



ผศ. นพ.ชนเมธ เตชะแสนศิริ
ผศ. นพ.นพพร อภิวัฒนากุล
หน่วยติดเชื้อ ภาควิชาการเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
ข้อมูล ณ วันที่ 6 เมษายน 2563

แนวทางการดูแลเด็กที่เป็น COVID-19

เนื่องจากโรค COVID-19 เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ SARS-COV2 ซึ่งในขณะนี้ยังไม่มียาที่พิสูจน์แน่ชัดว่าใช้รักษาโดยตรงได้ แต่มีหลายการศึกษาที่พบว่ายาบางตัวสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงหรือไม่มีอาการ กล่าวคือ ไม่มีภาวะ pneumonia อาจพิจารณาให้การรักษาตามอาการได้ ในผู้ป่วยเด็กพบว่าส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง และอาการที่รุนแรงมักพบในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี การรักษายิ่งขึ้นกับความรุนแรงของโรค และภาวะร่วมที่อาจทำให้รุนแรงมากขึ้น ภาวะร่วมที่อาจทำให้โรครุนแรงมากขึ้นได้แก่

1. อายุน้อยกว่า 5 ปี
2. โรคปอดเรื้อรัง
3. โรคหัวใจแต่กำเนิด
4. โรคเบาหวาน
5. โรคไต
6. โรคตับ
7. ภาวะอ้วน ($BMI \geq 35 \text{ Kg/m}^2$)
8. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
9. Lymphocyte count $\leq 1,000/\text{cu.mm}$

การรักษาแบ่งตามความรุนแรงของโรคได้ดังนี้



1. Asymptomatic ได้แก่เด็กที่ไม่มีอาการอะไรเลย แนะนำให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด ถ้าเริ่มมีอาการจึงให้การ รักษาตามความรุนแรงของอาการ

2. Mild case ได้แก่ เด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ปี ไม่มีภาวะร่วม และภาพรังสีปอดปกติ

ให้การรักษาตามอาการ และพิจารณาให้ยา

1. hydroxychloroquine หรือ chloroquine ร่วมกับ
2. darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir หรือ azithromycin

เป็นเวลา 5 วัน

3. Mild case ที่มีภาวะร่วม รวมถึงเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี และภาพรังสีปอดปกติ

ให้รักษาตามอาการ และให้ยา

1. hydroxychloroquine หรือ chloroquine ร่วมกับ
2. darunavir/ritonavir (อายุ >3 ปี) หรือ lopinavir/ritonavir (อายุ > 2 สัปดาห์ <3 ปี) ร่วมกับ
3. azithromycin

เป็นเวลา 5 วัน

ในผู้ป่วยข้อ 1-3. แนะนำให้รับการสังเกตในโรงพยาบาล 2-7 วัน ถ้าอาการปกติดีสามารถให้ออกจาก โรงพยาบาลไปอยู่ที่โรงพยาบาลเฉพาะ (designated hospital) หรือหอผู้ป่วยเฉพาะกิจสำหรับผู้ป่วย COVID-19 จนครบอย่างน้อย 14 วันหลังจากเริ่มป่วย และให้สวมหน้ากากอนามัย ระวังสุขอนามัยเป็นพิเศษในการ ติดต่อกับผู้อื่นจนครบ 1 เดือนหลังจากเริ่มมีอาการ

4. Mild pneumonia โดยภาพรังสีปอดมี minimal infiltration หรือ focal infiltration และ oxygen saturation at room air $\geq 94\%$

การรักษาเหมือนข้อ 3. ผู้ป่วยที่อาการดีขึ้น และภาพรังสีปอดไม่แย่ลงหลังจากได้รับการรักษาใน โรงพยาบาล 2-7 วัน สามารถให้ออกจากโรงพยาบาลไปอยู่ที่โรงพยาบาลเฉพาะ (designated hospital) หรือหอ ผู้ป่วยเฉพาะกิจสำหรับผู้ป่วย COVID-19 จนครบอย่างน้อย 14 วันหลังจากเริ่มป่วย และให้สวมหน้ากากอนามัย ระวังสุขอนามัยเป็นพิเศษในการติดต่อกับผู้อื่นจนครบ 1 เดือนหลังจากเริ่มมีอาการ



5. Severe Pneumonia ได้แก่

- 1) มี tachypnea (respiratory rate: > 60/min ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 เดือน, > 50/min ในเด็กอายุ 2-12 เดือน, > 40/min ในเด็กอายุ 1-5 ปี, > 30/min ในเด็กอายุ 5-10 ปี, > 24/min ในเด็กอายุ 10-15 ปี) หรือ
- 2) ต้องการ oxygen supplement เพื่อรักษา oxygen saturation \geq 94% หรือ
- 3) ซึม รับประทานไม่ได้ มีภาวะขาดน้ำ หรือ
- 4) รักษาตามข้อ 2-3 แล้วอาการไม่ดีขึ้นใน 24-48 ชั่วโมง

ให้ยาเหมือนข้อ 3. และเพิ่ม Favipiravir และรักษานาน 10 วัน เลือกใช้ respiratory support ด้วย high flow nasal cannula (HFNV) ก่อน invasive ventilation

ในผู้ป่วยที่เป็น COVID-19 อาจต้องพิจารณาว่ามี co-infection ร่วมด้วยหรือไม่ เช่น influenza infection หรือ bacterial superimposed infection ถ้าอยู่ในช่วงที่มีการระบาดของ influenza ร่วมด้วยควรตรวจหา influenza และถ้าพบ influenza ควรให้ oseltamivir ร่วมด้วย ในผู้ป่วยที่เป็น severe pneumonia พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อ community acquired pneumonia ด้วย (นอกเหนือจาก azithromycin)

Discharge criteria

1. อุณหภูมิไม่เกิน 37.8°C ต่อเนื่องนานเกิน 48 ชั่วโมง
2. oxygen saturation ที่ room air \geq 94%
3. อัตราการหายใจ < 60/min ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 เดือน, < 50/min ในเด็กอายุ 2-12 เดือน, < 40/min ในเด็กอายุ 1-5 ปี, < 30/min ในเด็กอายุ 5-10 ปี, < 24/min ในเด็กอายุ 10-15 ปี
4. ไม่แนะนำให้ตรวจ RT-PCR หากเชื่อก่อนจะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

ยาที่ใช้

Hydroxychloroquine ปัจจุบันเป็นยาที่ใช้ในการรักษา autoimmune disease เช่น SLE, JIA รวมถึงใช้ในการรักษา malaria พบว่ายานี้สามารถยับยั้งขบวนการ endocytosis-mediated uptake ของเชื้อไวรัสได้ พบว่า hydroxychloroquine มี safety profile ที่ดีกว่า และสามารถยับยั้งเชื้อ SARS-CoV2 ได้ดีกว่า chloroquine³



ขนาดยา : 6.5 mg/Kg/dose of hydroxychloroquine sulfate bid on day 1 (maximum 400 mg/dose) then 3.25 mg/Kg/dose of hydroxychloroquine sulfate bid on day 2-5 (maximum 200 mg/dose)

Hydroxychloroquine sulfate มีขนาด 200 mg/tablet ซึ่งเท่ากับ 155 mg base/tablet ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ retinopathy แต่มักจะเกิดในผู้ที่ใช้อย่างนานเกิน 1 ปี ผลข้างเคียงอื่นเช่น prolonged QTc, rash, nausea, vomiting, diarrhea, dizziness, tinnitus, bronchospasm, bone marrow suppression พบว่ายานี้ไม่น่าจะทำให้เกิด hemolysis ในผู้ป่วยที่เป็น G6PD⁴ ขณะนี้ไม่ได้แนะนำให้ตรวจ G6PD ก่อนให้ยานี้

ถ้าต้องใช้ร่วมกับยาที่ทำให้ QTc prolongation ควร monitor EKG เป็นระยะๆ

Chloroquine เป็นยาที่ใช้ในการรักษา malaria กลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับ hydroxychloroquine

ขนาดยา : 8.4-16.7 mg/Kg/dose bid (ถ้าคิดตาม chloroquine base จะได้ 5-10 mg/Kg/dose bid) ในกรณี mild case ให้ 8.4 mg/kg/dose bid ถ้า severe case ให้ 16.7 mg/Kg/dose bid โดย maximum dose ใน mild case คือ 250 mg bid และ maximum dose ใน severe case คือ 500 mg bid

Chloroquine มีขนาด 250 mg/tablet ซึ่งเท่ากับ 150 mg base/tablet ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ QTc prolongation, AV block, ventricular arrhythmia, nausea, vomiting, diarrhea, rash ควรตรวจ EKG, serum potassium, serum magnesium และตรวจคัดกรองภาวะ G6PD ก่อนให้ ภาวะ retinopathy มักพบในผู้ป่วยที่ได้ยาเป็นเวลานาน ในผู้ป่วยที่ GFR < 10 mL/min ผู้ป่วยที่ได้ peritoneal dialysis และผู้ป่วยที่ได้ hemodialysis พิจารณาลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่ง ส่วนผู้ป่วยที่ได้ continuous renal replacement therapy (CRRT) ไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดของยา

ถ้าต้องใช้ร่วมกับยาที่ทำให้ QTc prolongation ควร monitor EKG เป็นระยะๆ

Azithromycin มีการศึกษาใน small open-label, non-randomized study ในผู้ใหญ่พบว่าการใช้ azithromycin ร่วมกับ hydroxychloroquine ช่วยลด viral load ของผู้ป่วยได้ ยานี้สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อไวรัส Zika⁶ และ Ebola⁷ ในหลอดทดลองได้

ขนาดยา : วันแรก 10-12 mg/Kg/dose OD ขนาดสูงสุด 500 mg/dose และ 5-6 mg/Kg/dose OD ในวันถัดไป

Azithromycin มีขนาดยาเป็น 250 mg/tab และแบบน้ำเป็น 200 mg/5 mL และแบบ 100 mg/sachet ถ้าเป็นชนิด capsule ควรรับประทานก่อนอาหาร 2 ชั่วโมง หรือหลังอาหาร 1 ชั่วโมง ถ้าเป็นชนิดเม็ดสามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารได้ แบบ syrup แนะนำให้รับประทานพร้อมอาหาร



มีรายงานว่า azithromycin อาจทำให้เกิด QTc prolongation ได้ ถ้าต้องใช้ร่วมกับยาที่ทำให้ QTc prolongation ควร monitor EKG ด้วย

Lopinavir/ritonavir เป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor ปัจจุบันใช้ในการรักษา HIV infection ยานี้พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ SARS-CoV1^{8,9} และ MERS-CoV¹⁰ ได้ มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial พบว่ายานี้ไม่ได้ลด viral load หรือ time to clinical improvement ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น COVID-19 ได้¹¹ แต่ในการศึกษานี้เริ่มให้ยาประมาณวันที่ 13 หลังเริ่มมีอาการ ดังนั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าถ้าเริ่มยาเร็ว และร่วมกับยาอื่นจะได้ผลดีกว่าหรือไม่

ขนาดยา : อายุ 2 สัปดาห์ – 1 ปี 300/75 mg/m²/dose bid, อายุ 1-18 ปี 230/57.5 mg/ m²/dose bid

ถ้าให้ตามน้ำหนักตัว 15-25 Kg: 200/50 mg bid, 25-35 Kg: 300/75 mg bid, > 35 Kg: 400/100 mg bid

ไม่มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ถ้าเป็นยาน้ำแนะนำให้นำมารับประทานพร้อมอาหารเพื่อให้ยาถูกดูดซึมได้ดี

Lopinavir/ritonavir มีขนาดยาเป็น 200/50 mg/tab และแบบน้ำ 80/20 mg/mL ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ nausea, diarrhea นอกจากนี้อาจพบ rash, hepatitis, pancreatitis, QTc prolongation ที่ต้องระวังในการใช้ยานี้คือ drug interaction ที่ควรระวังคือ rifampicin จะทำให้ระดับยา lopinavir/ritonavir ลดลง ยา lopinavir/ritonavir จะทำให้ระดับยา digoxin, domperidone, ergot (ยารักษา migraine) เพิ่มขึ้น การใช้ระยะยาว lopinavir/ritonavir ทำให้เกิด dyslipidemia ได้

Darunavir/ritonavir

ยานี้เป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor เช่นเดียวกับ lopinavir/ritonavir อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มียาข้อมูลการใช้ยานี้ในการรักษาโรค COVID-19 มีข้อมูลว่ายานี้สามารถยับยั้งเชื้อ SARS-CoV2 ในหลอดทดลองได้¹² ยานี้ไม่ควรใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี หรือน้ำหนักน้อยกว่า 10 Kg.

ขนาดยา : น้ำหนักตัว 12-15 Kg: Darunavir 300 mg + ritonavir 50 mg bid

15-30 Kg: Darunavir 450 mg + ritonavir 100 mg เช้า, Darunavir 300 mg + ritonavir 100 mg เย็น

30-40 Kg: Darunavir 450 mg + ritonavir 100 mg bid



> 40 Kg : Darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg bid

Darunavir มีขนาดยาเป็น 600 mg/tab และ ritonavir มีขนาดยาเป็น 100 mg/tab

ยานี้ควรรับประทานพร้อมอาหาร ผลข้างเคียงคือ nausea, vomiting, diarrhea, rash, hepatitis ควรระวัง drug interaction ไม่ควรใช้ร่วมกับ domperidone, ergot, rifampicin

ผู้ป่วยที่จะได้ยา lopinavir/ritonavir หรือ darunavir ควรเจาะ anti-HIV ก่อน ถ้า positive ต้องให้ยา backbone สำหรับรักษา HIV infection อีก 2 ชนิด

Favipiravir

ยานี้เป็นยาในกลุ่ม RNA polymerase inhibitor เดิมใช้ในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ ต่อมาพบว่ายานี้น่าจะสามารถใช้รักษาโรค COVID-19 ได้¹³ และพบว่าผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย

ขนาดยา : วันแรก 30 mg/Kg/dose bid ขนาดสูงสุด 1,600 mg/dose, วันต่อมา 10 mg/Kg/dose bid ขนาดสูงสุด 600 mg/dose

Favipiravir มีขนาดเป็น 200 mg/tab

ผลข้างเคียงที่ควรระวังคือยานี้อาจมี teratogenic effect ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในหญิงตั้งครรภ์ อาจมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง และมีผลต่อการทำงานของตับ

นอกจากยาที่กล่าวข้างต้น อาจมียาอื่นๆ ที่สามารถใช้ได้ซึ่งต้องรอการศึกษาต่อไป ยาที่อาจนำมาใช้ได้ เช่น intravenous remdesivir, intravenous ribavirin, oral arbidol, inhaled IFN α เป็นต้น การใช้ยารักษาโรค COVID-19 ต้องระวังผลข้างเคียงต่างๆ ของยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ใช้ส่วนใหญ่มีผลทำให้เกิด QTc prolongation ได้ ดังนั้นอาจต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัญหา cardiac conduction อยู่ อาจต้องเฝ้าระวัง EKG และ serum electrolytes ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาเกิน 10 วัน แนะนำให้ทำ EKG เพื่อดูว่ามี QTc prolongation หรือไม่ ในเด็กอายุ 1-15 ปี ถ้า QTc มีค่า 441-460 msec แสดงว่าเป็น borderline QTc prolongation ถ้า > 460 msec ถือว่ามี QTc prolongation การใช้ยากลุ่ม protease inhibitor ควรระวัง drug interaction ดังนั้นถ้าผู้ป่วยรับยาประจำอยู่ ควรตรวจสอบก่อนว่ายาเหล่านั้นมี drug interaction กับยากลุ่มนี้หรือไม่ ล่าสุดพบว่าการใช้ convalescent serum จากผู้ป่วยที่หายจากโรค COVID-19 แล้วอาจนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงได้¹⁴



นอกจากการใส่ยาแล้ว การรักษาตามอาการอื่นๆ ก็เป็นสิ่งจำเป็นเช่นการแก้ไขภาวะ dehydration รวมถึงการทำให้เกิดความสมดุลของเกลือแร่ การให้ oxygen ถ้าผู้ป่วยเริ่มมีความเข้มข้นของ oxygen ในเลือดต่ำ โดยจะพยายามให้ oxygen saturation $\geq 94\%$ ¹⁵ พยายามไม่พ่นยาแบบ nebulization เพราะจะทำให้เกิดละอองฝอย ควรใช้แบบ MDI แทน แต่ถ้าจำเป็นต้องทำ nebulization ให้ทำในห้อง negative pressure

เอกสารอ้างอิง

- 1.Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020.
- 2.Hu TY, Frieman M, Wolfram J. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nat Nanotechnol* 2020.
- 3.Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020.
- 4.Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:481-5.
- 5.Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949.
- 6.Retallack H, Di Lullo E, Arias C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:14408-13.
- 7.Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis* 2015;1:317-26.
- 8.Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
- 9.Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* 2004;31:69-75.
- 10.de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4875-84.



11. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.

12. News: Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus

<http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html> (accessed February 21, 2020). (in Chinese). .

13. News. <http://www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc59cd6.html> (accessed February 22, 2020).(in Chinese).

14. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020.

15. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2. Updated January 28, 2020. Accessed February 24, 2020.