

## مقدمه

\* بیماری کووید-19 به صورت طیفی از علائم، از بی علامتی تا موارد پنومونی شدید و سندروم دیسترس حاد تنفسی و نارسایی تنفسی تظاهر می کند.

\* دوران کمون بیماری کووید-19 حدود 14-3 روز می باشد.

\* با توجه به اینکه ذرات هوابرد (آئروسول) و نیز قطرات تنفسی عمدتاً در فاصله نزدیک به بیمار پراکنده هستند، احتمال انتقال ویروس با رعایت فاصله فیزیکی و تهویه مناسب، کاهش می یابد.

\* عموماً انتقال ویروس از طریق ترشحات تنفسی رخ می دهد. مسافت انتقال ویروس و ماندگاری آن در حالت آئروسول طولانی تر خواهد بود.

\* خطر تماس و انتقال ویروس به میزان تهویه محیط، تجمع جمعیت، میزان استفاده از انواع ماسک، مدت تماس و نوع فعالیت افراد بستگی دارد.

\* حدود 50-40% موارد انتقال، از طریق افراد بی علامت صورت می گیرد.

## اهمیت واکسیناسیون

\* در افرادی که واکسن کووید-19 را دریافت کرده اند، احتمال انتقال ویروس حتی در زمان ابتلا، کمتر است.

\* در حال حاضر واکسیناسیون کامل شامل دریافت سه دوز واکسن (به صورت نوبت سوم یا بوستر) می باشد.

## فیزیوپاتولوژی کووید-19

\* ویروس SARS CoV-2 به گیرنده  $angiotensin-converting\ enzyme-2$  (ACE2) که به طور گسترده در مجاری تنفسی وجود دارد متصل می شود و می تواند عوارضی را در ریه ها، قلب و عروق، مغز، طحال، پانکراس، کبد، کلیه و دستگاه گوارش ایجاد کند.

\* یافته پاتولوژیک شاخص در انواع کشنده کووید-19 شامل آسیب منتشر آئولوی، کوآگولوپاتی و اختلالات همودینامیک بوده است.

\* واریانت های ویروس SARS CoV-2 شامل انواع بتا (سرایت کمتر)، گاما، دلتا (سرایت و احتمال بستری شدن بالاتر) و امیکرون است. هر ۲ تا ۳ روز یکبار تعداد موارد امیکرون دو برابر می شود. گزارشات اولیه حاکی از بیماریزایی کمتر این واریانت می باشد.

## سیر بیماری:

✓ سیر بیماری به مراحل بدون علامت، خفیف، شدید، و بحرانی تقسیم می شود.

- خفیف: تب کمتر از 38 درجه، گلودرد یا بدون سرفه های خشک، لرز، سردرد، از دست دادن حس چشایی و بویایی، تهوع، استفراغ، بی اشتها، اسهال، بدن درد، گلودرد، ضعف و خستگی مفرط، علائم حیاتی پایدار

- متوسط: وجود علائم تنفسی با یا بدون تب مساوی/بیشتر از  $38^{\circ}C$ ،  $SpO_2$  بین 90 تا 94٪، و درگیری ریوی کمتر از 50٪

- شدید: پیشرفت سریع علائم تنفسی، تاکی پنه،  $SpO_2 < 90\%$ ،  $PaO_2/FiO_2 \leq 300\ mmHg$  و درگیری بیش از 50٪ ریه

- بحرانی: نارسایی تنفسی علی رغم اکسیژن درمانی، شوک سپتیک و نارسایی چندارگانی

## ریسک فاکتورهای ابتلا به کووید-۱۹:

سالمندی، چاقی، بارداری، بدخیمی ها و شیمی درمانی، نارسایی مزمن کلیوی، نارسایی های مزمن ریوی، بیماری های عصبی، دیابت، سندروم داون و اختلالات یادگیری، بیماری های قلبی، HIV، نقص ایمنی زمینه ای، مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها، بیماری های کبدی، بیماری سیکل سل و تالاسمی، مصرف سیگار، پیوند عضو، بیماری های عروق مغزی، مصرف الکل، مواد مخدر افیونی و کوکائین

\* احتمال عفونت مجدد با SARS CoV-2 به ویژه در مبتلایان به بیماری خفیف و یا افرادی که ماهها از ابتلا قبلی گذشته باشد به فاصله ی چند هفته تا چندین ماه وجود دارد.

\* شایعترین عوارض long COVID یا post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) شامل ضعف شدید، درد مفاصل، درد قفسه سینه، طپش قلب، تنگی نفس، اختلالات شناختی و کیفیت نامطلوب زندگی می باشد. یکی از شایعترین علائمی که بمدت طولانی در بیماران ممکن است باقی بماند، از دست دادن حس بویایی و چشایی است

\* کلیه افرادی که با علائم به نفع کووید-۱۹ به مراکز درمانی مراجعه می کنند، باید ابتدا از نظر علائم تنفسی مورد ارزیابی قرار گیرند.

\* تنگی نفس و هیپوکسمی  $RR > 24$  و  $SpO_2 < 90\%$ ، کاهش سطح هوشیاری، افت فشار خون، تداوم دهیدراتاسیون و عدم تحمل خوراکی پس از درمان های حمایتی سرپایی، یافته های مثبت در تصویربرداری ریه و قراردادن در معرض کووید عارضه دار، اندیکاسیون های ارجاع بیمار مبتلا به مراکز بیمارستانی منتخب هستند.

\* برای بیمارانی که اندیکاسیون بستری ندارند (حدود ۸۰٪ بیماران)، لازم است جداسازی و درمان های حمایتی و علامتی انجام شود. و بیمار از نظر بروز علائم خطر تحت نظر قرار گیرد.

\* افراد در فاز بی علامت و در مرحله بیماری خفیف، مستلزم دریافت خدمات به شکل سرپایی هستند.

## بیماران سرپایی

\*تشخیص:

تست RT-PCR یا تست های تشخیص سریع آنتی ژنی

اقدامات تصویربرداری تنها در صورت تشدید علائم تنفسی و نیز در گروه های در معرض خطر کووید-۱۹ شدید

\*اقدامات درمانی جهت بهبود علائم:

- ضعف و بیحالی: استراحت در منزل، تغذیه مناسب و کافی و نرمش به همراه تمرین های تنفسی
- تب و درد بدن: مصرف ضد درد از جمله استامینوفن ۵۰۰ میلی گرم هر 6 ساعت؛ در صورت عدم پاسخ، مصرف NSAID از جمله ناپروکسن 500 میلی گرم هر 8 تا 12 ساعت
- سرفه: قرار گرفتن بیمار در حالتی که احساس راحتی کند (ترجیحا وضعیت نشسته یا نیم نشسته)، داروهای ضد سرفه/خلط آور از جمله برم هگزین، دکسترومتورفان، دیفن هیدرامین به میزان ۱۰ تا 15 میلی لیتر هر 6 تا 8 ساعت، فراورده های ضد سرفه گیاهی فرموله شده، تایید شده و دارای مجوز رسمی
- از دست دادن حس بویایی: بدون درمان اختصاصی، بهبود تدریجی، در صورت تداوم بیش از 2 هفته، می توان به کمک ترکیبات بودار غیرمحرک، عصب بویایی را تحریک نمود.

- تهوع و استفراغ: کشیدن نفس‌های آرام و عمیق، نوشیدن اندک اندک مایعات سرد، مصرف غذاهای سبک، عدم مصرف غذاهای سرخ‌شده، چرب یا شیرین، افزایش دفعات مصرف غذا و کاهش حجم غذا در هر نوبت، عدم فعالیت بعد از غذا، عدم مسواک‌زدن بلافاصله بعد از غذا، مصرف دیفن‌هیدرامین (۵ تا ۱۰ میلی لیتر) و دیمن‌هیدرینات (یک عدد نیم ساعت قبل از مصرف داروها)، احتیاط در تجویز اندانسترون یا متوکلوپرامید با توجه به تداخلات دارویی، تجویز آمپول پرومتازین در بیماران با تهوع و استفراغ شدید و مقاوم
- اسهال: جایگزینی آب و الکترولیت، تجویز قرص لوپرامید، ابتدا 2 عدد و سپس به ازای هر بار دفع یک عدد مجموعاً تا 8 قرص در روز به مدت کوتاه در موارد شدید و یا عدم پاسخ
- در صورت نیاز به آرام بخش: شربت دیفن‌هیدرامین یا قرص کلردیازپوکساید، اجتناب از تجویز هالوپریدول و کوئتیاپین
- در صورت نیاز به داروهای کاهش دهنده اسیدیتته معده: فاموتیدین با حداکثر دوز روزانه 40 میلی گرم در افراد سالم و ۲۰ میلی گرم در نارسایی کلیوی

\*غذای بیمار: غنی از پروتئین ها، ویتامین ها و املاح معدنی باشد.

در صورت فقر تغذیه ای: مکمل ویتامین D، زینک و سلنیوم

\*لزوم ایجاد تهویه مناسب محیط از طریق باز کردن در یا پنجره ها

\* لزوم برخورداری از حمایت های روانی برای کنترل و کاهش علائمی چون بیخوابی، افسردگی یا اضطراب

\* داروهای مصرفی زمینه ای بیمار: عموماً نیازی به تغییر وجود ندارد و درمان با استاتین‌ها، داروهای استروئیدی، شیمی درمانی-رادیوتراپی، روش های درمانی تهویه غیرتهاجمی در منزل و... در طی ابتلا به کووید-۱۹ باید ادامه یابد.

\* داروهای ضد انعقاد، آسپرین و انواع آنتی بیوتیک ها از جمله آزیتروماسین، داکسی سایکلین و لووفلوکساسین (به دلیل عدم اثبات اثر ضد ویروسی و احتمال بروز مقاومت های میکروبی)، انواع استروئیدها، ترکیبات PPI، انواع داروهای ناشناخته گیاهی، و انواع فرآورده های با ادعای تقویتی نباید به طور روتین در درمان سرپایی کووید-۱۹ تجویز شوند.

\* علائم هشدار دهنده در بیماران سرپایی که نیازمند ارجاع به مراکز درمانی می‌باشند: افزایش تعداد تنفس در دقیقه، تنگی نفس پیشرونده، سیانوز محیطی، تغییرات هوشیاری، بی اشتهایی بسیار شدید، اسهال شدید، تداوم یا تشدید تب

\* محل ارائه مراقبت: عموماً در منزل، در یک اتاق مجزا با تهویه مناسب، اهمیت شستشوی دستها و استفاده از ماسک، جداسازی وسایل بیمار، ضدعفونی وسایل با شستشو در دمای ۶۰-۹۰ درجه سانتی‌گراد

\* لزوم توجه به عدم کنترل یا تشدید بیماری در افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه ای

\* افراد نیازمند درمان ضد ویروسی: افراد دچار نقص ایمنی، گروه‌های غیر واکسینه، سنین بالا و افراد دارای ریسک فاکتور

- رمدسیویر : دوره درمان سه روزه (حداکثر تا 7 روز اول از شروع علائم)، ۲۰۰ میلی‌گرم در روز اول و ۱۰۰ میلی‌گرم در روزهای دوم و سوم

- مولنوپیراویر : شواهد قوی به نفع سودمندی دارو وجود ندارد، احتمال ایجاد موتاسیون در ویروس ها و نیز برخی سلول های دیگر، با تجویز این دارو

- پکسلوید: اثربخشی قابل قبول در درمان زود هنگام در گروه های با خطر بالای پیشرفت بیماری، احتمال رخداد تداخلات دارویی با تجویز این دارو

کمیتته مراقبت و درمان کووید-۱۹ در حال حاضر توصیه ای برای استفاده از مولنوپیراویر ، پکسلوید و نیز منوکلونال آنتی بادی ها ندارد.

## بیماران بستری

\* اندیکاسیون بستری: سطح اشباع اکسیژن کمتر از 90%، کاهش سطح هشیاری، افت فشار خون، تداوم دهیدراتاسیون و عدم تحمل خوراکی پس از درمان های حمایتی سرپایی

\* اندیکاسیون بستری در بخش مراقبتهای ویژه: تداوم هیپوکسمی، کاهش سطح هوشیاری، ناپایداری همودینامیک، هیپرکپنیا-خستگی تنفسی

\* فاکتورهای پیش بینی کننده پیشرفت بیماری: تداوم تعداد تنفس بیش از 30 بار در دقیقه، تعداد ضربان قلب بیش از 125 بار در دقیقه، SpO<sub>2</sub> کمتر از 90% علیرغم دریافت اکسیژن، افت فشار خون کمتر از 90 میلی متر جیوه، افزایش capillary filling به بیش از 3 ثانیه، اختلالات انعقادی، کاهش سطح هوشیاری و الیگوری

### اقدامات توصیه شده برای بیماران بستری

اکسیژن درمانی، اصلاح آب و الکترولیت، پایش دقیق افراد از نظر تشدید علائم و درمان های حمایتی برای ارگانهای مختلف، رعایت بهداشت فردی در بیماران بستری، رعایت فاصله گذاری اجتماعی، در فاز بحرانی بیمار نیازمند مراقبت های ویژه می باشد و ممکن است نیازمند حمایت تنفسی تهاجمی باشد.

### بررسیهای تشخیصی در فاز شدید و بحرانی

تست مولکولی RT-PCR یا آنتی ژنی کووید-19 در صورتی که از شروع بیماری تا این زمان ارسال نشده باشد باید انجام شود. تست سرولوژی توصیه نمی شود. درخواست آزمایشات ALT, AST, Ferritin, LDH, D-dimer بر اساس شرایط بالینی بیمار ممکن است صورت گیرد و با تواتر مناسب تکرار شود. درخواست آزمایشات NT-proBNP, IL6, Fibrinogen در صورت صلاح دید پزشک و امکان دسترسی ممکن است صورت گیرد. رادیوگرافی ریه یا CT scan ریه توصیه می شود و در ارزیابی وضعیت بیماری کمک کننده است

**رمدسیویر:** امکان تجویز در بیماران بستری نیازمند دریافت اکسیژن، به غیر از موارد بیماری بحرانی و نیازمند تهویه مکانیکی، حداکثر در 10-7 روز اول شروع علائم اثربخشی دارد و پس از آن توصیه نمی شود.

### کورتیکواستروئیدها:

- فاز متوسط و شدید: دگزامتازون تزریقی وریدی 8 mg روزانه برای مدت حداکثر 10 روز یا قرص پردنیزولون خوراکی 0.5mg/kg برای مدت حداکثر 10 روز

در فاز متوسط امکان تجویز با دوز پایین صرفاً در صورت پیشرفت علائم و تداوم نیاز به اکسیژن علیرغم درمانهای حمایتی و SpO<sub>2</sub> کمتر از 94% وجود داشته و بدنبال تجویز دوزهای بالاتر احتمال بروز عوارض بیشتر و طولانی تر شدن زمان بستری وجود دارد.

در فاز شدید دوزهای بالاتر کورتون و درمان پالس، بر اساس قضاوت بالینی پزشک معالج و شرایط بیمار و بعنوان Salvage therapy ممکن است، تجویز شود.

- فاز بحرانی: دگزامتازون تزریقی وریدی 8mg روزانه برای مدت حداکثر 10 روز استفاده از دوز های بالاتر کورتون و درمان پالس، بر اساس قضاوت بالینی پزشک معالج و شرایط بیمار خواهد بود.

**آنتی بیوتیک ها:** بطور کلی در درمان کووید-۱۹ ضرورتی نداشته و توصیه نمی شود.

### **درمان پیشگیرانه ضد انعقادی :**

-در اختلال کووید کواگولوپاتی، افزایش سطح مارکرهای التهابی و فیبرینوژن و دی دایمر دیده میشود و با بروز حوادث ترومبوآمبولی همراه است.

-در درمان بیماران سرپایی مبتلا به کوید 19 مصرف آسپیرین یا داروی آنتی کواگولانت توصیه نمی شود.

-در تمام بیمارانی که در بیمارستان بستری می شوند، (از بیماری متوسط تا بحرانی) پروفیلاکسی دارویی به وسیله انوکساپارین یا هیپارین توصیه می شود.

-مواردی که تجویز داروهای ضد انعقاد خون بدون انجام تستهای تشخیصی پیشنهاد می گردد:

بروز ناگهانی شواهد بالینی و آزمایشگاهی ترومبو آمبولی در بیماران ایتنوبه، وجود علائم بالینی منطبق بر ترومبوز، نارسایی تنفسی، درمان با

ECMO یا CRRT

-استفاده از داروهای ضد پلاکت جهت درمان کووید-۱۹ توصیه نمی شود.

-فاز متوسط و شدید:

Heparin 5000IU SC TDS •

BMI $\geq$ 40: Heparin 7500 IU SC TDS o

یا

Enoxaparin 40 mg SC once daily •

BMI  $\geq$  40: Enoxaparin 40 mg SC BID o

-فاز بحرانی:

با دوز متوسط توصیه می شود:

Heparin 7500 IU SC TDS o

یا

Enoxaparin 40 mg SC BID o

### توسیلیزومب:

در صورت سیر بیماری پیشرونده طی 24-72 ساعت از زمان بستری علیرغم درمان با دوز استاندارد کورتیکواستروئید و  $CRP \geq 75$ ، یا بیماران با پیشرفت سریع بیماری که طی 24 ساعت نیازمند دریافت مراقبت و درمان در ICU باشند، تجویز Tocilizumab با دوز 8mg/kg با ماکسیمم دوز ۸۰۰ میلیگرم (و در صورت عدم بهبودی تکرار یک دوز دیگر تا 48 ساعت بعد) همراه با سایر مداخلات درمانی ممکن است کمک کننده باشد.

عوارض جدی و موارد منع مصرف: بیماران با نقص ایمنی، پلاکت زیر 50000، مارش نوتروفیل کمتر از 500، نارسایی شدید کبدی، عفونتهای شدید کنترل نشده باکتریایی، قارچی، ویروسی، انگلی و خطر پارگی احشای داخلی

### : Baricitinib

داروی خوراکی، از دسته JAK inhibitors، اساساً برای درمان روماتوئید آرتریت بکار می رود، در بیماران بستری که نیازمند دریافت اکسیژن HFN یا NIV باشند می تواند تجویز شود، در بیماران سرپایی نباید استفاده شود، امکان تجویز همزمان با دگزامتازون یا رمدسیویر وجود دارد، باریسیتینیب همراه با توسیلیزومب نباید استفاده شود، دوز وابسته به GFR است و طول دوره درمان می تواند ۱۴ روز یا تا ترخیص از بیمارستان ادامه داشته باشد.

### : Tofacitinib

از دسته JAK inhibitors، با توجه به اثرات ضد التهابی و ضد ویروسی باریسیتینیب، نسبت به Tofacitinib ارجحیت دارد.

### : Convalescent plasma

پلاسمای دوره نقاهت یک فرآورده خونی حاوی آنتی بادی علیه SARS-CoV-2 می باشد که از افرادی که از بیماری کووید-۱۹ بهبودی حاصل کرده اند بدست می آید. اما شواهدی به نفع اثربخشی آن در درمان کووید وجود ندارد.

### : Salvage therapy

به معنای استفاده از هر روش درمانی است که پس از شکست روش های درمانی استاندارد و عدم پاسخ دهی و تهدید جان بیمار، می تواند مورد استفاده قرار گیرد از جمله دوزهای بالاتر از کورتیکواستروئید تا 250 میلی گرم متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات انفوزیون آهسته وریدی روزانه حداکثر برای سه روز.

### آزمایشهای تشخیصی مرتبط با کووید-۱۹ و نحوه مدیریت آن

\*آزمایشهای پزشکی روتین و اختصاصی: شمارش کامل سلولهای خونی (CBC)، CRP، Ferritin، D-Dimer، آنزیمهای سرم (ALT، AST، LDH)، کراتینین، بیلی روبین، آلبومین، IL-6 و غیره

\*آزمایش اختصاصی تشخیص ویروس کووید-۱۹

• آزمایش تشخیص مولکولی اسید نوکلئیک (RT-PCR، RT-LAMP)

- آزمایش تشخیص ایمنولوژیک آنتی ژن SARS-COV-2 به روشهای ایمنواسی مختلف شامل آزمایش تشخیص سریع و آزمایش الایزا

\*آزمایشهای سرولوژیک (SARS-COV-2)

\*آزمایش کشت ویروس

\*آزمایشهای مربوط به تشخیص واریانت‌های SARS-CoV-2

### مراقبت افراد در تماس با موارد مبتلا به کووید-۱۹

\*کلیه افراد در تماس با موارد مبتلا به کووید-۱۹ باید تا ۱۴ روز پس از تماس از نظر علامتی غربالگری شوند.

\*افرادی که در تماس نزدیک با فرد مبتلا به کووید-۱۹ باشند باید تا ۱۴ روز پس از آخرین تماس با وی، اصول جداسازی را رعایت نموده و روند غربالگری علامتی را انجام دهند. شواهد کافی برای پروفیلاکسی دارویی قبل یا بعد از تماس وجود ندارد.

\*ویروس SARS-CoV-2 عموماً از ۱-۳ روز قبل از بروز علائم در دستگاه تنفسی فوقانی قابل شناسایی بوده و در طی هفته اول بروز علائم، بار ویروسی به بیشترین مقدار خود می رسد و بعد بتدریج کاهش می یابد. در مدفوع و دستگاه تنفسی تحتانی در هفته دوم شروع علائم، بار ویروسی به بیشترین مقدار خود می رسد.

\* شرایط خروج از قرنطینه:

-در افراد علامت دار حداقل ۱۰ روز (در موارد بستری حداکثر ۲۰ روز) از شروع علائم گذشته باشد و حداقل ۲۴ ساعت بدون استفاده از تب بر، تب قطع شده باشد و علائم بیمار (شامل سرفه پایدار و تنگی نفس) بهبود یافته باشد.

-در افراد بدون علامت که تست RT PCR انجام داده و نتیجه مثبت بوده است، تا ۱۰ روز بعد از تاریخ انجام تست

\*کلیه افراد مبتلا، تا دو هفته بعد از برگشت به محل کار، ملزم به استفاده از ماسک و رعایت همه اصول جداسازی بهداشتی هستند.

\* اساساً بازگشت زودتر از موعد فرد بهبود یافته به هر دلیلی نیاز به تأیید آزمایشگاهی (دو RT-PCR منفی به فاصله ۲۴ ساعت) دارد.