

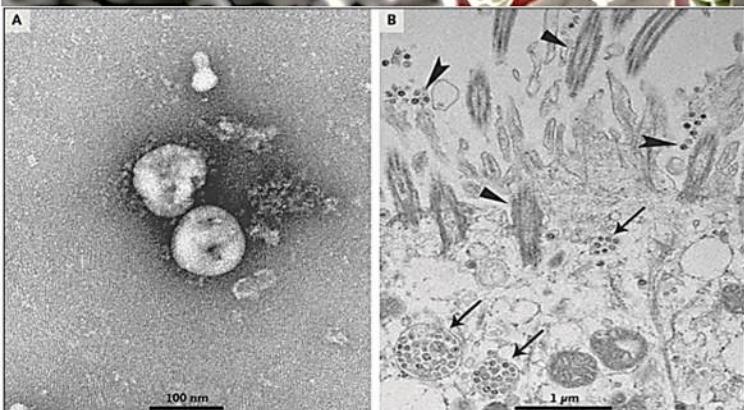


การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค COVID-19

โดย
ศ.พญ.กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ

ภาควิชาการเวชศาสตร์
และศูนย์วิจัยคลินิกศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

การเตรียมพร้อมหากเกิดระบาดเป็นวงกว้าง กระหวงฯ 26 มีนาคม 2020



เด็กกับผู้ใหญ่

แตกต่างกันอย่างไร



Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese CDC

Spectrum of disease (N = 44 415)

- Mild: 81% (36 160 cases)
- Severe: 14% (6168 cases)
- Critical: 5% (2087 cases)

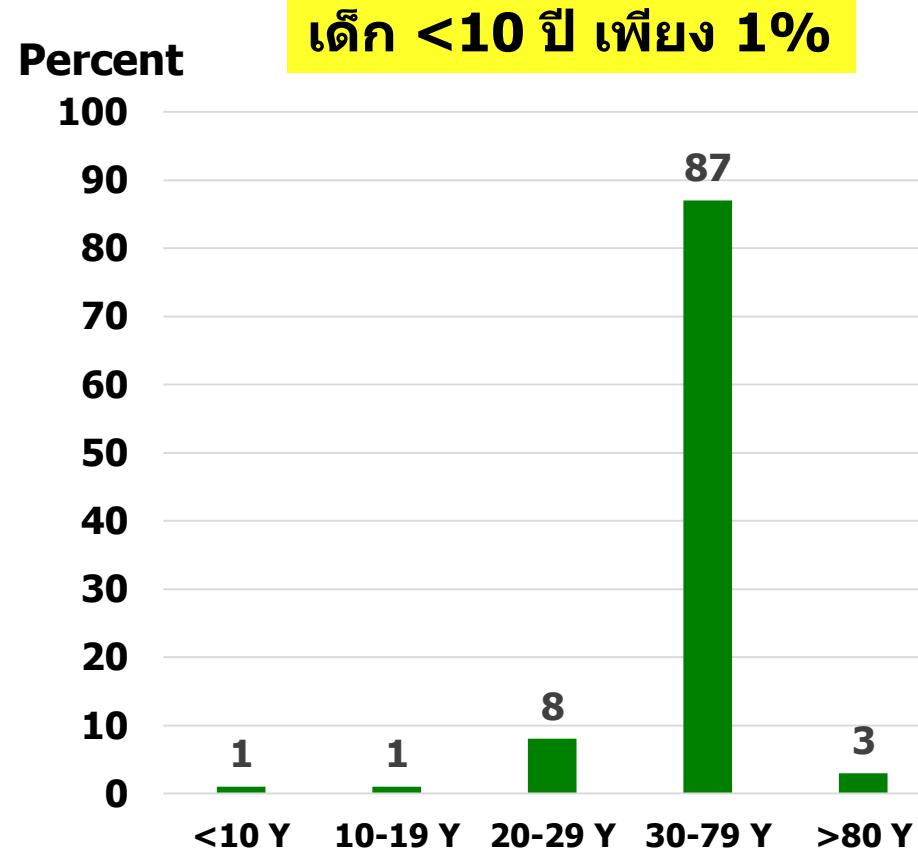
Case-fatality rate

- 2.3% (1023 of 44 672 confirmed cases)
- 14.8% in patients aged ≥ 80 years (208 of 1408)
- 8.0% in patients aged 70-79 years (312 of 3918)
- 49.0% in critical cases (1023 of 2087)

Health care personnel infected

- 3.8% (1716 of 44 672)
- 63% in Wuhan (1080 of 1716)
- 14.8% cases classified as severe or critical (247 of 1668)
- 5 deaths

อาการรุนแรง 14%,
อายุ >80 ปี ตาม 15%
บุคลากรทางการแพทย์ 3.8%
หนัก 15%



The WHO sent 25 international experts to China

เด็กและวัยรุ่น มีสัดส่วนผู้ป่วยน้อย และอัตราการตายต่ำมาก

Percent

25

20

15

10

5

0

12

11.6

13.5

15.6

17

19.2

19.2

14.8

0.9

1.2

8.1

0.2

0.2

0.4

10.4

3.2

1.8

0-9 Y

10-19 Y

20-29 Y

30-39 Y

40-49 Y

50-59 Y

60-69 Y

70-79 Y

80+

■ % population

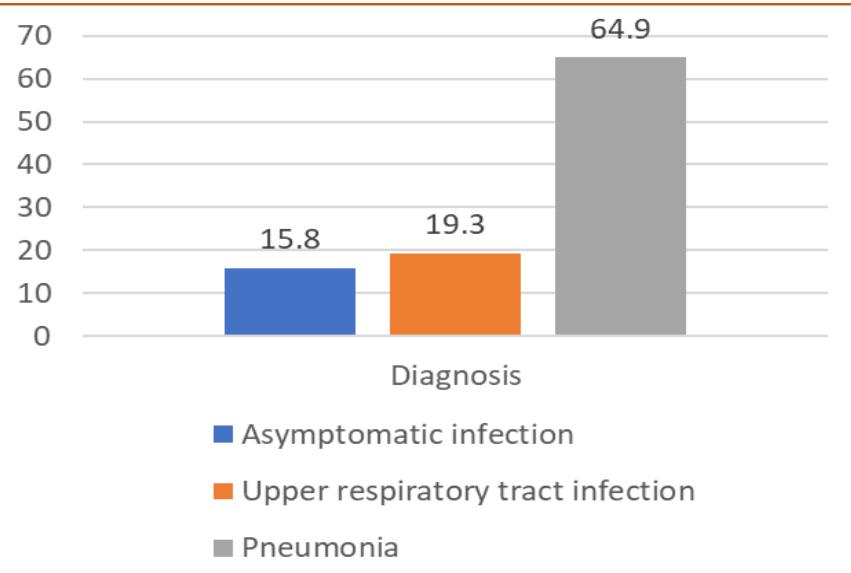
■ % infected

■ % fatality

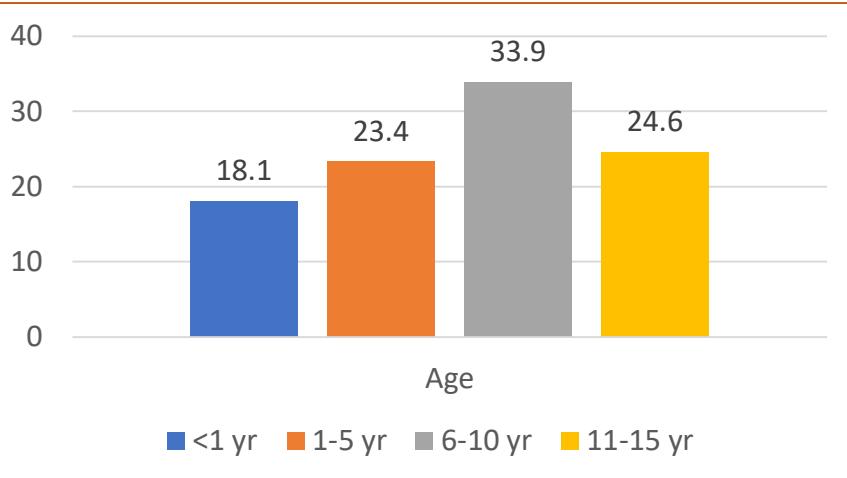
SARS-CoV-2 Infection in Children

เด็กมักติดจากผู้ในบ้าน

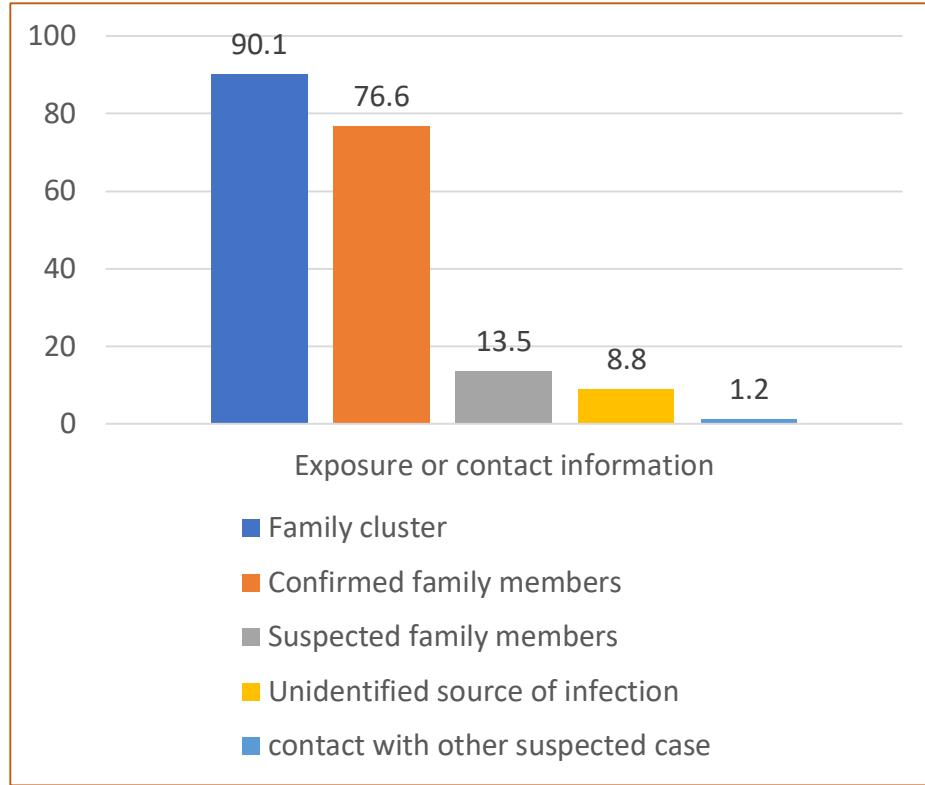
Percent



Percent



Percent

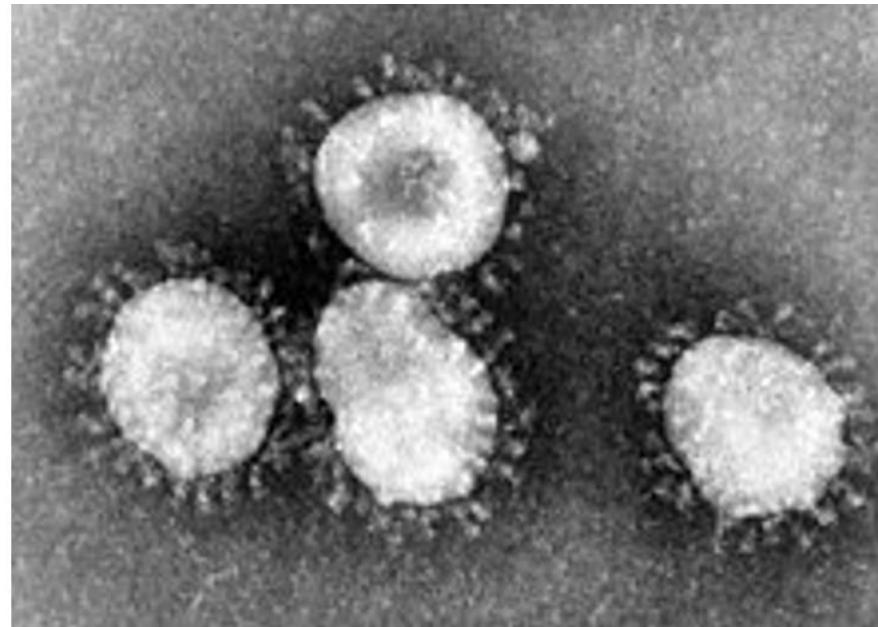
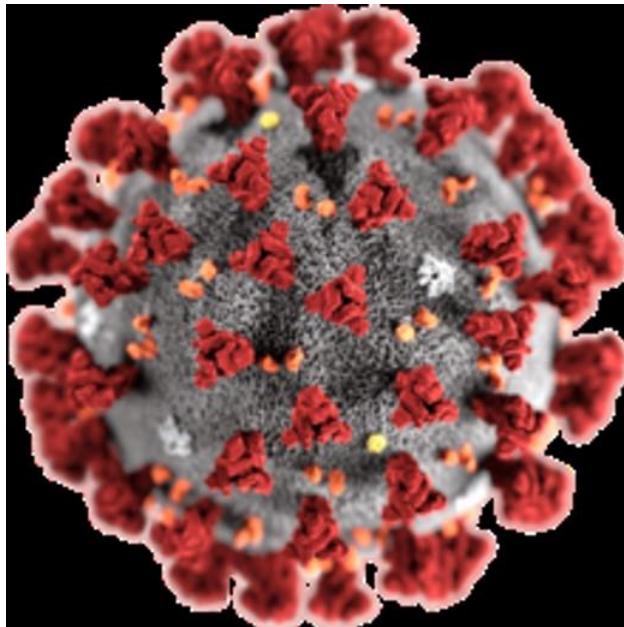


Epidemiologic Characteristics, Clinical Features, and Radiologic Findings of 171 Children with SARS-CoV-2 Infection

NEJM March 18, 2020.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073>

อาการในผู้ป่วยเด็ก
อาจมีอาการไม่จำเพาะมากกว่า
เป็น URI มากกว่า

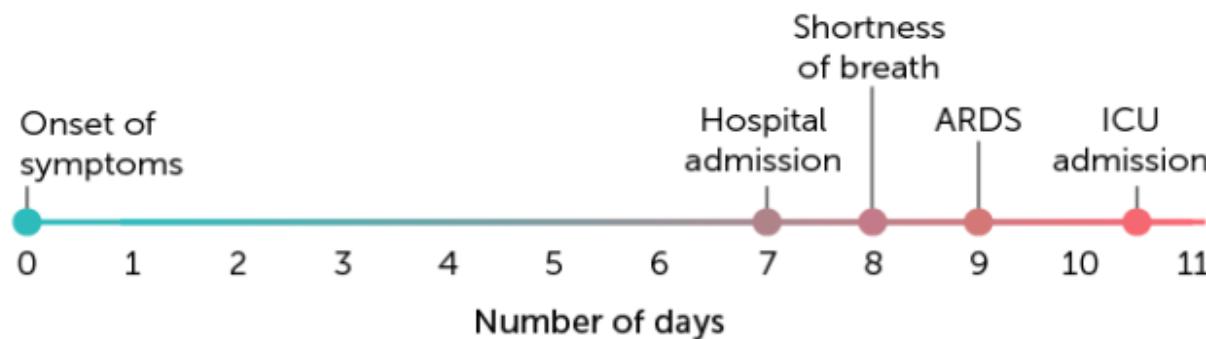


How the new coronavirus stacks up against SARS and MERS

Disease tracker

An infection with a new coronavirus begins with an onset of symptoms including fever, cough and fatigue. Those symptoms can then intensify fairly quickly, resulting in hospital admission and acute respiratory disease syndrome, or ARDS (median time from onset of symptoms, shown).

How fast a new coronavirus can sicken

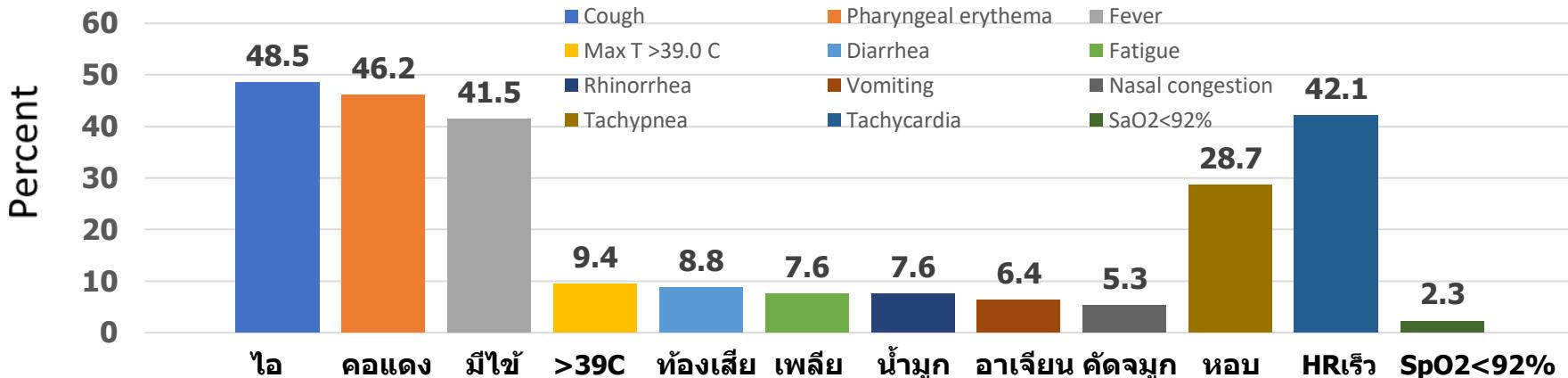


C. HUANG ET AL/LANCET 2020

<https://www.sciencenews.org/article/how-new-wuhan-coronavirus-stacks-up-against-sars-mers>

SARS-CoV-2 Infection in Children

Epidemiologic Characteristics, Clinical Features, and Radiologic Findings of 171 Children with SARS-CoV-2 Infection



อาการในผู้ใหญ่	Patients (n=99)
<i>Signs and symptoms at admission</i>	
Fever	82 (83%)
Cough	81 (82%)
Shortness of breath	31 (31%)
Muscle ache	11 (11%)
Confusion	9 (9%)
Headache	8 (8%)
Sore throat	5 (5%)
Rhinorrhoea	4 (4%)
Chest pain	2 (2%)
Diarrhoea	2 (2%)
Nausea and vomiting	1 (1%)
More than one sign or symptom	89 (90%)
Fever, cough, and shortness of breath	15 (15%)

- เด็กมีไข้มากกว่าผู้ใหญ่
- ไอมากกว่าผู้ใหญ่
- อาการ URI, ห้องเสียน้อย เมื่อเปรียบเทียบผู้ใหญ่

Coronavirus Infections in Children Including COVID-19

An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children

เด็กไม่มีอาการ 9-11% มีไข้ 50% ไอ 38% และอาการไม่จำเพาะอื่นๆ เช่น กินน้อย

Lab: WBC ต่ำ, L ต่ำ, Procalcitonin และ CRP ปกติ
LFT ขึ้น, LDH ขึ้น, D-dimer สูงในรายรุนแรง

	Commonly Circulating HCoVs	SARS-CoV-2
Serial interval mean	Unknown	8 d ³⁸
Shedding duration	6 d (3–10 d) in children in daycare ⁷³	Unknown
Asymptomatic proportion of children	13% asymptomatic ¹⁶	9%–11% asymptomatic ^{61,77}
Clinical features in children	Fever, ^{5,11,32} rhinitis, ^{5,11} conjunctivitis, ⁷⁸ otitis, ⁵ pharyngitis, ^{5,11} laryngitis, ⁵ croup, ^{11,79,80} headache, ^{5,16,81} bronchitis, ^{5,11} bronchitis, ^{5,11} wheezing, ^{4,11,32} asthma exacerbations, ^{11,12} pneumonia, ^{5,81,82} gastrointestinal symptoms, ^{5–7} febrile seizures, ^{7,11} neurologic disseminated ⁸³	Fever (44%–50%), ^{61,72,77} cough (38%), ^{61,72} rhinitis, ⁷² fatigue, ⁷² headache, ⁷² diarrhea, ⁷² dyspnea, ⁷² cyanosis, ⁷² poor feeding ⁷²

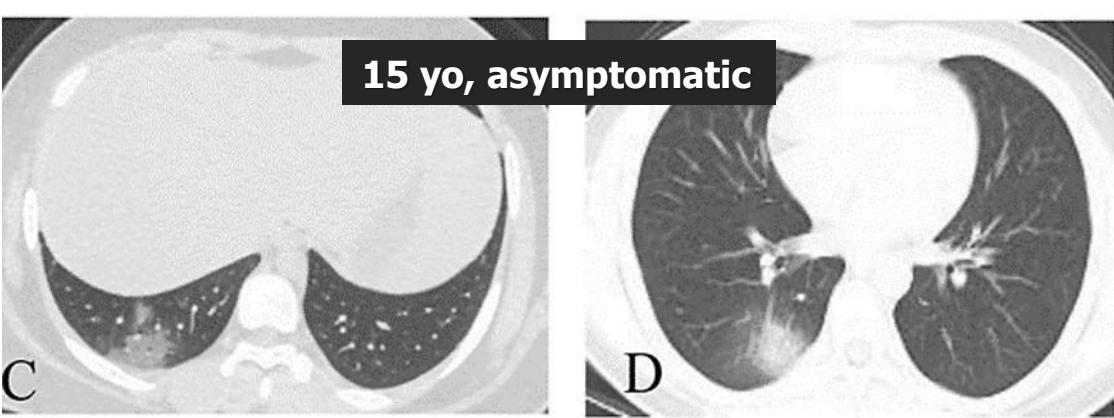
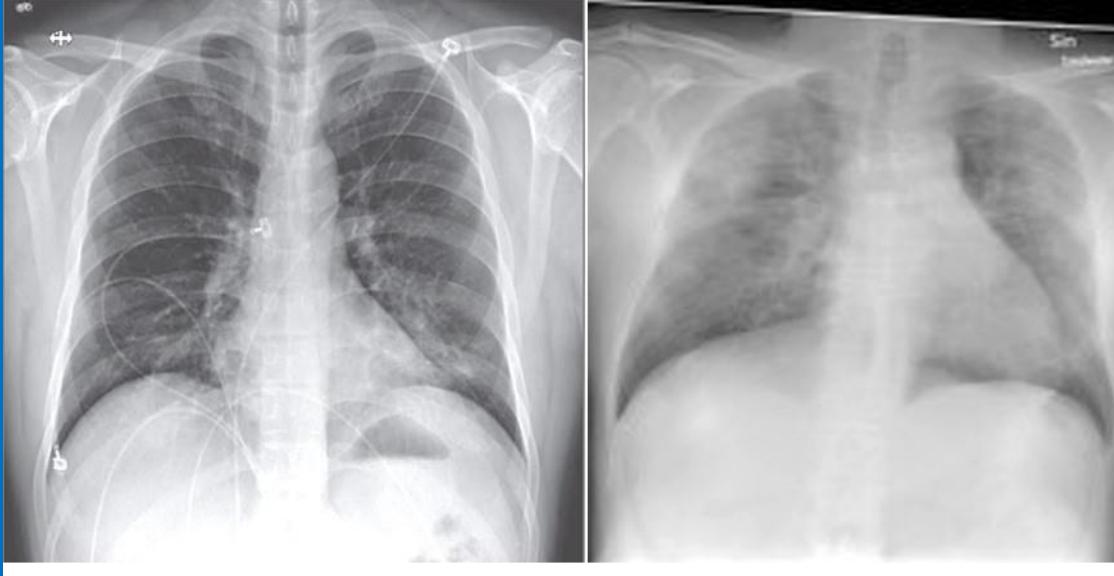
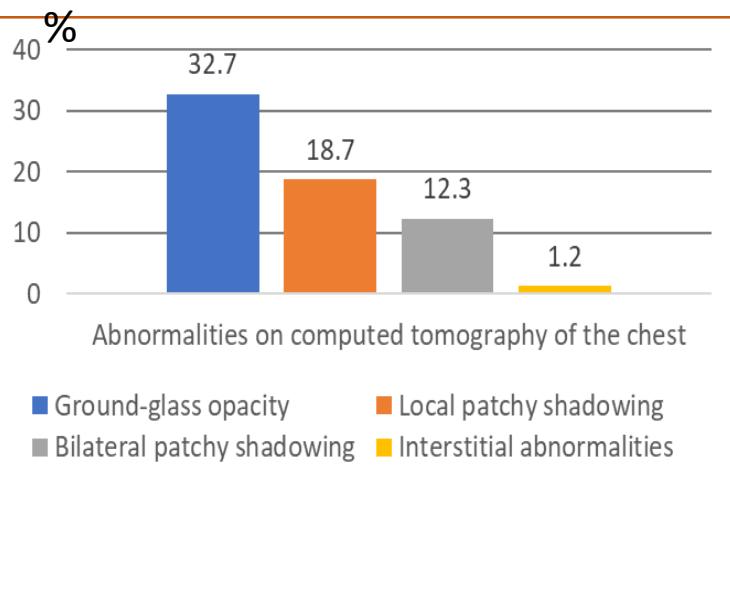
ลักษณะของ CXR/CT

ในเด็กจะเหมือนผู้ใหญ่

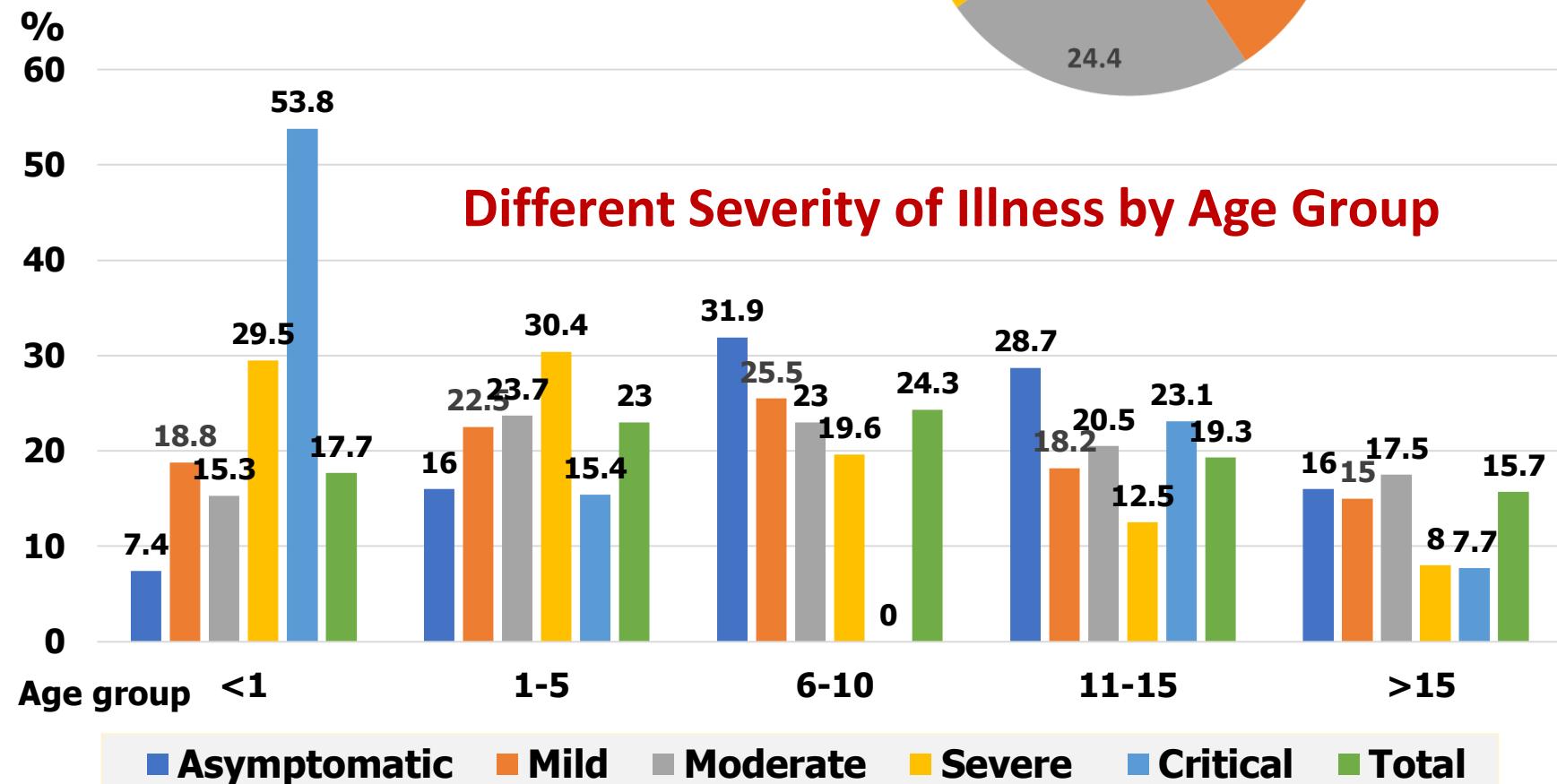
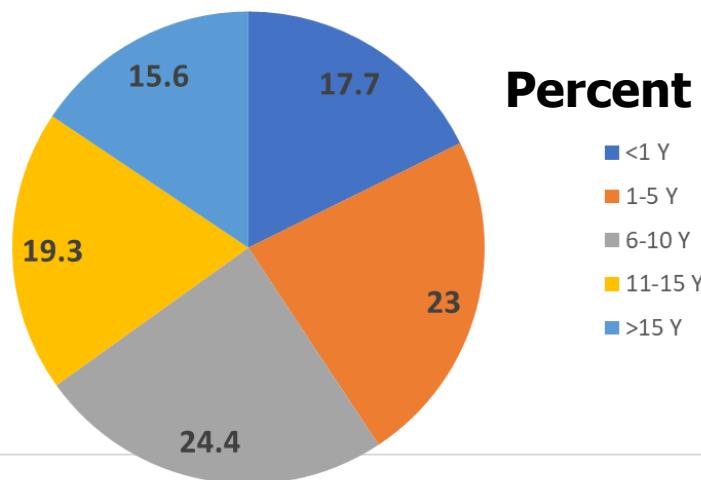
แต่เป็นน้อยกว่า

The ground-glass and/or consolidative opacities are usually bilateral, peripheral, and basal in distribution.

54% of asymptomatic patients had pneumonic changes on CT



Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China



Dong Y. American Academy of Pediatrics 2020.

<https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>

Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: Retrospective review

ثارกแรกเกิดที่แม่เป็น ไม่ติดเชื้อ Vertical transmission ไม่มีอาการหนัก

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	n (%)
Gestational age at delivery	37 weeks, 2 days	38 weeks, 3 days	36 weeks	36 weeks, 2 days	38 weeks, 1 day	36 weeks, 3 days	36 weeks, 2 days	38 weeks	39 weeks, 4 days	..
Birthweight (g)	2870	3730	3820	1880	2970	3040	2460	2800	3530	..
Low birthweight (<2500 g)	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No	No	2 (22%)
Premature delivery	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	4 (44%)
Apgar score (1 min, 5 min)	8, 9	9, 10	9, 10	8, 9	9, 10	9, 10	9, 10	9, 10	8, 10	..
Severe neonatal asphyxia	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0
Neonatal death	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0
Fetal death or stillbirth	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0

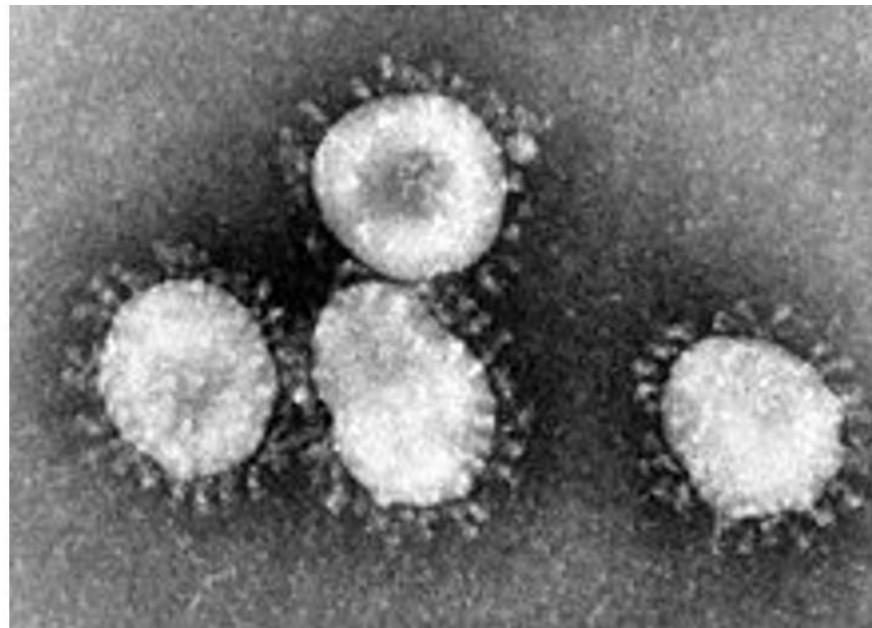
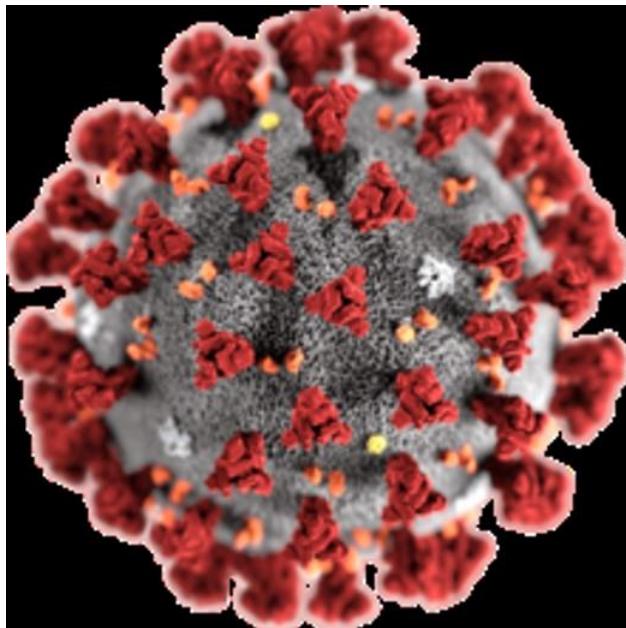
Table 2: Neonatal outcomes

Maternal symptoms:

Fever: 7/9, Cough: 4/9, Myalgia: 3/9, Sore throat: 2/9, Malaise: 2/9.

Amniotic fluid, cord blood, neonatal throat swab, and breastmilk samples from 6/9 patients were tested negative for SARS-CoV-2

การดูแลรักษา





World Health Organization

“WHO continues to recommend that isolating, testing, and treating every suspected case, and tracing every contact, must be the backbone of the response in every country. This is the best hope of preventing widespread community transmission,”

องค์การอนามัยโลกแนะนำการแยก ตรวจ ค้นหา รักษา แกะรอย

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected

การดูแลรักษาค้าส่งสัมภาระติดเชื้อ



World Health Organization

- **Mild disease do not require hospital interventions; but isolation is necessary**
 - **Symptomatic treatment and counselling**
อาการน้อย รักษาตามอาการ
- **Management of severe COVID-19: อาการหนัก**
 - **Give supplemental oxygen therapy immediately, target SpO₂ > 94%.**
ให้ออกซิเจนให้ SpO₂>94%
 - **Use conservative fluid management in patients with SARI when there is no evidence of shock.** **อย่าให้สารน้ำมากไป**
 - **Understand the patient's co-morbid condition(s)** **ดูแลโรคร่วม**
 - **Give empiric antimicrobials to treat all likely pathogens if suspect sepsis, within 1 hr** **ให้เริ่ม antibiotic เร็วภายใน 1 ชม ค้าส่งสัมภาระติดเชื้อ**
 - **Give empiric oseltamivir if with influenza circulation** **ให้ Oseltamivir ถ้ามีไข้หวัดใหญ่มาก**

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected

การดูแลรักษาถ้าสังสัยมีการติดเชื้อ กรณีรุนแรง



World Health Organization

- Recognize severe hypoxic respiratory failure when a patient with respiratory distress is failing standard oxygen therapy and prepare to provide advanced oxygen/ventilatory support. **รวดเร็วในการให้การพยุงระบบทางเดินหายใจ**
- ET intubation should be performed by an experienced provider using airborne precautions. **ใส่ ET ต้อง airborne precaution โดยผู้ชำนาญ**
- Implement mechanical ventilation using **lower tidal volumes (4–8 mL/kg predicted body weight, PBW)** and lower inspiratory pressures (plateau pressure < 30 cmH₂O). **In patients with moderate or severe ARDS, higher PEEP instead of lower PEEP is suggested.**
 - **In children, a lower level of plateau pressure (< 28 cmH₂O) is targeted, and lower target of pH is permitted (7.15–7.30). Tidal volumes should be adapted to disease severity: 3–6 mL/kg PBW in the case of poor respiratory system compliance, and 5–8 mL/kg PBW with better preserved compliance**
 - **Application of prone ventilation is strongly recommended for adult patients, and may be considered for paediatric patients with severe ARDS**
 - **Pregnant women may benefit from being placed in lateral decubitus position.**

WHO 13/3/20

[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected

การดูแลรักษาถ้าสงสัยมีการติดเชื้อ กรณีรุนแรง



World Health Organization

- In patients with moderate-severe ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$), **neuromuscular blockade by continuous infusion should not be routinely used**.
- **Avoid disconnecting the patient from the ventilator, which results in loss of PEEP and atelectasis.**
- **Use in-line catheters for airway suctioning and clamp endotracheal tube when disconnection is required**
- **High-flow nasal oxygen (HFNO) and non-invasive ventilation (NIV) should only be used in selected patients with hypoxic respiratory failure with airborne precaution, with close monitoring**
- **In situations where mechanical ventilation might not be available, bubble nasal CPAP may be used for newborns and children with severe hypoxemia**

WHO 13/3/20

[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected

การดูแลรักษาถ้าสงสัยมีการติดเชื้อ กรณีรุนแรง



In children administer vasopressors if:

- 1. signs of shock such as altered mental state; tachycardia or bradycardia (HR < 90 bpm or > 160 bpm in infants and HR <70 bpm or > 150 bpm in children); prolonged capillary refill (> 2 seconds) or feeble pulses; tachypnea; mottled or cool skin or petechial or purpuric rash; increased lactate; oliguria persists after two repeat boluses; or**
- 2. age-appropriate blood pressure targets are not achieved; or**
- 3. signs of fluid overload are apparent**

WHO 13/3/20

[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected

การดูแลรักษาถ้าสังสัยมีการติดเชื้อ
กรณีหนูงูงตั้งครรภ์



World Health Organization

- **Do not routinely give systemic corticosteroids for treatment of viral pneumonia outside of clinical trials**
 - WHO recommends antenatal corticosteroid therapy for women at risk of preterm birth from 24 to 34 weeks of gestation
- **Mode of birth should be individualized based on obstetric indications and the woman's preferences. Caesarean section should ideally only be undertaken when medically justified**
- **Emergency delivery and pregnancy termination decisions are based on many factors such as gestational age, severity of maternal condition, and fetal viability and well-being.**
- **At this point, there is no evidence that pregnant women present with increased risk of severe illness or fetal compromise**

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected

การดูแลรักษาถ้าสงสัยมีการติดเชื้อ
กรณีหนูน้ำตั้งครรภ์ และทารก



World Health Organization

- Infants born to mothers with suspected, probable or confirmed COVID-19 infection, **should be fed according to standard infant feeding guidelines**
- Mothers and infants should be together and practise skin-to-skin
- Breastfeeding should be initiated within 1 hour of birth, or ASAP
- Symptomatic mothers who are breastfeeding or practicing skin-to-skin contact or kangaroo mother care **should practise respiratory hygiene, including during feeding**
- In severe illness in a mother due to COVID-19 or other complications prevent her from direct breastfeeding, mothers should be encouraged and supported to express milk, and safely provide breastmilk to the infant
- Parents and caregivers who may need to be separated from their children

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected

การดูแลรักษาถ้าสงสัยมีการติดเชื้อ
กรณีหนูน้ำตั้งครรภ์ และทารก

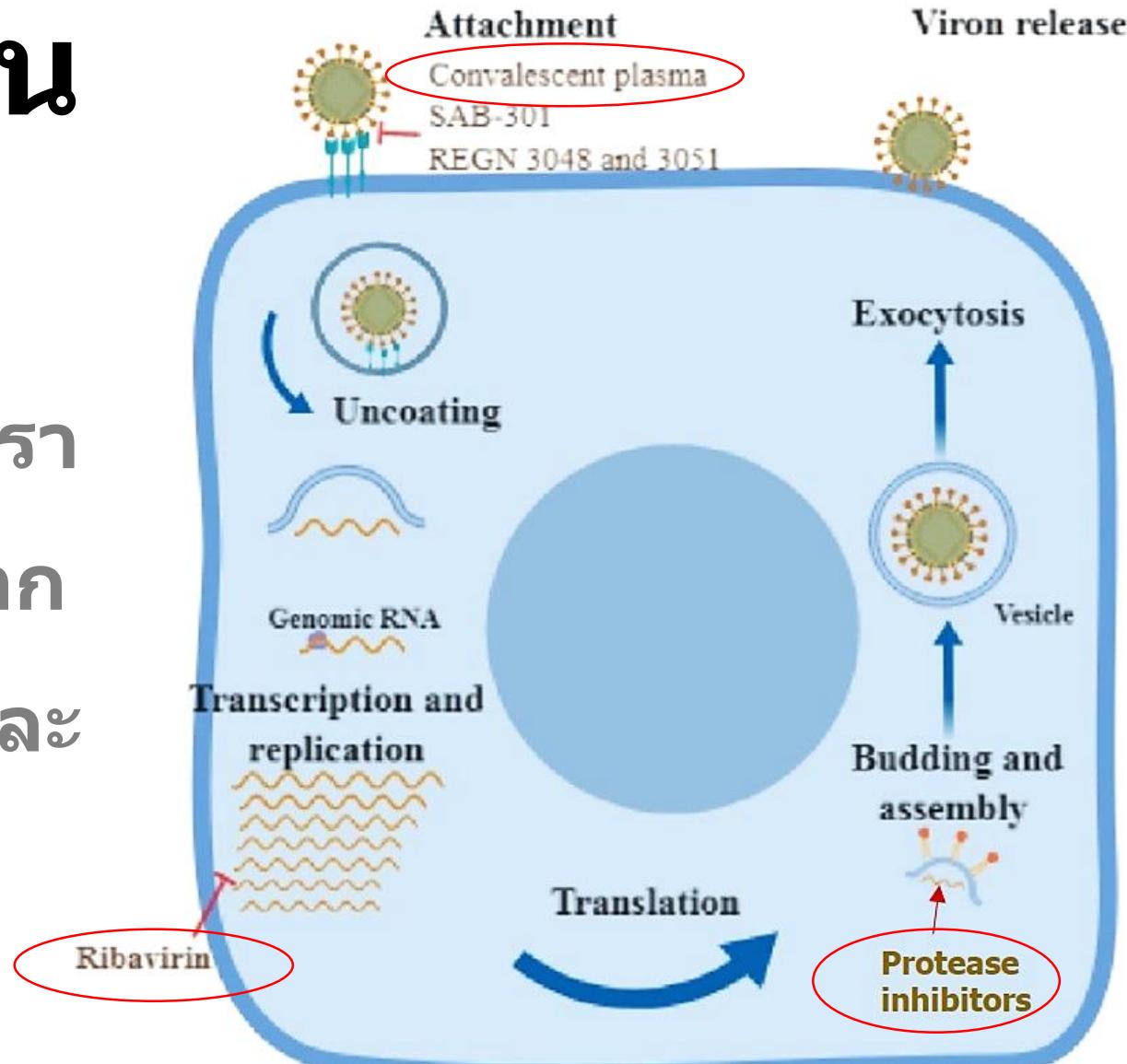


World Health Organization

- Infants born to mothers with suspected, probable or confirmed COVID-19 infection, **should be fed according to standard infant feeding guidelines**
- Mothers and infants should be together and practise skin-to-skin
- Breastfeeding should be initiated within 1 hour of birth, or ASAP
- **Standard infant feeding guidelines** include:
 - **Exclusive breastfeeding** for the first 6 months of life, unless medically indicated. **Exclusive breastfeeding** is defined as feeding the infant only breastmilk, and not introducing any other food or drink, including water.
 - **Continued breastfeeding** for up to 2 years of age and beyond, along with appropriate complementary foods.
 - **Hygiene** is important for both the mother and the infant. **Handwashing** is essential for the mother before and after feeding, and for the infant after defecation. **Respiratory hygiene** is also important, particularly during respiratory infections.
 - **Safe storage and handling of breastmilk** is important to prevent contamination.
- **Exclusive breastfeeding** is the best way to protect the infant from **infectious diseases**, including COVID-19. **Exclusive breastfeeding** is also the best way to protect the mother from **infectious diseases**, including COVID-19.
- **Parents and caregivers who may need to be separated from their children** should be supported to maintain **breastfeeding** and **skin-to-skin contact** whenever possible.

ยาต้านไวรัส

ยาเก่าที่เรา
เรียนรู้จาก
MERS และ
SARS



Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings

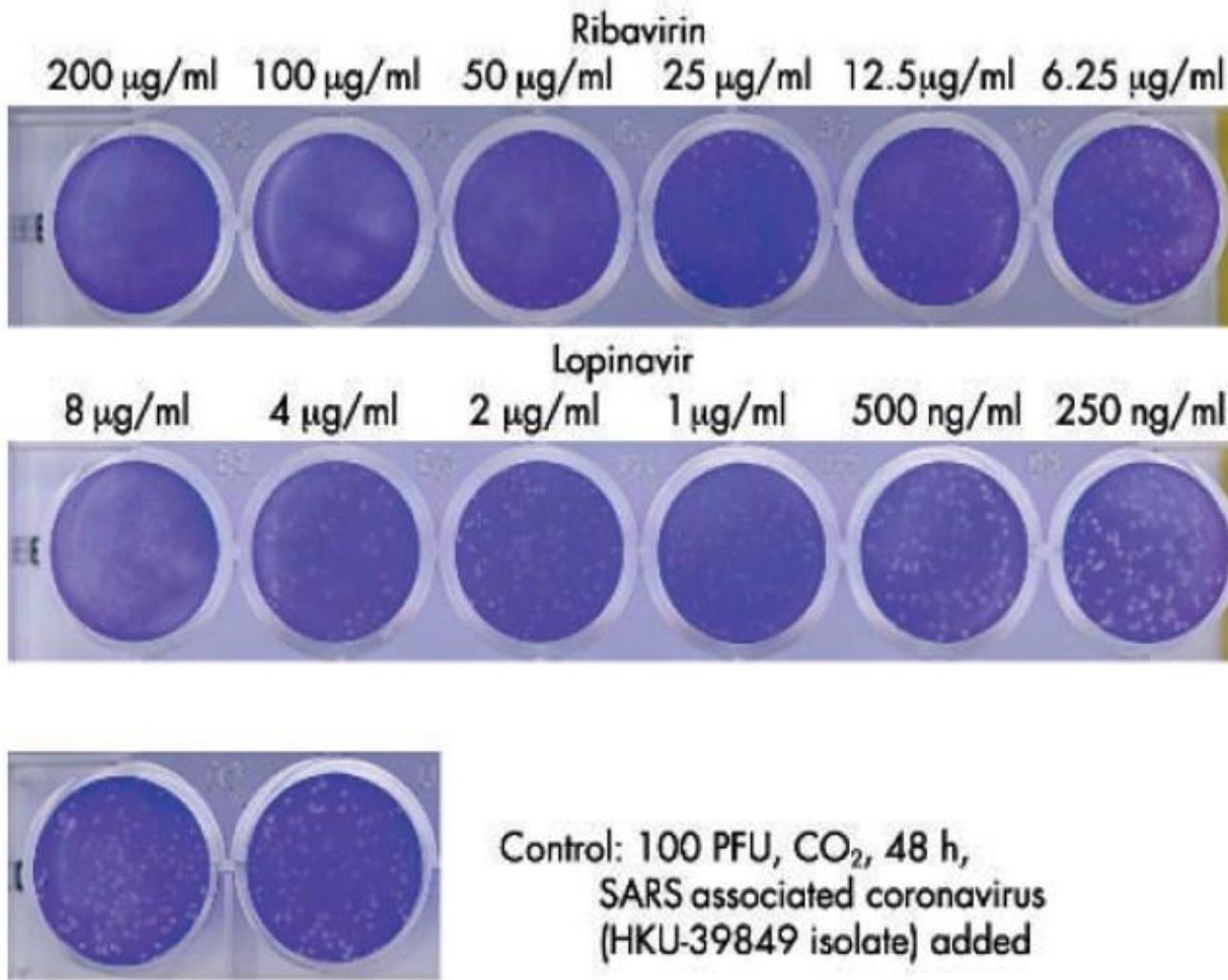
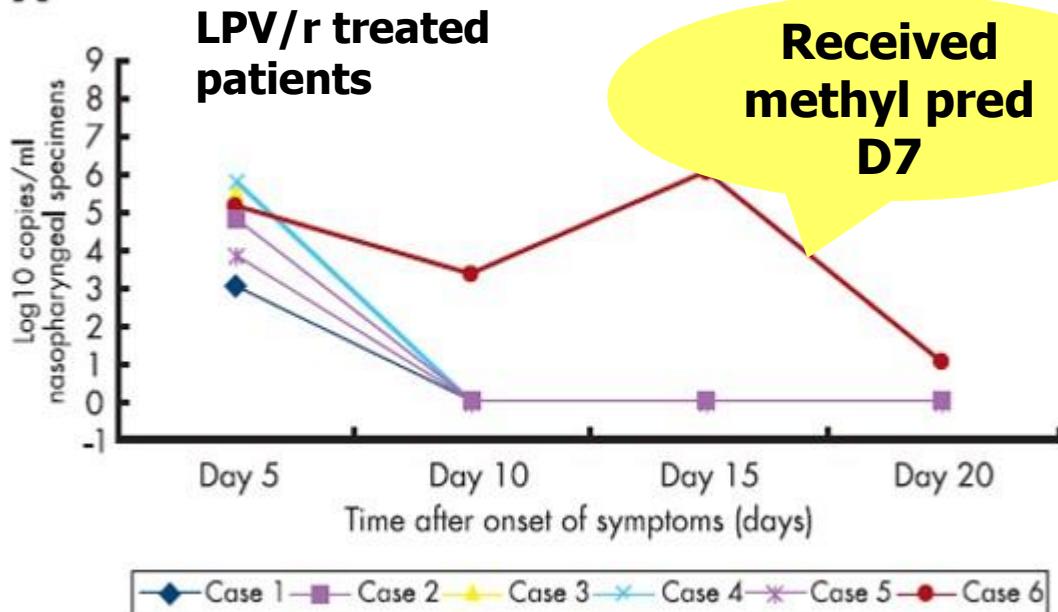
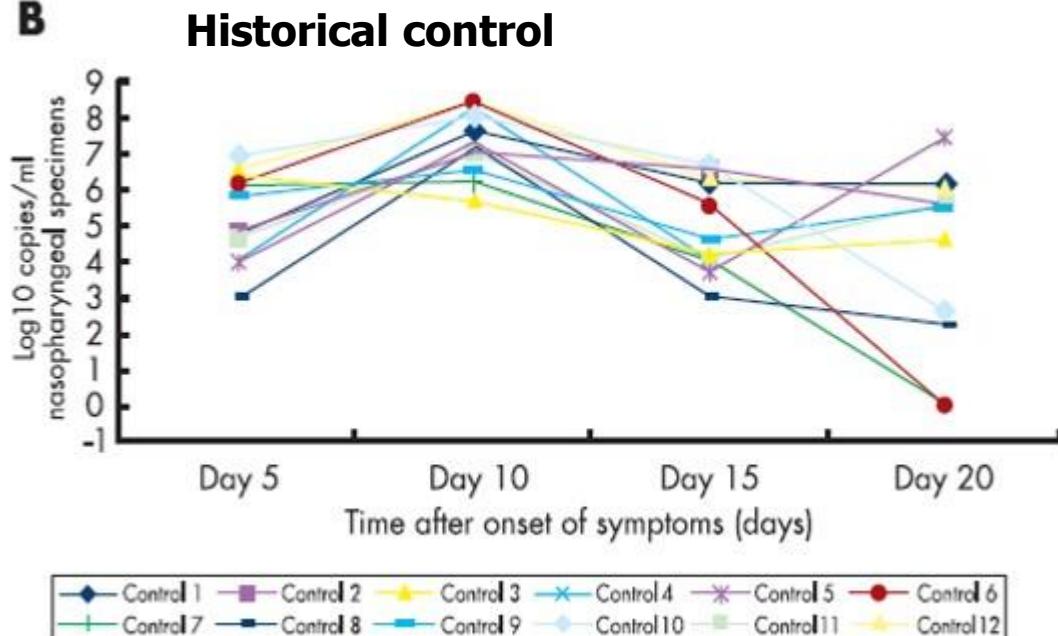


Figure 1 Dose dependent antiviral effects of ribavirin and lopinavir on SARS coronavirus. In vitro antiviral susceptibility testing showed that the cytopathic effect was inhibited by lopinavir at 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and ribavirin at 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after 48 hours of incubation.

LPV/r ดูดีกว่า
Ribavirin ใน
ห้องทดลอง

A**B**

Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings

ยา LPV/r ลดไวรัส
ได้ดีใน SARS

(A) Change in viral load by sequential quantitative RT-PCR for SARS associated coronavirus in nasopharyngeal swabs of six patients in the initial treatment subgroup. Note that case 6 was given pulse methylprednisolone on day 7. (B) Change in viral load by sequential quantitative RT-PCR for SARS associated coronavirus in nasopharyngeal swabs of 12 patients in the historical control group.

Therapeutic Options – possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy

Ribavirin i.v. was inconclusive or possible harm

Randomized control trial (LOE, II2)	190 patients				At the time of admission	Factor	A	B	C	D
	A (40) ribavirin IV	B (30)	C (60)	D (60)						
	interferon-alpha IM	No	Yes	Some	45 patient	Resolution of pyrexia (days)	9.4 ± 3.6	6.7 ± 1.9	7.2 ± 2.8	3 ± 1.4
						Respiratory improvement (days)	10.9 ± 7.3	9.8 ± 5.1	7.8 ± 3.9	5.9 ± 2.6
						require mechanical ventilation	3	2	8	0
						Deaths	2	2	7	0
	AZ =azithromycin, FQ =quinolone; LF =									

Ribavirin i.v. (+/- oseltamivir, +/- steroid) in prospective /RCT (3) ไม่พบว่ามีประโยชน์ และอาจมีโทษ

Prospective cohort study (LOE, II)	156 patients cefotaxime + PO levofloxacin or clarithromycin + Oseltamivir or PO ribavirin loading dose 2.4 g then 1.2 g TID + prednisolone 0.5–1 mg/kg/day, patient with dyspnea were treated with IV ribavirin 400 mg Q8h + hydrocortisone 100 mg Q8h. or Pulses of methylprednisolone 0.5 g IV infusion for 3 days.	After 48h of persistent fever	Broad spectrum antimicrobial (n = 138)	Ribavirin + steroid IV (n = 107)		
				Sustained response	Partial response	No response
			0 (0)	16 (11.6%)	45 (42.1%)	12 (11.2%)
			0 (0)	9 (6.5%)		
			138 (100%)	113 (81.9%)		
				Possible harm		

Therapeutic Options – possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy

Convalescent plasma was inconclusive but safe

Type of study	Regimen	# patients	Indication	Time of administration	Outcome
Cohort study (LOE,II)	Convalescent plasma (500 mL) was obtained from each of three SARS patients and transfused into the 2 infected HHCW	3 patients	SARS	No date was given	All three patients survived. One healthcare worker became pregnant subsequently, delivering 13 months after discharge.

Convalescent Plasma in observational cohorts (84 cases) พบว่าปลอดภัย แต่ได้ประโยชน์ไม่ชัดเจน จำนวนผู้ป่วยไม่มาก (อาจมีปัญหาการเตรียม)

Case report (LOE, III) (84)	SARS to treat, in combination with ribavirin and corticosteroids	One patient SARS	รายงานการรักษาผู้ป่วย SARS รายเดียว ที่รักษาด้วย convalescent plasma ร่วมกับ ribavirin และ corticosteroids สำเร็จ	รายงานการรักษาผู้ป่วย SARS รายเดียว ที่รักษาด้วย convalescent plasma ร่วมกับ ribavirin และ corticosteroids สำเร็จ	รายงานการรักษาผู้ป่วย SARS รายเดียว ที่รักษาด้วย convalescent plasma ร่วมกับ ribavirin และ corticosteroids สำเร็จ
--------------------------------	--	------------------	---	---	---

Therapeutic Options – possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy

Interferon alfa was inconclusive

alpha studies

Type of study	Regimen	# patients	Indication	Time of administration	Outcome
			When health Canada approval for interferon alfacon-1 use in SARS		Resolution of fever and lymphopenia were similar between groups corticosteroid interferon

Interferon alpha in retrospective study (28 cases) ได้ผลไม่ชัดเจน

Retrospective cohort study (LOE,II)	500mg OD for 3 days then taper and step down to PO prednisone to complete 20days SQ interferon alfacon-1 for 10 days starting with 9mcg/d for at least 2 days then 15 mcg/d if no response for 8-13 days	28	SARS		intubation and mechanical ventilation	(28 cases) ព្រមទាំង ស្ថាប័ន		
						died	1 (7.7%)	0 (0%)
						The interferon alfacon-1 treatment group had a shorter time to 50% resolution of lung radiographic abnormalities ($P = .001$), had better oxygen saturation ($P = .02$), resolved their need for supplemental oxygen more rapidly ($P = .02$), had less of an increase in creatine kinase levels ($P = .03$), and showed a trend toward more rapid resolution of lactate dehydrogenase levels compared with the group receiving corticosteroids alone. Inconclusive		

Therapeutic Options – possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy

LPV/r improved outcome and reduce death rate

Type of study	Regimen	# patients	Indication	Time of administration	Outcome												
Cohort study (LOE, II)	Ribavirin for 10-14days (2.4 g PO loading dose, followed by 1.2 g PO Q8h, or 8 mg/kg IV Q8h, if the patient could not tolerate oral treatment), + corticosteroid therapy for 21 days (hydrocortisone 100-200 mg Q 6-8 hours, or methylprednisolone 3 mg/kg/day, depending on	1052 patients	SARS	In newly diagnosed patient; or as rescue therapy later in the course of the illness when patients had worsening symptoms	<p>The addition of lopinavir/ritonavir to a standard treatment protocol as an initial treatment appeared to be associated with improved clinical outcome and reduce death rate</p> <p>The addition of lopinavir/ritonavir to a standard treatment protocol As a rescue for SARS no clinical improvement. The authors report a significant effect ($p<0.05$) on death rate, ventilator rates and proportion requiring methylprednisolone pulse</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>LPV/r cohort, n=44</th> <th>cohort, n=634</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Death rate (%)</td> <td>2.3</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>Intubation rate (%)</td> <td>0</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Desaturation rate (%)</td> <td>68.2</td> <td>84.5</td> </tr> </tbody> </table>		LPV/r cohort, n=44	cohort, n=634	Death rate (%)	2.3	15.6	Intubation rate (%)	0	11	Desaturation rate (%)	68.2	84.5
	LPV/r cohort, n=44	cohort, n=634															
Death rate (%)	2.3	15.6															
Intubation rate (%)	0	11															
Desaturation rate (%)	68.2	84.5															

LPV/r in Observational /Retrospective (2) studies พนวจ ผลลัพธ์ของการรักษาด้ีขึ้น

Cohort (LOE, II)	Historical group: Ribavirin for 14 days (4 g PO loading dose followed by 1.2 g Q8h, or 8 mg/kg IV Q8h + corticosteroid for 21 days (starting dose: hydrocortisone 100–200 mg Q 6–8 hours or methylprednisolone 3 mg/kg/day). Pulses of IV methylprednisolone (0.5–1 g/day up to 4 g) if needed Treatment group: + lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) PO Q12h for 14 days	41 patients treated, 111 Historical (152)	SARS	Newly diagnosed SARS patients with no ARDS	Patients treated with lopinavir/ritonavir appeared to run a milder disease course in terms of diarrhea, recurrence of fever, and worsening of chest radiographs. A reduction in the viral load, reduction in steroid usage and nosocomial infections was seen in patients initially treated with lopinavir/ritonavir	Historical controls (n = 111)	Treatment group (n = 41)	p value
						Development of ARDS or death within 21 days		<0.001
						Death/ARDS at day 21	7 (6.3%)/25 (22.5 %) 0 (0%)/1 (2.4%)	-

Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings

การใช้ LPV/r ในการรักษา SARS พบว่าลดการเสียชีวิตหรือARDS

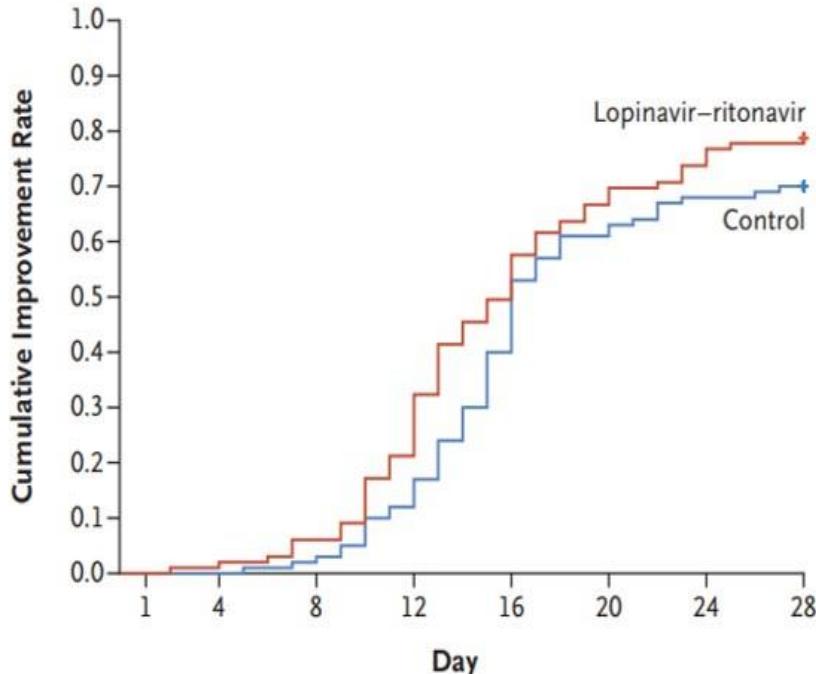
Table 2 Independent risk factors predicting adverse outcome of death or development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) requiring intensive care within 21 days

Variables	Adjusted odds ratio (95% CI)	p value
Age group (years)		0.013
21–40	1.00	–
41–60	1.49 (0.56 to 3.98)	0.431
61+	4.69 (1.57 to 13.97)	0.006
HBsAg positive patients	6.35 (1.67 to 24.08)	0.007
Treatment		
Controls	1.00	–
Treatment group (LPV/r)	0.07 (0.01 to 0.55)	0.011

HBsAg = Hepatitis B surface antigen.

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19: Not effective

แต่ถ้าใช้ LPV เดียวๆใน COVID-19 ที่รุนแรง พบร่วมไม่ได้ผล



No. at Risk

	1	4	8	12	16	20	24	28
Lopinavir-ritonavir	99	98	93	78	50	33	26	22
Control	100	100	98	88	60	39	32	30

Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

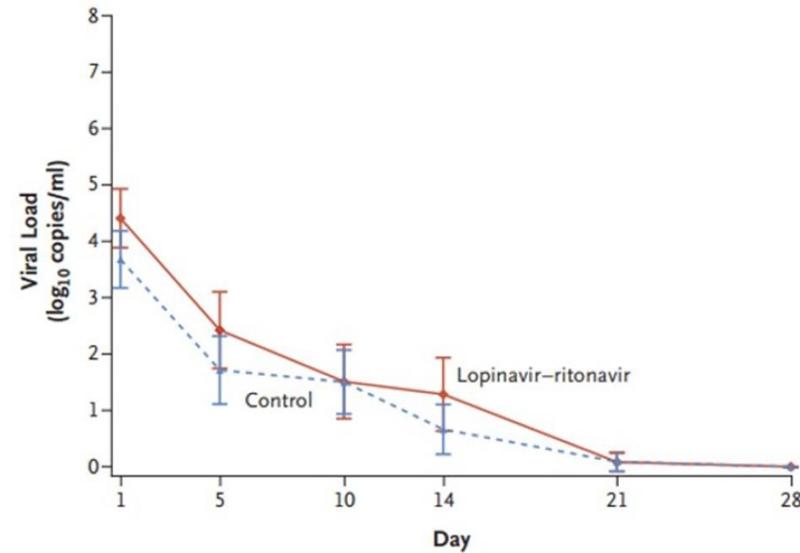


Figure 3. Mean Change from Baseline in SARS-CoV-2 Viral RNA Load by qPCR on Throat Swabs.

I bars indicate 95% confidence intervals. Results less than the lower limit of quantification of polymerase-chain-reaction (PCR) assay and greater than the limit of qualitative detection are imputed with 1 log₁₀ copies per milliliter; results for patients with viral-negative RNA are imputed with 0 log₁₀ copies per milliliter. Among the 199 patients, 130 (59 patients in the lopinavir-ritonavir group and 71 in the standard-care group) had virologic data that were used for viral load calculation, whereas the rest of the patients had undetectable viral RNA on throat swabs over the time.

Chloroquine

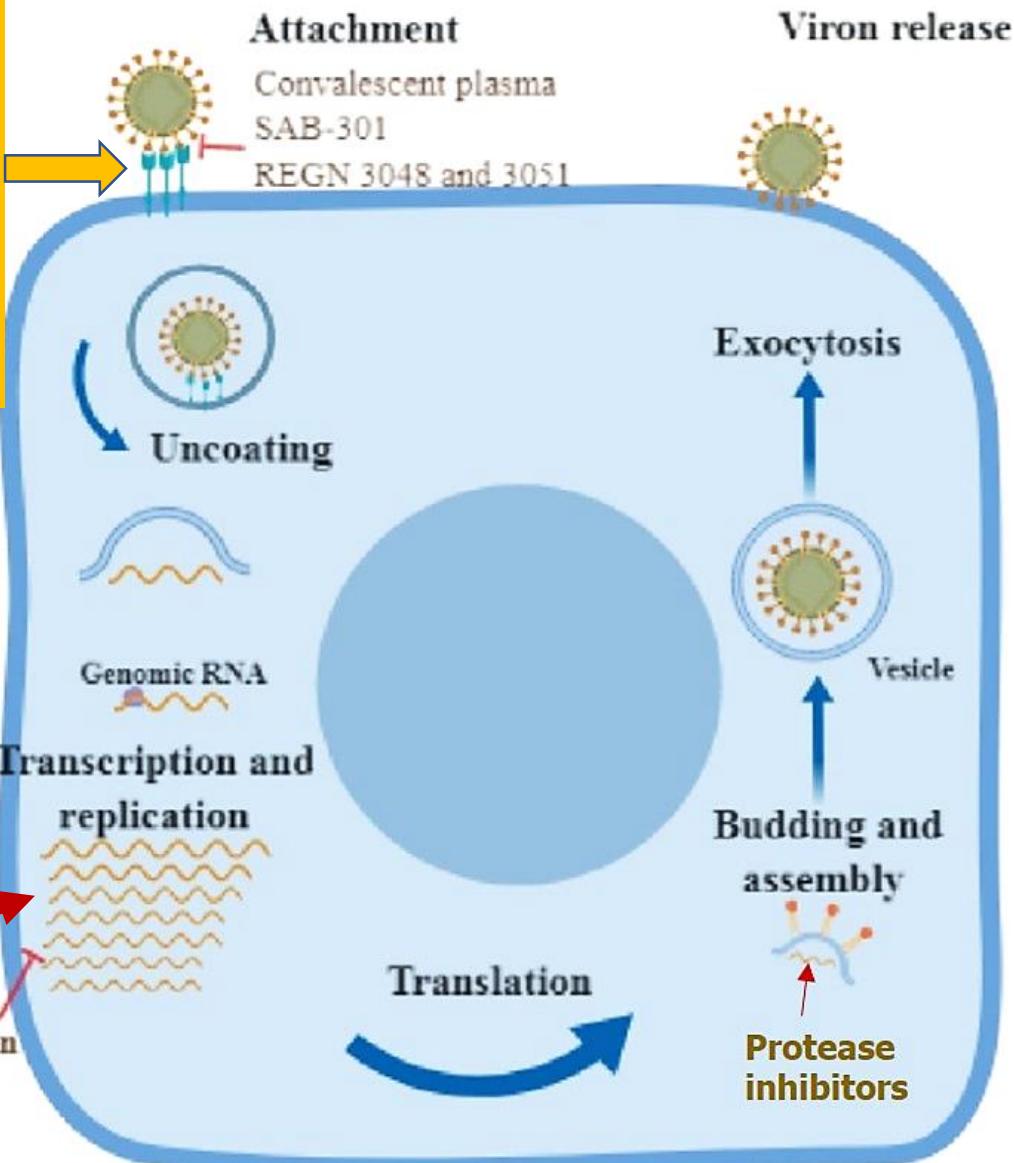
ลด pH, inhibit endosome-mediated fusion

Suppress TNF, IL-6 release

ยาที่น่าจะ

ได้ผลดี

Remdesivir /Favipiravir inhibit RNA polymerase



Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV

Remdesivir and IFNb has superior antiviral activity than LPV and RTV
ยา RDV ได้ผลดีกว่า LPV/r กับเชื้อ MERS ในหลอดทดลอง

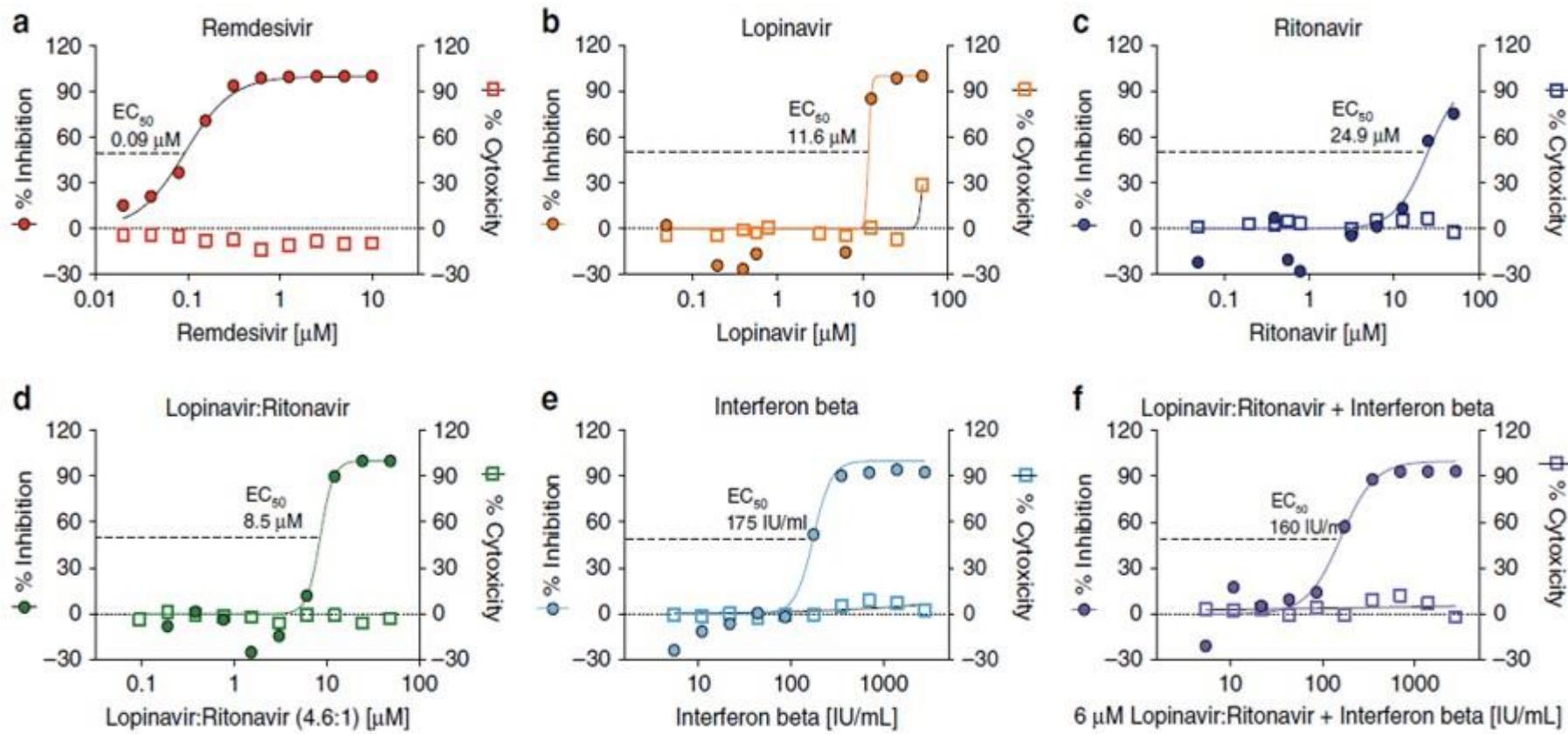
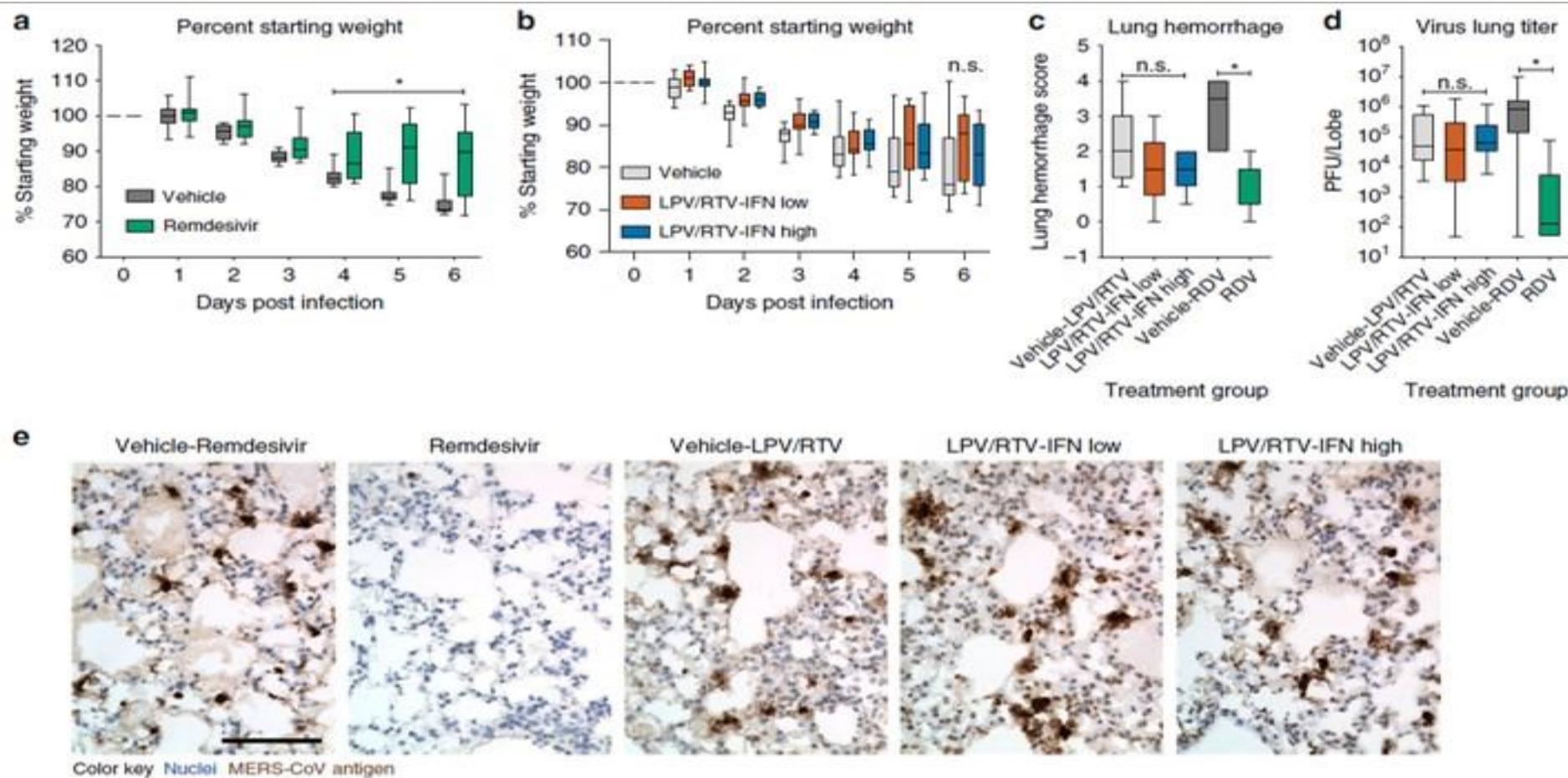


Fig. 1 RDV and IFNb have superior antiviral activity to LPV and RTV. Graphs depict mean % inhibition of MERS-CoV replication (left Y-axis) and % cytotoxicity (right Y-axis) of antivirals. Calu-3 cells were infected in sextuplicate with MERS-CoV nanoluciferase (nLUC) at a multiplicity of infection (MOI) of 0.08 in the presence of a dose response of drug for 48 h, after which replication was measured through quantitation of MERS-CoV-expressed nLUC. Cytotoxicity was measured in similarly treated but uninfected cultures via Cell-Titer-Glo assay. Representative data are shown from four independent experiments.

Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV

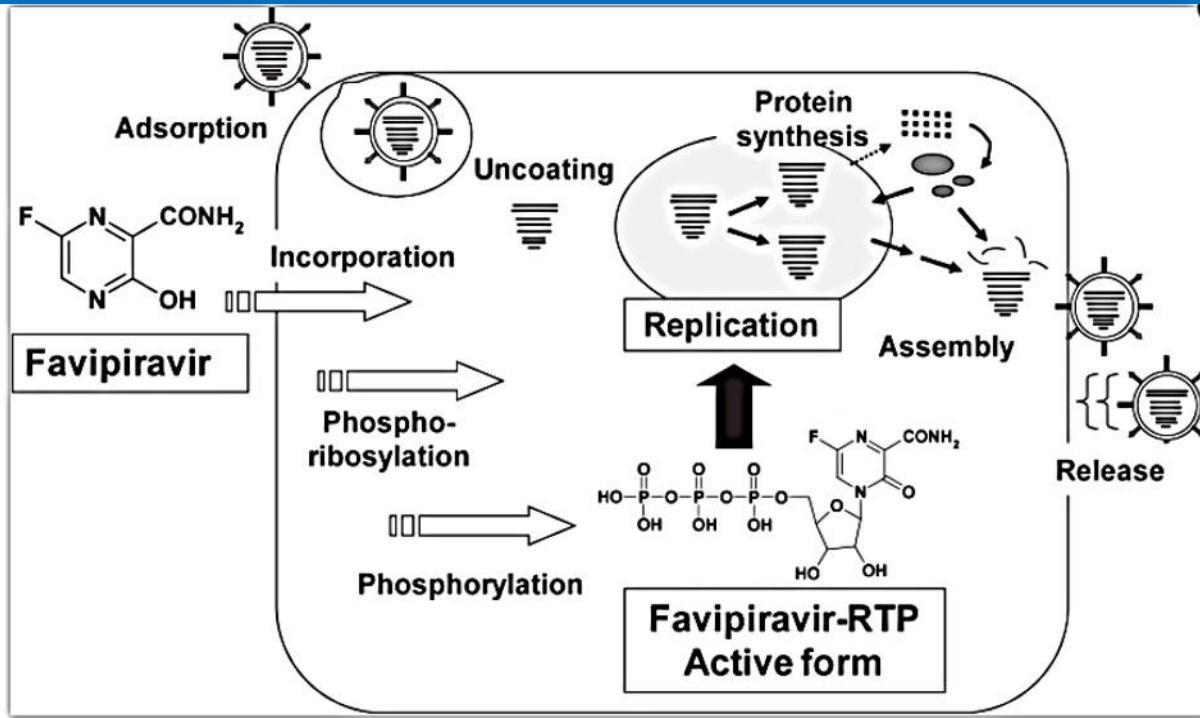
Therapeutic RDV reduces replication and pathology, but not LPV/r
ยา RDV ดีกว่า LPV/r ในการลดไวรัสและทำลายปอดในหนูที่ติดเชื้อ MERS



Therapeutic RDV reduces replication and pathology. Percent starting weight of 10–12-week-old female Ces1c^{−/−} hDPP4 mice infected with 5E+ 04 pfu MERS M35C4 and treated with a subcutaneous vehicle for RDV (N = 13) or remdesivir (RDV, 25 mg/kg, N = 14) BID beginning 1 dpi or b vehicle for LPV/RTV-IFNb (N = 15), LPV/RTV-IFNb low (N = 16) or LPV/RTV-IFNb high (N = 16) beginning 1 dpi. Oral vehicle or lopinavir/ritonavir (160/40 mg/kg) was administered orally once daily. IFNb low (1x human equivalent dose of 1.6 MIU/kg) and high (25x human equivalent dose of 40 MIU/kg) or PBS vehicle were administered via subcutaneous injection every other day. Asterisks indicate statistical differences by two-way ANOVA with Tukey's multiple comparison test. c Lung hemorrhage 6 dpi for all animals in a, b scored on a scale of 0–4, where 0 is a normal pink healthy lung and 4 is a diffusely discolored dark red lung. d MERS-CoV lung titer 6 dpi in mice as described in a, b. Asterisks indicate statistical significance (N group described in a and b, P < 0.05) by one-way ANOVA with Kruskal–Wallis test for (c, d). Data for a–d are compiled from two independent experiments. For the box and whisker plots, the boxes encompass the 25th to 75th percentile, the line is at the median, while the whiskers represent the range. e Representative photomicrographs of MERS-CoV antigen (brown) and hematoxylin stained nuclei (blue) in mouse lung tissue sections from 6 dpi. The black bar is 100 µm.

Favipiravir ใช้รักษาไข้หวัดใหญ่ในญี่ปุ่น มาตั้งแต่ 2014

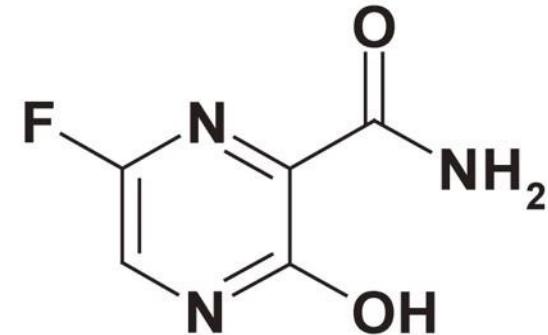
Approved in Japan for Rx of Influenza and RNA virus since 2014



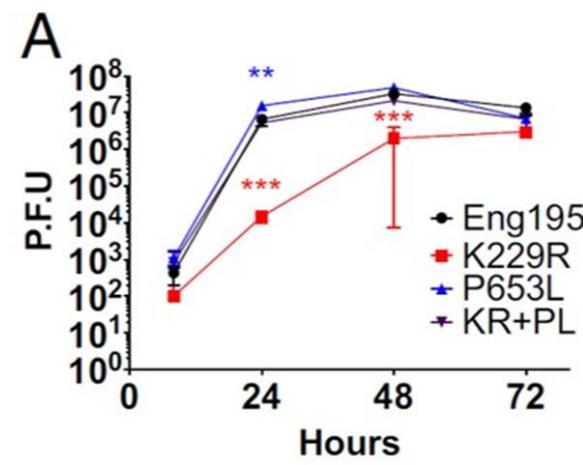
ยา FPV ดีออยาก เพราเดื้อแล้ว ไวรัส (K229R) ไม่พิต

polymerase activity.

Furuta Y. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017;93(7):449-463. doi: 10.2183/pjab.93.027.



- selectively and potently inhibits the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of RNA viruses
- Since the catalytic domain of RdRp is conserved among various types of RNA viruses, this mechanism of action underpins a broader spectrum of anti-viral activities of favipiravir.



Goldhill DH. PNAS 2018;115:11613-8.

Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial

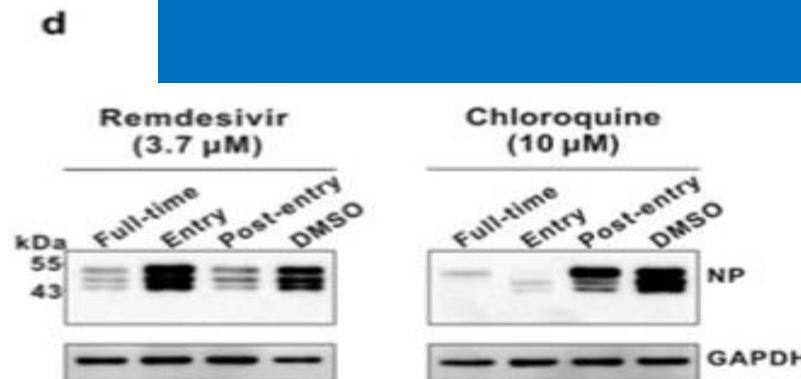
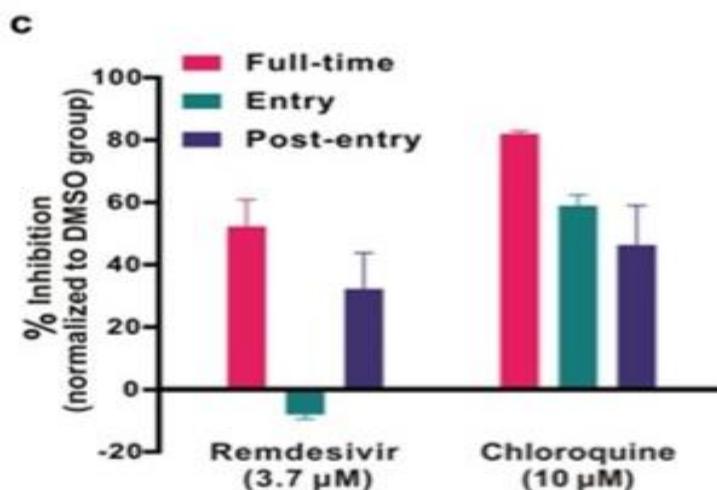
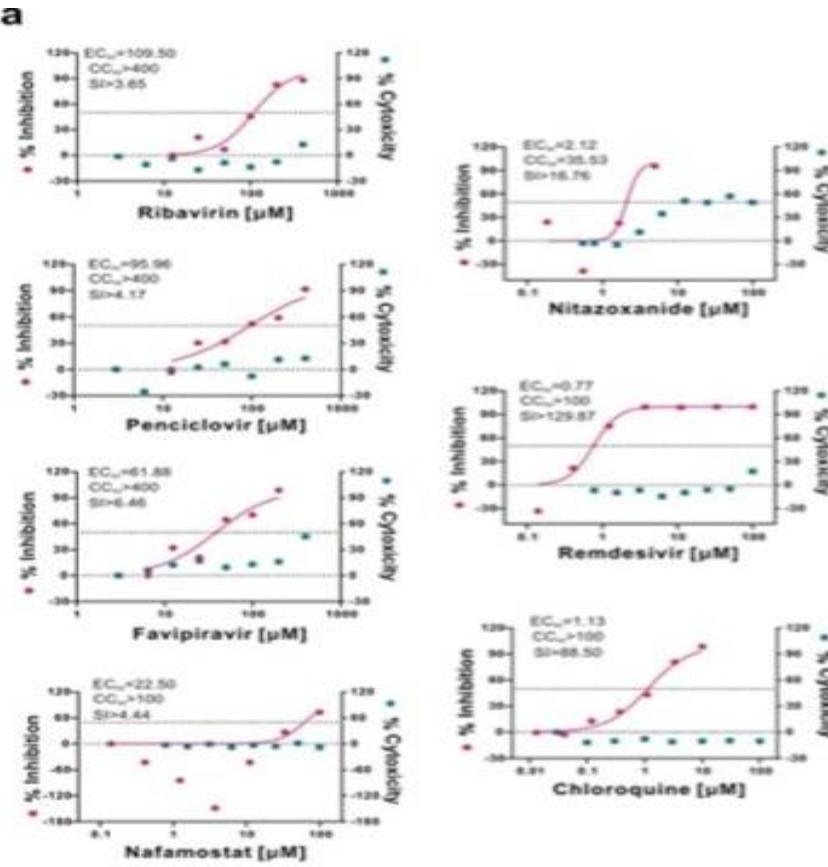
120 patients were assigned to favipiravir group (116 assessed) and 120 to arbidol group (120 assessed)

- **At 7 day's clinical recovery rate was 55.86% in the arbidol group and 71.43% in the favipiravir group ($P = 0.0199$).**
- **For patients with hypertension and/or diabetes, the time of fever reduction and cough relief in favipiravir group was significantly shorter than that in arbidol group (both $P < 0.001$),**
- **No statistical difference was observed of auxiliary oxygen therapy or noninvasive mechanical ventilation rate (both $P > 0.05$).**
- **The most possible adverse events were abnormal LFT, psychiatric symptom reactions, GI reactions and raised serum uric acid (3 [2.50 %] in arbidol group vs 16 [13.79%] in favipiravir group, $P < 0.0001$)**

Arbidol (Umifenovir): anti-influenza approved only in Russia and China. It inhibit viral entry into target cells and stimulate the immune response.

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

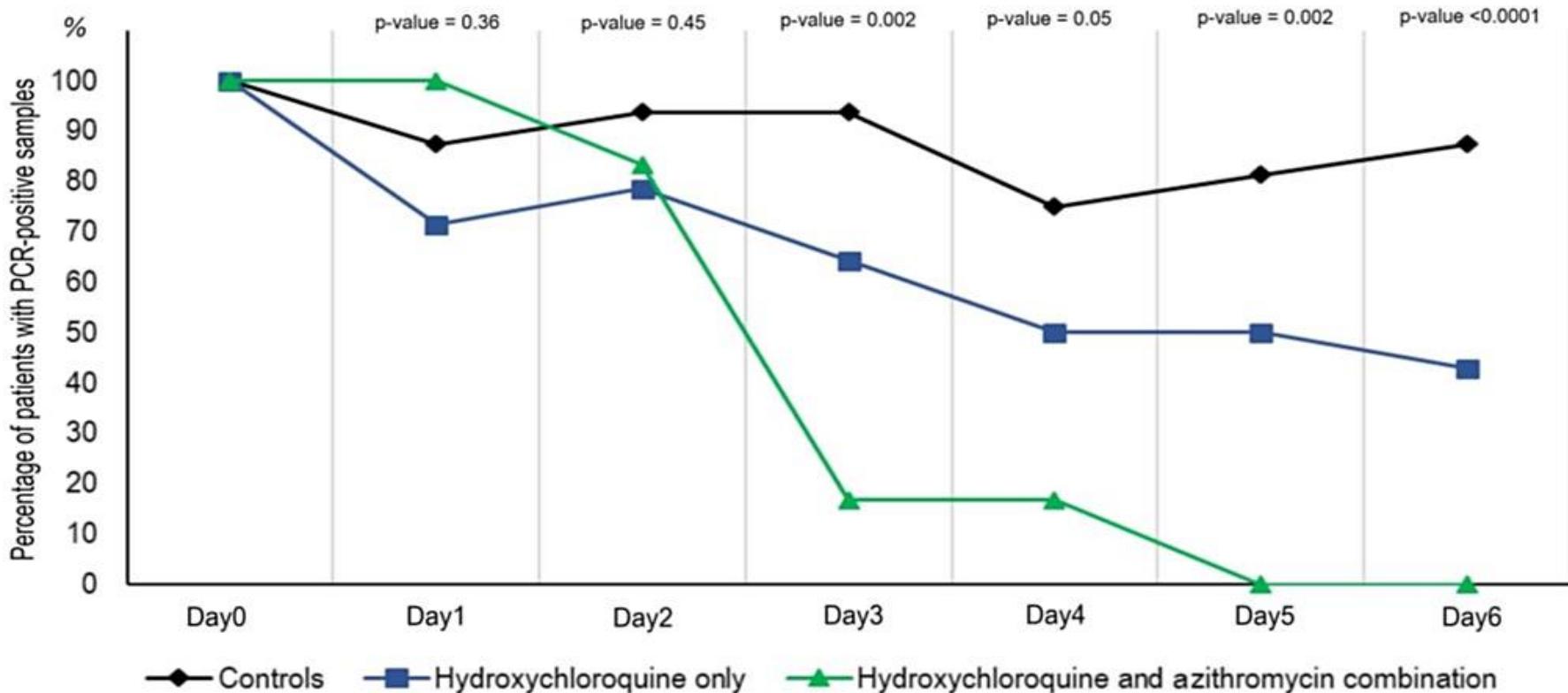
ยา RDV, FPV และ CQ ฯลฯ
ผลดีที่สุดต่อ COVID-19
ในทดสอบทดลอง



Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial

ในผู้ป่วย COVID-19 ใช้ HCQ+Azithromycin ลดไวรัสได้ดีมาก

ผู้ป่วย 36 คน เริ่มยา 4.1 ± 2.6 หลังป่วย



Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial

ໃນຜູ້ປ່າຍ COVID-19 ໃຊ້ HCQ+Azithromycin ລດໄວຮ່ສໄດ້ດືມາກ
ຜູ້ປ່າຍ 36 ດາວ ເວັ້ນຍາ 4.1 ± 2.6 ມັງກອນ

Characteristics of the study population.

	Age (years)		Male gender		Clinical status				Time between onset of symptoms and inclusion (days)	
	Mean \pm SD	P-value	n (%)	p-value	Asymptomatic	URTI	LRTI	p-value	Mean \pm SD	p-value
Hydroxychloroquine treated patients (N=20)	51.2 \pm 18.7	0.06	9 (45.0)	0.65	2 (10.0)	12 (60.0)	6 (30.0)	0.30	4.1 \pm 2.6	0.88
Control patients (N=16)	37.3 \pm 24.0		6 (37.5)		4 (25.0)	10 (62.5)	2 (12.5)		3.9 \pm 2.8	
All patients (36)	45.1 \pm 22.0		15 (41.7)		6 (16.7)	22 (61.1)	8 (22.2)		4.0 \pm 2.6	

URTI: upper tract respiratory infection, LRTI: lower tract respiratory infection

Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury

ไม่แนะนำให้ใช้สเตียรอยด์

	Outcomes of corticosteroid therapy*	Comment
MERS-CoV	Delayed clearance of viral RNA from respiratory tract ²	Adjusted hazard ratio 0.4 (95% CI 0.2-0.7)
SARS-CoV	Delayed clearance of viral RNA from blood ³	Significant difference but effect size not quantified
SARS-CoV	Complication: psychosis ⁴	Associated with higher cumulative dose, 10 975 mg vs 6780 mg hydrocortisone equivalent
SARS-CoV	Complication: diabetes ⁷	33 (35%) of 95 patients treated with corticosteroid developed corticosteroid-induced diabetes
SARS-CoV	Complication: avascular necrosis in survivors ⁸	Among 40 patients who survived after corticosteroid treatment, 12 (30%) had avascular necrosis and 30 (75%) had osteoporosis
Influenza	Increased mortality ⁹	Risk ratio for mortality 1.75 (95% CI 1.3-2.4) in a meta-analysis of 6548 patients from ten studies
RSV	No clinical benefit in children ^{10,11}	No effect in largest randomised controlled trial of 600 children, of whom 305 (51%) had been treated with corticosteroids

CoV=coronavirus. MERS=Middle East respiratory syndrome. RSV=respiratory syncytial virus. SARS=severe acute respiratory syndrome. *Hydrocortisone, methylprednisolone, dexamethasone, and prednisolone.

แนวทางเวชปฏิบัติ กรมการแพทย์ 21 มีนาคม 2563

กรณีโรคติดเชื้อโคโรนา 2019 ผู้ป่วยเด็ก

	DRV/r if > 3 Yo LPV/r if < 3 Yo	HCQ (or CQ)	Favipiravir
Mild without risk factors	+/- 5 วัน	+/- 5 วัน	-
Mild with risk factors และ mild pneumonia	≥ 5 วัน	≥ 5 วัน	-
Severe Pneumonia หายใจเร็วกว่าเกณฑ์ตามอายุ ต้องให้ออกซิเจนเพื่อรักษาระดับ $SpO_2 \geq 94\%$ หรือ มีอาการกินไม่ได้ มีภาวะขาดน้ำ หรือซึมผิดปกติ รักษาแล้วเปลี่ยนใน ≥ 24 ชม	≥ 10 วัน	≥ 10 วัน	> 10 วัน

ปัจจัยเสี่ยง: อายุน้อยกว่า 5 ปี, โรคปอด หัวใจ เบาหวาน ความดัน ตับ อ้วน เส้นเลือดสมอง ภูมิคุ้มกันต่ำ มะเร็ง

อัตราการหายใจเร็วตามอายุ (<2 เดือน: > 60/นาที, 2 เดือน-1ปี: > 50/นาที, อายุ 1-5 ปี: >40/นาที, 5-10 ปี: >30/นาที, 10-15 ปี: >24/นาที)

แนวทางเวชปฏิบัติ กรมการแพทย์ 21 มีนาคม 2563

กรณีโรคติดเชื้อโคโรนา 2019 ผู้ป่วยเด็ก

ค่าแนะนำอื่นๆ

- ผู้ป่วยที่ได้ darunavir + ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir พิจารณาตรวจ anti-HIV ก่อนให้ยา และระวังผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ หัวใจเต้นเร็ว และตับอักเสบ รวมถึงตรวจสอบ drug-drug interaction ของยาที่ได้ร่วมกัน
- ผู้ป่วยที่ได้ darunavir + ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir นานกว่า 10 วัน ให้พิจารณาทำ EKG ถ้ามี QTc >500 msec ให้ติดตามอย่างใกล้ชิด และ/หรือ พิจารณาหยุด darunavir และ ritonavir หรือยาอื่น หรือเพิกถอนยาที่ทำให้เกิด QTc prolongation
- การใช้ favipiravir ในหญิงตั้งครรภ์ มีโอกาสเกิด teratogenic effect ควรระวังในการใช้ และต้องให้ค่าแนะนำเพื่อให้ผู้ป่วยร่วมตัดสินใจ
- หากสงสัยมีการติดเชื้อ SARS-CoV2 ร่วมกับเชื้ออื่น พิจารณาให้ยาต้านจุลทรรศน์ร่วมด้วย ตามความเหมาะสม
- ไม่แนะนำให้ใช้ steroid ในการรักษา COVID-19 ยกเว้นการใช้ตามข้อบ่งชี้อื่นๆ เช่น ARDS ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป
- ผู้ป่วยที่มีอาการตื้นสามารถจ้าหัวใจกลับบ้านได้ โดยไม่ต้องทำ swab ข้า ให้กักตันตรวจครบ 14 วัน นับจากวันที่เริ่มมีอาการ ร่วมกับแนะนำการปฏิบัติตัว และให้ส่งหน้ากากอนามัย

***การพิจารณาเข้าหน่วยผู้ป่วย

- อุณหภูมิไม่เกิน 37.8°C ต่อเนื่อง 48 ชั่วโมง
- Respiratory rate ไม่เกิน 20 ครั้ง/นาที
- $\text{O}_2 \text{ sat room air}$ 94% ขึ้นไป ขณะพัก

- ใช้ **DRV/r** ก่อน **LPV/r** เพราะลด **AE**, และลด **drug-drug interaction** กับ **CQ**
- เลือกใช้ **HCQ** มากกว่า **CQ** เพราะ มี**retinopathy** (ตามัว) น้อยกว่า และอาจให้ผลการรักษาดีกว่า
- การใช้ยา **CQ** ในหญิงตั้งครรภ์ ยังมีข้อมูลไม่มาก ให้ชั่งน้ำหนักประโยชน์และโทษ ยาผ่านรกได้ดี และไปสะสมที่ต่ารอง หารัก แต่ไม่มีหลักฐานเป็นอันตราย ระดับยาอาจไม่พอในน้ำนม **ไม่มีข้อห้ามการใช้ในทารก**
- **FPV** มีข้อมูลตั้งแต่อายุ 1 ปี แต่ไม่มีข้อห้ามในทารก แต่ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์



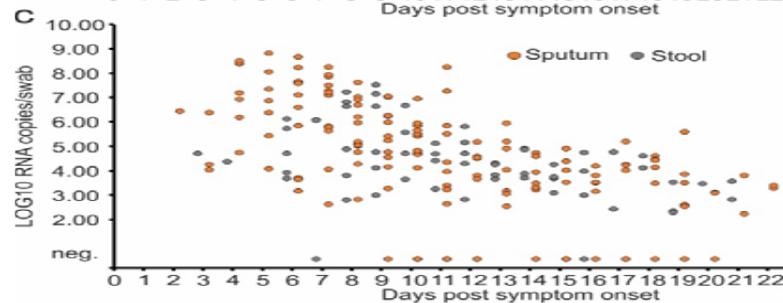
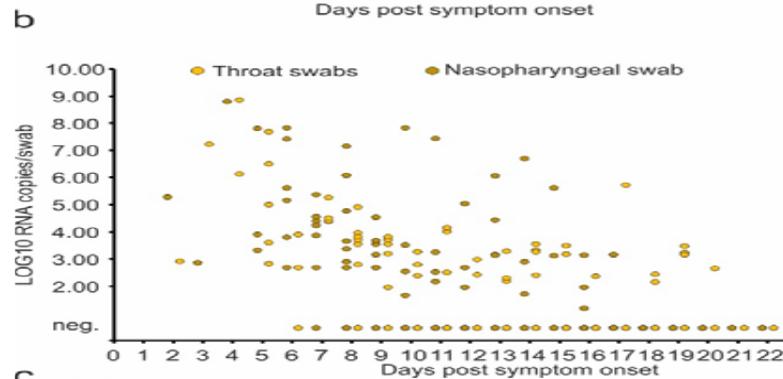
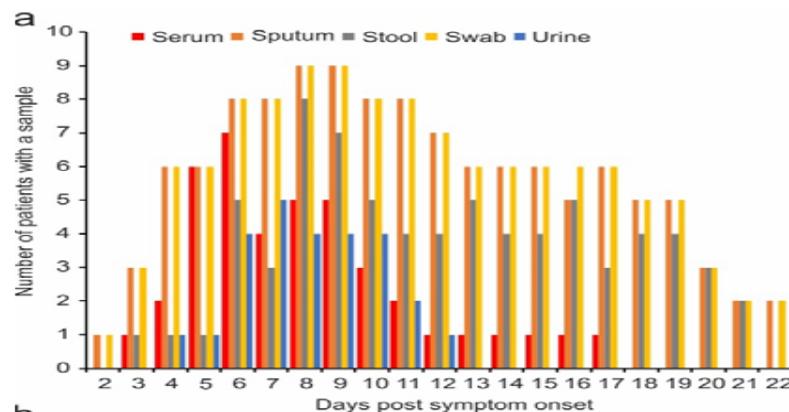
คำแนะนำเพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยเด็ก และการรักษา



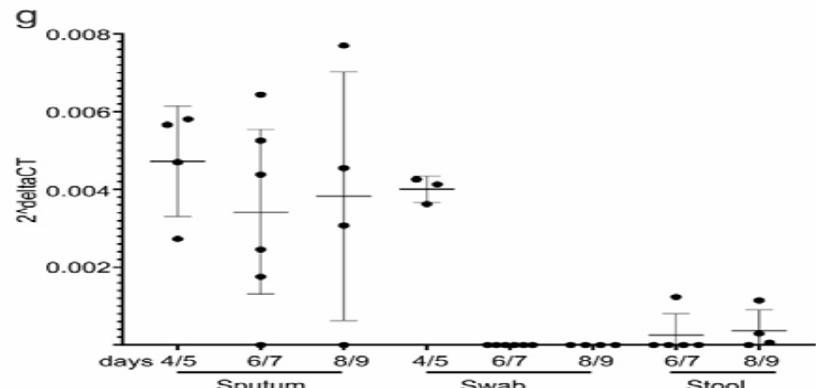
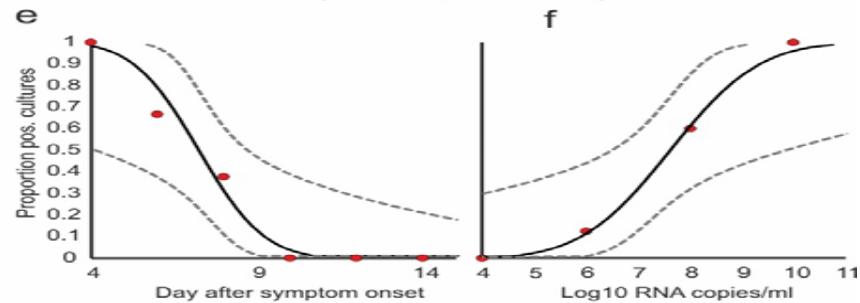
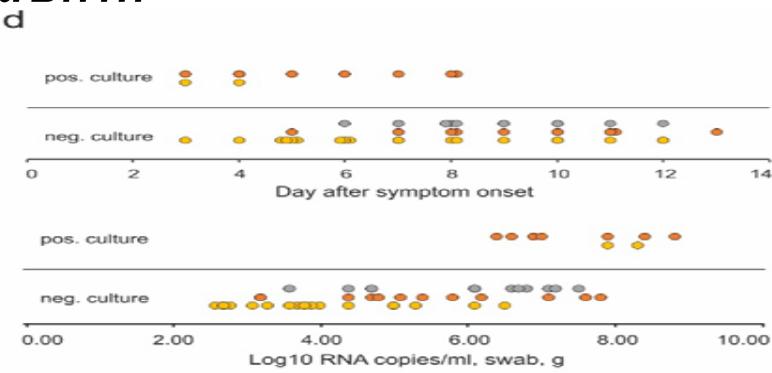
- เด็กมักได้รับเชื้อจากคนในบ้าน ดังนั้น การแยกผู้ใหญ่ที่อาจจะเป็นโรค ดิทีสุด
- ในช่วงที่มีการระบาด ควรใช้มาตรการ **Droplet and contact precaution** ในเด็กทุกคนที่เข้ามา รพ. ด้วย **ARI**
 - ลดการใช้ยา **nebulization** ในเด็ก พยายามใช้ **MDI with spacer** แทน
 - ลดการ **suction** ที่ไม่จำเป็น
- คนท้องไม่ได้มีอาการรุนแรงขึ้น แต่อาจคลอดก่อนกำหนด ควรป้องกันให้ดี
- หารักษาเด็กควรแยกจากแม่ที่ยังอยู่ในระยะแพร์เชื้อ ให้กินนมบีบ จนกว่าจะพ้นระยะแพร์เชื้อ
- ระยะแพร์เชื้อ อาจนาน **2-4 สัปดาห์**
- การใช้ยา **CQ** ในหญิงตั้งครรภ์ ยังมีข้อมูลไม่มาก ให้ชั่งน้ำหนักประโยชน์และโทษ ยาผ่านรกได้ดี และ

Virological assessment of hospitalized cases of COVID-19

ไวรัสเพาะเชื้อไม่ขึ้น ตั้งแต่วันที่ 8 ตั้งแต่เริ่มมีอาการ ในขณะที่ RNA ยังบวกถึงมากกว่า 3 สัปดาห์



3 สัปดาห์



More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments

มีการศึกษามากมายกำลังดำเนินอยู่

As HIV drugs, stem cells and traditional Chinese medicines vie for a chance to prove their worth, the WHO attempts to bring order to the search.



RELATED ARTICLES

[As coronavirus spreads, what can we learn about the next epidemic?](#)

Coronavirus latest

[Wuhan scientists: What's behind the city's lockdown?](#)

SUBJECTS

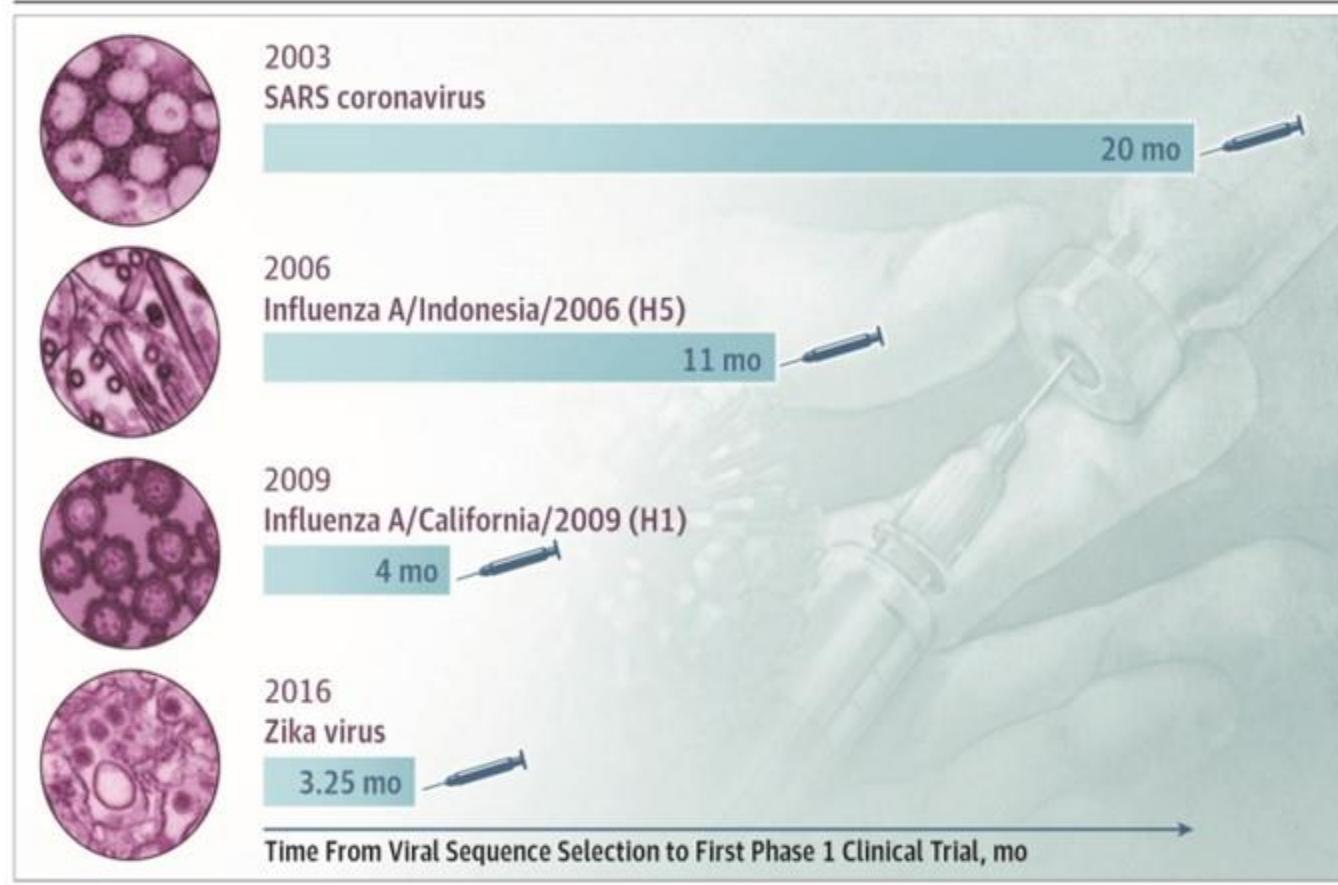
Diseases

Drug discovery

Virology

Vaccine is the ultimate hope! Novel Vaccine Technologies Essential Components of an Adequate Response to Emerging Viral Diseases

Figure. Decreasing Timelines for Platform Manufacturing of DNA Plasmid Vaccines



Timeline from viral sequence selection to first-in-human studies with DNA plasmid vaccine platform.
Image credits (from top to bottom): Charles D. Humphrey and T. G. Ksiazek, Cynthia Goldsmith, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, and Cynthia Goldsmith; Centers for Disease Control and Prevention.



THANK
YOU