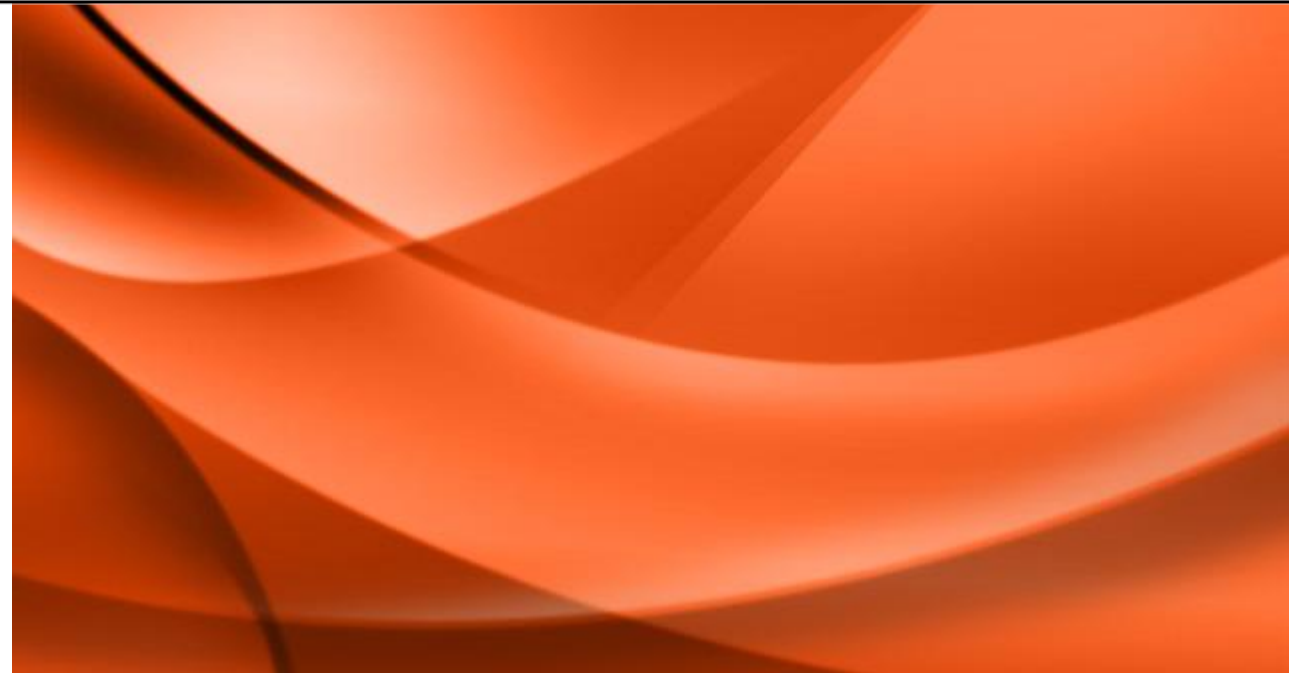




CLINICAL CARE OPTIONS®
INFECTIOUS DISEASE

Covid-19 diagnosis & treatment

Presented by; Dr Hesni



Screening and Diagnosis



WHO: Suspect Case Definition

Acute onset of fever and cough OR ≥ 3 of the following: fever, cough, general weakness/fatigue, headache, myalgia, sore throat, coryza, dyspnea, anorexia/nausea/vomiting, diarrhea, altered mental status

And 1 of the following within 14 days of symptom onset:

Residing or working in an area with high risk of transmission*

Residing or travel to an area with community transmission

Working in a healthcare setting

OR:

Patient with severe acute respiratory illness (acute respiratory infection with history of fever or measured fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and a cough; onset within last 20 days; requires hospitalization)

*Closed residential settings, humanitarian settings such as camp and camp-like settings for displaced persons.

WHO: Probable Case Definition

Acute onset of fever and cough OR ≥ 3 of the following: fever, cough, general weakness/fatigue, headache, myalgia, sore throat, coryza, dyspnea, anorexia/nausea/vomiting, diarrhea, altered mental status

AND:

Contact of probable or confirmed case or epidemiologically linked to a cluster with at least 1 confirmed case

OR:

Suspect case with chest imaging showing findings suggestive of COVID-19 disease*

OR:

Recent onset of loss of smell or taste in the absence of any other identified cause

OR:

Unexplained death in an adult with respiratory distress who was a contact of a probable or confirmed case or epidemiologically linked to a cluster with at least 1 confirmed case

*Hazy opacities with peripheral and lower lung distribution on chest radiography; multiple bilateral ground glass opacities with peripheral and lower lung distribution on chest CT; or thickened pleural lines, B lines, or consolidative patterns on lung ultrasound.



Common COVID-19 Diagnostic Methods: RNA

Viral Nucleic Acid Assays	
Typically indicate	▪ Current infection
Specimen sources	▪ Upper (eg, nasopharyngeal swabs or washes, oropharyngeal swabs, nasal aspirates) or lower (eg, sputum, bronchoalveolar lavage fluid, tracheal aspirates) respiratory tract
Considerations	▪ Primary method for COVID-19 diagnosis with multiple RT-PCR kits available ▪ False negatives may result from improper sampling or handling, low viral load, or viral mutations ▪ SARS-CoV-2 RNA undetectable by ~ Day 14 following onset of illness in some cases/samples

WHO: Interim Guidance on Laboratory Testing for SARS-CoV-2 in Suspected Symptomatic Human Cases

- Routine confirmation of SARS-CoV-2 infection is based on the detection of unique sequences of RNA by nucleic acid amplification tests such as RT-PCR
- 1 or more negative results do not rule out the possibility of SARS-CoV-2 infection

Factors Potentially Leading to Negative Result in an Infected Individual

Poor specimen quality

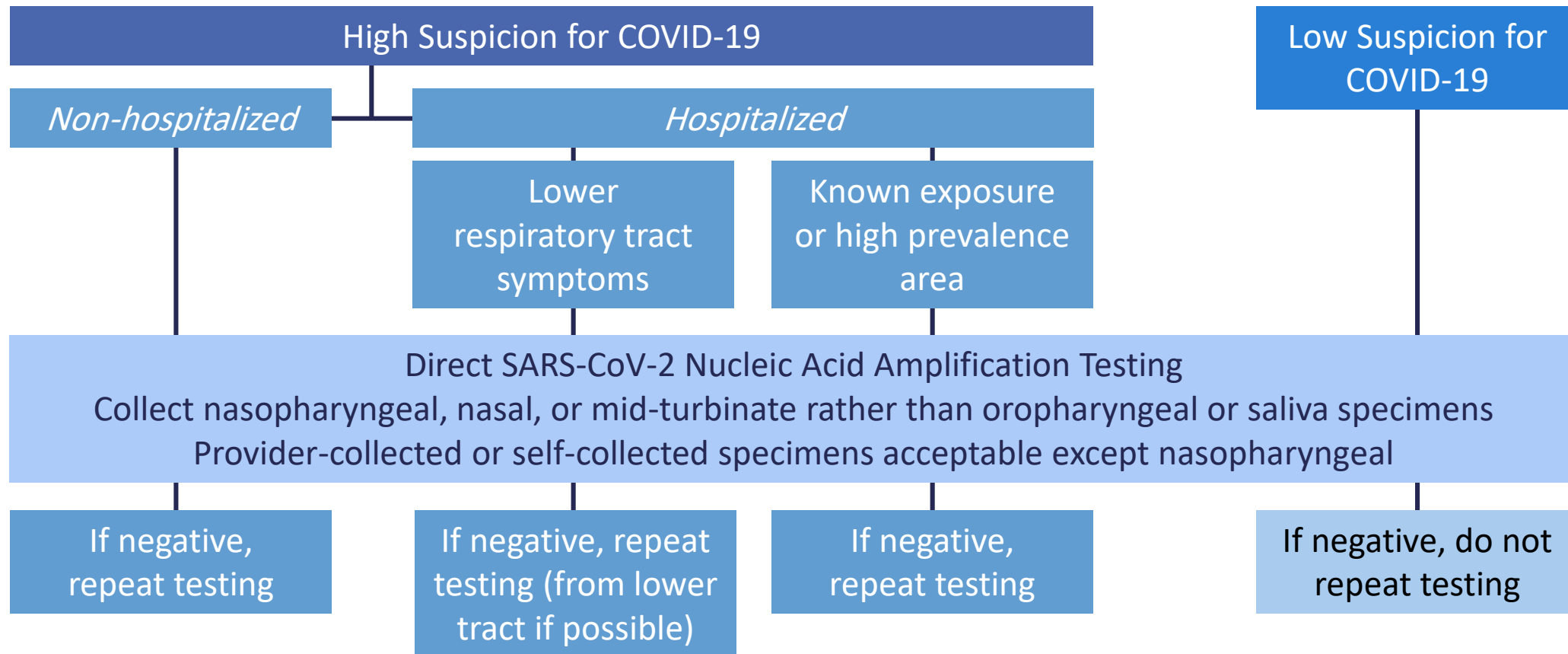
Timing of specimen collection
(very early or late in infection)

Specimen was not handled appropriately

Technical reasons inherent in test
(virus mutation or PCR inhibition)

“If a negative result is obtained from a patient with a high index of suspicion for COVID-19, particularly when only upper respiratory tract specimens were collected, additional specimens, including from the lower respiratory tract if possible, should be collected”

IDSA: SARS-CoV-2 Nucleic Acid Testing of Symptomatic Individuals

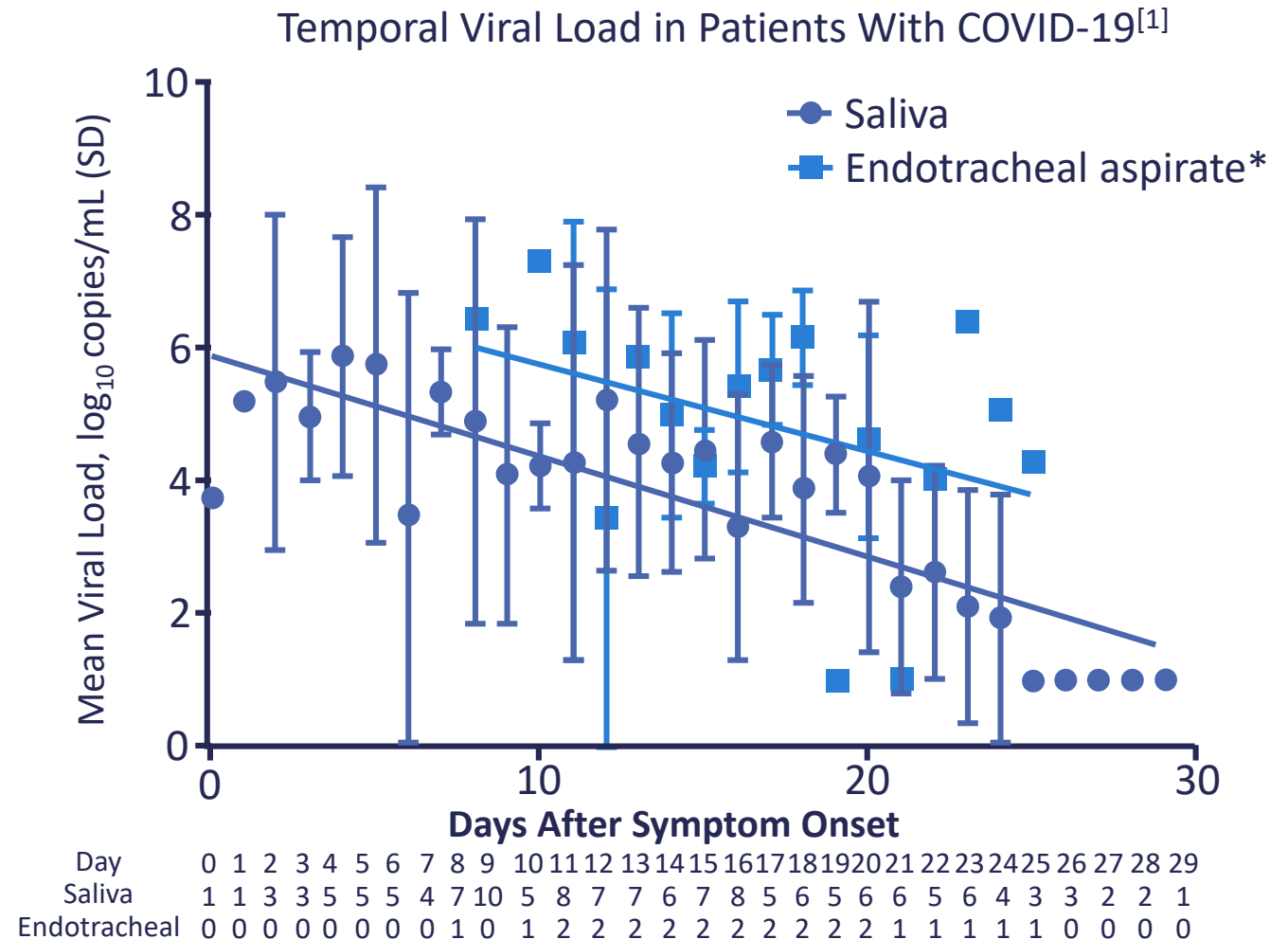


Prioritize testing for symptomatic patients. If resources adequate, consider testing select asymptomatic individuals (eg, exposed, immunosuppressive procedure, major time-sensitive surgery, aerosol-generating procedure with limited PPE).

Temporal Profile of SARS-CoV-2 Viral Load

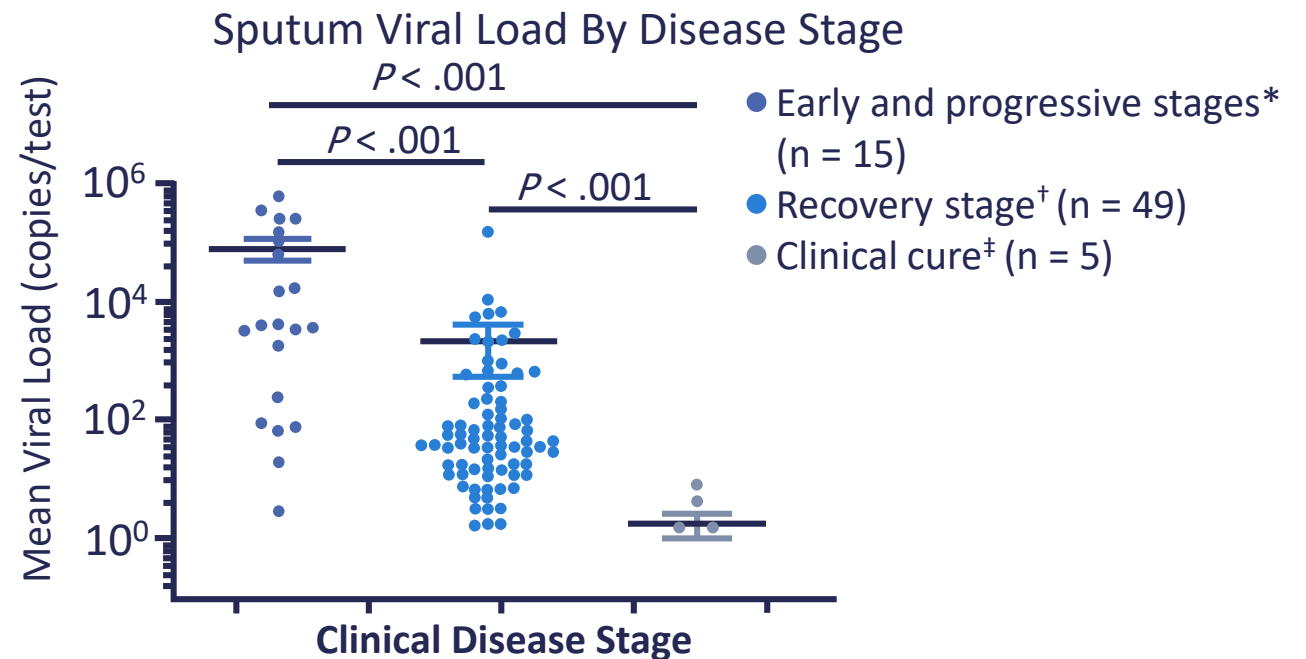
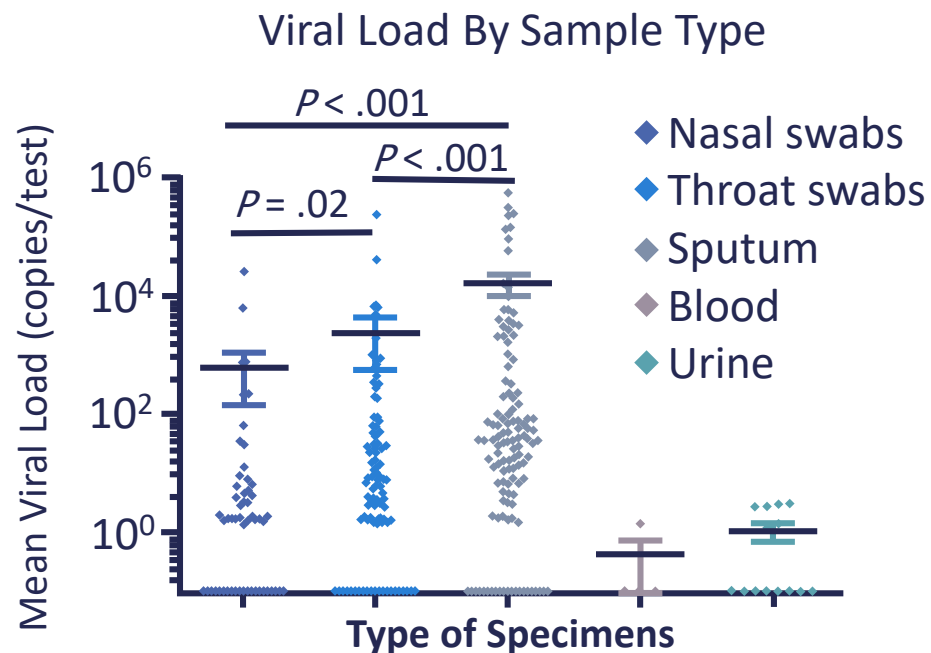
- Serial viral loads assessed via RT-PCR of posterior oropharyngeal saliva or endotracheal aspirate* collected from hospitalized patients in Hong Kong with laboratory confirmed COVID-19 (N = 23)^[1]
- Viral loads highest during first wk following symptom onset^[1]
- Pneumonia may develop late and when URT PCR is negative^[2]

*Intubated patients.



Viral Load Varies by Sample Type and Disease Stage

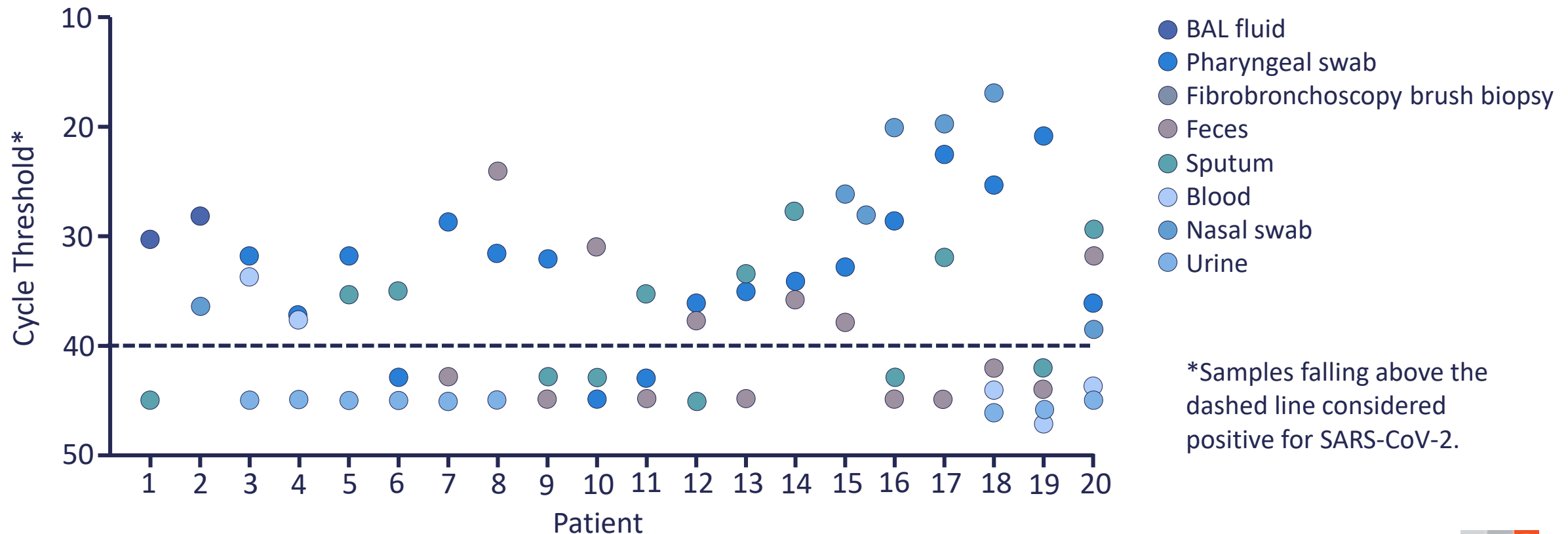
- Viral load assessed via digital droplet PCR of samples collected from patients in Beijing with laboratory confirmed COVID-19 (N = 76)



*Early stage: multifocal bilateral or isolated round ground-glass opacity with or without patchy consolidations and prominent peripherally subpleural distribution on chest CT. Progressive stage: Increasing number, range, or density of lung lesions on chest CT. †Recovery phase: lesions gradually absorbed. ‡Clinical cure: temperature recovery for > 3 days, improvement in respiratory symptoms, absorption of lung lesions, and 2 consecutive negative RT-PCR results from respiratory samples tested at least 1 day apart.

SARS-CoV-2 Detection by RT-PCR Across Different Clinical Specimens

- Among 1070 specimens from 205 COVID-19 patients in China, highest SARS-CoV-2 positivity rates observed with BAL fluid (93%), sputum (72%), nasal swab (63%)



*Samples falling above the dashed line considered positive for SARS-CoV-2.

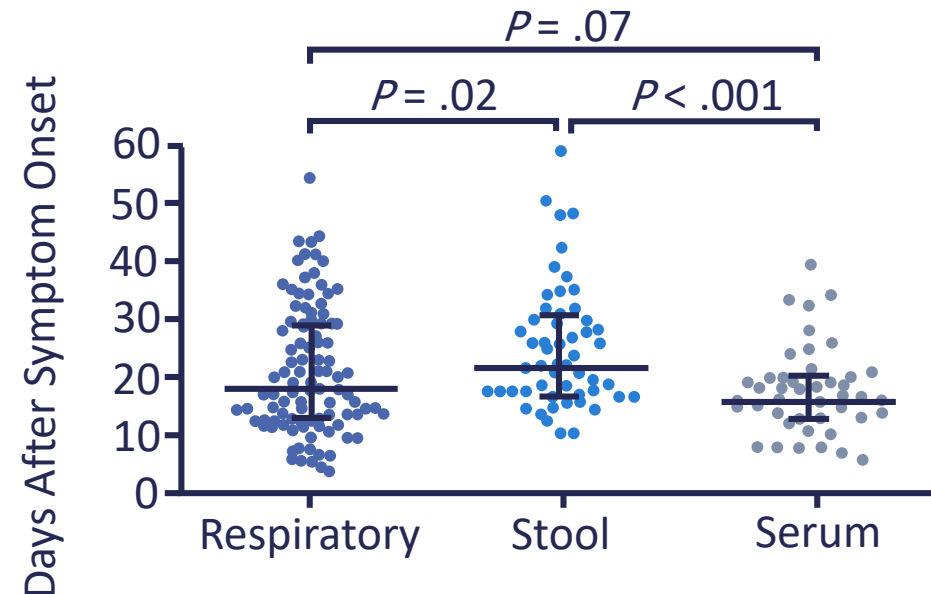
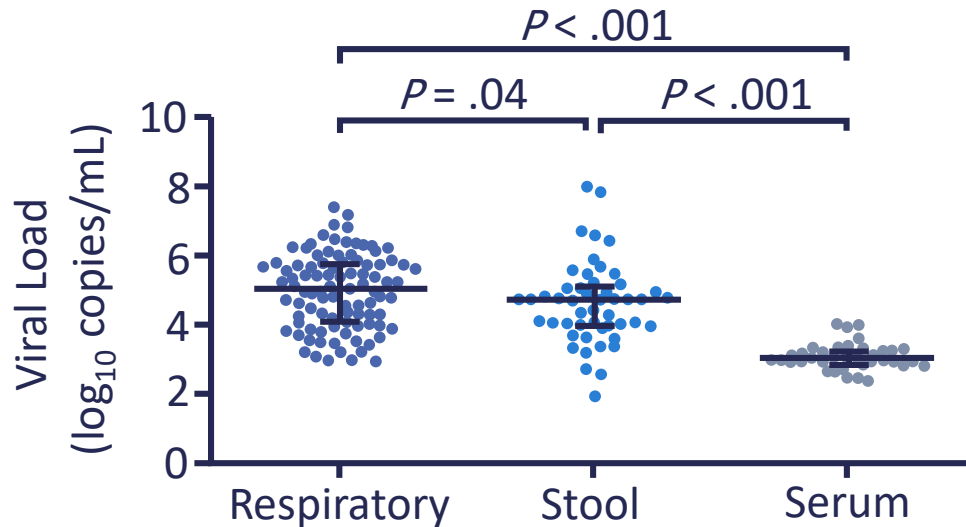
Estimated Sensitivity and Specificity Based on Clinical Sample Collection

Test, % (95% CI)		Sensitivity	Specificity
Sample location (3 studies)	▪ Upper respiratory tract	76 (51-100)	100 (99-100)
	▪ Lower respiratory tract	89 (84-94)	100 (99-100)
Upper respiratory tract samples (11 studies)*	▪ Oral	56 (35-77)	99 (99-100)
	▪ Nasal	76 (59-94)	100 (99-100)
	▪ Nasopharyngeal	97 (92-100)	100 (99-100)
	▪ Nasal (vs nasopharyngeal)	95 (87-100)	100 (99-100)
	▪ Saliva	85 (69-94)	100 (99-100)
	▪ Mid-turbinate	100 (93-100)	100 (99-100)
Repeat testing via nasopharyngeal swab (3 studies)	▪ Single test	71 (65-77)	100 (99-100)
	▪ Repeat test	88 (80-96)	100 (99-100)

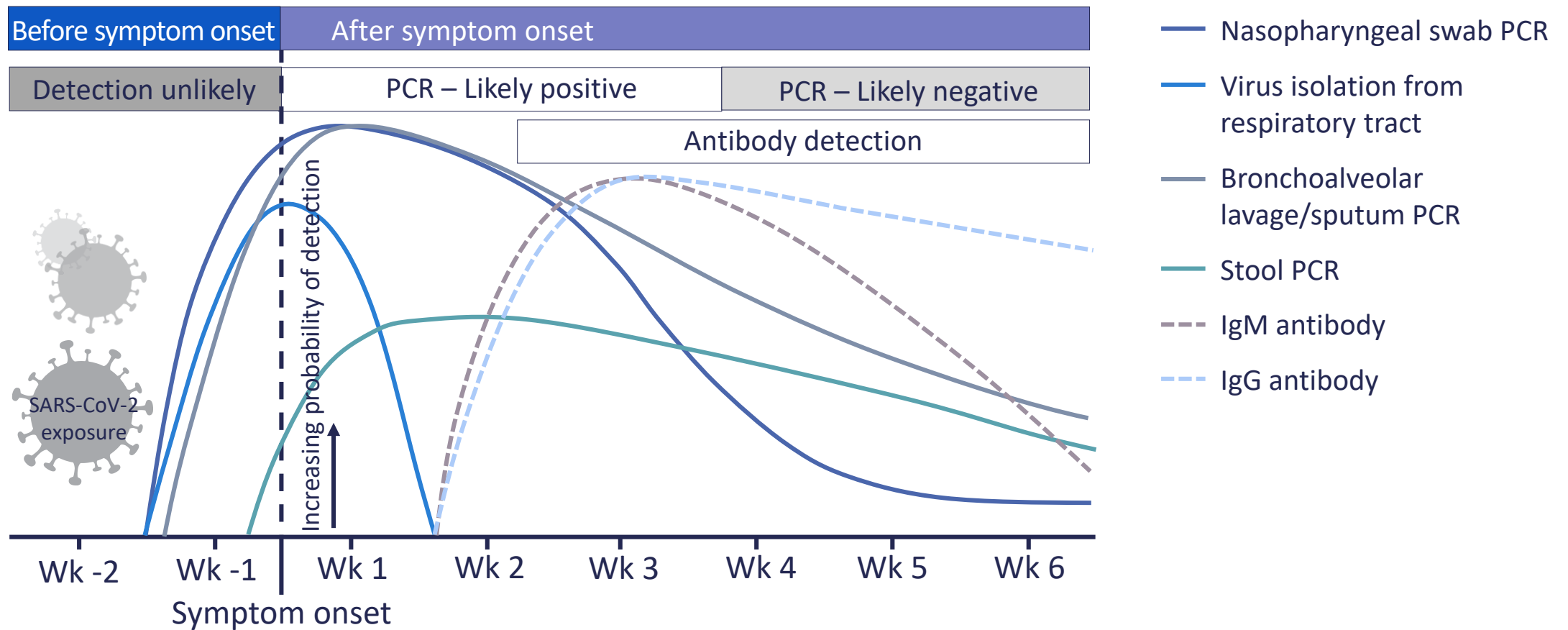
*Not head-to-head comparisons. Not all specimens were collected from the same patients at the same time point, the time of collection from symptom onset was not provided in all studies, and the studies used various approaches for establishing SARS-CoV-2 positivity to define positive results.

SARS-CoV-2 in Stool

- Reports of negative pharyngeal and sputum viral tests but fecal samples testing positive for SARS-CoV-2^[1]
- Similar viral load but significantly longer duration of viral detection in stool vs respiratory samples^[2]



Temporal Considerations for Diagnosis



SARS-CoV-2 Antibody Tests

Type of Test ^[1]	Time to Results ^[1]	Sensitivity ^[1]	Specificity ^[1]	What It Tells Us ^[1]	What It Cannot Tell Us ^[1]	Approved for Diagnostic Use ^[1,2]
Rapid diagnostic test (RDT)	10-30 mins	87.9% to 99.0%	95.6% to 100%	Presence of antiviral antibodies (qualitative)	Antibody titer, neutralizing activity	US (FDA EUA), EU, China, Australia
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	2-5 hrs	13.9% (0-10 days) to 100% (≥ 21 days)	99% to 100%	Presence and level of antiviral antibodies (quantitative)	Neutralizing activity	US (FDA EUA), Australia
Neutralization assay	3-5 days	90%	Not stated	Presence of antibodies that can inhibit virus growth (ex vivo)	May miss antibodies to viral proteins not involved in replication	Singapore
Chemiluminescent immunoassay	1-2 hrs	65.5% (0-6 days) to 100% (≥ 14 days)	93.0% to 99.8%	Presence and level of antiviral antibodies (quantitative)	Neutralizing activity	US (FDA EUA)

*Some additional tests have been approved that do not fit these categories or are proprietary.

1. Johns Hopkins Center for Health Security. Serology-based tests for COVID-19.

<https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html>.

2. Australian Therapeutic Goods Administration. <https://www.tga.gov.au/covid-19-test-kits-included-artg-legal-supply-Australia>.



Slide credit: clinicaloptions.com

SARS-CoV-2 Serology for Diagnosis:

Current Recommendations

- CDC: Given that it can take 1-3 wks to develop antibodies following infection, antibody test results should not be used to diagnose someone with an active SARS-CoV-2 infection^[1,2]
- Royal College of Pathologists of Australasia^[3]:
 - *“Molecular testing on a single throat with deep nasal swab is the current test of choice for the diagnosis of acute COVID-19 infection”*
 - *“COVID-19 IgG/IgM rapid tests have no role to play in the acute diagnosis of COVID-19 virus infection . . . ”*
 - *“COVID-19 IgG/IgM rapid tests will miss patients in early stages of disease when they are infectious to other people”*
- WHO: *“At present, based on current evidence, WHO recommends the use of these new point-of-care immunodiagnostic tests only in research settings”*^[4]

1. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-professional.html>.

2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/serology-overview.html>.

3. <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/bf9c7996-6467-44e6-81f2-e2e0cd71a4c7/COVID19-IgG-IgM-RAPID-POCT-TESTS.aspx>.

4. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>.



Testing for SARS-CoV-2 Infection

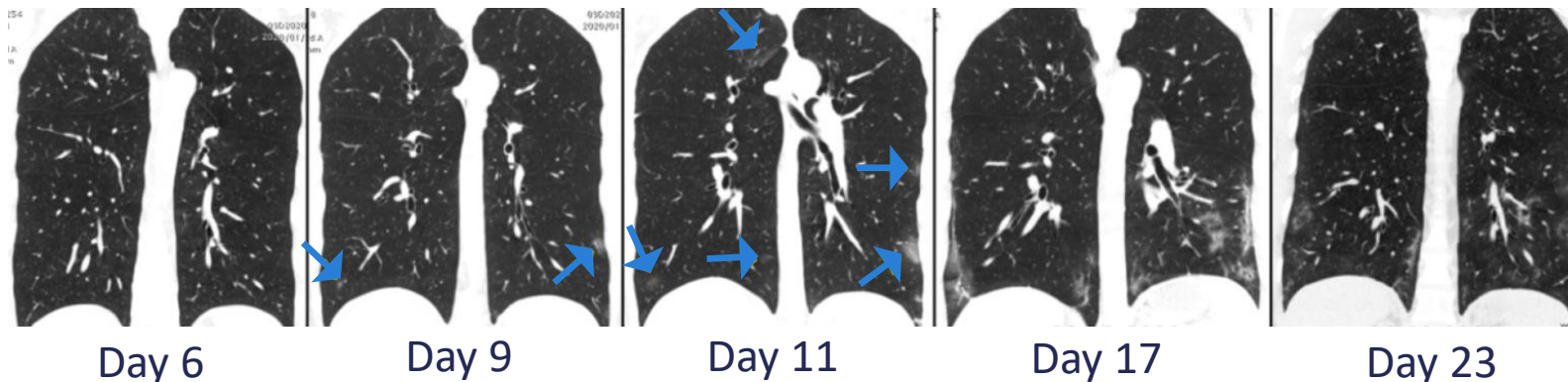
- To diagnose acute infection of SARS-CoV-2, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel recommends using a nucleic acid amplification test (NAAT) with a sample collected from the upper respiratory tract (i.e., a nasopharyngeal, nasal, or oropharyngeal specimen) **(AIII)**.
- For intubated and mechanically ventilated adults who are suspected to have COVID-19 but who do not have a confirmed diagnosis: • The Panel recommends obtaining lower respiratory tract samples to establish a diagnosis of COVID-19 if an initial upper respiratory tract sample is negative **(BII)**.
- The Panel recommends obtaining endotracheal aspirates over bronchial wash or bronchoalveolar lavage samples when collecting lower respiratory tract samples to establish a diagnosis of COVID-19 **(BII)**.
- • A NAAT should not be repeated in an asymptomatic person within 90 days of a previous SARS-CoV-2 infection, even if the person has had a significant exposure to SARS-CoV-2 **(AIII)**.
- • SARS-CoV-2 reinfection has been reported in people who have received an initial diagnosis of infection; therefore, a NAAT should be considered for persons who have recovered from a previous infection and who present with symptoms that are compatible with SARS-CoV-2 infection if there is no alternative diagnosis **(BIII)**
- • The Panel **recommends against** the use of serologic (i.e., antibody) testing as the sole basis for diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection **(AIII)**.
- • The Panel **recommends against** the use of serologic (i.e., antibody) testing to determine whether a person is immune to SARS-CoV-2 infection **(AIII)**.

Chest CT Abnormalities

- Most common hallmark features on chest CT images include bilateral peripheral ground-glass opacities and consolidations of the lungs with peak lung involvement between 6 days and 11 days post-symptom onset^[1-3]
- In a study in Wuhan, China, chest CT imaging demonstrated a sensitivity of 97% and specificity of 25% with RT-PCR as the reference (N = 1014)^[4]
 - 60% to 93% of patients had initial positive lung CT consistent with COVID-19 *before* the initial positive RT-PCR result

29-Yr-Old Man Presenting With Fever for 6 Days^[4]

→ Ground-glass opacities



Clinical Management Summary

- Two main processes are thought to drive the pathogenesis of COVID-19. **Early in the clinical course, the disease is primarily driven by the replication of SARS-CoV-2.** Later in the clinical course, the disease appears to be driven by a dysregulated immune/inflammatory response to SARS-CoV-2 that leads to tissue damage. Based on this understanding, it is anticipated that therapies that directly target SARS-CoV-2 would have the greatest effect early in the course of the disease, while immunosuppressive/anti-inflammatory therapies are likely to be more beneficial in the later stages of COVID-19. The clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection includes asymptomatic or presymptomatic infection and mild, moderate, severe, and critical illness.

NIH Guidelines: Defining a COVID-19 Severity Spectrum

Stage	Characteristics
Asymptomatic or presymptomatic infection	Positive test for SARS-CoV-2 but no symptoms
Mild illness	Varied symptoms (eg, fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain) but no shortness of breath, dyspnea, abnormal imaging
Moderate illness	SpO₂ ≥ 94% and lower respiratory disease evidenced by clinical assessment or imaging
Severe illness	SpO₂ < 94%, PaO₂/FiO₂ < 300, respiratory rate > 30 breaths/min, or lung infiltrates > 50%
Critical illness	Respiratory failure, septic shock, and/or multiorgan dysfunction

Asymptomatic or Presymptomatic Infection

- Asymptomatic SARS-CoV-2 infection can occur, although the percentage of patients who remain truly asymptomatic throughout the course of infection is variable and incompletely defined. It is unclear what percentage of individuals who present with asymptomatic infection progress to clinical disease. Some asymptomatic individuals have been reported to have objective radiographic findings that are consistent with COVID-19 pneumonia.^{10,11} The availability of widespread virologic testing for SARS-CoV-2 and the development of reliable serologic assays for antibodies to the virus will help determine the true prevalence of asymptomatic and presymptomatic infection

Mild Illness

- Patients with mild illness may exhibit a variety of signs and symptoms (e.g., fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell). They do not have shortness of breath, dyspnea on exertion, or abnormal imaging. Most mildly ill patients can be managed in an ambulatory setting or at home through telemedicine or telephone visits. No imaging or specific laboratory evaluations are routinely indicated in otherwise healthy patients with mild COVID-19. Older patients and those with underlying comorbidities are at higher risk of disease progression; therefore, health care providers should monitor these patients closely until clinical recovery is achieved

Moderate Illness

- Moderate illness is defined as evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging, with SpO₂ ≥94% on room air at sea level. Given that pulmonary disease can progress rapidly in patients with COVID-19, patients with moderate disease should be closely monitored. If bacterial pneumonia or sepsis is suspected, administer empiric antibiotic treatment, re-evaluate the patient daily, and de-escalate or stop antibiotics if there is no evidence of bacterial infection.

Severe Illness

- Patients with COVID-19 are considered to have severe illness if they have SpO₂ <94% on room air at sea level, a respiratory rate >30 breaths/min, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, or lung infiltrates >50%. These patients may experience rapid clinical deterioration. Oxygen therapy should be administered immediately using a nasal cannula or a high-flow oxygen device

Critical Illness

- Critically ill patients may have acute respiratory distress syndrome, septic shock that may represent virus-induced distributive shock, cardiac dysfunction, an exaggerated inflammatory response, and/or exacerbation of underlying comorbidities. In addition to pulmonary disease, patients with critical illness may also experience cardiac, hepatic, renal, central nervous system, or thrombotic disease. As with any patient in the intensive care unit (ICU), successful clinical management of a patient with COVID-19 includes treating both the medical condition that initially resulted in ICU admission and other comorbidities and nosocomial complications.

Persistent Symptoms or Organ Dysfunction After Acute COVID-19

- There have been an increasing number of reports of patients who experience persistent symptoms and/ or organ dysfunction after acute COVID-19. Data about the incidence, natural history, and etiology of these symptoms are emerging. No specific treatments for the persistent effects of COVID-19 have yet been identified, although this COVID-19 rapid guideline proposes general management strategies. It has been referred to as **post-COVID-19 condition** or colloquially, “**long COVID,**” **and affected** The term “**post-acute sequelae of COVID-19**” (PASC) has also been used to describe late sequelae of SARS-CoV-2 infection that include these persistent symptoms, as well as other delayed syndromes such as MIS-C and multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A). CDC recently proposed defining late sequelae as sequelae that extend >4 weeks after initial infection. **The Patient-Led Research Collaborative for COVID-19 defines long COVID as a collection of symptoms that develop during or following a confirmed or suspected case of COVID-19 and that continue for >28 days.**

Medical Management of Mild COVID-19

WHO^[1]

- Isolate suspected/confirmed cases to contain SARS-CoV-2 transmission; isolation can occur at home, in a designated COVID-19 health or community facility
- Treat symptoms (eg, antipyretics for fever, adequate nutrition, appropriate rehydration)
- Educate patients on signs/symptoms of complications that, if developed, should prompt pursuit of urgent care

NIH^[2,3]

- Majority of cases managed in ambulatory setting or at home (eg, by telemedicine)
- Close monitoring advised for symptomatic patients with risk factors for severe disease; rapid progression possible
- No specific lab tests indicated if otherwise healthy
- In non-hospitalized patients, do not initiate anticoagulants or antiplatelet therapy to prevent VTE or arterial thrombosis unless other indications exist

1. WHO Interim Guidance. Clinical management of COVID-19. May 27, 2020.

2. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Last updated June 11, 2020.

3. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. Last updated May 12, 2020.

Medical Management of Moderate COVID-19

Management^[1]

- Monitor closely, as pulmonary disease can rapidly progress
- Administer empiric antibiotics if bacterial pneumonia/sepsis strongly suspected; re-evaluate daily and de-escalate/stop treatment if no evidence of infection
- Use hospital infection prevention and control measures; limit number of individuals/providers entering patient room
- Use AIIRs for aerosol-generating procedures; staff should wear N95 respirators or PAPRs vs surgical masks

Isolation (Home vs Healthcare Facility)^[2]

- Dependent on clinical presentation, requirement for supportive care, presence of vulnerable household contacts; if high risk of deterioration, hospitalization preferred

Initial Evaluation^[1]

- May include chest x-ray, ultrasound, or CT
- Perform ECG if indicated
- Obtain CBC with differential and metabolic profile including liver/renal function
- Inflammatory markers (eg, CRP, D-dimer, ferritin) may be prognostically valuable

1. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Last updated June 11, 2020.

2. WHO Interim Guidance. Clinical management of COVID-19. May 27, 2020.

Medical Management of **Severe** COVID-19

Severe Pneumonia Treatment^[1]

- Equip patient care areas with pulse oximeters, functioning oxygen systems, and disposable, single-use, oxygen-delivering interfaces
- Provide immediate supplemental oxygen to patients with emergency signs (eg, obstructed/absent breathing, severe respiratory distress, central cyanosis, shock, coma, or convulsions) and anyone with $\text{SpO}_2 < 90\%$
- Monitor for clinical deterioration (eg, rapidly progressive respiratory failure, shock); provide immediate supportive care
- Practice cautious fluid management in patients without tissue hypoperfusion and fluid responsiveness

Acute Coinfection Treatment^[1]

- Administer empiric antimicrobials within 1 hr of initial assessment based on clinical judgment, patient host factors, and local epidemiology; knowledge of blood cultures before antimicrobial administration ideal
- Assess daily for antimicrobial de-escalation

Evaluation^[2]

- Perform evaluations outlined for **moderate** disease

1. WHO Interim Guidance. Clinical management of COVID-19. May 27, 2020.

2. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Last updated June 11, 2020.

that is suitable for telehealth. If patients are discharged while they are still receiving oxygen supplementation, they should receive oximetry monitoring and close follow-up soon after discharge.

PATIENT DISPOSITION

Not Requiring Hospitalization or Supplemental Oxygen, As Determined by a Health Care Provider in ED or an In-Person or Telehealth Visit

PANEL'S RECOMMENDATIONS

Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody products are recommended for outpatients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of disease progression, as defined by the EUA criteria (treatments are listed in alphabetical order):^a

- **Bamlanivimab plus etesevimab; or**
- **Casirivimab plus imdevimab; or**
- **Sotrovimab**

The Panel **recommends against** the use of **dexamethasone** or **other systemic glucocorticoids** in the absence of another indication **(AIII)**.^b

Discharged From Hospital Inpatient Setting in Stable Condition and Does Not Require Supplemental Oxygen

The Panel **recommends against** continuing the use of **remdesivir (AIIa)**, **dexamethasone (AIIa)**, or **baricitinib (AIIa)** after hospital discharge.

Discharged From Hospital Inpatient Setting and Requires Supplemental Oxygen

For those who are stable enough for discharge but who still require oxygen^c

There is insufficient evidence to recommend either for or against the continued use of remdesivir, dexamethasone, and/or baricitinib. Review the text below when considering the use of any of these agents after hospital discharge.

Discharged From ED Despite New or Increasing Need for Supplemental Oxygen

When hospital resources are limited, inpatient admission is not possible, and close follow-up is ensured^d

The Panel recommends using **dexamethasone** 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for adverse events **(BIII)**.

There is insufficient evidence to recommend either for or against the use of remdesivir. When considering the use of remdesivir, review the text below for further discussion.

The Panel **recommends against** the use of **baricitinib** in this setting, except in a clinical trial **(AIII)**.

General Management of Nonhospitalized Patients With Acute COVID-19

- Management of nonhospitalized patients with acute COVID-19 should include providing supportive care, taking steps to reduce the risk of SARS-CoV-2 transmission (including isolating the patient), and advising patients on when to contact a health care provider and seek an in-person evaluation **(AIII)**. •

When possible, patients with symptoms of COVID-19 should be triaged via telehealth visits before receiving in-person care. Patients with dyspnea should be referred for an in-person evaluation by a health care provider and should be followed closely during the initial days after the onset of dyspnea to assess for worsening respiratory status **(AIII)**.

- Management plans should be based on a patient's vital signs, physical exam findings, risk factors for progression to severe illness, and the availability of health care resources **(AIII)**.

- The COVID-19 Treatment Guidelines Panel recommends using one of the following anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody
- • **Bamlanivimab plus etesevimab**; *or*
- • **Casirivimab plus imdevimab**; *or*
- • **Sotrovimab 500 mg intravenous (IV) infusion**
- • **Casirivimab 600 mg plus imdevimab 600 mg IV infusion (AIIa)** • If IV infusions are not feasible or would cause a delay in treatment, **casirivimab 600 mg plus imdevimab 600 mg** administered by four subcutaneous (SQ) injections (2.5 mL per injection) can be used as an alternative **(BIII)**.

Medical Conditions or Other Factors That Were Represented in Clinical Trials That Evaluated Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies

- • Aged ≥ 65 years (**Alla**) •
- Obesity (BMI >30) (**Alla**)
- • Diabetes (**Alla**)
- • Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension (**Alla**)
- • Chronic lung diseases (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, moderate-to-severe asthma, interstitial lung disease, cystic fibrosis, pulmonary hypertension) (**Alla**)

Conditions or Factors That Had Limited Representation in Clinical Trials but Are Considered Risk Factors for POtherrogression to Severe COVID-19 by the Centers for Disease Control and Prevention

- • An immunocompromising condition or immunosuppressive treatment **(AIII)**. Many experts strongly recommend therapy for patients with these conditions, despite their limited representation in clinical trials.
- • Being overweight (BMI 25–30) as the sole risk factor **(BIII)** • Chronic kidney disease **(BIII)**
- • Pregnancy **(BIII)**
- • Sickle cell disease **(BIII)**
- • Neurodevelopmental disorders (e.g., cerebral palsy) or other conditions that confer medical complexity (e.g., genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies) **(BIII)**
- • Medical-related technological dependence (e.g., tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation that is not related to COVID-19) **(BIII)**

Other Agents That Have Been Studied or Are Under Investigation for Use in the Outpatient Management of COVID-19

- • The Panel **recommends against** the use of **chloroquine** or **hydroxychloroquine** with or without **azithromycin (AI)**, **lopinavir/ritonavir**, and **other HIV protease inhibitors (AIII)** for outpatient treatment of COVID-19.
- • The Panel **recommends against** the use of **antibacterial therapy** (e.g., **azithromycin**, **doxycycline**) for outpatient treatment of COVID-19 in the absence of another indication **(AIII)**.
- • Antiviral agents, such as **ivermectin** and **nitazoxanide**
- • Convalescent plasma
- • Immunomodulators, such as **colchicine** and **fluvoxamine**
- • Supplements, such as **vitamin C**, **vitamin D**, and **zinc**
- • **Anticoagulants and antiplatelet therapy** should not be initiated in the outpatient setting for the prevention of venous thromboembolism or arterial thrombosis unless the patient has other indications for the therapy or is participating in a clinical trial **(AIII)**.

Antiviral Drugs That Are Approved or Under Evaluation for the Treatment of COVID-19

Last Updated: July 8, 2021

Summary Recommendations

Remdesivir is the only Food and Drug Administration-approved drug for the treatment of COVID-19. In this section, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) provides recommendations for using antiviral drugs to treat COVID-19 based on the available data. **As in the management of any disease, treatment decisions ultimately reside with the patient and their health care provider.** For more information on these antiviral agents, see [Table 2e](#).

Remdesivir

- See [Therapeutic Management of Hospitalized Adults with COVID-19](#) for recommendations on using remdesivir with or without dexamethasone.

Ivermectin

- There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against the use of ivermectin for the treatment of COVID-19. Results from adequately powered, well-designed, and well-conducted clinical trials are needed to provide more specific, evidence-based guidance on the role of ivermectin in the treatment of COVID-19.

Nitazoxanide

- The Panel **recommends against** the use of **nitazoxanide** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (**BIIa**).

Hydroxychloroquine or Chloroquine and/or Azithromycin

- The Panel **recommends against** the use of **chloroquine** or **hydroxychloroquine** and/or **azithromycin** for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (**AI**) and in nonhospitalized patients (**AIIa**).

Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors

- The Panel **recommends against** the use of **lopinavir/ritonavir** and **other HIV protease inhibitors** for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (**AI**) and in nonhospitalized patients (**AIII**).

Rating of Recommendations: A – Strong; B – Moderate; C – Optional

- • The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) **recommends against** the use of **low-titer COVID-19 convalescent plasma** for the treatment of COVID-19 **(AIIb)**.
- • Low-titer COVID-19 convalescent plasma is no longer authorized through the convalescent plasma EUA. ***For Hospitalized Patients With COVID-19 Who Do Not Have Impaired Immunity***
- • The Panel **recommends against** the use of COVID-19 **convalescent plasma** for the treatment of COVID-19 in mechanically ventilated patients **(AI)**.
- • The Panel **recommends against** the use of **high-titer COVID-19 convalescent plasma** for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients who do not require mechanical ventilation, except in a clinical trial **(AI)**.

- Immunoglobulins: SARS-CoV-2 Specific
- Recommendation
 - There is insufficient evidence for the COVID-19 Treatment Guidelines Panel to recommend either for or against **severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) immunoglobulins** for the treatment of COVID-19.

Immunoglobulins: Non-SARS-CoV-2 Specific

- • The COVID-19 Treatment Guidelines Panel **recommends against** the use of non-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-specific **intravenous immunoglobulin (IVIG)** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (**AIII**). This recommendation **should not preclude** the use of IVIG when otherwise indicated for the treatment of complications that arise during the course of COVID-19

- • The COVID-19 Treatment Guidelines Panel **recommends against** the use of **mesenchymal stem cells** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (**AIIb**).
- • There is insufficient evidence for the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) to recommend either for or against the use of colchicine for the treatment of nonhospitalized patients with COVID-19.
- • The Panel **recommends against** the use of **colchicine** for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 (**AI**).
- There is insufficient evidence for the COVID-19 Treatment Guidelines Panel to recommend either for or against the use of **fluvoxamine** for the treatment of COVID-19. Results from adequately powered, well-designed, and well-conducted clinical trials are needed to provide more specific, evidence-based guidance on the role of fluvoxamine for the treatment of COVID-19

Interferons (Alfa, Beta)

- The COVID-19 Treatment Guidelines Panel **recommends against** the use of interferons for the treatment of patients with severe or critical COVID-19, except in a clinical trial (**AIII**).
- There is insufficient evidence to recommend either for or against the use of **interferon beta** for the treatment of early (i.e., <7 days from symptom onset) mild and moderate COVID-19.

Supplements

- **Vitamin C** • There is insufficient evidence for the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) to recommend either for or against the use of vitamin C for the treatment of COVID-19.
- **Vitamin D** • There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against the use of vitamin D for the treatment of COVID-19.
- **Zinc** • There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against the use of zinc for the treatment of COVID-19. • The Panel **recommends against** using zinc supplementation above the recommended dietary allowance for the prevention of COVID-19, except in a clinical trial (**BIII**).

Figure 2. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 Based on Disease Severity

DISEASE SEVERITY

PANEL'S RECOMMENDATIONS

Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen

The Panel **recommends against** the use of **dexamethasone (AIIa)** or **other corticosteroids (AIII)**.^a

There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, remdesivir may be appropriate.

Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen

Use one of the following options:

- **Remdesivir^b** (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) **(BIIa)**
- **Dexamethasone plus remdesivir^b** (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) **(BIII)**
- **Dexamethasone** (when combination with remdesivir cannot be used or is not available) **(BI)**

Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation

Use one of the following options:

- **Dexamethasone (AI)**
- **Dexamethasone plus remdesivir^b (BIII)**

For recently hospitalized^c patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation:

- Add either **baricitinib (BIIa)** or **IV tocilizumab (BIIa)** to one of the two options above^d
 - If neither baricitinib nor IV tocilizumab is available or feasible to use, **tofacitinib** can be used instead of baricitinib **(BIIa)** or **IV sarilumab** can be used instead of IV tocilizumab **(BIIa)**.

Hospitalized and Requires IMV or ECMO

- **Dexamethasone (AI)**

For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:

- **Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa)**
 - If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, **IV sarilumab** can be used **(BIIa)**.

Table A. Dosing Regimens and Comments for the Drugs Recommended in Figure 2

Drug Name	Dosing Regimen	Comments
Remdesivir	Remdesivir 200 mg IV once, then remdesivir 100 mg IV once daily for 4 days or until hospital discharge	• Treatment may be extended for up to 10 days if there is no substantial clinical improvement by Day 5. • If the patient progresses to more severe illness, complete the course of remdesivir. • eGFR <30 mL/min/1.73 m²: Remdesivir is not recommended.
Dexamethasone	Dexamethasone 6 mg IV or PO once daily for up to 10 days or until hospital discharge	• If dexamethasone is not available, an equivalent dose of another corticosteroid may be used. • See the Corticosteroids section for more information.
Baricitinib	Baricitinib dose is dependent on eGFR; duration of therapy is up to 14 days or until hospital discharge.	• eGFR ≥60 mL/min/1.73 m²: Baricitinib 4 mg PO once daily • eGFR 30 to <60 mL/min/1.73 m²: Baricitinib 2 mg PO once daily • eGFR 15 to <30 mL/min/1.73 m²: Baricitinib 1 mg PO once daily • eGFR <15 mL/min/1.73 m²: Baricitinib is not recommended.
Tofacitinib	Tofacitinib 10 mg PO twice daily for up to 14 days or until hospital discharge	• Use as an alternative if baricitinib is not available or not feasible to use (BIIa). • eGFR <60 mL/min/1.73 m²: Tofacitinib 5 mg PO twice daily
Tocilizumab	Tocilizumab 8 mg/kg actual body weight (up to 800 mg) administered as a single IV dose	• In clinical trials, a third of the participants received a second dose of tocilizumab 8 hours after the first dose if no clinical improvement was observed.
Sarilumab	Use the single-dose, pre-filled syringe (not the pre-filled pen) for SQ injection. Reconstitute sarilumab 400 mg in 100 cc 0.9% NaCl and administer as an IV infusion over 1 hour.	• Use as an alternative if tocilizumab is not available or not feasible to use (BIIa). • In the United States, the currently approved route of administration for sarilumab is SQ injection. In the REMAP-CAP trial, the SQ formulation was used to prepare the IV infusion.

Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19

- **Laboratory Testing** • In nonhospitalized patients with COVID-19, there are currently no data to support the measurement of coagulation markers (e.g., D-dimers, prothrombin time, platelet count, fibrinogen) (AIII).
- • In hospitalized patients with COVID-19, hematologic and coagulation parameters are commonly measured, although there is currently insufficient evidence to recommend either for or against using this data to guide management decisions. **Chronic Anticoagulant and Antiplatelet Therapy**
- • Patients who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapies for underlying conditions should continue these medications if they receive a diagnosis of COVID-19 (AIII).

▪ Venous Thromboembolism Prophylaxis and Screening

- • For nonhospitalized patients with COVID-19, anticoagulants and antiplatelet therapy should not be initiated for the prevention of venous thromboembolism (VTE) or arterial thrombosis unless the patient has other indications for the therapy or is participating in a clinical trial **(AIII)**.
- • Hospitalized nonpregnant adults with COVID-19 should receive prophylactic dose anticoagulation **(AIII)** (see the recommendations for pregnant individuals below). Anticoagulant or antiplatelet therapy should not be used to prevent arterial thrombosis outside of the usual standard of care for patients without COVID-19 **(AIII)**.
- • There is currently insufficient evidence to recommend either for or against the use of thrombolytics or higher than the prophylactic dose of anticoagulation for VTE prophylaxis in hospitalized COVID-19 patients outside of a clinical trial.
- • Hospitalized patients with COVID-19 should not routinely be discharged from the hospital while on VTE prophylaxis **(AIII)**. Continuing anticoagulation with a Food and Drug Administration-approved regimen for extended VTE prophylaxis after hospital discharge can be considered for patients who are at low risk for bleeding and high risk for VTE, as per the protocols for patients without COVID-19 (see details on defining at-risk patients below) **(BI)**.
- • There is currently insufficient evidence to recommend either for or against routine deep vein thrombosis screening in COVID-19 patients without signs or symptoms of VTE, regardless of the status of their coagulation markers.
- • For hospitalized COVID-19 patients who experience rapid deterioration of pulmonary, cardiac, or neurological function, or of sudden, localized loss of peripheral perfusion, the possibility of thromboembolic disease should be evaluated **(AIII)**.

- *Patients With COVID-19 Who Are Discharged from the Hospital*
- VTE prophylaxis after hospital discharge **is not recommended** for patients with COVID-19 (**AIII**). For certain high-VTE risk patients without COVID-19, post-discharge prophylaxis has been shown to be beneficial. The Food and Drug Administration approved the use of **rivaroxaban 10 mg daily for 31 to 39 days in these patients.**
- Inclusion criteria for the trials that studied post-discharge VTE prophylaxis included:
 - • Modified International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) VTE risk score ≥ 4 ; *or*
 - • Modified IMPROVE VTE risk score ≥ 2 and D-dimer level > 2 times the upper limit of normal.³² Any decision to use post-discharge VTE prophylaxis for patients with COVID-19 should include consideration of the individual patient's risk factors for VTE, including reduced mobility, bleeding risks, and feasibility. Participation in clinical trials is encouraged.

Systemic Corticosteroids Other Than Dexamethasone

- • If dexamethasone is not available, alternative glucocorticoids (e.g., prednisone, methylprednisolone, hydrocortisone) can be used.
- • For these drugs, the total daily dose equivalencies to dexamethasone 6 mg (oral or intravenous)²⁴ are:
 - • Prednisone 40 mg
 - • Methylprednisolone 32 mg
 - • Hydrocortisone 160 mg

Care of Critically Ill Adult Patients With COVID-19

Infection Control

- For health care workers who are performing [aerosol-generating procedures](#) on patients with COVID-19, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends using an [N95 respirator](#) (or equivalent or higher-level respirator) rather than surgical masks, in addition to other personal protective equipment (PPE) (i.e., gloves, gown, and eye protection such as a face shield or safety goggles) **(AIII)**.
- The Panel recommends minimizing the use of aerosol-generating procedures on intensive care unit patients with COVID-19 and carrying out any necessary aerosol-generating procedures in a negative-pressure room, also known as an airborne infection isolation room, when available **(AIII)**.
- For health care workers who are providing usual [care for nonventilated patients with COVID-19](#), the Panel recommends using an [N95 respirator \(or equivalent or higher-level respirator\)](#) or a [surgical mask](#) in addition to other PPE (i.e., gloves, gown, and eye protection such as a face shield or safety goggles) **(AIIa)**.
- For health care workers who are [performing non-aerosol-generating procedures](#) on patients with COVID-19 who are on closed-circuit [mechanical ventilation](#), the Panel recommends using an [N95 respirator](#) (or equivalent or higher-level respirator) in addition to other PPE (i.e., gloves, gown, and eye protection such as a face shield or safety goggles) because ventilator circuits may become disrupted unexpectedly **(BIII)**.
- The Panel recommends that endotracheal intubation in patients with COVID-19 be performed by health care providers with extensive airway management [experience](#), if possible **(AIII)**.
- The Panel recommends that intubation be performed using [video laryngoscopy](#), if possible **(CIIa)**.

- **Hemodynamics**
- For adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends using dynamic parameters, skin temperature, capillary refilling time, and/or lactate levels over static parameters to assess fluid responsiveness (**BIIa**).
- For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends using buffered/balanced crystalloids over unbalanced crystalloids (**BIIa**).
- For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends against the initial use of albumin for resuscitation (**BI**).
- For adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends norepinephrine as the first-choice vasopressor (**AI**).
- For adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends titrating vasoactive agents to target a mean arterial pressure (MAP) of 60 to 65 mm Hg over higher MAP targets (**BI**).
- The Panel recommends against using hydroxyethyl starches for intravascular volume replacement in patients with sepsis or septic shock (**AI**).
- When norepinephrine is available, the Panel recommends against using dopamine for patients with COVID-19 and shock (**AI**).
- As a second line vasopressor, the Panel recommends adding either vasopressin (up to 0.03 units/min) (**BIIa**) or epinephrine (**BIIb**) to norepinephrine to raise MAP to target or adding vasopressin (up to 0.03 units/min) (**BIIa**) to decrease norepinephrine dosage.
- The Panel recommends against using low-dose dopamine for renal protection (**AI**).
- The Panel recommends using dobutamine in patients who show evidence of cardiac dysfunction and persistent hypoperfusion despite adequate fluid loading and the use of vasopressor agents (**BIII**).
- The Panel recommends that all patients who require vasopressors have an arterial catheter placed as soon as practical, if resources are available (**BIII**).
- For adults with refractory septic shock who have completed a course of corticosteroids to treat their COVID-19, the Panel recommends using low-dose corticosteroid therapy (“shock-reversal”) over no corticosteroid therapy (**BIIa**)

■ Oxygenation and Ventilation

- For adults with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure despite conventional oxygen therapy, the Panel recommends **high-flow nasal cannula** (HFNC) oxygen over noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) **(BIIa)**.
- In the absence of an indication for endotracheal intubation, the Panel recommends a closely monitored trial **of NIPPV**
- for adults with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure and for whom HFNC is not available **(BIIa)**.
- - For patients with persistent hypoxemia despite increasing supplemental oxygen requirements in whom endotracheal intubation is not otherwise indicated, the Panel recommends considering a trial of **awake prone positioning** to improve oxygenation **(CIIa)**.
 - The Panel **recommends against** using awake prone positioning as a rescue therapy for refractory hypoxemia to avoid intubation in patients who otherwise meet the indications for intubation and mechanical ventilation **(AIII)**.
 - If intubation becomes necessary, the procedure should be performed by an experienced practitioner in a controlled setting due to the enhanced risk of exposing health care practitioners to SARS-CoV-2 during intubation **(AIII)**.

■

- • If intubation becomes necessary, the procedure should be performed by an experienced practitioner in a controlled setting due to the enhanced risk of exposing health care practitioners to SARS-CoV-2 during intubation **(AIII)**
- • For mechanically ventilated adults with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome (ARDS):
- • The Panel recommends using low tidal volume (VT) ventilation (VT 4–8 mL/kg of predicted body weight) over higher VT ventilation (VT >8 mL/kg) **(AI)**.
- • The Panel recommends targeting plateau pressures of <30 cm H₂O **(AIIa)**.
- • The Panel recommends using a conservative fluid strategy over a liberal fluid strategy **(BIIa)**.
- • The Panel **recommends against** the routine use of inhaled nitric oxide **(AIIa)**.
- • For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate-to-severe ARDS:
- • The Panel recommends using a higher positive end-expiratory pressure (PEEP) strategy over a lower PEEP strategy

- • For mechanically ventilated adults with COVID-19 and refractory hypoxemia despite optimized ventilation, the Panel **recommends prone ventilation for 12 to 16 hours** per day over no prone ventilation (**BIIa**).
- • The Panel recommends using, as needed, intermittent boluses of neuromuscular blocking agents (NMBA) or continuous NMBA infusion to facilitate protective lung ventilation (**BIIa**).
- • In the event of persistent patient-ventilator dyssynchrony, or in cases where a patient requires ongoing deep sedation, prone ventilation, or persistently high plateau pressures, the Panel recommends using a continuous NMBA infusion for up to 48 hours as long as patient anxiety and pain can be adequately monitored and controlled (**BIII**).
- • For mechanically ventilated adults with COVID-19, severe ARDS, and hypoxemia despite optimized ventilation and other rescue strategies:
- • The Panel recommends using recruitment maneuvers rather than not using recruitment maneuvers (**CIIa**).
- • If recruitment maneuvers are used, the Panel **recommends against** using staircase (incremental PEEP) recruitment maneuvers (**AIIa**).
- • The Panel **recommends using an inhaled pulmonary vasodilator as a rescue therapy**; if no rapid improvement in oxygenation is observed, the treatment should be tapered off (**CIII**).

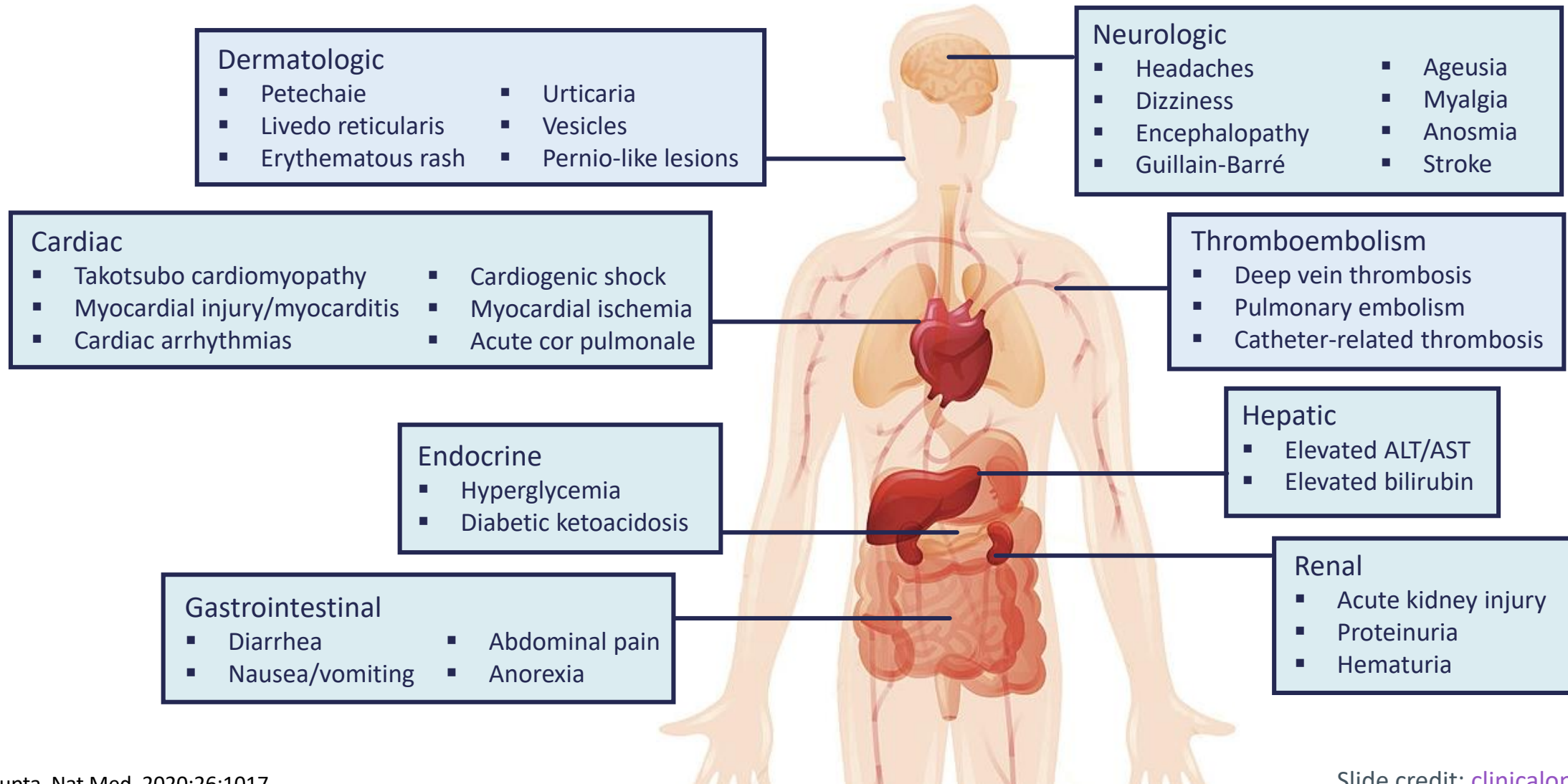
- **Pharmacologic Interventions** • In patients with COVID-19 and severe or critical illness, there is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against empiric broad-spectrum antimicrobial therapy in the absence of another indication.
- • If antimicrobials are initiated, the Panel recommends that their use should be reassessed daily to minimize the adverse consequences of unnecessary antimicrobial therapy (**AIII**).
- **Extracorporeal Membrane Oxygenation**
- • There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against the use of extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 and refractory hypoxemia

Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults

- MIS-A is defined by the following criteria:
 - 1. A severe illness requiring hospitalization in an individual aged ≥ 21 years;
 - 2. Current or past infection with SARS-CoV-2;
 - 3. Severe dysfunction in one or more extrapulmonary organ systems;
 - 4. Laboratory evidence of elevated inflammatory markers (e.g., CRP, ferritin, D-dimer, interleukin [IL]-6);
 - 5. Absence of severe respiratory illness; *and*
 - 6. Absence of an alternative unifying diagnosis
- Because there is no specific diagnostic test for MIS-A, diagnosis of this inflammatory syndrome is one of exclusion after other causes (e.g., septic shock) have been eliminated. Although there are currently no controlled clinical trial data in patients with MIS-A to guide treatment of the syndrome, case reports have described the use of intravenous immunoglobulin, corticosteroids, or anti-IL-6 therapy.

- COVID-19-Induced Cardiac Dysfunction, Including Myocarditis
 - Thromboembolic Events and COVID-19
 - Renal and Hepatic Dysfunction Due to COVID-19
-

Extrapulmonary Manifestations



Oxygenation and Ventilation

- ***Goal of Oxygenation*** The optimal oxygen saturation (SpO₂) in adults with COVID-19 is uncertain. However, a target SpO₂ of 92% to 96% seems logical considering that indirect evidence from experience in patients without COVID-19 suggests that an SpO₂ <92% or >96% may be harmful. Regarding the potential harm of maintaining an SpO₂ <92%, a trial randomly assigned ARDS patients without COVID-19 to either a conservative oxygen strategy (target SpO₂ of 88% to 92%) or a liberal oxygen strategy (target SpO₂ ≥96%). The trial was stopped early due to futility after enrolling 205 patients, but in the conservative oxygen group there was increased mortality at 90 days (between-group risk difference of 14%; 95% CI, 0.7% to 27%) and a trend toward increased mortality at 28-days (between-group risk difference of 8%; 95% CI, -5% to 21%).¹ Regarding the potential harm of maintaining an SpO₂ >96%, a meta-analysis of 25 randomized trials involving patients without COVID-19 found that a liberal oxygen strategy (median SpO₂ of 96%) was associated with an increased risk of in-hospital mortality compared to a lower SpO₂ comparator

Influenza and COVID-19

- **Influenza Vaccination** • Although data are lacking on influenza vaccination for persons with COVID-19, on the basis of practice for other acute respiratory infections, the Panel recommends that persons with COVID-19 should receive an inactivated influenza vaccine **(BIII)**. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has provided guidance on the timing of influenza vaccination for inpatients and outpatients with COVID-19

- **Diagnosis of Influenza and COVID-19 When Influenza Viruses and SARS-CoV-2 Are Cocirculating**
- • Only testing can distinguish between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus infections and identify SARS-CoV-2 and influenza virus coinfection. • When SARS-CoV-2 and influenza viruses are cocirculating, the Panel recommends testing for both viruses in all hospitalized patients with acute respiratory illness **(AIII)**.
- • When SARS-CoV-2 and influenza viruses are cocirculating, the Panel recommends influenza testing in outpatients with acute respiratory illness if the results will change clinical management of the patient **(BIII)**.
- • Testing for other pathogens should be considered depending on clinical circumstances, especially in patients with influenza in whom bacterial superinfection is a well-recognized complication.

- **Antiviral Treatment of Influenza When Influenza Viruses and SARS-CoV-2 Are Cocirculating**
- • The treatment of influenza is the same in all patients regardless of SARS-CoV-2 coinfection **(AIII)**.
- • The Panel recommends that hospitalized patients be started on empiric treatment for influenza with **oseltamivir** as soon as possible without waiting for influenza testing results **(AIIb)**.
- • Antiviral treatment of influenza can be **stopped** when influenza has been ruled out by **nucleic acid detection assay in upper respiratory tract specimens for nonintubated patients and in both upper and lower respiratory tract specimens for intubated patients**.
- • For influenza treatment in hospitalized and non-hospitalized patients, see the CDC and IDSA recommendations on antiviral treatment of influenza.



راهنمای مدیریت درمان بیماران کووید-۱۹

(ویرایش و هم‌خوابی ۱۴۰۰)

کمیته علمی کرونا، معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



بررسی های ضروری بیماران کاندید بستری بیمارستانی (Moderate که امکان بستری موقت نیست و بیماران Severe و Critical)		
گرافی ریه و ترجیحاً سی تی اسکن ریه (با دوز پایین)	توجه به نتایج (BS CBCdiff, CRP, AST, ALT, ALP, Bun/Cr)	ECG

ارزیابی اولیه در موارد غیر شدید		
آزمایش خاصی نیاز ندارد	سواب بینی / حلقی و تست PCR	معاینه دقیق تب و میزان اشباع اکسیژن

بیماران ریسک بالا: بلافاصله بعد از تشخیص به موقع درمان های آنتی ویرال و یا ضد التهاب و در صورت لزوم ضد انعقاد شروع گردد و روند بیماری تا بهبودی پیگیری شود.						
پیوند اعضا	آئمی سیکل سل	بیماری مزمن کلیه و ریوی	چاقی BMI>30	مصرف داروهای ایمنوساپرسیو	سن بالای ۶۰	بیماری قلبی
دیابت						

درمان بستری	
کورتیکواستروئید ها:	⑩ درمان پذیرفته شده در تمام گاید لاین ها در بیماران بستری هیپوکسیک با دوز دگزامتازون-۸ mg روزانه معادل ۲۰۰ mg هیدروکورتیزون یا ۴۰ mg متیل پردنیزولون / ۵۰ mg پردنیزولون خوراکی
Remdesivir	⑩ در بیماران درگیری ریوی و هیپوکسیک (تیباز به مصرف اکسیژن مکمل) در اولین فرصت توصیه می گردد. ⑩ در بیمارانی که اینتوبه می شوند توصیه نشده است.
پروپیلاکسی VTE:	⑩ در زمان بستری آنتی کواگولان پروپیلاکسی به صورت LMWH یکبار در روز یا هپارین 5000U دو بار تا سه بار در روز توصیه می شود.
کورتون استنشاقی:	⑩ در برخی موارد بیماریهای تنفسی یا سرفه شدید کورتون استنشاقی به غیر صورت نبولایزر پیشنهاد می شود.
پالسامی بیماران بهبود یافته:	⑩ با توجه به عدم تاثیر اثبات شده در بهبودی بیمار، صرفاً در قالب کارآزمایی بالینی تجویز گردد.

درمان فاز سیتوکینی Cytokine Release	
⑩ درمان با دوز بالای آسپرین معمولاً پیشنهاد می گردد.	

درمان دارویی بیماران سرپایی:	
✓ در فاز غیر شدید درمان خ جز درمان علامتی توصیه نمی شود ✓ توجه و پیگیری در بیماران با ریسک بالا ✓ ادامه مصرف داروهای کنترل دیابت در فرد دیابتی، کنترل فشار خون در افراد با فشار خون بالا، مصرف سایر داروهای بیماریهای زمینه ای ✓ توجه به اندازه گیری دقیق تب فشارخون و قند خون	

اقدامات پیشنهادی:	
⑩ NSAIDs ها جهت تب یا و درد ⑩ درمان ضد سرفه	

اقدامات موردی بر اساس شرایط:	
⑩ هیدروکسی کلروکین ⑩ کورتیکواستروئید ⑩ فابیدین ⑩ اینترفرن	



راهنمای مدیریت درمان بیماران کوید-۱۹

(ویرایش و هم‌خوانی ۱۴۰۰)

کمیته علمی کرونا، معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



بررسی‌های ضروری بیماران کاندید بستری بیمارستانی (موارد Moderate که امکان بستری موقت نیست و بیماران Severe یا Critical)		
ECG	توجه به لفتوسیت (BS CBCdiff, CRP, AST, ALT, ALP, Bun/Cr)	گرافی ریه و ترجیحاً سی تی اسکن ریه (با دوز پایین)

ارزیابی اولیه در موارد غیر شدید		
آزمایش خاصی نیاز ندارد	سواب بینی / حلقی و تست PCR	معاینه دقیق تب و میزان اشباع اکسیژن

بیماران ریسک بالا: بلافاصله بعد از تشخیص به موقع درمان های آنتی ویرال و یا ضد التهاب و در صورت لزوم ضد انعقاد شروع گردد و روزانه شرایط و روند بیماری تا بهبودی پیگیری شود.						
پیوند اعضا	آئمی سبک سل	بیماری مزمن کلبه و ریوی	چاقی BMI > 30	مصرف داروهای ایمنوساپرسو	سن بالای ۶۰	بیماری قلبی
						دیابت

درمان بستری	
کورتیکواستروئید ها:	⑩ درمان پذیرفته شده در تمام گاید لاین ها در بیماران بستری هیپوکسیک با دوز دگزامتازون ۸-۱۰ mg روزانه معادل ۲۰۰ mg هیدروکورتیزون یا ۴۰ mg متیل پردنیزولون / ۵۰ mg پردنیزولون خوراکی
Remdesivir	⑩ در بیماران درگیری ریوی و هیپوکسیک (تایز به مصرف اکسیژن مکمل) در اولین فرصت توصیه می گردد. ⑩ در بیمارانی که اینتوبه می شوند توصیه نشده است.

درمان دارویی بیماران سرپایی:	
در فاز غیر شدید درمان جز درمان علامتی توصیه نمی شود	✓
توجه و پیگیری در بیماران با ریسک بالا	✓
ادامه مصرف داروهای کنترل دیابت در فرد دیابتی، کنترل فشار خون در افراد با فشار خون بالا، مصرف سایر داروهای بیمارهای زمینه ای	✓
توجه به اندازه گیری دقیق تب فشارخون و قند خون	✓

اقدامات پیشنهادی:

- NSAIDs ها جهت تب یا ودردو
- درمان ضد سرقه

اقدامات موردی بر اساس شرایط:

- هیدروکسی کلروکین
- کورتیکواستروئید
- فلوئیدیراویر
- اینترفرون
- ایورمکتین

مواردی که تجویز نشود:

- آزیترومایسین
- داکسی سیکلین
- لونی ناویر
- ریتوناویر
- لووکلوکساسین

در صورت بروز هر کدام از عوارض زیر بلافاصله به بیمارستان های منتخب کرونا اعزام یا ارجاع داده شود.

- شروع علائم پنومونی یا هیپوکسی
- احساس گیجی یا اکت هوشیاری
- خلط خونی
- اختلالات همودینامیک

آگاهی دادن به بیمار و نشانه های هشدار:

- تب مداوم (بالای ۴ روز) و بازگشت تب
- علائم تنگی نفس، تشدید بی اشتها، بی قراری شدید (علائم هیپوکسی)

پروفیلاکسی VTE:

- در زمان بستری آنتی کوآگولان پروفیلاکسی به صورت LMWH یکبار در روز یا هپارین 5000U دو بار تا سه بار در روز توصیه می شود.

کورتون استنشاقی:

- در برخی موارد بیماریهای تنفسی یا سرفه شدید کورتون استنشاقی به غیرصورت نبولایزر پیشنهاد می شود.

پالاسمای بیماران بهبود یافته :

- با توجه به عدم تاثیر اثبات شده در بهبودی بیمار، صرفاً در قالب کارآزمایی بالینی تجویز گردد.

درمان فاز سیتوکینی Cytokine Release

کورتیکواستروئیدها:

- ✓ درمان یا دوز بالاتر از معمول پیشنهاد می گردد
- ✓ در برخی مطالعات درمان ۳ تا ۵ روزه کورتون با متیل پردنیزولون دوز بالا (۱۰۰۰ mg/kg) در فاز التهابی (هیپوکسمی + افزایش مارگر های التهابی) پیشنهاد می شود
- ✓ پنایر شدت فاز التهابی دوز دوره آن قابل تغییر است .
- ✓ دوز بالای ۲۵۰ میلی گرم متیل پردنیزولون در افراد مسن باعث افزایش ریسک عفونت و تشدید بیماری های زمینه ای می گردد

Tocilizumab:

- ✓ درمان همراه با دوز پایین کورتیکواستروئیدها پیشنهاد می شود و درمان به تنهایی توصیه نشده است.
- ✓ در شرایط بدتر شدن هیپوکسی (نیاز به اکسیژن مکمل) ویا افزایش CRP همراه هیپوکسی تزریق می شود (حداکثر دوز 8mg/kg)
- ✓ کنترااندیکاسیونهای توسیلوزوماب plt زیر ۵۰ هزار -شک به عفونت فعال باکتریال وفارچی ANC زیر ۵۰۰ شک به انسداد یا باره شدن احشا گوارشی
- ✓ استفاده از دیگر داروهای ضدالتهابی در این فاز تنها در قالب مطالعه بالینی صورت پذیرد.

هموپرفیوژن و پالاسما فرز:

- ✓ تا زمانیکه مستندات علمی کافی تایید نکرده شود، توصیه نمی شود.

IVIg:

- ✓ تا زمانیکه مستندات علمی کافی تایید نکرده شود، توصیه نمی شود.

شرایط ترخیص:

- بهتر شدن حال عمومی
- افزایش sat اکسیژن بدون دیسترس تنفسی
- اصلاح هیپوکسمی یا اکسیژن
- قطع تب حداقل ۷۲ ساعت

مراقبت بعد از ترخیص:

- آنتی کوآگولانها در موارد بیمار هیپوکسیک و بدون حرکت و نیز ریسک فاکتورهای زمینه ای توصیه میشود مصرف معمول آنتی کوآگولان در همه بیماران و نیز تجویز آنتی پلاکتها توصیه نمیگردد.
- آنتی قیپروتیکها درآسپ ریه بعد ازکودید به صورت معمول داده نشود فقط بر اساس تشخیص و مشاوره پزشک فوق ریه و یا تشکیل تیم تخصصی سه نفره و بر اساس بیماری زمینه ای تجویز گردد

مونیتورینگ: Moderate-Severe

- بررسی علائم التهابی (بی قراری -کاهش اشتها-عدم قطع شدن تب یا برگشت تب -اقت sat به صورت مداوم در سیر بستری)
- توجه به برادی کاردی و تاکی کاردی ناگهانی بدون توجیه
- افزایش مارگرهای التهابی CRP
- کاهش لنفوسیت
- دی دایمر و قریتین

تقسیم بندی بیماری بر اساس شدت و مرحله بیماری

موارد غیرشدید: (disease severe Non)

- ✓ علائم خفیف دستگاه تنفسی فوقانی، تب
- ✓ سرفه، خستگی، میالژی بدون تنگی نفس و افت اکسیژن
- ✓ داشتن علائم گوارشی
- ✓ از بین رفتن حس بویایی یا چشایی
- ✓ شواهد بیماری شدید ندارد، تنگی نفس شدید ندارند

موارد Moderate to Sever:

$90 < O_2 Sat < 94$ و یا درگیری ریه کمتر از 50%

موارد (severe) شدید بیماری (هر کدام از موارد نشانه شدت بیماری است)

- ✓ $RR \geq 30$
- ✓ $O_2 Sat < 90$
- ✓ P_{CO_2} / F_{IO_2} زیر 300
- ✓ نیازمند استفاده از NIV یا $HFNO^1$

تعریف بیماری Critical (هر کدام از موارد زیر را شامل می شود):

✓ نارسایی تنفسی $PO_2/FIO_2 < 200$

✓ هیپوکسی و یا افت O_2 علیرغم استفاده از NIV یا HFNO

✓ اینتوبه شدن بیمار

✓ اختلالات همودینامیک

✓ اختلال هوشیاری

✓ نارسایی یک یا چند ارگان

بیماران ریسک بالا:

✓ دیابت، بیماری قلبی، سن بالای ۶۰، مصرف داروهای ایمنوساپرسیو، چاقی ($BMI > 30$), بیماری مزمن کلیه و

ریوی، آنمی سیکل سل، پیوند اعضا

✓ اهمیت: بهتر است بلافاصله بعد از تشخیص به موقع درمان های آنتی ویرال و یا ضد التهاب و در صورت لزوم ضد

انعقاد شروع گردد و روزانه شرایط و روند بیماری تا بهبودی پیگیری شود.

اقدامات سرپایی:

ارزیابی اولیه:

1- معاینه دقیق تب و میزان اشباع اکسیژن

2- سوپ بینی /حلقی

3- آزمایش خاصی نیاز ندارد

درمان دارویی:

✓ در فاز غیر شدید درمان خاصی جز درمان علامتی توصیه نمیشود ولی در بیماران با ریسک بالا توجه و پیگیری بیشتری نیازمند است.

✓ توصیه بر ادامه مصرف داروهای کنترل دیابت در فرد دیابتی، کنترل فشار خون در افراد با فشار خون بالا، مصرف سایر داروهای بیماریهای زمینه ای، توجه به اندازه گیری دقیق تب فشارخون و قند خون در تمام موارد پیشنهاد می شود.

درمان دارویی شامل ۳ دسته می شود:

1. اقدامات پیشنهادی: NSAID و استامینوفن جهت تب یا میالژی
2. اقدامات موردی بر اساس شرایط: هیدروکسی کلروکین، کورتیکواستروئید، فاویپیراویر و اینترفرون
3. مواردی که تجویز نشود: آزیترومایسین، داکسی سیکلین، لوی نایر / ریتوناویر، لووفلوکساسین

داروهای زیر مستندات قطعی اثربخشی جهت درمان کوید ۱۹ را ندارد و بنابر صلاحدید پزشک و بارعایت تداخلات

دارویی و در نظر گرفتن عوارض جانبی داده شود :

Favipiravir:

- ✓ هنوز اثری بر مورتالیتی یا بستری بیمارستان یادگیری ریوی ثابت نشده است. در صورت ضرورت به عنوان داروی انتی ویرال با لحاظ بیماری زمینه ای داده شود.
- ✓ در بارداری توصیه نمی شود و در خانمهای سنین باروری جهت تراژونیسته آگاهی داده شود. مراقب تداخلات دارویی باشیم ترجیحا در روزهای اول بیماری (فاز ویرمی) داده شود.
- ✓ در افراد نارسایی کبد و کلیه واسیداوریک بالا داده نشود

ایورمکتین:

نیاز به مطالعات بیشتر است.

ویتامین ها:

ویتامین C, ویتامین D, Zinc و سلنیوم اثر ثابت شده ای ندارد

کلشیسین:

نیاز به مطالعات بیشتر است.

اینترفرون بتا ۱a:

به صورت زیرجلدی یک روز در میان ۳ تا ۵ دوز - اثر ثابت شده ای ندارد. فقط در طول یک هفته اول شروع علائم بیماری تجویز شود.

کورتیکواستروئید ها:

به صورت معمول توصیه نمیشود. در برخی بیماریهای مزمن تنفسی (آسم و COPD) بلا مانع است.

ارجاع یا مشاوره :

در صورت بروز هر کدام از عوارض زیر بلافاصله به بیمارستان های منتخب کرونا اعزام یا ارجاع داده شود.

✓ شروع علایم پنومونی یا هیپوکسی

✓ احساس گیجی یا افت هوشیاری

✓ خلط خونی

✓ اختلالات همودینامیک

آگاهی دادن و نشانه های هشدار: (در صورت بروز بلافاصله به مراکز درمانی بیمارستانی مراجعه کنند)

1- در صورت تب مداوم (بالای ۴ روز) و بازگشت تب

2- علایم تنگی نفس، تشدید بی اشتهایی ، بی قراری شدید (علایم هیپوکسی)

بستری موقت:

- ✓ در مواردی که شدت بیماری از نوع متوسط باشد و تمایل به درمان در منزل باشد می توان با تشکیل پرونده بستری موقت با الزامات زیر خدمات درمانی را انجام داد. موارد مهم در هنگام بستری موقت:
- ✓ در حین بستری موقت ویزیت روزانه توسط پزشک الزامی است.
- ✓ اندازه گیری تب و اکسیژن الزامی است.
- ✓ این موارد بیماران با $94 < O_2Sat < 90$ و یا درگیری ریه کمتر از 50%، کاندید تزریق آنتی ویروسی یا کورتیکواستروئید و هیدراتاسیون و بررسی آزمایشگاهی شامل ALT, AST, CRP, BUN/Cr, CBC diff , اشباع اکسیژن روزانه بررسی گردد.
- ✓ دقت بر علایم آزمایشگاهی شروع فاز التهابی شدید (افزایش CRP, تب که با مصرف کورتیکواستروئیدها قطع نمی شود، تشدید لنفوپنی)
- ✓ آزمایشات CBC diff و CRP بنا به شرایط روزانه یا یک در میان چک شود.
- ✓ آزمایشات اولیه BUN/Cr, ALT, AST در ابتدای پذیرش چک شود تا دوز داروها Adjust یا قطع گردد و براساس شرایط بالینی می توان در روز های بعد تکرار کرد.
- ✓ دادن آنتی کوآگولان ها براساس شرایط بالینی بیمار
- ✓ در بیماری که هیپوکسی شدید ندارد و فعالیت روزانه محدود نشده است دادن آنتی کوآگولان توصیه نمی گردد.
- ✓ در صورت بدتر شدن حال عمومی، کاهش هوشیاری و افزایش تنگی نفس و افزایش مارکرهای التهابی بیمار بستری دایم گردد.
- ✓ در هنگام پذیرش داشتن گرافی ریه یا CT اسکن ترجیحا با دوز پایین توصیه می شود.
- ✓ به طور روتین تکرار رادیولوژی یا سی تی اسکن در طی درمان یا پایان آن نیاز نیست.
- ✓ بدیهی است که تمام مراکز ارایه دهنده خدمات بستری موقت، امکان پاسخگویی و پیگیری به صورت تلفنی و یا حضوری را فراهم نمایند.

بیماران کاندید بستری دایم:

مواردی که بیمار تمایل به بستری موقت (سرپایی) ندارد و بیماران Severe و Critical کاندید بستری می باشند.

بررسی های ضروری:

1. سی تی اسکن ریه (با دوز پایین)
2. آزمایشات (توجه به لنفوسیت) BS, Bun/Cr, ALP, ALT, AST, CRP, CBC diff و در صورت امکان D-dimer, Ferritin, LDH, ALb
3. ECG

در صورت کاهش هوشیاری:

VBG/ABG و بررسی اختلالات الکترولیتی و متابولیکی در صورت نیاز تصویربرداری مغز و اقدامات تشخیصی دیگر صورت گیرد.

درمان بستری

کورتیکواستروئیدها:

- ✓ درمان پذیرفته شده در تمام گاید لاین ها در بیماران بستری هیپوکسیک با دوز دگزامتازون-8mg روزانه معادل 200mg هیدروکورتیزون یا 40mg متیل پردنیزولون، 50mg پردنیزولون خوراکی
- ✓ دوره درمان: بنا به دوره بستری، شرایط التهابی و هیپوکسی و مقدار درگیری ریوی متغیر است.
- ✓ در دادن کورتیکواستروئیدها به بیماری زمینه ای، دیابت، فشار خون و بیماری قلبی ریوی توجه شود.
- ✓ قابل ذکر است دادن کورتیکواستروئیدها با دوز بالا در افراد مسن ریسک مرگ و میر و خطر عفونت میکروبیال و قارچی را بالا میبرد، تعدیل دوز در این افراد توصیه میشود.

Remdesivir:

- ✓ در بیماران درگیری ریوی و هیپوکسیک (نیاز به مصرف اکسیژن مکمل) در اولین فرصت توصیه می گردد.
- ✓ در بیمارانی که اینتوبه می شوند توصیه نشده است.
- ✓ تفاوتی در رژیم های درمانی 5 روزه و 10 روزه ذکر نشده است (درمان استاندارد ۵ روزه میباشد)
- ✓ قابل ذکر است ریسک برادی کاردی و هیپرگلیسمی و تهوع و استفراغ در رژیم طولانی تر بیشتر دیده می شود.

پروفیلاکسی VTE:

- ✓ دادن آنتی کوآگولان درمانی صرفا براساس سطح D-Dimer تصمیم گیری نمی شود.
- ✓ در زمان بستری آنتی کوآگولان پروفیلاکسی به صورت LMWH یکبار در روز یا هپارین 5000U دو بار تا سه بار در روز توصیه می شود.
- ✓ در هنگام بستری ICU میتوان از dose intermediate استفاده کرد ولی توصیه روتین به مصرف دوز درمانی نیست.
- ✓ در صورت شک بالینی قوی به DVT و آمبولی ریه ضمن انجام اقداماتی جهت اثبات مورد فوق، دوز درمانی ضد انعقاد توصیه می گردد.

درمان فاز سیتوکینی (Cytokine Release)

✓ فاز التهابی در کووید 19: پاسخ تشدید شده ایمنی بدن میزبان در مقابله با ویروس کووید 19 که باعث واکنش التهابی شدید می گردد و به صورت مستقیم با آسیب ریوی، درگیری ارگانهای مختلف و پیش آگهی ارتباط دارد. ممکن است بیماری در فاز التهابی شدید (Cytokine Release) مراجعه کند و یا در سیر بستری در بیمارستان به این فاز تبدیل شود. در فاز سیتوکینی (هیپوکسمی + افزایش مارکر های التهابی) و یا نارسایی ارگانها همراه با بالارفتن بیومارکرهای التهابی رخ میدهد.

Amp heparin 7500 unit/SC/TDS, Amp Enoxaparin 1mg/Kg/SC/Daily²

6

✓ نکته مهم در درمان فاز التهابی، شناسایی به موقع آن و درمان هر چه سریعتر آن می باشد (براساس برخی مطالعات در 24-48 ساعت ابتدایی)

✓ برای درمان فاز التهابی داروهای تعدیل کننده و تضعیف کننده سیستم ایمنی استفاده می گردد .

کورتیکواستروئیدها:

✓ درمان با دوز بالاتر از معمول پیشنهاد می گردد

✓ در برخی مطالعات درمان 3 تا 5 روزه کورتون با متیل پردنیزولون دوز بالا (1-2mg/kg) در فاز التهابی

(هیپوکسمی + افزایش مارکر های التهابی) پیشنهاد می شود، بنابر شدت فاز التهابی دوز و دوره آن قابل تغییر است .

توجه گردد در اکثر مطالعات دادن دوز بالای 250 میلی گرم متیل پردنیزولون در افراد مسن باعث افزایش ریسک

عفونت و تشدید بیماری های زمینه ای می گردد

Tocilizumab:

✓ درمان Tocilizumab همراه با دوز پایین کورتیکواستروئیدها پیشنهاد می شود و درمان به تنهایی توصیه نشده است. در شرایط بدتر شدن هیپوکسی (نیاز به اکسیژن مکمل) و یا افزایش CRP همراه هیپوکسی تزریق می شود (حداکثر دوز 8mg/kg). تزریق تا حداکثر دو دوز (به فاصله 12 تا 24 ساعت) علیرغم بالابودن فاکتورهای التهابی امکانپذیر است. اندازه گیری اینترلوکین 6 الزامی نیست.

✓ برخی مطالعات در صورت عدم کنترل فازسیتوکینی با کورتیکواستروئیدهای دوزبالا این دارو تزریق میگرددد. تزریق دربارداری بلامانع است .

کنتراندیکاسیونهای توسیلوزوماب: plt: زیر ۵۰ هزار - شک به عفونت فعال باکتریال وقارچی ANC زیر ۵۰۰ شک به انسداد یا باره شدن احشا گوارشی

❖ استفاده از دیگر داروهای ضدالتهابی در این فاز تنها در قالب مطالعه بالینی صورت پذیرد.

هموپرفیوژن و پلاسما فرز: تا زمانیکه مدارک علمی کافی تایید نکرده، توصیه نمی شود.

IVIg: تا زمانیکه مدارک علمی کافی تایید نکرده، توصیه نمی شود.

موارد زیر در طی بستری توصیه نمیشود:

- 1- Favipiravir
- 2- هیدروکسی کلروکین
- 3- آنتی بیوتیک ها بدون شواهدی از عفونت باکتریال
- 4- تکرار سی تی اسکن ریه بدون شواهدی از بدتر شدن بیمار

مونیتورینگ در طی بستری:

- 1- بررسی علائم التهابی (بی قراری, کاهش اشتها, عدم قطع شدن تب یا برگشت تب, افت Sat و سطح هوشیاری به صورت مداوم در سیر بستری)
- 2- توجه به برادی کاردی و تاکی کاردی ناگهانی بدون توجیه
- 3- افزایش مارکرهای التهابی به طور خاص CRP و لنفوپنی و در صورت لزوم سایر مارکرها (Ferritin و D- Dimer)

شرایط ترخیص

- 1- بهتر شدن حال عمومی و افزایش Sat اکسیژن بدون دیسترس تنفسی
- 2- قطع تب حداقل 72 ساعت
- 3- توجه به آزمایشات بیمار مثل کاهش CRP, ESR و افزایش درصد لنفوسیت می تواند کمک کننده باشد

7

مراقبت بعد از ترخیص

- 1- در صورت مصرف کورتیکواستروئیدها در طی بستری در موقع ترخیص نیاز به پردنیزولون خوراکی برای تکمیل دوره درمانی براساس تجویز پزشک وجود دارد.
- 2- آنتی کوآگولانها در موارد بیمار هیپوکسیک و بدون حرکت وبا توجه به ریسک فاکتورهای زمینه ای توصیه میشود.
- 3- آنتی فیبروتیک صرفا در قالب کارآزمایی بالینی و در مراکز دانشگاهی فوق تخصصی استفاده گردد.
- 4- بازتوانی ریه و تغذیه مناسب

اهمیت واکسیناسیون

واکسیناسیون گسترده و سریع همگانی، در کنار رعایت پروتکل های بهداشتی، مهمترین سلاح برای کنترل همه گیری کووید- 19 می باشد و تزریق واکسن باعث می شود زنجیره فرد به فرد انتقال ویروس شکسته شود. از این رو واکسیناسیون هر چه سریعتر در حفظ سلامت هر فرد، خانواده و نیز تمامی افراد جامعه بسیار کمک کننده است.

ریسک ابتلا به بیماری بعد از تزریق واکسن به صفر نمی رسد و ممکن است فرد واکسینه شده بعد از تزریق واکسن دچار بیماری خفیف شود یا ناقل بیماری باشد اما بصورت بسیار چشمگیری شانس مرگ و میر ناشی از کرونا و عوارض شدید آن کاهش خواهد یافت. طول مدت ایمنی زایی واکسن های کووید- 19 مشخص نشده است.

از این روتوصیه می شود افراد واکسینه شده پروتکل های بهداشتی را بعد از تزریق واکسن نیز رعایت کنند. لازم به ذکر است ایمنی زایی واکسن ها حدود 2 تا 3 هفته بعد از تزریق نوبت دوم واکسن کامل می شود و مراقبت های فردی برای پیشگیری از ابتلا به بیماری کووید- 19 بعد از دریافت واکسن نیز باید ادامه یابد.

بهترین واکسن کدام است؟

بهترین واکسن، اولین واکسنی است که در دسترس ما قرار می گیرد و مورد تأیید وزارت بهداشت است.

در این خصوص ذکر چند نکته حائز اهمیت است:

با توجه به اینکه عوارض بسیار نادر واکسن آسترازنکا در سنین کمتر از 50 تا 55 سال (و به ویژه در خانم ها) رخ داده است، در سنین کمتر از 50 تا 55 سال، تزریق سایر واکسن ها در صورت در دسترس بودن، ارجح است.

در تمامی موارد بیماری و شرایط خاص، پزشک معالج هر فرد، مهمترین مرجع تصمیم گیرنده در خصوص تزریق واکسن کووید- 19 است.

واکسن سینوفارم در بیمارانی که در ریسک تشنج هستند، با احتیاط و با صلاحدید پزشک معالج تزریق شود.

سابقه ابتلا به کووید- 19 چه تاثیری بر تزریق واکسن دارد؟

در افرادی که اخیراً دچار بیماری کووید- 19 شده اند احتمالاً آنتی بادی های ایجاد شده تا چند ماه محافظت کننده خواهد بود.

در صورتیکه بیمار تحت درمان پلاسماتراپی قرار نگرفته باشد، تب دار نباشد و علائم بیماری بهبود یافته باشد و معیارهای لازم برای خروج از قرنطینه را داشته باشد، تزریق واکسن ممنوعیت ندارد. لازم به ذکر است که افراد با سابقه ابتلا به کووید- 19 ممکن است عوارض جانبی موضعی و سیستمیک بیشتری را (تب، لرز، میالژی، خستگی) بعد از دوز اول واکسن نسبت به افراد بدون سابقه ابتلا به کرونا تجربه نمایند.

در بیمارانی که پلاسماتراپی یا مونوکلونال آنتی بادی ضد ویروس SARS- 2 CoV- (با ملانیویمب و اتسویمب) دریافت کرده اند بهتر است واکسیناسیون، حداقل 3 ماه بعد از دریافت این درمان ها انجام شود

آیا امکان ابتلا به کرونا در اثر تزریق واکسن وجود دارد و بعد از تزریق نیاز به جداسازی داریم؟

خیر!

تمامی واکسن ها یا ویروسی نداشته یا حاوی ویروس کشته شده یا غیرفعال شده بوده که قابلیت انتقال بیماری را ندارند و بعد از تزریق واکسن نیازی به جداسازی و قرنطینه وجود ندارد.

سابقه مواجهه با فرد مبتلا به بیماری کووید- 19 چه تأثیری بر تزریق واکسن دارد؟

در افرادی که سابقه مواجهه پرخطر با فرد مبتلا به بیماری کووید- 19 را داشته باشند ابتدا باید تست PCR انجام شود. در صورت مثبت بودن تست PCR نباید واکسن تزریق شود.

در صورتی که تست PCR منفی باشد بیمار برای مدت 7-14 روز باید از نظر بروز علائم کووید- 19 پایش شود. در مواردی که علائم بعد از این مدت بروز نکند، واکسیناسیون می تواند انجام شود

عفونت فعال کووید- 19 هنگام دریافت واکسن کرونا چه تأثیری بر اقدام برای تزریق واکسن دارد؟

این افراد تا زمان بهبودی کامل و اتمام دوران قرنطینه مجاز به تزریق واکسن نمی باشند. بعد از اتمام دوران قرنطینه (حداقل 10 روز) به شرط آنکه جهت درمان بیماری کووید، پلاسماتراپی نشده باشند و یا مونوکلونال آنتی بادی (با مالنیویمب، اتسویمب) دریافت نکرده باشند و به مدت حداقل 24 ساعت بدون مصرف دارو تب دار نباشند، مجاز به تزریق واکسن می باشند

اگر فردی بعد از تزریق نوبت اول واکسن به بیماری کووید- 19 مبتلا شود چه اقدامی باید انجام دهد؟

لازم به ذکر است تزریق واکسن کووید- 19 به هیچ عنوان باعث بروز بیماری کووید- 19 در افراد نمی شود.

با توجه به اینکه ایمنی زایی واکسن ها چند هفته بعد از تزریق نوبت اول آغاز و حدوداً 2 هفته بعد از نوبت دوم کامل می شود ممکن است فرد در روزهای اولیه بعد از تزریق نوبت اول به بیماری کووید- 19 مبتلا شود. در صورتی که بیمار بعد از تزریق واکسن نوبت اول دچار بیماری کووید- 19 شود می تواند نوبت دوم واکسن را در صورت بهبود علائم و خارج شدن از قرنطینه دریافت کند.

اگر بیمار علامتدار باشد تزریق نوبت دوم واکسن تا زمان بهبود علائم باید به تعویق بیفتد

اگر فردی دارای سابقه واکنش های آلرژیک باشد، می تواند
واکسن کرونا دریافت کند؟

افرادی که سابقه حساسیت به غذا، داروها، لاتکس و یا سایر واکسن های
غیر کووید- 19 داشته اند، می توانند واکسن کووید- 19 را دریافت
کنند.

بیماران دچار آلرژی فصلی، آسم و کهیر مزمن نیز می توانند واکسن
کووید- 19 را دریافت کنند .

در افراد با سابقه واکنش های آنافیلاکسی، چه نکاتی را هنگام دریافت واکسن باید مد نظر داشت؟

بیماران با سابقه آنافیلاکسی به غذاها و یا سایر داروها، منع مصرف برای دریافت واکسن ندارند. این بیماران حتما تزریق واکسن را در مراکز درمانی دارای امکانات احیا باید انجام دهند و بعد از تزریق واکسن حداقل به مدت 30 دقیقه پایش شوند.

توصیه می شود افرادی که دچار واکنش آلرژیک شدید (آنافیلاکسی) و فوری به ترکیبات موجود در یک برند واکسن شده اند دیگر آن برند را تزریق نکنند

سابقه اخیر تزریق سایر واکسن ها، چه تاثیری بر دریافت واکسن کرونا دارد؟

جهت حفظ پتانسیل ایمنی زایی واکسن کووید- 19 توصیه می شود حداقل 14 روز بعد از تزریق سایر واکسن ها، واکسیناسیون انجام شود. در شرایط خاصی که بیمار طی 14 روز اخیر واکسن کووید- 19 را دریافت کرده باشد و منافع تزریق سایر واکسن ها از عدم واکسیناسیون بیشتر باشد (واکسن کزاز، هاری و ...)، می توان واکسیناسیون را انجام داد.

در شرایط خاص حداقل زمان ذکر شده برای تزریق واکسن آنفولانزا با واکسن کووید- 19 هفت روز می باشد. تکرار دوز واکسن کووید- 19 در این مواقع خاص توصیه نمی شود.

عوارض شایع بعد از تزریق واکسن های کووید- 19 کدام است؟

عوارض شایع محل تزریق شامل قرمزی، خارش، حساسیت، درد، سفتی، تورم و احساس گرما در محل تزریق و عوارض شایع سیستمیک شامل آرترالژی، میالژی، ضعف، خستگی، لرز، کاهش اشتها، تهوع، اسهال، استفراغ، سردرد، تب و کسالت می باشد.

این عوارض ممکن است در بعضی مواقع تا 7 روز ابتدایی بعد از تزریق واکسن وجود داشته باشد. در صورتی که عوارض طی 7 روز اول بهبود پیدا نکند و یا تشدید شود بیمار باید توسط پزشک معاینه شود و بررسی های لازم انجام شود .

سایر عوارض: سرگیجه، خواب آلودگی، بثورات پوستی، تعریق

آیا می توان قبل از تزریق واکسن، دارویی برای کنترل عوارض احتمالی، مصرف نمود؟

قبل از تزریق واکسن کووید- 19، جهت پیشگیری از بروز عوارض استفاده از استامینوفن، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و آنتی هیستامین ها توصیه نمی شود.

استامینوفن ممکن است باعث کاهش پتانسیل ایمنی زایی واکسن شود. استفاده از آنتی هیستامین ها می تواند باعث پوشانده شدن علائم آنافیلاکسی بعد از تزریق واکسن شود. استفاده از استامینوفن، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و آنتی هیستامین ها برای کنترل عوارض، بعد از تزریق واکسن ممانعتی ندارد .

برای پیشگیری از بروز عوارض بسیار نادر واکسن آسترانکا، استفاده از هپارین، انوکسایپارین، دالتپارین، وارفارین، آنتی کواگولانت های خوراکی مستقیم مانند ریواریوکسابان و دابیگاتران، آسپرین و یا سایر داروهای ضد پلاکت توصیه نمی شود

سایر عوارض : واکنش های آلرژیک

الف) واکنش های افزایش حساسیت شدید (آنافیلاکسی):

در تمام مراکزی که واکسن کووید- 19 تزریق می شود تجهیزات و داروهای لازم جهت مدیریت واکنش های آنافیلاکسی (شامل: دستگاه اندازه گیری فشار خون، اپی نفرین، هیدروکورتیزون، سرم نرمال سالین، آنتی هیستامین تزریقی و ...) باید وجود داشته باشد.

در صورت بروز واکنش های ازدیاد افزایش حساسیت شدید (آنافیلاکسی) ضمن بالا نگه داشتن پاها، بیمار باید سریعاً به بیمارستان ارجاع داده شود. این دسته از بیماران نباید واکسن کووید- 19 برندی که باعث عارضه شده است را دریافت کنند .

(ب) واکنش های افزایش حساسیت فوری:

طی 4 ساعت از زمان تزریق واکسن، علائمی مثل کهیر، آنژیوادم، خس خس سینه، دیسترس تنفسی ممکن است بروز کند. در صورت بروز چنین علائمی بیمار نباید نوبت دوم واکسن کووید- 19 برندی که باعث عارضه شده است را دریافت کنند.

(ج) راش در محل تزریق واکسن : (COVID arm)

این واکنش به صورت راش های قرمز، خارش دار، متورم و یا دردناک در محلی که واکسن تزریق شده است، بروز می کند. شروع راش ها از چند روز تا یک هفته بعد از اولین دوز تزریق رخ می دهد و گاهی ممکن است بعد از مدت زمان بیشتری نیز ایجاد شود. عوارض جانبی موضعی در محل تزریق واکسن کنترا اندیکاسیون نوبت دوم محسوب نمی شوند.

واکنش آلرژیک مانند اریتم، خارش و سفتی در اطراف محل تزریق بعد از نوبت اول واکسن، کنترا اندیکاسیون برای نوبت دوم واکسن محسوب نمی شود و نوبت دوم را در زمان توصیه شده ولی ترجیحا در اندام فوقانی مخالف می توانند دریافت کنند.

(ب) واکنش های افزایش حساسیت فوری:

طی 4 ساعت از زمان تزریق واکسن، علائمی مثل کهیر، آنژیوادم، خس خس سینه، دیسترس تنفسی ممکن است بروز کند. در صورت بروز چنین علائمی بیمار نباید نوبت دوم واکسن کووید- 19 برندی که باعث عارضه شده است را دریافت کنند .

(ج) راش در محل تزریق واکسن : (COVID arm)

این واکنش به صورت راش های قرمز، خارش دار، متورم و یا دردناک در محلی که واکسن تزریق شده است، بروز می کند. شروع راش ها از چند روز تا یک هفته بعد از اولین دوز تزریق رخ می دهد و گاهی ممکن است بعد از مدت زمان بیشتری نیز ایجاد شود. عوارض جانبی موضعی در محل تزریق واکسن کنترا اندیکاسیون نوبت دوم محسوب نمی شوند .

واکنش آلرژیک مانند اریتم، خارش و سفتی در اطراف محل تزریق بعد از نوبت اول واکسن، کنترا اندیکاسیون برای نوبت دوم واکسن محسوب نمی شود و نوبت دوم را در زمان توصیه شده ولی ترجیحا در اندام فوقانی مخالف می توانند دریافت کنند .

عوارض نادر

فلج عصب صورت (bell's palsy) تا چند هفته بعد از تزریق واکسن های کووید- 19 ممکن است به صورت نادر رخ دهد. مشخص نیست که تا چه حد این عارضه در ارتباط با واکسن کووید- 91 باشد . عوارضی مثل مانند تب بالای 40 درجه سانتی گراد و تشنج ممکن است بعد از تزریق واکسن کووید- 19 اسپوتنیک بروز نماید، در صورت بروز، بیمار حتما باید به مرکز درمانی مراجعه کند. در صورتی که عارضه با واکسن کووید- 19 ارتباط داشته باشد بیمار نباید نوبت دوم واکسن اسپوتنیک را دریافت نماید. واکسن سینوفارم در بیمارانی که در ریسک

تشنج هستند با احتیاط و با صلاحدید پزشک معالج تزریق شود

عوارض بسیار نادر واکسن آسترازنکا (ترومبوسیتوپنی اتوایمیون پروترومبوتیک بعد از تزریق)

این عارضه به صورت افت قابل توجه تعداد پلاکت و ترومبوز در وریدها و شریان های مختلف (قمنجمله سینوس وریدی مغز، ورید پورت، وریدهای طحالی، ورید های کبدی، ترومبوزهای شریانی، ترومبوز وریدهای اندام های تحتانی و آمبولی ریه) بروز نموده است. میزان بروز ترومبوسیتوپنی اتوایمیون پروترومبوتیک بعد از تزریق واکسن در حدود 0.001 % تا 0.0004 % گزارش شده است. با توجه به اینکه این عارضه بسیار نادر است، سازمان جهانی بهداشت مزایای تزریق این واکسن را در سنین بالای 18 سال نسبت به عوارض نادر احتمالی بیشتری داند.

با توجه به اینکه عوارض بسیار نادر واکسن آسترانکا در سنین کمتر از 50 تا 55 سال (و به ویژه در خانم ها) رخ داده است، تزریق سایر واکسن ها در صورت در دسترس بودن در سنین کمتر از 50 تا 55 سال ارجح است . مکانیسم ایجاد ترومبوسیتوپنی اتوایمیون پروترومبوتیک بعد از تزریق واکسن شبیه به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین می باشد و دانشمندان عقیده دارند که آنتی بادی های فعال کننده پلاکت باعث بروز این عارضه می شود. هیچ توصیه علمی در رابطه با استفاده از آنتی کواگولانت های خوراکی مستقیم (ریواروکسابان، دابیگاتران و اپیکسابان)، مشتقات هپارین (انوکسپارین، دالتپارین)، وارفارین، آسپرین و سایر داروهای آنتی پلاکت برای پیشگیری از بروز ترومبوسیتوپنی اتوایمیون پروترومبوتیک بعد از تزریق واکسن وجود ندارد. در صورت شک به بروز این عارضه نباید از مشتقات هپارین برای درمان ترومبوز استفاده شود . در بیمارانی که تحت درمان با داروهای هستند که ریسک ترومبوز را افزایش می دهد، بیماران دچار ترومبوسیتوپنی خفیف، بیمارانی که در ریسک بالا برای ترومبوز قرار دارند (ترومبوفیلی، سابقه ترومبوز، بارداری و ...) و بیماران کاندید جراحی، تزریق واکسن آسترانکا ممنوعیت ندارد. در سوابق دارویی برخی از موارد گزارش شده ترومبوسیتوپنی اتوایمیون پروترومبوتیک، بعد از تزریق واکسن آسترانکا، داروهای حاوی استروژن وجود داشته است اما مشخص نیست که با بروز این عارضه در ارتباط باشد .

پایش بعد از تزریق:

در صورتی که طی 28 روز بعد از تزریق واکسن آسترانکا، فرد واکسینه شده دچار تنگی نفس، درد قفسه سینه، درد در ناحیه شکم، سردی اندام های انتهایی، تاری دید، دوبینی تشنج، اختلال تکلم، پارزی، پلژی، سردرد بسیار شدید و مداوم، تورم و درد و تغییر رنگ اندام های انتهایی و یا پتشی شده باشد، ارجاع به مراکز درمانی و آزمایش سول های خونی توصیه می شود

ملاحظات اجتماعی بعد از تزریق واکسن کووید- 19

انتظار می رود که فرد واکسینه شده حدود دو هفته بعد از دریافت نوبت دوم واکسن ایمنی علیه بیماری کووید- 19 را داشته باشد. شواهد نشان داده است ریسک ابتلا و تشدید بیماری کووید- 19 در افرادی که واکسینه شده اند کاهش می یابد اما به صفر نمی رسد. بنابراین افرادی که واکسینه می شوند می توانند در صورت مواجهه با ویروس SARS-CoV-2 به صورت ناقل بدون علامت ویروس را به نزدیکان خود که واکسینه نشده اند انتقال دهند.

توصیه می شود جهت حفظ سلامت خانواده خود و جامعه افراد واکسینه شده تمام پروتکل های بهداشتی جهت پیشگیری از انتشار بیماری کووید- 19 (شامل ماسک زدن و رعایت فاصله اجتماعی، پرهیز از حضور در مکان های پر جمعیت) را رعایت نمایند. زمانی که تمام افراد حاضر در یک جمع واکسینه شوند، می توان محدودیت های مرتبط با پیشگیری از بیماری کووید- 19 را رفع کرد. در صورتی که فرد واکسینه شده دچار علائم بیماری کووید- 19 شود، باید تست انجام شود. تزریق هیچ واکسنی نمی تواند باعث مثبت شدن تست PCR شود، اما ممکن است باعث مثبت شدن تست سرولوژی شود

بیماران دچار نقص سیستم ایمنی

در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی اولیه و یا ثانویه، بیماران دچار آنمی داسی شکل، بیمارانی که اسپلنکتومی شده باشند، بیماران تحت درمان با رژیم هلی سائیتوتوکسیک و کموتراپی و بیمارانی که تحت درمان با دوزهای بیش از 20 میلی گرم پردنیزولون در روز (یا دوزهای معادل) باشند، بیماران تحت درمان با داروهای مونوکلونال آنتی بادی anti-CD20 یا آلمتوزومب، بیماران نوتروپنیک ANC کمتر از 500 یا لنفوپنیک کمتر از 200 و نیز بیمارانی که در ماههای ابتدایی بعد از پیوند مغز استخوان و پیوند اعضا قرار دارند پاسخدهی به واکسن کووید-19 کاهش یافته خواهد بود. اطلاعات درمورد واکسیناسیون در این جمعیت محدود است، با این وجود توصیه می شود این بیماران واکسن کووید-19 را دریافت کنند.

بیماران دچار بدخیمی های خونی

با توجه به اینکه رژیم اینداکشن، پاسخ به واکسن را در بیمارانی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته اند تحت تاثیر قرار می دهد توصیه می شود واکسیناسیون کووید- 19 ، سه تا شش ماه بعد از پیوند انجام شود.

در بیمارانی که دچار GVHD باشند و کورتیکواستروئید دریافت می کنند، پاسخ ایمنی به واکسن کاهش پیدا می کند. توصیه می شود با در نظر گرفتن شرایط بیمار و بهبود عاظم بالینی و نیز کاهش دوز کورتیکواستروئید (تا حد ممکن)، در اولین فرصت واکسن کووید- 19 تزریق شود .

بیماران دچار تومورهای بدخیم

تصمیم گیری در مورد زمان بندی واکسیناسیون کووید- 19 در بیماران دچار بدخیمی، باید به صورت فرد به فرد و تحت مشاوره پزشک معالج انجام شود. بر اساس توصیه های انجمن عفونی آمریکا در بیمارانی که کاندید شیمی درمانی با داروهای سایتوتوکسیک هستند جهت حفظ کارایی واکسن ها بهتر است ترجیحا 2 هفته قبل از شروع کموتراپی واکسیناسیون کامل شده باشد. بنابراین در صورتی که شرایط بیمار به گونه ای باشد که بتوان شیمی درمانی را به تعویق انداخت جهت حفظ کارایی واکسن بهتر است 2 هفته قبل از شروع شیمی درمانی واکسیناسیون کووید- 19 انجام شده باشد. بدین منظور منطقی است در بیمارانی که کاندید شیمی درمانی هستند و واکسن آسترانکا دریافت کرده اند نوبت دوم واکسن را هر چه سریعتر (4 هفته بعد از تزریق نوبت اول و یا حتی زودتر) دریافت کنند. شواهدی وجود ندارد که تزریق واکسن آسترانکا باعث افزایش ریسک ترومبوز در بیماران دچار بدخیمی شود. لازم به ذکر است که در اکثر موارد شیمی درمانی بیماران را نمی توان به تاخیر انداخت. در چنین شرایطی بیمار می تواند در دوره شیمی درمانی نیز واکسن را دریافت کند، اما توصیه می شود در روزهایی که بیمار شیمی درمانی می شود واکسن تزریق نشود. داروهایی که در ایمونوتراپی بدخیمی ها مورد استفاده قرار می گیرند ممکن است باعث القای عوارض اتوایمیون شوند. مشخص نیست که بروز عوارض اتوایمیون ناشی از این داروها بعد از تزریق واکسن کووید- 19 افزایش یابد. با در نظر گرفتن منافع که تزریق واکسن در بیماران مورد بدخیمی دارد، توصیه می شود افراد تحت درمان ایمونوتراپی نیز واکسن کووید- 19 را دریافت کنند.

شرایط خروج از قرنطینه و بازگشت به کار چیست؟

ملاک پایان جداسازی بیمار، خروج از قرنطینه و بازگشت به کار، به قرار زیر است:
□ افراد بدون علامت:

در فرد بدون علامت که تست انجام نداده و فقط احتمال تماس با بیمار داشته است، نیازی به قرنطینه نیست. اگر فرد بدون علامت، بدون دلیل، تست انجام داد و نتیجه مثبت بود، تا 10 روز پس از این که تست RT PCR برای کووید-19 مثبت شده، باید در قرنطینه بماند همچنین در فرد با احتمال تماس و یا شک به ناقل بودن، اگر به هر دلیلی و بدون علامت، تست RT PCR انجام داد و نتیجه مثبت بود، در صورتی که هیچ علائمی پیدا نکند، تا 10 روز بعد از تاریخ انجام تست نباید در محل کار حضور پیدا کند.

□ بیماران علامت دار خفیف و متوسط سرپایی (که زمینه ای از نقص ایمنی نداشته باشند): حداقل 10 روز از شروع علائم گذشته باشد و حداقل 24 ساعت بدون استفاده از تب بر، تب قطع شده باشد و علائم بیمار (شامل کاهش واضح سرفه ها، قطع سرفه پایدار، نبود تنگی نفس) بهبود یافته باشد. این دوره حداقل 10 روز می باشد.

در موارد بستری (موارد شدید):

بستگی به طول مدت علائم در بیمار دارد. (حداقل 10 روز تا حداکثر 20 روز باید از شروع علائم گذشته باشد) + حداقل 24 ساعت بدون استفاده از تب بر، تب قطع شده باشد و علائم بیمار (شامل کاهش واضح سرفه ها قطع سرفه پایدار، نبود تنگی نفس) بهبود یافته باشد. تصمیم گیری زمانی در این گروه با پزشک متخصص می باشد.

thanks your Attention
