

بسمه تعالی

معاونت بهداشت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

راهنمای علمی اجرایی درمان سرپایی بیماران کووید 19 با قرص فاویپیراویدر مراکز خدمات جامع سلامت منتخب در سال 1400

ضرورت:

پاندمی ویروس کووید-19 به عنوان یک نگرانی بین المللی بهداشت عمومی اعلام شده است [1]. این بیماری از دسامبر سال 2019 باعث مرگ و میر بسیاری از مردم در سراسر جهان شده و ایران نیز یکی از کشورهای آسیب دیده بوده است [2]. با گسترش این بیماری همه گیر، تعداد افرادی که باید از نظر ابتلا آزمایش شوند به سرعت در حال افزایش است [3]. تشخیص و درمان زودهنگام کووید-19 به جهت کنترل انتقال و پیشگیری از گسترش آن از اهمیت اساسی برخوردار است [4]. داروهای ضد ویروس اگر در فاصله کوتاهی از شروع علائم تجویز شود می تواند دوره بالینی بیماری را کوتاه کند و احتمال انتقال بیماری به دیگران را از راه کاهش انتشار ویروس کم کند [5]. داروهای ضد ویروس مختلفی در سطح سرپایی برای درمان پیشنهاد شده است. فاویپیراویر یک داروی خوراکی، مهارکننده وسیع الطیف آنزیم RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) است که ایمنی و اثربخشی آن برای پاندمی آنفلونزا در ژاپن تایید شد است [6]. مطالعات آزمایشگاهی (In Vitro) حاکی از آن است که این دارو بر روی کنترل عفونت ویروس کووید 19 موثر است. از آنجاییکه 80 درصد بیماری کرونا خفیف تا متوسط هستند این داروی خوراکی می تواند نیازهای بالینی پاسخ داده نشده بیماران را در سطح سرپایی پوشش دهد. مطالعات مشاهده ای و مداخله ای مختلفی در چین، روسیه و ژاپن نتایج قابل توجهی از استفاده از این دارو در درمان بیماری کووید 19 نشان داده است و در راهنماهای بالینی کشورهای زیادی من جمله هند وارد شده است [7]. با توجه به ایجاد و گسترش سریع موج چهارم همه گیری بیماری کووید 19 در کشور و دستور مقام محترم وزارت طی نامه شماره 100/38 مورخه 1400/1/20 با موضوع "ارتفاع شدید موج چهارم اپیدمی ویروس کرونا و سنگین تر شدن و حجیم تر شدن از امواج قبلی بیماری کووید -19 و با تاکید مورد اشاره در بند 3 نامه مذکور پیرامون تاثیر بسیار زیاد درمان سریع ضد ویروس در بیماران علامت دار پرخطر در اولین روزهای ابتلاء در کاهش بار ویروس و پیشگیری از شروع فاز مخرب ایمونولوژیک و هماهنگی های به عمل آمده با رئیس ستاد فرماندهی مدیریت بیماری کرونا در کلانشهر تهران و معاونت بهداشت وزارت متبوع، این راهنما برای درمان سرپایی بیماران کووید 19 با قرص فاویپیراویدر مراکز خدمات جامع سلامت منتخب در سال 1400 تهیه شده است. بدیهی است برای بررسی ایمنی و اثربخشی دارو، مشخصات بیماران انتخاب شده و علائم، نشانه ها و نتایج آزمایشگاهی آنها در ابتدا و در طول درمان سرپایی به دقت ثبت و گزارش می شود.

کلیاتی درباره دارو:

شکل دارویی: قرص روکش دار 200 میلی گرم

نام ژنریک: فاویپیراویر (Favipiravir)

نام تجاری: آویگان (ژاپن) Avigan، آویفاویر Avifavir (روسیه)

مکانیسم اثر:

دارو به صورت پیش ساز می باشد، پس از جذب، در داخل سلول به فرم فعال تبدیل شده، و به صورت انتخابی RNA پلی مراز را مهار نموده و باعث مهار تکثیر ویروس می شود. جذب این دارو کامل می باشد. و تحت تاثیر غذا قرار نمی گیرد. میزان اتصال پروتئینی دارو 54 درصد می باشد. حجم توزیع: 10-20 لیتر می باشد. نیمه عمر: 2.5-2 ساعت، زمان رسیدن به پیک پلاسمایی: 2 ساعت متابولیسم دارو: دارو در کبد متابولیزه می شود. و متابولیت های دارو غیر فعال می باشند. حذف دارو: دارو به صورت متابولیت های غیر فعال از کلیه دفع می شود.

بیماران هدف (اندیکاسیون):

بیماران با PCR مثبت

هفته اول بیماری

نحوه تجویز:

روز اول: 1600 میلی گرم (8 قرص 200 میلی گرم) هر 12 ساعت

روز دوم تا پایان دوره درمان: 600 میلی گرم (3 قرص 200 میلی گرم) هر 12 ساعت

طول مدت درمان :

5 تا 14 روز (براساس وضعیت بالینی و پیگیری بیمار)

موارد منع مصرف (کنتراندیکاسیون) :

1. بارداری
2. شیردهی
3. نارسایی کبدی (Child-Pugh classification C) - سیروز کبدی
4. افزایش 5 برابر یا بیشتر ALT-AST
5. میزان $Cr > 1.2$ ($GFR < 60$)
6. کودکان

موارد مصرف با احتیاط :

- (1) نارسایی کبدی
- (2) (Child-Pugh classification A and B)

عوارض جانبی و تداخلات دارویی:

- (1) گوارشی: کاهش اشتها - اسهال - تهوع - استفراغ
- (2) اندو کرین و متابولیک: هایپر اوریسمی - افزایش تری گلیسرید
- (3) هماتولوژی: کاهش نوتروفیل ها - کاهش WBC
- (4) کبدی: آسیب کبدی - افزایش ترانس آمینازها

تداخلات دارویی:

- (1) استامینوفن: در تجویز همزمان با استامینوفن، دوز استامینوفن کمتر از 3 گرم در روز باشد.
- (2) تتوفیلین: تجویز همزمان با تتوفیلین موجب افزایش غلظت داروی فاویپیراویر می شود. لذا عوارض جانبی آن افزایش می یابد. تجویز همزمان انجام نشود. (3) رپاگلینید: تجویز همزمان، موجب افزایش غلظت داروی رپاگلینید می شود. لذا احتمال بروز هایپوگلیسمی ناشی از دارو افزایش می یابد.
- (4) پیرازینامید: فاویپیراویر سبب افزایش عوارض و یا سمیت این دارو میشود، خصوصاً ریسک افزایش غلظت اسید اوریک ممکن است زیاد شود.

پیگیری و ارجاع بیمار :

بیماران از نظر سیر علائم بالینی ارزیابی شوند.
توصیه میشود در روز 4-5 درمان ALT-AST اندازه گیری شود.
پایش عوارض دارویی
بیماران از نظر عوارض گوارشی ارزیابی شوند.
در برخی مطالعات بروز عوارض اعصاب و روان گزارش شده است. با توجه به بروز عوارض اعصاب و روان در اثر بیماری کووید، حتماً بیماران مورد ارزیابی قرار گیرند.
در بیماران مبتلا به نقرس ممکن است موجب تشدید علائم نقرس شود. این بیماران مورد ارزیابی قرارگی

فرانشیز بیمار :

الف - برای بیماران واجد دفترچه بیمه تامین اجتماعی (و بیمه سلامت ایرانیان و بیمه روستایی و بیمه نیروهای مسلح): سهم فرانشیز نقدی بیمار: 30% قیمت کل برند مربوطه برای یک دوره تجویزی می باشد. (در صورت ضرورت استفاده از برندهای دیگر داروی فاویپیراویر به غیر از برند دکتر عبیدی (با کل قیمت 40 عددی فاویپیراویر 200 میلی گرمی عبیدی معادل 500,000 تومان)، با توجه به تقبل بخشی از هزینه سهم فرانشیز بیماران توسط اعتبارات معاونت بهداشت و دانشگاه، مقرر گردیده تا مبلغ 150,000 تومان به صورت ثابت و برای 40 عدد قرص فاویپیراویر 200 میلی گرمی با هر برند مربوطه و موجود تحویلی، از بیمار اخذ و مابقی سهم فرانشیز مربوطه از اعتبارات در نظر گرفته شده تامین گردد).
نکته مهم: با توجه به اینکه سازمان های بیمه ای در صورت تقبل و پرداخت سهم سازمان برای داروی مذکور با نسخه تجویزی توسط پزشک عمومی مرکز منتخب، فقط 70% پایین ترین قیمت برند موجود در بازار دارویی را تقبل می نمایند (در حال حاضر برند دکتر عبیدی)، از آنجا که مصوب گردید که به طور ثابت از هر بیمار

مبلغ 150,000 تومان فرانشیز ثابت اخذ گردد، مبلغ مابه التفاوت مربوط به سهم سازمان نیز به عنوان سوبسید می بایست از منابع اعتبارات معاونت بهداشت و یا دانشگاه تامین گردد که برای دو برند BDR و Hetro کل مبلغ سوبسید مربوطه معادل 240,000 تومان برای یک دوره 40 عددی می شود. (یعنی با فرض دریافت مبلغ ثابت 150,000 تومان بعنوان فرانشیز ثابت از بیمار، برای برند عبیدی سوبسیدی تعلق نخواهد گرفت ولی برای دو برند فوق الذکر دیگر، مبلغ کل 240,000 تومان - مجموع 72,000 تومان از سهم فرانشیز بیمار و 168,000 تومان از سهم سازمان بیمه ای - سهم سوبسید متقبله توسط معاونت بهداشت دانشگاه خواهد شد)

ب- برای نسخ آزاد (شامل افراد فاقد هر نوع بیمه ای) کل قیمت قرص فاویپیراویر 40 عددی برند دکتر عبیدی به مبلغ 500,000 تومان می باشد که میبایست کل قیمت نقداً از بیمار اخذ گردد.

نظرات بر توزیع و مصرف:

الف- مسئولیت تحویل و توزیع و مصرف و ورود و خروج و موجودی دارو در انبار دارویی مربوط به ستاد معاونت با کارشناس مسئول محترم امور دارویی معاونت بهداشت دانشگاه می باشد.

ب- مسئولیت تحویل و توزیع و مصرف و ورود و خروج و موجودی دارو در انبار دارویی مربوط به ستاد شبکه ها/مرکز بهداشت تابعه با کارشناس مسئول محترم امور دارویی شبکه / مرکز بهداشت مربوطه می باشد.

ج- مسئولیت توزیع و مصرف و ورود و خروج و موجودی دارو در هر مرکز منتخب، بسته به اینکه آن مرکز منتخب واجد داروخانه یا فاقد داروخانه باشد، به شرح زیر خواهد بود:

ج-1 - مسئولیت تحویل و توزیع و مصرف و ورود و خروج و موجودی دارو در مرکز منتخب واجد داروخانه (سه مرکز منتخب در جنوب تهران، دو مرکز منتخب در شهرستان ری و دو مرکز منتخب در شهرستان اسلامشهر): با مسئول همان داروخانه (دکترای داروساز یا تکنسین دارویی شاغل در آن داروخانه) می باشد.

ج-2 - مسئولیت تحویل و توزیع و مصرف و ورود و خروج و موجودی دارو در مرکز منتخب فاقد داروخانه (هفت مرکز منتخب در جنوب تهران، پنج مرکز منتخب در شهرستان ری و دو مرکز منتخب در شهرستان اسلامشهر): با سرپرست همان مرکز منتخب می باشد.

د- فرایند استحقاق سنجی بیمه ای برای نسخ بیماران دارای بیمه های مذکور در زیر به شرح ذیل می باشد:

در هر مرکز منتخب پس از تجویز و نوشتن نسخه توسط پزشک در برگه دفترچه بیمه بیمار (تامین اجتماعی، بیمه سلامت ایرانیان، بیمه روستائی و بیمه نیروهای مسلح) برگه نسخه مذکور، توسط تحویل دهنده دارو (در حال حاضر فقط برای برند عبیدی و در صورت تصمیم گیری پیرامون تجویز و تحویل سایر برندها، متعاقباً اعلام خواهد شد) جدا گردیده و با جعبه خالی دارو که دارای بار کد دارو می باشد، پیوست نسخه می گردد.

در صورتی که دفترچه بیمه بیمار تمام شده باشد، مراتب تجویزی در نسخه آزاد نوشته شده همراه با درج سال تولد و کد ملی، جعبه خالی دارو ضمیمه میگردد. (ضرورتاً می بایست کل مدارک مذکور کامل باشد تا در استحقاق سنجی بیمه ای برای بیمار مشکلی به وجود نیاید) فرانشیز دریافتی فاویپیراویر برند دکتر عبیدی 40 عددی (200 میلی گرمی) از هر بیمار برای نسخ بیمه (هر نوع بیمه ای) 150,000 تومان می باشد.

تمام نسخ بیمه به همراه جعبه خالی داروی بار کد دارو (تمامی پیوست های فوق الذکر) از مراکز منتخب که دارو تحویل می دهند (چه واجد داروخانه و چه فاقد داروخانه) جمع آوری و جهت ورود اطلاعات نسخ به سایت بیمه، تحویل ستاد شبکه خواهد شد.

محل و شرایط نگهداری:

در دمای معمولی اتاق؛ چه در انبار داروئی و چه در داروخانه مرکز منتخب دارای داروخانه نگهداری می گردد و در مراکز منتخب فاقد داروخانه، در اتاق سرپرست مرکز نگهداری می شود.

ثبت اطلاعات و گزارش دهی:

الف- ورود اطلاعات در سامانه های بیمه ای:

الف-1: در مراکز منتخب واجد داروخانه؛ ورود اطلاعات توسط پرسنل همان داروخانه انجام پذیرد.

الف-2: در مراکز منتخب فاقد داروخانه؛ نسخ (اصل یا تصویر) تحویل داروخانه های مراکز منتخب دارای داروخانه گردد و ورود اطلاعات توسط ایشان (پرسنل مراکز منتخب دارای داروخانه) انجام گیرد.

ب- ورود اطلاعات در سامانه سیب: توسط پزشک تجویز کننده دارو (در هر شیفت کاری حتی برای پزشکان شیفت در گردش در مراکز منتخب مربوطه) در بخش داروهای تجویزی در سامانه سیب، صورت پذیرد.

ج- گزارش دهی میزان تحویلی-مصرفی-مانده-دیو و ... با واحد امور داروئی (در ستاد معاونت بهداشت دانشگاه و در ستاد شبکه/مرکز بهداشت مربوطه) می باشد.

مراجع:

1. Xu Y, Xiao M, Liu X, Xu S, Du T, Xu J, Yang Q, Xu Y, Han Y, Li T: **Significance of serology testing to assist timely diagnosis of SARS-CoV-2 infections: implication from a family cluster.** *Emerging Microbes & Infections* 2020, **9**(1):924-927.
2. Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS, Tarki FE, Tavana S, Zali A, Fathi M, Besharat S, Bagheri L, Pourmohammadi F: Mortality risk factors among hospitalized COVID-19 patients in a major referral center in Iran. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2020, **252**(1):73-84.
3. Kim SI, Lee JY: Walk-Through screening center for COVID-19: an accessible and efficient screening system in a pandemic situation. *Journal of Korean Medical Science* 2020, **35**(15).
4. Rong X, Yang L, Chu H, Fan M: Effect of delay in diagnosis on transmission of COVID-19. *Mathematical Biosciences and Engineering* 2020, **17**(3):2725-2740.
5. Saber-Ayad M, Saleh MA, Abu-Gharbieh E. The rationale for potential pharmacotherapy of COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:96.
6. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf/2020>
7. Joshia S, Parkar J, Ansari A, Vorad A, Talware D, Tiwaskar M, Patil S, Barkateh H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; **102**:501-508.