی به منظور درمان بیماران مبتلا و بعضاً انجام پروفیلاکسی در شرایط خاص را بر علیه ویروس آنفلوآنزا با منشا خوکی بیان نموده است. مطالعه عمیق همکاران پزشک و ارائه نقطه نظرات گرانقدر و انعکاس آن به مرکز مدیریت بیماری‌ها مزید امتنان و تشکر خواهد بود.

دکتر محمد مهدی گویا

رئیس مرکز مدیریت بیماری‌ها

اپیدمیولوژی

- در بررسی از نمونه‌های ویروس‌شناسی موارد آنفلوانزا در دسامبر ۲۰۰۹ از ۲۷ کشور، حدود ۷۸۰۰ نمونه، که بیشتر از نیمکره شمالی دنیا بوده است، ویروس H1N1 پاندمیک شایع‌ترین ویروس آنفلوانزا بوده و سپس ویروس آنفلوانزای B فصلی و به تعداد کم H3N2 فصلی و H1N1 فصلی بسیار نادر گزارش شده است.
- آنفلوانزای H5N1 سال ۲۰۰۹ به صورت تک‌گیر (پرنده‌گان به انسان) از ۵ کشور به تعداد ۷۲ مورد همراه با ۳۲ مورد مرگ گزارش شد. در کشور ما و منطقه خاورمیانه در سال گذشته نیز مورد H5N1 در پرنده‌گان نیز مشاهده نشد ولی این ویروس به همراهی سایر ویروس‌های پرنده‌گان شامل H9N2 و H7N2 به عنوان یک تهدید برای ایجاد پاندمی باقی می‌ماند.

هدف:

این راهنما چگونگی استفاده از داروهای ضد ویروس به منظور درمان بیماران مبتلا و همچنین پروفیلاکسی دارویی در برابر عفونت با ویروس آنفلوانزای A (H1N1) با منشاء خوکی و نحوه برخورد دارویی با بیماران قطعی، موارد محتمل یا مشکوک و همچنین موارد تماس نزدیک با عفونت آنفلوانزای با منشاء خوکی را ارائه می‌نماید^۱.

^۱- راهنمای علایم بالینی آنفلوانزای H1N1 چاپ نوامبر ۲۰۰۹ میلادی WHO همچنان معتبر است.

راهنمای درمان H5N1 همان مجموعه ای است که در سال ۲۰۰۶ توسط WHO چاپ گردیده و محتوای مطالب آن تغییری پیدا نکرده است.

- **تعریف مورد متحمل به عفونت با S-OIV:**
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) براساس تست Influenza PCR یا Rapid test می باشد.
- **تعریف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV:**
مورد مشکوک به عفونت با S-OIV به صورت بیماری تنفسی ناگهانی تب دار است که آغاز آن با یکی از علائم اپیدمیولوژیک ذیل همراه باشد:
 ۱. آغاز علائم فوق در طی ۷ روز پس از 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.

تعریف مورد آنفلوآنزا

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

- **تعریف مورد قطعی عفونت S-OIV:**
مورد قطعی عفونت S-OIV فردی است با بیماری تنفسی تب دار ناگهانی که تائید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماری های واگیر (آزمایشگاه ملی آنفلوآنزا) انجام گرفته است. تائید آزمایشگاهی براساس 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.

احساس گلو درد ، سرفه (با یا بدون تب قطعی یا احساس گرما)، سردرد که ممکن است با علائم Coryza (گرفتگی بینی، آبریزش) همراه باشد.

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 می‌باشد. در نوزادان و افراد با ضعف ایمنی این دوره طولانی‌تر و حتی تا چند هفته هم ممکن است طول بکشد.

تعریف تماس نزدیک

داشتن تماس از فاصله حدود (۱/۵ متر) یا کمتر با مورد قطعی یا مورد مشکوک به بیماری در کل دوره سرایت پذیری بیماری به معنای تماس نزدیک می‌باشد.

تعریف بیماری تنفسی ناگهانی (Acute Respiratory Illness, IRI)

شروع اخیر بیماری تنفسی با حداقل دو مورد از موارد زیر ، بیماری تنفسی ناگهانی تعریف می‌گردد :

تابلوهای بالینی بیماری آنفلوآنزای پاندمی A/H1N1

آنفلوآنزای H1N1 به سه تابلوبالینی تقسیم می شود:

۱- آنفلوآنزای بدون عارضه:

الف: علائم ILI (شبه آنفلوآنزا) شامل: تب- سرفه- گلودرد- گرفتگی یا آبریزش از بینی- سردرد- درد عضلانی- خستگی- بدون تنفس کوتاه و تنگی نفس. بیماران ممکن است چند علامت یا همه علائم فوق را داشته باشند.

ب: اسهال یا استفراغ یا هر دو که همراه علائم تنفسی بدون علائم دهیدراتاسیون مخصوصاً در کودکان دیده می شود.

ج: اشکال آتیپیک ILI مثلاً عدم وجود تب ممکن است در افراد با ضعف ایمنی و مسن دیده شود.

۲- آنفلوآنزای شدید یا عارضه دار:

الف: وجود علائم بالینی (تنگی نفس- تاکی پنه و هیپوکسی) و یا علائم رادیولوژیک گرفتاری دستگاه تنفسی تحتانی (پنومونی)- گرفتاری

تعریف گروه های پرخطر

گروه های پرخطر افرادی هستند که از لحاظ ابتلا به عوارض آنفلوآنزای خوکی در معرض خطر زیادی باشند یعنی افراد باضعف سیستم ایمنی در جامعه شامل: کودکان زیر ۵ سال (بخصوص کودکان زیر ۲ سال)، زنان حامله بخصوص در سه ماهه دوم و سوم حاملگی، بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت)، بیماران قلبی، افراد تحت درمان های ضعیف کننده ایمنی مانند گیرندگان شیمی درمانی - نارسایی ارگان ها مانند کلیه و کبد و قلب، افراد بالای ۶۵ سال.

عوارض آنفلوآنزای با منشا خوکی همانند عوارض آنفلوآنزای فصلی هستند جز اینکه در زنان حامله و نیز در جوانان عوارض بیشتر از آنفلوآنزای فصلی بوده است.

- چه در استراحت) - اشکال در تنفس - تنفس سریع - سیانوز - خلط رنگی یا خونی - درد سینه و افت فشار خون.
- در کودکان تنفس تند یا با زحمت.
 - هیپوکسی که با پالس اکسی متر یا سنجش گازهای خون مشخص شود.

ب: علائم و نشانه‌های گرفتاری CNS:

- اختلال هوشیاری - بی‌هوشی - خواب‌آلودگی - دشواری در بیدار شدن - تشنج راجعه یا مداوم - گیجی - ضعف شدید عضلات یا فلج عضلات.
- ج: علائم تکثیر ویروس یا عفونت باکتریال ثانویه مانند تب شدید مداوم یا راجعه که بعد از ۳ روز از شروع بیماری علامتی از بهبود نشان ندهد و همین مسئله در مورد سرفه و سایر علائم همراه تب (عدم بهبودی یا تشدید علائم پس از ۳ روز) نیز مطرح می‌باشد.
- د: دهیدراتاسیون شدید با علائم کاهش فعالیت بدنی - گیجی - بی‌حالی و کاهش حجم ادرار.

- CNS (آنسفالوپاتی - آنسفالیت) - میوکاردیت - دهیدراتاسیون شدید - عوارض بیماری مانند نارسایی کلیه - نارسایی چند ارگان بدن - شوک سپتیک (SIRS) - رابدومیولیز .
- ب: تشدید بیماری زمینه‌ای مزمن: آسم - برونشیت مزمن (COPD) - نارسایی کبد (سیروز) - نارسایی کلیه - بیماری‌های مزمن قلبی عروقی (مانند CHF = نارسایی قلبی).
- ج: هر شرایط دیگری که نیاز به بستری شدن را ایجاد کند مانند پنومونی باکتریال همراه با آنفلوآنزا
- د: چنانچه علائم پیشرفت بیماری به سمت شدید شدن دیده شود.

۳- علائم و نشانه‌های آنفلوآنزای پیشرونده:

- ممکن است بیماری ابتدا به شکل آنفلوآنزای معمولی و بدون عارضه شروع شود ولی بعداً به سمت شدید شدن پیشرفت کند این پیشرفت بیماری از خفیف به شدید ممکن است سریع و در کمتر از ۲۴ ساعت اتفاق بیفتد.
 - علائم زیر نشانه‌های پیشرفت آنفلوآنزا از خفیف به شدید می‌باشند که لزوم تغییر درمان بیمار را ایجاد می‌کند:
- الف: علائم و نشانه‌هایی که نشاندهنده کمبود اکسیژن یا اختلال عمل ریه‌ها و قلب می‌باشند شامل: تنگی نفس (چه در حال فعالیت و

ریسک فاکتورها برای بیماری شدید

این ریسک فاکتورها مشابه ریسک فاکتورها برای آنفلوآنزای فصلی اند و شامل گروه‌های زیر است:

- ۱- نوزادان و کودکان کمتر از ۵ سال و بخصوص کودکان کمتر از ۲ سال.
- ۲- زنان باردار (بخصوص سه ماهه دوم و سوم بارداری).
- ۳- بیماران در هر سن با بیماریهای مزمن قلبی (نمونه عام: نارسایی قلبی).
- ۴- بیماران با بیماری متابولیک (نمونه عام: دیابت ملیتوس).
- ۵- بیماران با بیماری کلیوی مزمن - کبدی مزمن - و برخی بیماری‌های نورولوژی بخصوص صرع‌ها - اختلالات عصبی، عضلانی و تطابقی ولی گروه اختلالات اوتیسم را شامل نمی‌شود.
- ۶- هموگلوبینوپاتی مانند تالاسمی ماژور و سیکل سل و ضعف ایمنی چه اولیه مانند سندرم‌های مادرزادی ضعف ایمنی یا AIDS و چه ثانویه مانند داروهای ضعیف‌کننده ایمنی و انواع سرطانها.
- ۷- کودکان و نوجوانان زیر ۱۹ سال که آسپرین به مدت طولانی مصرف می‌کنند.

گروه‌های در خطر

تعدادی از گروه‌های جامعه در صورت ابتلا به آنفلوآنزای فصلی یا جدید (H1N1) در ریسک بیماری شدید و عوارض بیشتری نسبت به سایر افراد جامعه قرار دارند ولی در پاندمی جدید یک سوم افرادی که به علت ابتلا به H1N1 به ICU ها انتقال یافتند هیچ‌گونه زمینه ضعف ایمنی نداشتند. لذا افراد سالم هم ممکن است دچار بیماری شدید یا عوارض H1N1 شوند.

ملاحظات کلی

- ۱- اطلاعات کافی از طریق مطالعات به عمل آمده در زمینه اثر بخشی یک داروی ضد ویروسی در مقابل داروی دیگر ضد ویروسی جهت درمان بیماران وجود ندارد.
- ۲- تمامی روش‌های درمانی متکی بر تجربیات بالینی درمانی داروهای ضد ویروسی با پلاسبو در بیماران مبتلا به آنفلوآنزای فصلی می باشد و بنابراین مقایسه بین روش‌های درمانی غیر مستقیم می باشد.
- ۳- تمامی روش‌های درمانی قویا تحت تاثیر الگوهای مقاومت دارویی می باشد بنابراین توصیه های درمانی بر اساس اطلاعات و دانش کسب شده تعدیل خواهند شد.
- ۴- تمامی موارد جدا شده مقاوم به اوسلتامی ویر که دارای موتاسیون H275Y مشابه می باشند به اوسلتامی ویر مقاوم بوده اما به زانامی ویر مقاوم نمی باشند.

- ۸- افراد مسن (افراد ۶۵ ساله یا بیشتر).
 - ۹- یک ریسک فاکتور دیگر آنفلوآنزای H1N1 در افراد بسیار چاق دیده شده که آن را به Co-morbidity های همراه در این بیماران نسبت می دهند و نیز در افراد بی خانمان و آواره (به علت سوء تغذیه و بیماری های زمینه ای همراه) عوارض بیشتر است.
- گروه مشورتی سازمان جهانی بهداشت دو دسته زیر را نیز اضافه نموده است:
- ۱- زنان باردار تا ۲ هفته بعد از زایمان در ریسک ابتلا به بیماری شدید قرار دارند (از ۳ ماهه دوم حاملگی تا ۲ هفته بعد از زایمان). میزان بیماری شدید ۵ تا ۱۰ برابر زنان غیر حامله همسن مبتلا به آنفلوآنزا می باشد.
 - ۲- در مورد ریسک H1N1 در افراد HIV/AIDS اطلاعات کافی وجود ندارد ولی از آنجایی که آنفلوآنزای فصلی در این افراد ریسک بیشتری دارد و از مرگ و میر بیشتر در مبتلایان به HIV گزارش های محدودی از ابتلا به H1N1 است برحسب اپیدمیولوژی محل و شرایط بیماران باید تصمیم به مصرف داروهای آنتی ویرال گرفت.

جدول ۱. دوز توصیه شده داروهای ضد ویروس جهت درمان یا کمپروویلاکسی عفونت ویروسی جدید آنفلوآنزای A (H1N1)		
نوع دارو/ گروه سنی	دوز درمانی	دوز کمپروویلاکسی
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
	15-23 kg	90 mg per day divided into 2 doses
	24-40 kg	120 mg per day divided into 2 doses
	>40 kg	150 mg per day divided into 2 doses
Zanamivir		
Adults	Two 5mg inhalations (10 mg total) twice per day	Two 5mg inhalations (10 mg total) once per day
Children	Two 5mg inhalations (10 mg total) twice per day (age, 7 years or older)	Two 5mg inhalations (10 mg total) once per day (age, 5 years or older)

- ۵- شواهدی از بازآرایی بین ویروس آنفلوآنزای پاندمی H1N1 سال ۲۰۰۹ و سایر ویروس‌های آنفلوآنزای فصلی نوع A وجود ندارد.
- ۶- کمپروویلاکسی به‌طور عمومی توصیه نمی‌شود.

منع کننده‌های M2	زائامی ویر	اوسلتا میویر	
مقاوم	حساس	حساس	ویروس آنفلوآنزای پاندمی (H1N1) ۲۰۰۹
غالباً حساس	حساس	غالباً مقاوم	ویروس آنفلوآنزای فصلی A(H1N1)
مقاوم	حساس	حساس	ویروس آنفلوآنزای فصلی A(H3N2)
مقاوم	حساس	حساس	ویروس آنفلوآنزای B

عوارض دارویی

داروهای ممانعت کننده نورآمینیداز کم عارضه اند و در اسلتامیویر عوارض عمده گوارشی خفیف شامل تهوع، دل درد و گاهی اسهال دیده شده که بعد از دو روز درمان معمولاً قطع می‌شوند. عوارض نادر و گاه شدید حساسیت‌های پوستی از کهیر تا سندرم استیونس جانسن و عوارض عصبی شامل گیجی - منگی - توهم، آرتیتاسیون و حتی تشنج بیشتر در نوجوانان دیده شده است که در عوارض شدید دارو باید قطع و داروی دیگری مانند زانامی ویر جایگزین شود.

زانامیویر عوارض عمومی کمی دارد ولی در بیماران آسمی و برونشیتی می‌تواند حملات شدید آسم و برونکواسپاسم بدهد که در زنان حامله آسمی، این عوارض شدید تر است.

*در بالغین دوز اسلتامیویر 1mg/kg دوبار در روز و در کودکان یک تا دوازده سال به علت متابولیسم سریع تر 2mg/kg است.

جدول ۲. دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اسلتامیویر برای درمان کودکان کمتر از یکسال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده به مدت ۵ روز
<3 months	12 mg twice daily
3-5 months	20 mg twice daily
6-11 months	25 mg twice daily

توصیه‌ها

توصیه ۱- بیماران با بیماری شدید یا پیشرونده باید هر چه زودتر تحت درمان اسلتامیویر قرار بگیرند.

توصیه ۲- در جاهایی که اسلتامیویر در دسترس نباشد یا به علت عوارض عصبی کاربرد آن مقدور نشود از زانامیویر استنشاقی در بیماری شدید و پیشرونده استفاده شود.

توصیه ۳- بیمار با بیماری شدید یا پیشرونده باید هر چه زودتر با اسلتامیویر درمان شود. با توجه به مرگ و میر بالای این حالات کاربرد دوز ۲ برابر (۱۵۰ میلی گرم دوبار در روز). در بالغین (بزرگتر از ۱۲ سال) یا مدت درمان طولانی‌تر (۷ تا ۱۰ روز به جای ۵ روز) برحسب پاسخ بالینی باید مدنظر باشد.

* در مقالات علمی اضافه کردن سه دارو به اسلتامیویر به کار گرفته شده ولی به علت محدود بودن مطالعات نمی‌توان از اثرات آنها مطمئن شد: ریباویرین- زانامیویر- و آمانتادین که برای تقویت اثر اسلتامیویر روی ویروس در موارد شدید بیماری توصیه شده‌اند.

درمان پنومونی‌های به دنبال آنفلوآنزا

۱- پنومونی‌های ویرال: درمان با داروهای ضد ویروس و در صورت تشدید بیماری و نارسایی تنفسی استفاده از Ventilator.

۲- پنومونی‌های باکتریال: درمان کاملاً همانند پنومونی‌های باکتریال متعاقب آنفلوآنزای فصلی بوده و علل شایع آن پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوآنزا در بچه‌ها و در نهایت استافیلوکوک طلایی است. در درمان دو عامل اول ترکیب سفالوسپورین نسل سوم و ماکرولید (اریترومایسین یا آزیترومایسین) بکار می‌رود. در مورد پنومونی‌های استافیلوکوکی از کلوزاکسایلین، در استافیلوکوک‌های حساس از سفازولین و در استافیلوکوک‌های مقاوم از وانکومایسین استفاده می‌شود.

۳- در پنومونی‌های ایجاد شده در بیماران بستری در ICU، پوشش استافیلوکوک و گرم منفی‌های مقاوم بیمارستانی باید مدنظر باشد.

زمان درمان

شواهد نشان می‌دهند که مصرف داروی ضد ویروسی (اسلتامیویر و...) هرچه زودتر شروع شوند مؤثرترند. لذا باید داروی مؤثر (اسلتامیویر و زانامیویر) در محل (اورژانس یا بخش) موجود و آماده مصرف باشد.

چنانچه وزن بیمار کم باشد (کودکان) و نتواند کپسول‌های ۷۵mg و ۳۰mg یا سوسپانسیون اسلتامیویر را بخورد و در صورت نبودن سوسپانسیون (تولید جهانی سوسپانسیون کم است) پودر کپسول را ابتدا در آب در پیمانه مدرج حل می‌کنیم تا دوز مورد نظر به دست آید. سپس در شربت شیرین حل می‌شود تا طعم تلخ آن گرفته شده و نیز یکنواخت حل شده و مصرف شود.

توصیه ۸- کودکانی که بیماری بدون عارضه دارند و قویاً مشکوک به آنفلوآنزای پاندمیک هستند بخصوص کودکان در سنین پایین‌تر (زیر ۲ سال) با اسلتامیویر درمان شوند.

توصیه ۴- هنگامی که بیماری با بیماری ثابت شده H1N1 در اورژانس یا بخش بستری می‌شود و بیماران با ضعف ایمنی و زنان حامله با بیمار در تماس نزدیک بوده‌اند، در صورت عدم تزریق واکسن H1N1 توصیه به پروفیلاکسی با اسلتامیویر و زانامیویر می‌شوند.

توصیه ۵- بیمارانی که ILI بدون عارضه دارند اگر جزء گروه پرخطر (زنان حامله و بیماران با ضعف ایمنی - دیابت و...) هستند در صورت اثبات عفونت H1N1 یا انتقال اپیدمیولوژیک آن باید هرچه زودتر با اسلتامیویر یا زانامیویر درمان شوند.

توصیه ۶- کودکانی که بیماری شدید یا پیشرونده دارند باید هر چه زودتر با اسلتامیویر درمان شوند.

توصیه ۷- دوز اسلتامیویر برای کودکان ۱۴ روز تا یکسال ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز دو بار در روز و کمتر از ۱۴ روز ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم یکبار در روز می‌باشد. دوزهای کمتر باید برای شیرخوارانی که به دلیل سوء تغذیه و وزن پایین‌تر از نرمال دارند یا بیماریهایی دارند که فونکسیون کلیه را کم می‌کند در نظر گرفته شود.

توجه: در نارسایی کامل کلیه دوز اسلتامیویر نصف می‌شود.

مصرف داروی ضد ویروس در موارد مقاومت دارویی

توصیه ۹- بیمارانی که بیماری پیشرونده یا شدید با ویروس مقاوم به اسلتامیویر دارند باید با زانامیویر درمان شوند.

تذکرات

- ۱- زانامیویر وریدی چنانچه در دسترس باشد ارجح است.
- ۲- چنانچه زانامیویر وریدی در دسترس نباشد Peramivir وریدی توصیه می شود. اگرچه در موارد مقاومت به اسلتامیویر به صورت Invitro کاهش اثر Peramivir دیده می شود.

یادآوری

- ۱- نیاز به تعیین درمان جانشین در برنامه کشوری در نبودیا مقاومت به اسلتامیویر وجود دارد که در کشور ما زانامی ویر تعیین شده و در دسترس است.
- ۲- عوارض و مشکلات زانامیویر استنشاقی بخصوص در بیماران آسمی و برونشیتی باید گزارش شود.

تذکرات

- ۱- زانامیویر استنشاقی از ۵ سال به بالا مصرف می شود.
- ۲- اسلتامیویر طبق دستور بالا برای کودکان کم سن تهیه شود.
- ۳- به مراقبین و مادران کودکان مبتلا به ILI باید علایم خطر و پیشرفت بیماری آموزش داده شود تا در صورت بروز علایم به سرعت به مراکز درمانی مراجعه کنند.

کاربرد داروهای ضد ویروسی آنفلوانزا به عنوان پیشگیری

به طور کلی پروفیلاکسی دارویی در ویروس H1N1 برای همه موارد در تماس توصیه نمی‌شود.

توصیه ۱۱- اگر افراد در خطر بالا (مثل پیوند اعضا- ضعف ایمنی شدید)

در معرض تماس با بیمار H1N1 قرار بگیرند پروفیلاکسی با

اسلتامیویر یا زانامیویر شروع شود.

در مواردی که ریسک ابتلا خیلی بالا نیست پرسنل بهداشتی- درمانی بیمار

را زیر نظر بگیرند. اگر علائم ILI پیدا شد به سرعت و با دوره کامل درمان

ضد ویروسی انجام شود.

تذکر: موارد زیر در پروفیلاکسی دارویی دیده شده است:

- ۱- مقاومت به اسلتامیویر به دنبال شکست پروفیلاکسی پس از تماس
- ۲- افراد با ضعف ایمنی شدید ممکن است تب نکنند و یا علائم آتیپیک داشته باشند که در مقوله ILI قرار نگیرند.

درمان ضد ویروسی سایر نژادهای ویروس آنفلوانزا

در صورت عفونت با ویروس‌های آنفلوانزای حیوانی مانند خوک‌ها (H1-

H2-H3) و پرندگان (H7-H9) اسلتامیویر و زانامیویر بر ویروس‌های فوق

مؤثر و در صورت شدت بیماری بالینی در این عفونت‌ها به کار می‌روند.

در مورد ابتلا به H5N1 (آنفلوانزای فوق حاد پرندگان یا شدیداً بیماریزا)

دستورالعمل درمانی سال ۲۰۰۶ شامل مصرف اسلتامیویر با دوز ۲ برابر mg

BID ۱۵۰ همراه آمانتادین همچنان معتبر است.

توصیه ۱۰- زنان باردار و کودکان زیر یک سال در صورت ابتلا به نوع

فصلی ویروس آنفلوانزا نباید آمانتادین یا ریمانتادین مصرف

کنند.

علت عدم استفاده: سمیت این گروه داروها برای زن باردار و جنین و عدم

اثر در کودکان زیر یک سال است.

سایر درمان‌هایی که در آنفلوانزا بکار می‌رود

داروها و مواد مختلفی در کشورهای گوناگون به کار رفته که دلایل کمی به

نفع اثر مثبت آنها بر سیر بیماری وجود دارد و اینجا به آنها اشاره می‌شود:

۱- ایمونوگلوبولین‌ها (شامل سرم ناقهین "افراد بهبود یافته" از بیماری

آنفلوانزا - آنتی‌بادی مونوکلونال - پلاسما و مشتقات آن)

۲- انترفرون داخل بینی

۳- Arbidol

۴- ریباویرین

۵- Faripiravir

در مورد این داروها به علت کم اثری یا سمیت نمی‌توان اظهار نظر کرد

(حداقل در حال حاضر) ولی توصیه می‌شود:

توصیه ۱۲- در بیماران مبتلا یا مشکوک به H1N1 ریباویرین نباید به

تنهایی به کار برود. اگر قرار است در ترکیب با داروهای مؤثر

(اسلتامیویر - زانامیویر) به کار برود باید در پروژه‌های پژوهشی

با ثبت اثر و عوارض مصرف شود.

سایر مسایل مهم در درمان ضدویروسی

۱- **نارسایی کلیه:** در حالات شدید بیماری آنفلوانزا که دوز دارو

دوبرابر می‌شود، توجه به فونکسیون کلیه اهمیت می‌یابد. در نارسایی

کامل کلیه دوز اسلتامیویر نصف می‌شود و بخصوص در اطفال

کوچک و زنان باردار باید مراقبت فونکسیون کلیه باشیم.

۲- **دوز دارو در افراد چاق** مانند افراد معمولی است.

۳- **زنان باردار:** دارو مانند افراد عادی مصرف می‌شود (در استرالیا

اسلتامیویر گروه B در حاملگی است) ولی چون در حاملگی در مورد

سایر داروهای ضدویروس کار نشده داروی مجاز همچنان اسلتامیویر

است و زانامیویر استنشاقی به علت عدم جذب سیستمیک نیز کاربرد

دارد.

توجه: دوز داروهای ضدویروسی در حاملگی و شیردهی مانند

افراد عادی است و نیازی به تعدیل دوز ندارد.

توصیه ۱۶- زانامیویر حاوی لاکتوز (پودر استنشاقی) نباید بوسیله نبولایزر مورد استفاده قرار گیرد.

- در بیماری‌های مزمنی که در جریان ابتلا به آنفلوانزا تشدید می‌یابند و عفونت‌های همزمان با آنفلوانزا باید به روش استاندارد درمان شوند مگر در موارد زیر:

توصیه ۱۷- بیمارانی که بیماری شدید یا پیشرونده دارند از جمله پنومونی ویروسی، نارسایی تنفسی و ARDS ناشی از ویروس آنفلوانزا نباید کورتیکواستروئید سیستمیک در یافت نمایند مگر آنکه جهت سایر علل و یا بدلیل قسمتی از پروتکل تایید شده تحقیقاتی باشد.

تذکره: این تذکره بر مطالب زیر استوار است:

- ۱- فقدان شواهد اثر بخشی در این بیماران
- ۲- خطر زیان به علت عفونتهای فرصت طلب و طولانی کردن دفع ویروس
- ۳- نیاز به درمان با کورتیکواستروئید جهت سایر حالات از قبیل COPD- آسم - شروع درمان ضد التهابی و نارسایی کلیه.

توصیه ۱۸- در کودکان و سنین نوجوانی (تا ۱۸ سال) در آنفلوانزا نباید آسپیرین داده شود (خطر سندرم Reye) و در کودکانی که به طور مزمن آسپیرین مصرف می‌کنند باید واکسن H1N1 و

توصیه ۱۳- در زنان باردار به علت تولید آنمی و سمیت برای مادر و تراژونی ریباویرین در درمان و در پروفیلاکسی نباید بکار رود.

توصیه ۱۴- در بیماران مبتلا به آنفلوانزای H1N1 یا قویاً مشکوک به آن درمان‌های مداخله‌ای، منطقه‌ای و یا تایید نشده علمی نباید به کار برود مگر به صورت مقایسه برای مطالعه آینده‌نگر و بررسی‌هایی که پروپوزال آن تصویب شده باشد (رعایت اخلاق پزشکی).

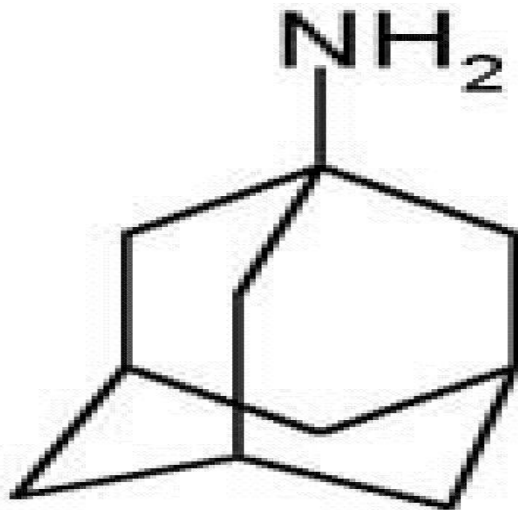
توصیه ۱۵- در بیماران مبتلا یا مشکوک به H1N1، استفاده از ممانعت کننده‌های نورآمینیداز جدید باید فقط در بررسی بالینی یا بر اساس ضرورت بیماری مورد استفاده قرار گیرد.

تذکرات

این توصیه (توصیه ۱۵) به داروهای در دست پژوهش زیر اشاره دارد:

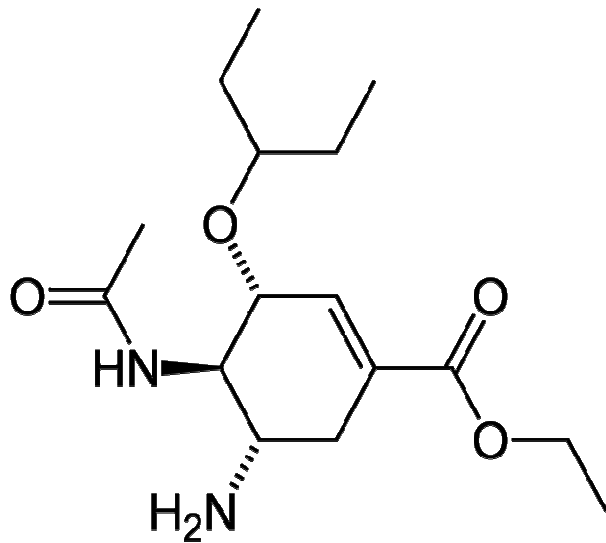
- ۱- Peramivir تزریقی
 - ۲- Laninamivir
 - ۳- Zanamivir تزریقی
 - ۴- اسلتامیویر تزریقی
- Peramivir تزریقی در ژاپن به بازار آمده است و در جای دیگری مورد تایید و ثبت و استفاده قرار نگرفته است.

فرمول شیمیایی آمانتادین



فصلی برای پیشگیری از آنفلوانزا زده شود و در صورت عدم امکان به علت نبودن واکسن یا آلرژی به تخم مرغ، درمان آسپیرین در فصل اپیدمی در صورت امکان با درمان Alternative دیگری تعویض شود.

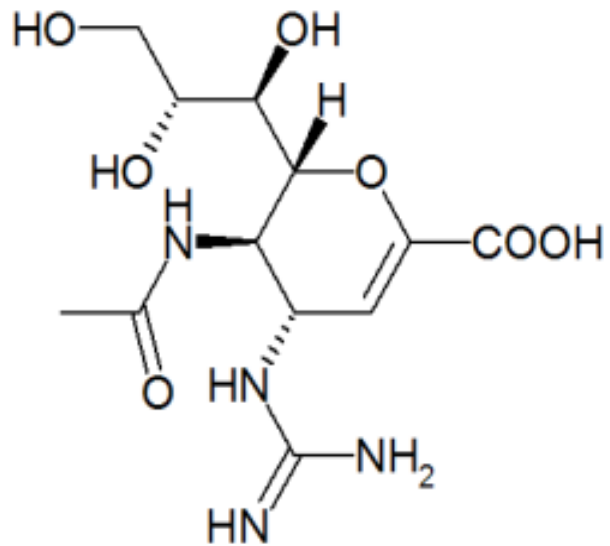
فرمول شیمیایی اسلتامی ویر



کپسول آمانتادین



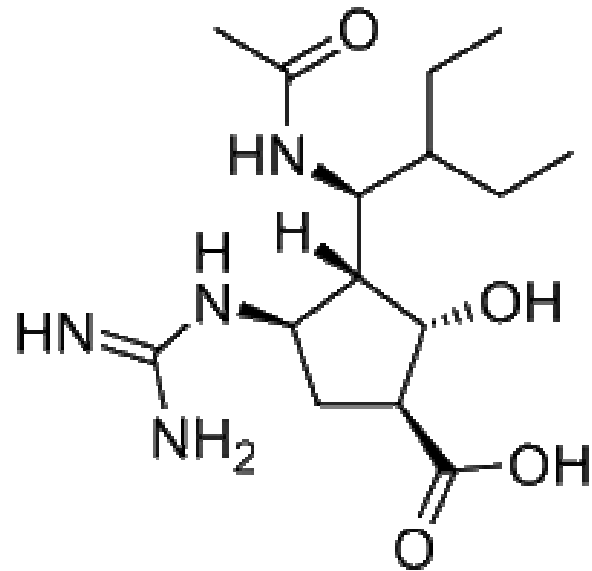
فرمول شیمیایی زانامیویر



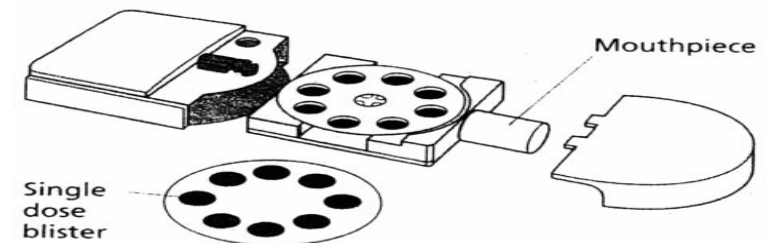
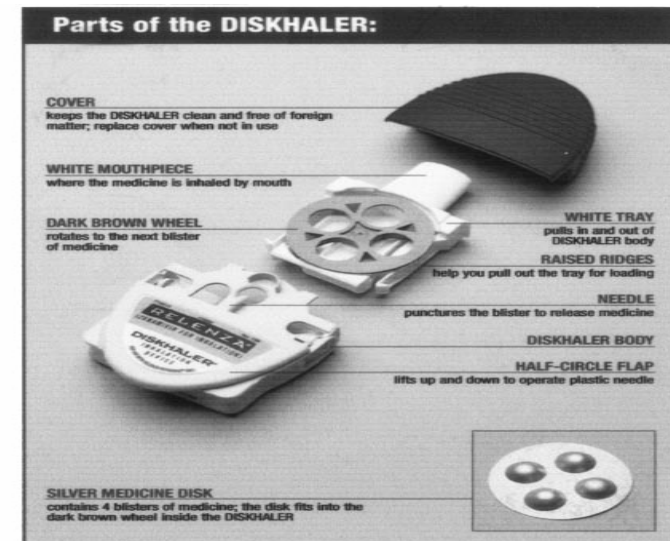
کپسول و شربت اسلتامیویر



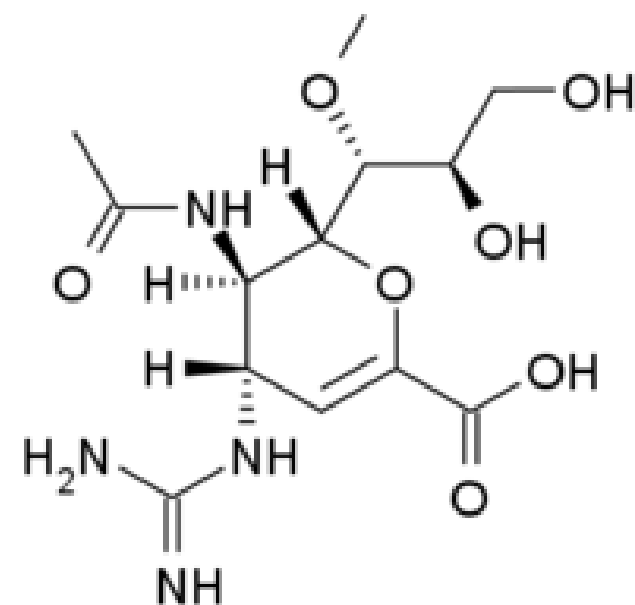
فرمول شیمیایی پرامی ویر



اینهالر زانامی ویر



فرمول شیمیایی لانینامی ویر



- children]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1996 (8): 34-7.
- 8- Bell M, Hunter JM, Mostafa SM. Nebulised ribavirin for influenza B viral pneumonia in a ventilated immunocompromised adult. *Lancet* 1988; 2 (8619): 1084-5.
 - 9- Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317 (25):1565-70.
 - 10- Bernstein DI, Reuman PD, Sherwood JR, Young EC, Schiff GM. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32(5):761-4.
 - 11- Birnkrant D, Cox E. The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361 (23):2204-7.
 - 12- Blumentals WA, Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons. *MedGenMed* 2007;9(4):23.
 - 13- Boriskin YS, Leneva IA, Pecheur EI, Polyak SJ. arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem* 2008;15(10):997-1005.
 - 14- Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S, et al. Use of oseltamivir

فهرست منابع

- 1- Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, et al.
- 2- Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008; 358 (3): 261-73.
- 3- Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (1): CD002745.
- 4- Barr CE, Schulman K, Iacuzio D, Bradley JS. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza. *Curr Med res opin* 2007; 23 (3): 523-31.
- 5- Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999; 340 (18): 1377-82.
- 6- Beliaev AL, Burtseva EI, Slepshkin AN, Beliaeva NA, Nosik NN, Lavrukhina LA, et al.
- 7- [Arbidole – a new drug for prevention of influenza and acute viral respiratory infections in

- beneficiaries with prior cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(2):108-115.
- 20- CDC, Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58 (16):433-5.
- 21- CDC, Reye syndrome—Ohio, Michigan. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1980; 29.
- 22- Chan-Tack KM, Murray JS, Birnkrant DB. Use of ribavirin to treat influenza. *N Engl J Med* 2009;361(17):1713-4.
- 23- Cole JA, Loughlin JE, Ajene AN, Rosenberg DM, Cook SE, Walker AM. The effect of zanamivir treatment on influenza complications: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2002;24(11):1824-39.
- 24- Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD, Hewagama SS, Stuart RL, Aboltins C, et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *Med J Aust* 2010;192(2):84-6.
- 25- De Serres, G., Shedding of novel 2009 pandemic H1N1 (nH1N1) v Virus at one week post illness onset, Abstract K-1918a. 49th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)* 2009 12th-15th Sept; San Francisco, CA.
- 26- Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et

- during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(4):608-16.
- 15- Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009. Part II: Review of Evidence 55 Burch J, Paulden M, Conti S, Stock C, Corbett M, Welton NJ, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(58):1-265, iii-iv.
- 16- Burch J, Conti for the CRD/CHE Technology Assessment Group (Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics), University of York. Influenza- zanamivir, amantadine and oseltamivir (review): assessment report. <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA168>, 2008.
- 17- Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361 (26):2507-17.
- 18- Carter MJ. A rationale for using steroids in the treatment of severe cases of H5N1 avian influenza. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 7):875-83.
- 19- Casscells SW, Granger E, Kress AM, Linton A, Madjid M, Cottrell L. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system

- in two immunosuppressed patients-Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(32):893-6.
- 33- Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults? *BMJ* 2009;339: b5248.
- 34- French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance of corneal edema, Fuchs dystrophy, and amantadine use in the Veterans Health Administration. *Cornea* 2007; 26 (9):1087-9.
- 35- Gagarinova VM, Ignat'eva GS, Sinitskaia LV, Ivanova AM, Rodina MA, Tur'eva AV. [The new chemical preparation arbidol: its prophylactic efficacy during influenza epidemics]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1993(5): 40-3.
- 36- Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, van den Broek PJ, Kroes AM. Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir - resistant influenza A (H1N1) virus. *JAMA* 2009;301 (10):1042-6.
- 37- Gums JG, Pelletier EM, Blumentals WA. Oseltamivir and influenza-related complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):151-161.
- 38- Guskova TA, Leneva IA, Fedyakina IT, Chistyakov VV, Glushkov RG, *Chem. Pharm. J. (Russian)*, 1999, 6, 14.

- al. Critically III patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302 (17): 1880-7.
- 27- Drinevskii VP, Osidak LV, Natsina VK, Afanas'eva OI, Mil'kint KK, Danini GV, et al. [Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children]. *Antibiot Khimioter* 1998; 43 (9):29-34.
- 28- Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Part II: Review of Evidence 56.
- 29- Dutkowski R, et al. High-Dose Oseltamivir Regimens Are Well Tolerated by Health Adults. Abstract V-1062. *49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2009* 12th- 15th Sept; San Francisco, CA.
- 30- Echervarria-Zuno S, Mejia-Arangure JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muniz C, Robles-Perez E, Gonzalez-Leon M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009. [epub in print].
- 31- Electronic Medicines Compendium, Copegus 200mg Film-coated Tablets- Summary of Product Characteristics (SPC) - electronic Medicines Compendium (eMC). Accessed 6th Nov 2009 at <http://emc.medicines.org.uk/document.aspx?documented=11755>.
- 32- Englund J, Zerr D, Heath J, et al. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection

- April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361 (20):1935-44.
- 46- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374 (9688):451-8.
- 47- Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD001169.
- 48- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b5106.
- 49- Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(21): 3234-40.
- 50- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on Influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163 (14):1667-72.
- 51- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kawashima T, Hirotsu N, et al. Comparison of the effectiveness of Zanamivir and Oseltamivir against

- 39- Halpin TJ, Holtzhauer FJ, Campbell RJ, Hall LJ, Correa-Villasenor A, Lanese R, et al. Reye s syndrome and medication use. *JAMA* 1982; 248 (6):687-91.
- 40- Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 2009;4(6):e6051.
- 41- Hayden FG, Sable CA, Connor JD, Lane J. Intravenous ribavirin by constant infusion for serious influenza and parainfluenzavirus infection. *Antivir Ther* 1996;1 (1): 51-6.
- 42- Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997; 102 (3A): 55-60; discussion 75-6.
- 43- Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Part II: Review of Evidence 57.
- 44- Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19 (5):410-7.
- 45- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States,

- internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill* 2009; 14 (30): 19287.
- 58- Knight V, McClung HW, Wilson SZ, Waters BK, Quarles JM, Cameron RW, et al. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza. *Lancet* 1981;2 (8253):945-9.
- 59- Kolobukhina LV, Merkulova LN, Shchelkanov M, Burtseva EI, Isaeva EI, Malyshev NA, et al. [Efficacy of ingavirin in adults with influenza]. *Ter Arkh* 2009; 81(3):51-4.
- 60- Kramarev SA, Palatnaya LA, Litus VI, *Rus. Med. J. (Russian)*, 2003, 21, 1050.
- 61- Kubar, OI, Stepanova, LA, Safonova, LS, Rosaeva, NR, *IVth Russian National Congress "Man and Medicine"*, Moscow, 1997, p. 269.
- 62- Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009; 200(4): 492-500.
- 63- Lee N, Chan PK, Choi KW, Lui G, Wong B, Cockram CS, et al. Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients. *Antivir Ther* 2007;12(4):501-8.
- 64- Li IW, Hung IF, To KK, Chan KH, Wong SS, Chan JF, et al. The natural viral load profile of patients with pandemic swine-origin influenza A H1N1 2009 (pH1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest* 2010 [epub ahead of print].

- influenza A/H1N1, A/H3N2, and B. *Clin Infect Dis* 2009;48(7):996-97.
- 52- Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern Med* 2000;160 (10):1485-8.
- 53- Khazeni N, Hutton DW, Garber AM, Hupert N, Owens DK. Effectiveness and costeffectiveness of vaccination against pandemic influenza (H1N1) 2009. *Ann Intern Med* 2009;151 (12):829-39.
- 54- Kidd IM, Down J, Nastouli E, Shulman R, Grant PR, Howell DC, et al. H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir. *Lancet* 2009;374 (9694):1036.
- 55- Kimberlin DW, Shalabi M, Abzug MJ, Lang D, Jacobs RF, Storch G, et al. Safety of Oseltamivir Compared With the Adamantanes in Children Less Than 12 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2009. [epub ahead of print].
- 56- Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Part II: Review of Evidence 58.
- 57- Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009- an

- 73- Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Part II: Review of Evidence 59.
- 74- McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45 (12):1568-75.
- 75- Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39 (9):1300-6.
- 76- Nordstrom BL, Oh K, Sacks ST, L'Italiani GJ. Skin reactions in patients with influenza treated with oseltamivir: a retrospective cohort study. *Antivir Ther* 2004;9 (2):187-95.
- 77- Nordstrom BL, Sung I, Suter P, Szneke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr Med Res Opin* 2005;21 (5):761-8.
- 78- Orzeck EA, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the risk of influenza-related complications and hospitalizations in patients with diabetes. *Clin Ther* 2007;29 (10):2246-55.
- 79- Osterlund P, Pirhonen J, Ikonen N, Ronkko E, Strengell M, Makela SM, et al. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic

- 65- Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010; 362 (1):45-55.
- 66- Liem NT, Tung CV, Hien ND, Hien TT, Chau NQ, Long HT, et al. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. *Clin Infect Dis* 2009;48 (12):1639-46.
- 67- Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362 (1):27-35.
- 68- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302 (17):1896-902.
- 69- Lye, D., Oseltamivir therapy and viral shedding in pandemic (H1N1) 2009. Abstract V-1296c.
- 70- 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2009 12th-15th Sept; San Francisco, CA.
- 71- Madjid M, Curkendall S, Blumentals WA. The influence of oseltamivir treatment on the risk of stroke after influenza infection. *Cardiology* 2009;113(2):98-107.
- 72- MEDA. Position paper: Ribavirin for treatment of influenza. Virazole 12. June 2009.

- multicenter, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1994;125 (1):129-35.
- 86- Sessler CN, Gray ND. Intensive care management of life-threatening avian influenza A (H5N1). *Respirology* 2008;13 Suppl 1:S27-32.
- 87- Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Part II: Review of Evidence 60.
- 88- Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339: b3172.
- 89- Shuster AM, Shumilov VI, Shevtsov VA, Marzin GG, Kozlov VN. [Arbidol used in the prophylaxis of acute respiratory viral infections and their complications in servicemen]. *Voen Med Zh* 2004;325 (9):44-5, 80.
- 90- Slopen ME, Mosquera MC, Balter S, Kerker BD, Marx MA, Pfeiffer MR, et al. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1)- New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 010;58 (51): 1436-40.
- 91- Smith CB, Charette RP, Fox JP, Cooney MK, Hall CE. Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection. *J Infect Dis* 1980;141 (5):548-54.

- cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J Virol* 2010;84 (3):1414-22.
- 80- Peters PH, Moscona A, Schulman KL, Barr CE. Study of the impact of oseltamivir on the risk for pneumonia and other outcomes of influenza, 2000-2005. *Medscape J Med* 2008;10 (6):131.
- 81- Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124 (1): 170-8.
- 82- Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2010;36(1):33-41.
- 83- Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009;13 (5):R148.
- 84- Riner A, Chan-Tack KM, Murray JS. Original research: Intravenous ribavirin-review of the FDA's Emergency Investigational New Drug Database (1997-2008) and literature review. *Postgrad Med* 2009;121(3):139-46.
- 85- Rodriguez WJ, Hall CB, Welliver R, Simoes EA, Ryan ME, Stutman H, et al. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: a double-blind,

- acute respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2009;37(5):1594-603.
- 99- Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13 (11): :iii, ix-xii, 1-246.
- 100- Uchaikin VF, Kharlamova SG, Cheshik SG, *Pediatrics (Russian)*, 2004, 5, 73. van der Vries E, van den Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir-resistant influenza virus infection. *N Engl J Med* 2008;359 (10):1074-6.
- 101- Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Part II: Review of Evidence61 Waldman RJ, Hall WN, McGee H, Van Amburg G. Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 1982;247(22):3089-94.
- 102- Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West England. *Euro Surveill* 2009;14 (30):19285.
- 103- Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. *Int J Infect Dis* 2008;12 (4):451.
- 104- WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza

- 92- Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, Stromberg WL, Woodall DF. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980;66(6):859-64.
- 93- Steel J, Staeheli P, Mubareka S, Garcia-Sastre A, Palese P, Lowen AC. Transmission of pandemic H1N1 influenza virus and impact of prior exposure to seasonal strains or interferon treatment. *J Virol* 2010;84(1):21-6.
- 94- Stein DS, Creticos CM, Jackson GG, Bernstein JM, Hayden FG, Schiff GM, et al. Oral ribavirin treatment of influenza A and B. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(8):1285-7.
- 95- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(16):1671-84.
- 96- Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M, Tamura D, Ichikawa M, Kimura K, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007;44 (2):197-202.
- 97- Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009;181(1-2):558.
- 98- Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and

- and other Influenza Viruses. 20 August 2009 ed. Geneva: WHO, 2009.
- 105- WHO, Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, October 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(44):453-9.
- 106- Witkop CT, Duffy MR, Macias EA, Gibbons TF, Escobar JD, Burwell KN, et al. Novel Influenza A (H1N1) Outbreak at the U.S. Air Force Academy Epidemiology and Viral Shedding Duration. *Am J Prev Med* 2009;[Epub ahead of print].
- 107- Woo PC, Tung ET, Chan KH, Lau CC, Lau SK, Yuen KY. Cytokine profiles induced by the novel swine- origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis* 2010; 201(3): 346-53.
- 108- Yi Z, Ke X, Yuan X, Bao X, *Medline PMID: 15266832 (Chinese)*, 2004, 26, 289.
- 109- Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010; 182 (3): 257-64.