

معاونت بهداشت - معاونت درمان



## فلوچارت تشخیص و درمان بیماری COVID 19 در سطوح ارائه خدمات سرپایی و بستری

ضمیمه دستورالعمل کشوری کرونا ویروس جدید



نسخه اول

هشتم اسفند ماه ۱۳۹۸

این راهنما به عنوان ضمیمه «دستورالعمل کشوری کرونا ویروس جدید» با تمرکز بر فلوچارت نحوه برخورد با بیماران در سطوح سرپایی و بستری است که در تاریخ هشتم اسفند ماه سال ۱۳۹۸ به تصویب نهایی کمیته علمی کرونا ویروس رسیده است. ممکن است این پروتکل با نظر کمیته علمی و براساس شواهد علمی و ارزیابی های میدانی (من جمله تعداد بیماران بستری و میزان تجویز مصرف دارو) در فواصل زمانی موردنیاز به روزرسانی شود.

## اسامی مولفین به ترتیب حروف الفبا:

- دکتر کیهان آزادمنش
- دکتر علیرضا بیگلری
- دکتر قاسم جان بابایی
- دکتر حمید رضا جماعتی
- دکتر مصطفی جوانیان
- دکتر محبوبه حاج عبدالباقی
- دکتر سید جلیل حسینی
- دکتر آبتین حیدر زاده
- دکتر حسین خلیلی
- دکتر فرزانه داستان
- دکتر مهرناز رسولی نژاد
- دکتر فرشید رضایی
- دکتر سید سجاد رضوی
- دکتر علیرضا رئیسی
- دکتر سیامک سمیعی
- دکتر کتایون طایری
- دکتر پیام طبرسی
- دکتر حسین عرفانی
- دکتر حمید عمادی کوچک
- دکتر رضا گل پیرا
- دکتر محمد مهدی گویا
- دکتر علی مجید پور
- دکتر مینو محرز
- دکتر مجید مختاری
- دکتر طلعت مختاری آزاد
- دکتر مسعود مردانی
- دکتر هنگامه نامداری تبار

## باتشکراز:

دکتر حسین اکبری - دکتر محمد نصر دادرسی - دکتر پیمان پرچی - دکتر پیمان همتی - دکتر مرجان قطبی -  
محمدرضا منتظر خراسان - عباس نوروزی نژاد - دکتر محمد زینعلی - دکتر بهزاد امیری

## فهرست

۳	تعریف موارد بیماری
۳	مورد مشکوک
۳	مورد محتمل
۳	مورد قطعی
۳	گروه های پر خطر ابتلا به بیماری COVID 19 عارضه دار
۴	خدمات تشخیص - درمان سرپایی
۵	رژیم دو داروئی
۶	خدمات تشخیص - درمان بستری
۷	۱.رژیم سه داروئی
۷	۲.رژیم چهار داروئی
۸	نکات کلیدی تجویز و پایش درمان

## تعریف موارد بیماری (Case Definition)

### مورد مشکوک

- بیمار با شرح حال سرفه خشک یا لرز یا گلودرد همراه با تنگی نفس با یا بدون تب
- بیمار با علائم تنفسی فوقانی/تحتانی با تظاهرات رادیولوژیک بصورت انفیلتراسیون مولتی لوبولر یک یا دو طرفه در CT scan یا گرافی قفسه صدی

### مورد محتمل

- هر مورد مشکوک که در عرض ۱۴ روز قبل سابقه تماس نزدیک با مورد قطعی COVID-19 را داشته باشد.
- هر مورد مشکوک که در عرض ۱۴ روز قبل سابقه حضور در مناطق با اپیدمی COVID 19 را داشته باشد.
- فرد مبتلا به پنومونی که علیرغم درمان های مناسب ، پاسخ بالینی نامناسب داشته و به شکل غیر معمول و سرعت غیرقابل انتظاری وضعیت بالینی بیمار حادثتر و وخیم تر شود.

### مورد قطعی

- جداسازی ویروس COVID-19 از فرد با علائم تنفسی

### توضیح مهم:

میزان مرگ و میر بیماری Infection Fatality Rate براساس فرمول زیر محاسبه می شود:

$$\frac{\text{موارد قطعی فوت شده}}{\text{کل موارد مشکوک}} \times 100$$

### گروه های پر خطر ابتلا به بیماری COVID 19 عارضه دار

دو گروه زیر بعنوان افرادی که در معرض ابتلا به بیماری COVID 19 عارضه دار قرار دارند، در نظر گرفته شده است، که در این راهنما به عنوان گروه های پرخطر از آن ها نام برده شده است:

#### ۱. گروه الف - بیماران با نقص ایمنی:

- تحت درمان با کورتیکواستروئید
- شیمی درمانی
- بدخیمی ها
- پیوند اعضا
- مبتلایان به HIV

#### ۲. گروه ب - بیماران با بیماری زمینه ای:

- بیماری قلبی - عروقی
- فشارخون کنترل نشده
- دیابت کنترل نشده

- بیماری های تنفسی زمینه ای
- BMI > 40

بدیهی است که استفاده از ماسک جراحی برای تمام افرادی که دچار علائم تنفسی شده اند، برای کاهش میزان انتقال به سایرین توصیه می شود.

توضیح: ماسک N95 برای مراقبین بیمار در مراکز درمانی و عمدتاً در حین انجام اقدامات منجر به تولید آئروسول توصیه می شود.

### خدمات تشخیص - درمان سرپایی

این خدمات با توجه به ملاحظات اجرایی تنظیم شده است و در صورت نیاز به روزرسانی خواهد شد:

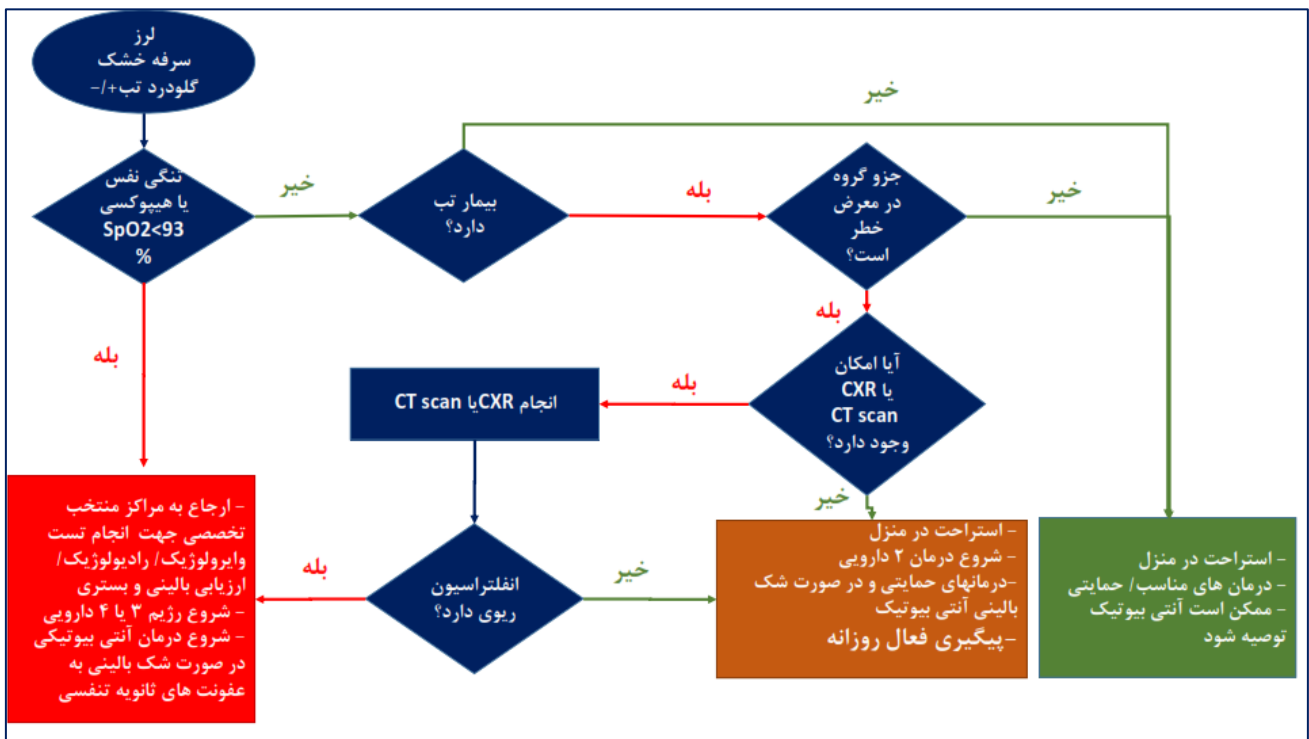
کلیه افرادی که با علائم گلو درد، سرفه خشک، لرز یا بدون تب مراجعه می کنند باید از نظر علائم تنفسی مورد ارزیابی قرار گیرند. بیماری ممکن است در مراحل اولیه عفونت بدون تب باشد و فقط با سایر علائم تنفسی تظاهر کند. تب بسیار بالا عموماً علامت شایعی نیست:

**الف -** در صورت وجود تنگی تنفس و یا سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۹۳٪ باید فرد به یکی از مراکز تخصصی منتخب (\* اسامی و آدرس این مراکز در هر استان توسط دانشگاه علوم پزشکی اعلام می شود) ارجاع شوند. توجه کنید تنگی نفس و هیپوکسمی می تواند بیانگر احتمال پنومونی شدید (SARI) باشد. اگر تنگی نفس و هیپوکسمی ( $SpO_2 < 93\%$ ) مشاهده شود، نیاز به تجویز اکسیژن و اقدامات ایزولاسیون متناسب دارد و فرد باید سریعاً به مراکز بیمارستانی منتخب ارجاع شود و برای وی نمونه گیری و سایر اقدامات مندرج در فلوجارت انجام شود.

**ب -** اگر فرد تنگی نفس نداشته باشد، در صورتی که تب داشته ( $T \geq 37.8^{\circ}C$ )\* و جز گروه پرخطر الف باشد لازم است CT scan ریوی (HRCT) برای وی انجام شود و برای بیماران گروه پرخطر ب با تب ( $T \geq 37.8^{\circ}C$ ) تصویر برداری ریه انجام شود. یافته ها در CT scan شامل پیشرفت سریع از انفیلتراسیون Patchy منتشر دوطرفه به ground glass می باشد. در صورت عدم دسترسی به CT scan میتوان از CXR (گرافی قفسه صدری) استفاده نمود. انفیلتراسیون یک یا دوطرفه ریه ها ممکن است در گرافی دیده شود. با داشتن هر کدام از علائم رادیولوژیک یاد شده فرد باید به مراکز بیمارستانی منتخب ارجاع شود.

**\* با توجه به اینکه در افراد با نقص ایمنی تب می تواند علامت شایعی نباشد، در صورت عدم مشاهده تب، بر اساس وضعیت عمومی بیمار پزشک می تواند تصویر برداری را مطابق فلوجارت «بیماران تب دار» انجام دهد.**

برای بیماران پرخطر تب دار با گرافی قفسه صدری/ CT scan نرمال، (یا در شرایطی که دسترسی به تصویر برداری ریوی وجود ندارد)، مراقبت و جداسازی در منزل به همراه تجویز رژیم دو دارویی توصیه می شود. بر حسب تشخیص بالینی ممکن است آنتی بیوتیک نیز برای فرد تجویز شود. در هر استان تحویل دارو به بیمار از طریق مراکز منتخب اعلام شده توسط دانشگاه علوم پزشکی صورت می گیرد. اصول جدا سازی در منزل، نحوه مصرف دارو، علائم هشدار دهنده مهم به بیمار/همراه باید توضیح داده شود.



به این منظور لازم است مراکز منتخب تجویز دارو، کد ملی، نام و نام خانوادگی فرد بیمار را به مرکز بهداشت شهرستان اعلام نماید تا بهورز و مراقب سلامت مربوطه در سامانه سیب ثبت نموده و به شکل روزانه پیگیری نمایند.

## رژیم دو دارویی

رژیم درمانی دو دارویی در بیماران سرپایی:

اسلتامیویر + هیدروکسی کلروکین / کلروکین

۱. اسلتامیویر ۷۵ میلی گرم دوبار در روز برای ۵ روز

۲. هیدروکسی کلروکین سولفات ۲۰۰ میلی گرم یا کلروکین فسفات ۲۵۰ میلی گرم (معادل ۱۵۰ میلی گرم مقدار

پایه) دو بار در روز بمدت ۵ روز

\* اسلتامیویر کپسول ۷۵ میلی گرمی، هیدروکسی کلروکین سولفات قرص ۲۰۰ میلی گرمی و کلروکین فسفات قرص ۲۵۰ میلی گرم (معادل ۱۵۰ میلی گرم پایه) موجود است.

افرادی که تحت درمان سرپایی قرار می گیرند، باید به صورت روزانه و تلفنی توسط مراقبین سلامت پیگیری شوند و در صورت بروز هر کدام از علائم زیر سریعاً به مراکز بیمارستانی منتخب ارجاع شوند:

۱. تنگی نفس و تنفس دشوار

۲. تشدید سرفه

۳. عدم قطع تب

۴. علائم کاهش سطح هوشیاری

این علائم به صورت روزانه و فعال طی تماس تلفنی از بیمار سوال می شود و در فرم پیگیری مربوطه ثبت می شود.

**ج** - در بیماران بدون تنگی نفس که تب ندارند و یا تب داشته اما جز گروه در معرض خطر نیستند، مراقبت و جداسازی در منزل توصیه می شود. بر حسب تشخیص بالینی پزشک ممکن است آنتی بیوتیک برای فرد تجویز شود. لازم به ذکر است که یک یافته ارزشمند در ابتلا به این ویروس، CRP مثبت همراه با لنفوپنی می باشد. بنابراین در بیمارانی که تب نداشته و فقط با علائم تنفسی مراجعه کرده و تنگی نفس هم نداشته باشد، می تواند توصیه شود در صورت امکان CBC و CRP انجام شود. در صورتی که لنفوپنی کمتر/مساوی 1100/ml وجود داشته باشد، ضمن مشاوره تخصصی نیاز به مراقبت فعال و پیگیری در منزل دارد.

### خدمات تشخیصی - درمان بستری

تنگی نفس و هیپوکسمی می تواند بیانگر پنومونی شدید باشد. اگر تنگی نفس و هیپوکسمی ( $SpO_2 < 93\%$ ) باشد، نیاز به تجویز اکسیژن و اقدامات ایزولاسیون متناسب دارد. همچنین افراد در معرض خطر بدون تنگی نفس اما با یافته های مثبت تصویر برداری ریه نیز باید به مراکز بیمارستانی منتخب ارجاع شوند.

### اندیکاسیون های بستری:

مطابق فلوجارت برای بیمارانی است که علاوه بر بیماری تنفسی حاد (ARI یا ILI<sup>1</sup>) علائم دشواری تنفس اعم از شکایت تنگی نفس یا پالس اکسی متری کمتر از ۹۳ درصد داشته باشند.

### شرایط نمونه گیری:

برای بیماران سرپایی نیازی به نمونه گیری نمی باشد. هر بیماری که بستری شود باید از نظر ژن E بررسی شود: در صورت منفی بودن از نظر ژن E سایر بیماری ها از جمله آنفلوآنزا در نظر گرفته شود و با نظر پزشک، تعیین تکلیف شود.

بیماری که علائم بالینی همراه با تصاویر رادیولوژیک مثبت دارد، به عنوان مورد مثبت برای درمان تلقی می شود و در مراکز بیمارستانی منتخب، ضمن ایزولاسیون کامل باید تحت درمان متناسب قرار گیرد. ابتلا به ویروس منجر به اختلال در دفاع سیستمیک و موضعی تنفسی می شود که نتیجه آن می تواند بروز عفونت ثانویه باشد. در این شرایط به دلیل احتمال ایجاد عفونت ثانویه، درمان آنتی بیوتیکی متناسب نیز باید تجویز شود. در رژیم درمانی باید به پوشش مناسب استافیلوکوک اورئوس و پنوموکک هم توجه شود.

با توجه به محدودیت در انجام آزمایش های تایید تشخیص؛ این آزمایش فقط برای بیمارانی که تست ژن E مثبت و نیاز به انتوباسیون دارند، انجام می شود و نیاز به تست تکمیلی برای همه بیماران نیست.

توضیح - به منظور تکمیل اطلاعات اپیدمیولوژیک؛ تست های تایید تشخیص به طور دوره ای برای تعدادی از بیماران با تست ژن E مثبت انجام خواهد شد.

<sup>1</sup> Influenza-like Illness OR Flu-like syndrome

## ۱. رژیم سه دارویی

رژیم ضد ویروسی پیشنهادی برای درمان موارد بستری شامل:

رژیم درمانی سه دارویی در بیماران بستری:

اسلتامیویر + هیدروکسی کلروکین / کلروکین + لوپیناویر / ریتوناویر

۱. اسلتامیویر : ۷۵ میلی گرم دوبار در روز برای حداقل ۵ روز

۲. هیدروکسی کلروکین سولفات ۴۰۰ میلی گرم یا کلروکین فسفات ۵۰۰ میلی گرم (معادل ۳۰۰ میلی گرم مقدار پایه) تک دوز

۳. لوپیناویر / ریتوناویر ۱۰۰/۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز بمدت حداقل ۵ روز

\*اسلتامیویر کپسول ۷۵ میلی گرمی، هیدروکسی کلروکین سولفات قرص ۲۰۰ میلی گرمی و کلروکین فسفات قرص ۲۵۰ میلی گرم (معادل ۱۵۰ میلی گرم پایه) موجود است.

\*طول مدت درمان ترکیب اسلتامیویر + لوپیناویر/ریتوناویر متناسب با پاسخ بالینی بیمار می تواند تا ۱۴ روز افزایش یابد.

## ۲. رژیم چهار دارویی

در شرایطی که هر یک از علائم زیر وجود داشته باشد، بعنوان بیماری بسیار شدید باید در نظر گرفته شود:

علامت
کاهش سطح هشیاری
$RR \geq 24$
$BP < 90/60$
Multi lobular infiltration (CXR/CT scan)
Hypoxemia

در موارد با علائم بسیار شدید می توان به ترکیب سه دارویی فوق ریبوویرین روزانه نیز اضافه نمود



رژیم درمانی چهار دارویی در موارد بستری بیماران با علائم بسیار شدید:

۱. اسلتامیویر ۷۵ میلی گرم دو بار در روز برای حداقل ۵ روز

۲. هیدروکسی کلروکین سولفات ۴۰۰ میلی گرم یا کلروکین فسفات ۵۰۰ میلی گرم (معادل ۳۰۰ میلی گرم مقدار پایه) تک دوز

۳. لوپیناویر/ریتوناویر ۱۰۰/۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز بمدت حداقل ۵ روز

۴. ریباویرین 1200mg دو بار در روز بمدت حداقل ۵ روز

\*اسلتامیویر کپسول ۷۵ میلی گرمی، هیدروکسی کلروکین سولفات قرص ۲۰۰ میلی گرمی، کلروکین فسفات قرص ۲۵۰ میلی گرم (معادل ۱۵۰ میلی گرم پایه) و ریباویرین به اشکال قرص و کپسول ۲۰۰ میلی گرمی موجود است.

\*طول مدت درمان ترکیب اسلتامیویر + لوپیناویر/ریتوناویر + ریباویرین متناسب با پاسخ بالینی بیمار می تواند تا ۱۴ روز افزایش یابد.

\*اسلتامیویر کپسول ۷۵ میلی گرمی، هیدروکسی کلروکین سولفات قرص ۲۰۰ میلی گرمی، کلروکین فسفات قرص ۲۵۰ میلی گرم (معادل ۱۵۰ میلی گرم پایه) و ریباویرین به اشکال قرص و کپسول ۲۰۰ میلی گرمی موجود است.

\*طول مدت درمان ترکیب اسلتامیویر + لوپیناویر/ریتوناویر + ریباویرین متناسب با پاسخ بالینی بیمار می تواند تا ۱۴ روز افزایش یابد.

\*\*در انتخاب کلروکین از کلروکین فسفات و یا هیدروکسی کلروکین سولفات می توان استفاده نمود.

\*\*\*خاطر نشان می شود تجویز همزمان کلترا و کلروکین می تواند منجر بروز عوارض قلبی ( نظیر آریتمی ) شود لذا احتیاطات لازم در این خصوص باید مد نظر باشد.

\*\*\*خاطر نشان می شود که مصرف کورتیکواستروئید در عفونت های وایرال تنفسی هرگز در قدم اول توصیه نمی شود. استفاده از کورتیکواستروئید در بیماری COVID 19 در شرایط خاص و بر اساس تصمیم گیری بالینی پزشک متخصص ممکن است صورت گیرد.

### نکات کلیدی تجویز و پایش درمان

۱- کپسول اسلتامیویر به منظور تحمل گوارشی بهتر است همراه غذا تجویز شود. در بیماران با NG محتوای کپسول در ۲۰ میلی لیتر آب (ترجیحا آب مقطر) سوسپانسیون شده و گاوژ شود. بعد از گاوژ دارو، لوله NG با ۱۰ میلی لیتر آب شسته شود.

۲- در کودکان برای تهیه سوسپانسیون محتوی کپسول اسلتامیویر را می توان در حجم مشخص از شربت ساده یا آب میوه حل نمود و با توجه به سن و وزن کودک دوز نمود. سوسپانسیون آماده شده در دمای اتاق تا ۱۰ روز و در یخچال تا ۱۷ روز قابل استفاده است. سوسپانسیون قبل از مصرف تکان داده شود.

۳- قرص هیدروکسی کلروکین همراه غذا تجویز شود. قرص دارای پوشش نازک (FC) است. توصیه شده قرص دارای پوشش شکسته یا خورد نشود. پوشش این دارو برای محافظ در برابر شرایط محیطی است. جهت گاوژ، پوشش قرص با پنبه الکلی پاک شده و در ۲۰ میلی لیتر آب سوسپانسیون شده و بلافاصله گاوژ شود.

۴- لوپیناویر/ریتوناویر همراه غذا تجویز شود. در صورت نیاز به گاوژ دارو، قرص در ۲۰ میلی لیتر آب سوسپانسیون شده و بلافاصله گاوژ شود.

۵- قرص یا کپسول ریباویرین همراه غذا مصرف شود. در صورت نیاز به گاوپز دارو، محتوای کپسول در ۱۰-۲۰ میلی لیتر آب سوسپانسیون و گاوژ شود.

۶- به تداخل هیدروکسی کلروکین با داروی لوپیناویر/ریتوناویر دقت شود. خطر QT interval prolongation و بروز آریتمی وجود دارد. به وجود بیماری قلبی زمینه ای، تاکی کاردی و مصرف سایر داروها دقت شود. میوکاردیت و تاکی کاردی در درصدی از بیماران بدحال وجود دارد. اغلب بیماران نیازمند بستری در بخشهای ویژه نیازمند دریافت آنتی بیوتیک بخاطر پنومونی باکتریال همراه نیز می باشند. استفاده از فلوروکینولونها بخصوص لوفلوکساسین خطر آریتمی را افزایش می دهد. به دریافت سایر داروها که این عارضه را تشدید می کنند همانند متادون، اندانسترون، متوکلوپرامید، کوئتیاپین و ... دقت شود. اصلاح اختلال الکترولیتی در پیشگیری از بروز آریتمی بسیار مهم می باشد. نگهداری سطح سرمی منیزیم در حدود ۳ میلی گرم در دسی لیتر و پتاسیم در حدود ۴ میلی اکی والان در لیتر توصیه می شود.

۷- درگیری کلیوی در بیماران مبتلا به عفونت کرونا می تواند بصورت آسیب حاد کلیوی تظاهر نماید. توجه و افتراق نارسایی کلیوی حاد از مشکلات زمینه ای بیماران (نارسایی مزمن) جهت تنظیم دوز داروها مهم می باشد. تعدیل دوز ذکر شده در جدول برای بیماران با نارسایی مزمن می باشد. در بیماران با نارسایی حاد باید دقت شود که Under dosing انجام نشود. بر اساس تعریف، بیمارانی که سطح سرمی کراتی نین بیشتر از ۳ برابر حد پایه افزایش یافته است و یا بمدت حداقل ۱۲ ساعت ادرار کمتر از 0.5 ml/kg/h دارند و یا نیازمند دیالیز شده اند در گروه با نارسایی حاد کلیه مرحله دو تا سه قرار می گیرند. در این بیماران تنظیم دوز برای اسلتامیویر ۷۵ میلی گرم روزانه و برای ریباویرین ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم روزانه پیشنهاد می شود. در بیماران دیالیزی توصیه می شود دوز محاسبه شده بعد از دیالیز تجویز شود.

هیدروکسی کلروکین و لوپیناویر/ریتوناویر نیاز به تنظیم دوز ندارند.

۸- توجه به موارد منع مصرف ریباویرین (نارسایی کبدی شدید، آنمی شدید، ترمبوسیتوپنی شدید، بارداری) و عوارض جدی دارو (آنمی همولیتیک)

## ترخیص:

ترخیص بیماران صرفاً براساس بهبودی علائم بالینی و عدم وابستگی به دستگاه ونتیلاتور و بعد از ترخیص بیماران مثبت، مطابق پروتکل سرپایی پیگیری و مراقبت شوند.

## دوز داروها در جمعیت های خاص

دارو	کودکان	بیماران با نارسایی کلیوی	بیماران با نارسایی کبدی	بارداری
اسلتامیویر	-نوزادان: ۳ میلی گرم بر اساس وزن بدن دوبار در روز -کودکان زیر ۱۵ کیلوگرم: ۳۰ میلی گرم دوبار در روز -کودکان بالای ۱۵ تا ۲۳ کیلوگرم: ۴۰ میلی گرم دوبار در روز -کودکان بالای ۲۳ تا ۴۰ کیلوگرم: ۴۰ میلی گرم دوبار در روز -کودکان بالای ۴۰ کیلوگرم: شبیه دوز بالغین	-کلیرانس کراتینین ۳۰ تا ۶۰ میلی لیتر در دقیقه: ۷۵ میلی گرم روزانه -کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه و بیماران دیالیزی: ۷۵ میلی گرم یک روز در میان	عدم نیاز به تنظیم دوز	مجاز
هیدروکسی کلروکین	۳ تا ۵ میلی گرم بر اساس وزن بدن در یک یا دو دوز منقسم	عدم نیاز به تنظیم دوز	عدم نیاز به تنظیم دوز	مجاز
لوپیناویر-ریتوناویر	۲۳۰ میلی گرم بر اساس متر مربع سطح بدن دوبار در روز	عدم نیاز به تنظیم دوز	عدم نیاز به تنظیم دوز	مجاز
ریباویرین	۱۵ میلی گرم بر اساس وزن بدن در دو دوز منقسم	-کلیرانس کراتینین ۳۰ تا ۵۰ میلی لیتر در دقیقه: ۵۰ درصد دوز توصیه شده -کلیرانس کراتینین ۱۵ تا ۳۰ میلی لیتر در دقیقه: ۲۵ درصد دوز توصیه شده -کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۵ میلی لیتر در دقیقه و بیماران دیالیزی: ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم در روز	در نارسایی کبدی شدید ( Child-Pugh class C ) توصیه نشده است.	منع مصرف دارد