



**Review**

ONLINE FIRST

FREE

March 27, 2020

# Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System

## A Review

Mohammad Madjid, MD, MS<sup>1</sup>; Payam Safavi-Naeini, MD<sup>2</sup>; Scott D. Solomon, MD<sup>3</sup>; et al

*JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020.

doi:10.1001/jamacardio.2020.1286

臺北市立聯合醫院教研部

徐愷萱教學主治醫師

教學主治醫師群

邱婷芳主任

璩大成副總院長

整理日期:2020/03/30

# 本篇重點結論

## ● COVID-19

- 除了引起病毒性肺炎，也可能造成肺外表現和併發症
  - 與死亡率相關的因素：男性，高齡及合併症(高血壓, 糖尿病, 心血管疾病, 腦血管疾病)
  - 嚴重個案常出現急性心臟損傷，表現為high-sensitivity troponin升高，與死亡率高度相關
  - 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)也與死亡率高度相關
- COVID-19與高度的發炎負擔(inflammatory burden)相關，其可能誘發血管發炎、心肌炎及心律不整
  - 目前對抗SARS-CoV-2的疫苗和抗病毒藥物正積極發展中
  - 對於COVID-19患者的心血管疾病危險因子和病況，應依照以實證為基礎的指引謹慎地控制

# 本篇研究

- 簡要回顧coronavirus的基本知識與其對心血管系統的潛在影響
- 整理SARS、MERS的先前經驗，以及目前對COVID-19的相關研究，以進一步了解coronavirus 對心血管系統的影響

# 可引起嚴重病毒性肺炎的Coronavirus

- **SARS CoV**，**MERS CoV** 及 **SARS-CoV-2** 作用受器、潛伏期、R0值、感染者心血管疾病的盛行率、平均致死率的比較

Table 1. Coronaviruses Known to Cause Severe Viral Pneumonia

Coronavirus	Receptor	Incubation period, d	R0	%	
				Prevalence of underlying CVD	Average case fatality rate
SARS CoV	ACE2	2-11	3	10	10
MERS CoV	DPP4	2-13	2 to 5	30	30
SARS-CoV-2	ACE2	2-14	2 to 3	4.2 Overall and up to 40 in hospitalized patients	0.7 to 8 (Varies per location and time)

Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; MERS CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus; R0, the basic reproduction number; SARS CoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

# Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

- 在2003年SARS爆發期間：
  - 29個國家/地區共8096人罹病，其中774人死亡(約佔10%)
  - 在美國有8例實驗室確診病例，19例可能病例，沒有致死個案
- 在全球SARS爆發的6個月期間造成約400億美元的損失
- 治療方式：
  - 目前尚無針對SARS-CoV的有效疫苗或特定抗病毒藥
  - 支持性治療，並使用廣效抗生素治療續發性細菌感染
- 死亡預測因子：
  - 高齡(尤其60歲以上)
  - 潛在合併症(如糖尿病，心血管疾病，癌症和慢性阻塞性肺疾病)
  - 發病時乳酸脫氫酶(LDH)的值升高
- SARS爆發期間，嬰兒和兒童的發病率或死亡率沒有顯著增加

# SARS的心血管併發症

Study/Country	Methods	Participants	Results
Peiris, et al. 2003 Hong Kong	收案後給予標準治療包括Ribavirin及steroid追蹤3週	2003/3/24-3/28共75位確診個案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5位個案死亡，其中2位死因是AMI</li> </ul>
Li, et al. 2003 Hong Kong	在急性期進行心臟超音波檢查，並在30天之後再進行追蹤檢查	46位符合WHO臨床診斷個案，且個案之前無心血管疾病	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systolic function無顯著變化</li> <li>• Diastolic function在感染期間短暫變差，在追蹤時則恢復</li> </ul>
Chong, et al. 2004 Singapore	個案屍體解剖報告分析	8位SRAS死亡個案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4位有pulmonary thromboemboli</li> <li>• 3位有deep vein thrombosis</li> <li>• 1位有occlusive coronary disease及subendocardial infarction (在SARS病程中出現AMI)</li> <li>• 1位有無菌性的valvular vegetations, 影響二尖瓣、三尖瓣和主動脈瓣，且合併心、腎、脾及腦的梗塞</li> </ul>
Yu, et al, 2006 Hong Kong	分析個案在住院期間的生理監測數值、檢驗檢查數據	121位SARS確診個案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 平均年齡37.5 (SD: 13.2)，36%為男性，12位有心血管病史</li> <li>• 心血管併發症：               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Tachycardia: 72%, ➢ Hypotension: 50%</li> <li>➢ Bradycardia: 15%,</li> <li>➢ Transient cardiomegaly: 11%</li> <li>➢ Transient atrial fibrillation: 1位病人</li> </ul> </li> <li>• 患者大部份無症狀，且這些心血管情況大多是自限性的</li> </ul>

# Middle East Respiratory Syndrome

- MERS-CoV自2012年6月開始從沙烏地阿拉伯出現流行
- 截至2019年11月30日，在全球26個國家/地區共有2494例經實驗室確認的MERS-CoV感染，其中有858例相關的死亡(致死率：34.4%)
  - 大多數病例來自沙烏地阿拉伯：共有2102例，其中致死率為37.1%
- 在沙烏地阿拉伯和韓國的MERS-CoV疫情暴發時R0估計在2至5之間
- 死亡的危險因子：
  - 高齡
  - 男性
  - 合併症包括：糖尿病，心臟疾病，慢性腎病，呼吸系統疾病，高血壓和癌症
- 在一篇系統性回顧及統合分析的研究，637名MERS-CoV患者的合併症包括：
  - 心臟疾病 30%，高血壓 50%，糖尿病 50%，肥胖 16%

# Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (COVID-19)

## SARS-CoV-2的傳播：

- 可能是透過密切接觸，由呼吸道飛沫在人與人之間傳播
- **潛伏期平均值為5.2天**(95%CI：4.1-7.0)，其分佈的95th百分位是12.5天；另一項研究則顯示**潛伏期最長為14天(範圍為2-14天)**
- **糞口傳播途徑目前仍有此疑慮：**
  - SARS和MERS患者常有腹瀉症狀，且在SARS患者的糞便中可檢測到SARS-CoV RNA
  - 一篇研究指出2-10%的COVID-19患者有胃腸道症狀如：腹瀉，腹痛和嘔吐
  - 一篇2020年3月一名美國患者的報告顯示SARS-CoV-2的糞便試驗呈陽性
- **截至2020年3月19日，全球已有213,254例COVID-19確診病例，死亡8,884人：**
  - **主要感染成人，15歲以下兒童患者為少數**
  - **SARS-CoV-2的R0估計在2-3之間，而季節性流感的平均R0約為1.3**



# Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (COVID-19)

## SARS-CoV-2感染的死亡率：

- 根據WHO，**截至2020年3月3日，全球死亡率約為3.4%**；總體的致死率因地點、傳播強度和照護方式而異
- 中國的全國死亡率約為3.8%（武漢為5.8%；其他地區為0.7%）
  - 總粗死亡率為在疾病暴發的早期階段較高，並且隨著時間而下降（到2020年2月1日後有症狀患者的死亡率下降到0.7%）→ 可能是由於發展出患者的標準照護所致
- 使用另一種不同的死亡率估算方法：以死亡人數除以14天之前即（潛伏期）診斷出的病例數計算，**估計全球的死亡率為5.7%**。值得注意的是，由於有未確診無症狀或輕度症狀病例，所以在計算時分母的總數仍是未知的
- **義大利的死亡率較高(約8%)，而韓國的死亡率則低得多(約0.6%)**，可能原因如：
  - 義大利的老年患者比例較高
  - 韓國的廣泛篩檢使更多無症狀或輕度症狀的低風險患者得以納入而增加分母
  - 其他不確定因素

# Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (COVID-19)

- 有症狀的COVID-19其二次侵襲率(symptomatic secondary attack rate, 將疾病傳播給密切接觸者的比率):
  - 對密切接觸者: 0.45%; 對家庭成員 : 10.5%
- COVID-19的症狀 :
  - **3個主要症狀：發燒，咳嗽、呼吸急促**
  - 較不常見的症狀：肌肉疼痛，厭食，倦怠，喉嚨痛，鼻塞，喘和頭痛
  - 可能在暴露後的2天或14天內出現症狀
- COVID-19病毒量：
  - **無症狀和有症狀的患者，檢測到的病毒量相似 → 無症狀或輕微症狀患者可能將病毒傳播給其他人**
  - **在症狀發作後的早期可測到較高的病毒量，且鼻腔測到的病毒量較喉嚨高**
- COVID-19影像表現：
  - **85%的患者在最初的chest CT影像即有異常，其中75%患者在雙側肺部都有變化，最常見的表現為肋膜下和周圍區域的ground-glass opacity 和 consolidation**

# COVID-19 的臨床特性

Study/Country	Participants	Results
Guan, et al. (NEJM)  China	2019/12/11~2020/01/29 30個省552家醫院 1099位實驗室確診病患  Mean age: 47 Female: 41.9%	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症狀               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 最常見: 發燒(入院時43.8% , 住院時88.7%)和咳嗽(67.8%)</li> <li>➢ 腹瀉3.8%</li> </ul> </li> <li>● 潛伏期中位數: 4天 ; 住院天數中位數: 12天</li> <li>● Chest CT               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ground-glass opacity: 56.4%</li> <li>➢ 無明顯異常 : 非重症17.9% , 重症2.9%</li> </ul> </li> <li>● 入院時Lab data               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Lymphocytopenia 83.2%</li> <li>➢ Thrombocytopenia 36.2%</li> <li>➢ Leukopenia 33.7%</li> </ul> </li> <li>● 合併症: HTN 14.9%, DM 7.4%, Coronary heart disease 2.5%</li> <li>● 嚴重度: 重症15.7%, ICU入住5%, 插管2.3%, 死亡1.4%</li> <li>● 最常見的嚴重併發症為ARDS 3.4% (非重症1.1%, 重症15.6%)及 septic shock 1.1% (非重症0.1%, 重症6.4%)</li> </ul>
US CDC COVID-19 Response Team  USA	2020/02/12~2020/03/16 來自49州、哥倫比亞特區和三個美國領土通報的4226個病例(排除從中國武漢和日本遣返的病例 , 包括從遊輪遣返的患者 )	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 死亡率               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ≥85 y/o: 10%-27%, 65-84 y/o: 3%-11%, 55-64 y/o: 1%-3%</li> <li>➢ 20-54y/o: &lt;1%, ≤ 19 y/o: no mortality</li> </ul> </li> <li>● 住院率與ICU入住率在各年齡層的分佈與死亡率不同 :               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 住院和入住ICU在年齡較輕的患者較為常見</li> </ul> </li> <li>● 死亡個案中有20%是20-64 y/o; 住院個案中有20%是22-64y/o (與中國早期的報告相反)</li> </ul>

# COVID-19 患者的合併症 (1/2)

Study/Country	Participants	Results
China CDC Weekly  China	截至2020/02/11 中國44672位確診個案  • 53%缺少合併症數據	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 合併症: CVD 4.2%, HTN 12.8%</li> <li>● 嚴重度:               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 輕度 80.9% (無死亡), 嚴重 13.8% (無死亡), 病危 4.7% (死亡率49%)</li> </ul> </li> <li>● 死亡率隨年齡增加而上升</li> <li>● 致死率(case fatality rate):               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Over all: 2.3%</li> <li>➢ 50-59 y/o: 1.3%, 60-69 y/o: 3.6%, 70-70 y/o: 8%, ≥80y/o: 14.8%</li> <li>➢ 所有致死個案中22.7%有CVD</li> </ul> </li> <li>● 有合併症個案的致死率:               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ CVD: 10.5%, HTN: 6%, DM: 7.3%, Chronic respiratory disease: 6.3%</li> </ul> </li> <li>● 性別分佈：男女比例差不多，但男性致死率(3.6%)高於女性(1.6%)</li> </ul>
Chen, et al. <i>(Lancet)</i>  China	2020/01/01~2020/01/20 來自中國武漢金銀潭醫院，依據WHO臨時指引診斷的99位個案  Mean age: 55.5 Male: 67%	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 40%的患者有潛在的心血管或腦血管疾病</li> </ul>

## COVID-19 患者的合併症 (2/2)

Study/Country	Participants	Results
Huang, et al. <i>(Lancet)</i>  China	截至2020/01/02來自中國武漢金銀潭醫院，經實驗室診斷確診的41位住院病患  Median age: 49 Male: 73%	<ul style="list-style-type: none"> <li>32%病患有潛在疾病：               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ CVD 15%, HTN 15%, DM 20%</li> </ul> </li> <li>最常見的併發症：               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ARDS 29%, Viremia 15%, 急性心肌損傷 12% (high-sensitivity troponin 上升), 續發性感染10%</li> </ul> </li> <li>ICU患者和非ICU患者血漿中的多種inflammatory biomarkers與健康成年人相比皆升高</li> </ul>
Wang, et al. <i>(JAMA)</i>  China	2020/01/01~2020/01/28 來自中國武漢大學中南醫院，138位住院病患  Median age: 56 Male: 54.3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>64位病患(46.4%)有一或多種合併症：               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ HTN 31%, DM 10%, CVD 14.5%, Malignancy 7.2%</li> </ul> </li> <li>36位病患(26.1%)因併發症轉至ICU：               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ARDS 61%, arrhythmia 44%, shock 31%</li> </ul> </li> </ul>

# COVID-19 死亡率相關因素 (1/2)

Study/Country	Participants	Results
Yang, et al. <i>(Lancet Respir Med)</i>  China	2019/12/24~2020/01/26 來自中國武漢金銀潭醫院，52位病況危急入住ICU的病患  Mean age: 59.7 Male: 67%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28天內的死亡率為61.5% (存活20人, 死亡32人)</li> <li>• 40%病患有合併症(存活 vs 死亡: 20% vs 53%)。各合併症分佈:               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ CVD 死亡 vs 存活: 53% vs 20%</li> <li>➢ Chronic cardiac disease 死亡 vs 存活: 9% vs 10%</li> <li>➢ Cerebrovascular disease 死亡 vs 存活: 22% vs 0%</li> </ul> </li> <li>• <b>大部分病患都有器官受損徵象:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ARDS 67%, acute kidney injury 29%, liver dysfunction 29%, pneumothorax 2%</li> <li>➢ Cardiac injury 23%: 定義為high-sensitivity cardiac troponin I (hs-TnI) 高於正常值上限 (&gt;28 pg/mL) (死亡 vs 存活: 28% vs 15%)</li> </ul> </li> <li>• <b>與死亡相關的因子：高齡、合併症及ARDS</b></li> </ul>
Zhou, et al. <i>(Lancet)</i>  China	2019/12/29~2020/01/31 來自中國武漢金銀潭醫院及武漢肺科醫院，經實驗室確診的191位死亡或出院的病患  Median age: 56 Male: 62%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 死亡54位，存活137位</li> <li>• <b>死亡風險：隨入院時的年齡、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score)、及 D-dimer值增加而升高</b></li> <li>• Viral shedding: 存活者中位時間為20天(interquartile range: 17-24天)</li> <li>• <b>致死個案有合併症的比率較存活者高:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ HTN 死亡 vs 存活: 48% vs 23%</li> <li>➢ DM 死亡 vs 存活: 31% vs 14%</li> <li>➢ Coronary heart disease 死亡 vs 存活: 24% vs 1%</li> </ul> </li> <li>• <b>死亡者比起存活者心血管併發症比率較高:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Heart failure 比率較高(死亡 vs 存活: 52% vs 12%)</li> <li>➢ Acute cardiac injury 比率較高(死亡 vs 存活: 59% vs 1%)</li> <li>➢ hs-troponin, inflammatory biomarkers (如IL-6、ferritin)較高</li> </ul> </li> </ul>

## COVID-19 死亡率相關因素 (2/2)

Study/Country	Participants	Results
Ruan, et al. <i>(Intensive Care Med)</i>  China	來自中國武漢金銀潭醫院及同濟醫院，經實驗室確診的150位死亡或出院病患	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 死亡68位(45%)，存活82位(55%)</li> <li>• 死亡患者中罹患心血管疾病的比率(13/68)較存活者(0/82)高</li> <li>• 68例致死病例的死亡原因:               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 呼吸衰竭: 36</li> <li>➢ 心肌損傷和循環衰竭: 5</li> <li>➢ 以上兩者皆有: 22</li> <li>➢ 不確定原因: 5</li> </ul> </li> <li>• 死亡個案之troponin, myoglobin, CRP, ferritin, 及IL-6的數值皆較高</li> <li>• 此研究顯示COVID-19患者可能有高度的炎性負擔(<b>inflammatory burden</b>)，且可能使myocarditis相關的cardiac events增加</li> </ul>

# COVID-19 中 Myocarditis 的重要性 (1/2)

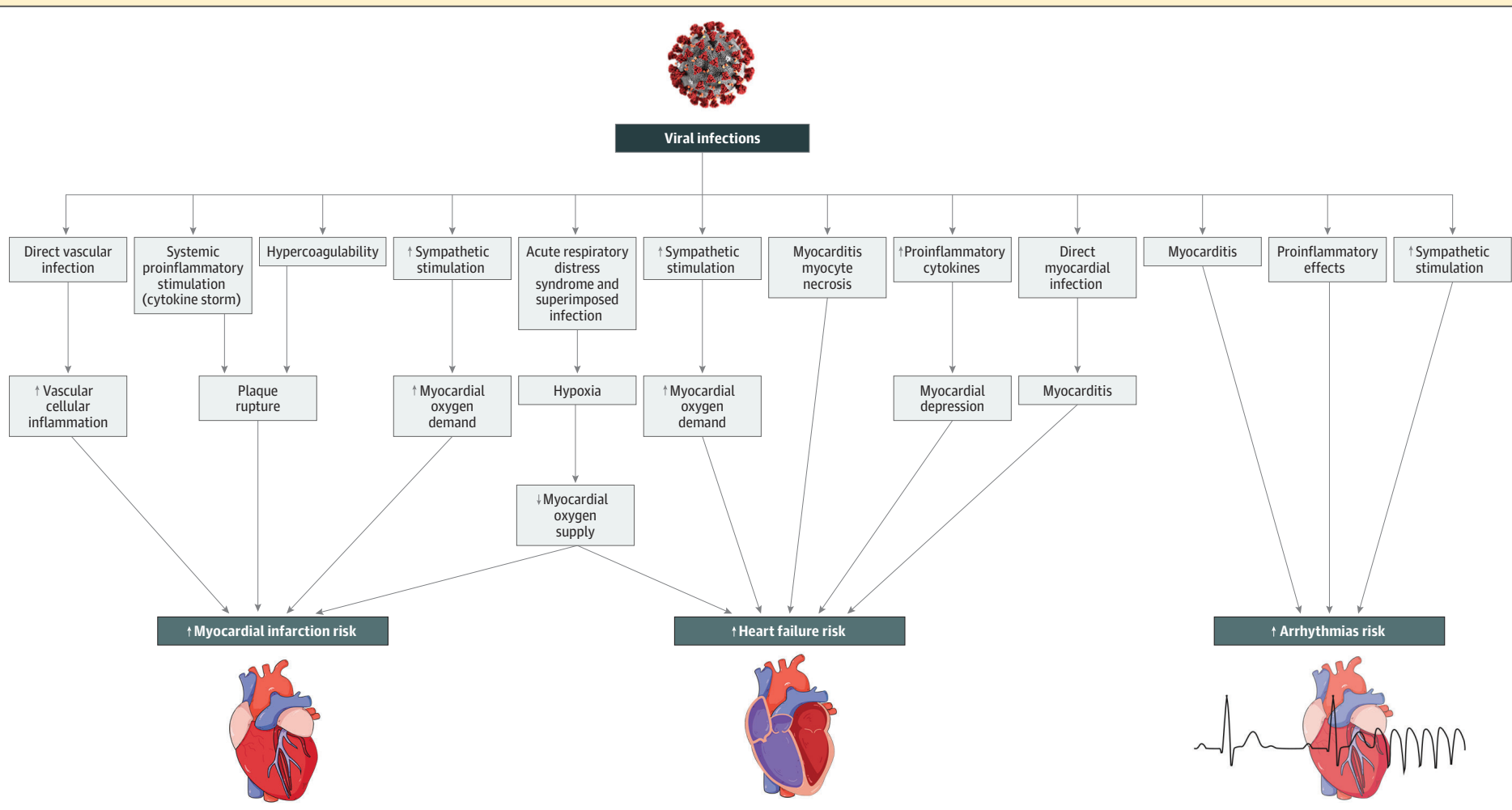
Study/Country	Participants	Results
Shi, et al. <i>(JAMA Cardiol)</i>  China	2020/01/20~2020/02/10 來自中國武漢大學人民醫院，經實驗室確診的 416位住院病患  Median age: 64 Female: 50.7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 死亡57位</li> <li>● 合併症: coronary heart disease 10.6%, heart failure 4.1%, cerebrovascular disease 5.3%</li> <li>● <b>Cardiac injury</b> (定義為hs-TNI超過參考值上限的99% percentile)               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 大約20%的患者有心肌損傷</li> <li>➢ Hs-TNI升高的患者一般為: 高齡、較多合併症、白血球數較高、NT-proBNP較高、CRP較高、procalcitonin較高及淋巴球數較低</li> </ul> </li> <li>● <b>有Cardiac injury的患者比起無損傷者:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <b>ARDS發生率較高:</b> 有損傷 vs 無損傷 58.5% vs 14.7% (<math>P &lt; .001</math>)</li> <li>➢ <b>死亡率較高:</b> 有損傷 vs 無損傷 51.2% vs 4.5% (<math>P &lt; .001</math>)</li> </ul> </li> <li>● <b>Cardiac injury 和 ARDS 與死亡率有顯著且獨立相關，其hazard ratio 為4.26 及7.89</b></li> </ul>



# COVID-19 中 Myocarditis 的重要性 (2/2)

Study/Country	Participants	Results
Guo, et al. <i>(JAMA Cardiol)</i>  China	2020/01/23~2020/02/23 來自中國武漢市第七醫院，依據WHO臨時指引診斷的187位住院病患  Median age: 58 Female: 48.7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 死亡43位(23%)，出院144位(77%)</li> <li>● 有潛在CVD (HTN, coronary heart disease 或 cardiomyopathy): 35%</li> <li>● <b>28%的病患有acute myocardial injury (定義為troponin T [TnT] 升高超過上限值的99th percentile)</b></li> <li>● <b>TnT值:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <b>數值升高者較正常者死亡率顯著較高</b> (59.6% vs 8.9%, <math>P &lt; .001</math>)</li> <li>➢ TnT值升高患者一般為:               <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ 高齡、男性及較多合併症(如: HTN, coronary heart disease, cardiomyopathy, CKD)</li> <li>❖ 白血球數較高、淋巴球數較低，以及較高的D-dimer、CRP、procalcitonin 和 NT-proBNP</li> </ul> </li> <li>➢ TnT值升高者併發症的發生率越高，如: ARDS, malignant arrhythmias, acute renal injury, acute coagulopathy</li> </ul> </li> <li>● <b>CVD與TnT值:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <b>有CVD且TnT值升高 → 與死亡率最高有相關</b></li> <li>➢ <b>即使有CVD，若TnT值正常，則其死亡風險也較低 (較無CVD而TnT值升高者低)</b></li> </ul> </li> <li>● <b>TnT升高的患者中有較多人使用ACEI或ARB(因為潛在CVD而使用)，這些藥物的使用與死亡率沒有相關性</b></li> </ul>

# 病毒感染對心血管系統急性效應的可能機轉



- 依據過去對冠狀病毒和Influenza的經驗，病毒感染可引發急性冠狀動脈症候群，心律不整及惡化心臟衰竭
- 這些影響主要是結合了明顯的系統性發炎反應、動脈斑塊(arterial plaque)上的局部血管發炎、以及其他效應所造成

# 討論

## ● COVID-19對心血管系統的影響

- 可能誘發新的心臟病理變化和/或加重潛在的心血管疾病
- 心血管系統影響的嚴重性、程度、短期和長期效應，以及具體治療的效果目前尚未明，有待進一步研究

- 在大多數的流感流行期間，病患死於心血管原因者較死於肺炎為多  
→ 由於COVID-19可能引起high inflammatory burden，及依據早期臨床報告，因此**預期COVID-19會導致嚴重的心血管併發症**

## ● 不同於流感，COVID-19在兒童嚴重病例的發生率低。可能原因：

- 年輕族群對於感染較有抵抗性 (具臨床和流行病學重要意義)
- 感染後症狀非常輕微 (影響整個感染族群母數的估計)

# 討論

## ● COVID-19的性別分布差異

- 目前大部分的研究報告來自中國，而在中國成年男性的吸菸率非常高(男性大於50%，女性小於3%)
- **COVID-19的性別分布差異是否是因不同性別間不成比例的吸菸率，不同的免疫反應，或其他因素，目前尚未明**

## ● COVID-19的確切臨床病程、嚴重度、及併發症尚未完全確定

- 一篇中國的最新研究報告中(72314位個案)患者的嚴重度分佈：81%輕度，14%嚴重，僅5%危急 (危急病例定義：有呼吸衰竭，敗血性休克和/或多重器官功能障礙或衰竭) *(JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648)*
- 可合理地**預期在嚴重和危急病患，由於發炎反應更強，對心血管系統影響更嚴重**
- 目前對COVID-19的了解主要基於可得的分子數據，但**確切的感染族群分母尚不清楚**
- **大多數報告缺少無症狀和輕度患者的資訊**，這可能使我們對其理解進一步產生偏差

# 討論

- **COVID-19需要群體層次、大規模的公共衛生措施介入**

- 公共衛生措施，例如：**自主隔離，對感染者進行隔離檢疫，以及及早發現疾病**，對於控制和治療COVID-19至關重要
- **積極遵守基本衛生防護，及將SARS-CoV-2的暴露降至最低**是預防COVID-19的關鍵，應該強力地實施
- **醫療機構，應嚴格地遵守普遍性的防護措施**
  - ◆ 美國CDC建議，在照護已確診或疑似COVID-19患者時：
    1. 使用標準防護措施(Standard precautions)，接觸傳染防護措施(Contact precautions)以及做好眼睛的防護
    2. 空氣傳染防護措施(Airborne precautions)特別建議在進行可能產生霧化顆粒(aerosolized particles)的醫療行為時

# 討論

- COVID-19的治療目前主要為支持性療法及治療併發症
  - 心血管併發症的治療應基於適當的指引 → 如同治療其他引發急性CVD的狀況，依據各指引使用 Anti-platelet,  $\beta$ -blocker, ACEI 和 Statin
  - 理論上，Statin可以抑制系統性的發炎反應，進而有助於穩定斑塊，並防止病毒所引起可能導致 acute coronary syndrome 的斑塊不穩定
  - 與COVID-19相關的 cytokine storm 可能在ARDS和猛爆性心肌炎的發生扮演重要角色 → 使用免疫調節劑抑制過度的炎性反應可能有助於降低死亡率

## 目前許多COVID-19的疫苗和相關藥物的研究正廣泛地進行

藥物	
Remdisivir	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 有廣效抗病毒活性的nucleotide analog</li> <li>● 在體外研究發現 和 <b>chloroquine</b> 一起使用可有效抑制SARS-CoV-2</li> </ul>
Hydroxychloroquine Azithromycin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 法國一小型研究，測試藥物對COVID-19患者呼吸道病毒量的影響               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Hydroxychloroquine治療組20人(其中6人因合併感染加上Azithromycin)，對照組16人</li> <li>➢ 與對照組相比，使用<b>Hydroxychloroquine</b>患者在第6天病毒量顯著降低</li> <li>➢ 同時使用<b>Hydroxychloroquine</b> 和 <b>Azithromycin</b>的6位病患，病毒清除的速度更快</li> </ul> </li> </ul>
Lopinavir-Ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 在一個針對199位住院病患的隨機對照試驗：               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 與標準治療相比並未顯著加速臨床改善、降低28天死亡率或降低咽喉病毒RNA的可測性</li> <li>➢ 但使用modified Intention to treat analysis後，發現藥物可使加速臨床改善縮短一天病程</li> </ul> </li> </ul>
ACEI、ARB、 Renin-angiotensin- aldosterone system antagonists	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 目前尚無實證說明在COVID-19患者使用ACEI、ARBs或 RAA system antagonists 具有特定的益處或風險</li> <li>● 由美國心衰協會和ACC/AHA聯合發表的聲明中建議，對於<b>COVID-19</b>的患者可以依照現有的臨床指引繼續使用此類藥物，不須中斷</li> </ul>
TMPRSS2 inhibitor (camostat mesylate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>SARS-CoV-2依賴 ACE2 進入宿主細胞的路徑可被 camostat mesylate 阻斷</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ SARS-CoV-2利用 cellular serine protease TMPRSS2 來進行S protein priming 以進入細胞，而 camostat mesylate 則為 TMPRSS2 的抑制劑</li> <li>➢ camostat mesylate 目前在日本臨床上已可取得，療效有待進一步研究測試</li> </ul> </li> </ul>
Oseltamivir Favipiravir	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Oseltamivir: 對COVID-19沒有效果</li> <li>● Favipiravir: 初步研究顯示對COVID-19有些許益處</li> </ul>
NSAID	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 少數官方衛生單位建議在COVID-19患者避免使用，但目前尚無實證支持此建議</li> </ul>

# 目前COVID-19的相關臨床試驗

Table 2. List of Selected Registered Clinical Trials for Treating COVID-19 (as of March 16, 2020)

Drug	Status	Estimated		Primary completion date	ClinicalTrials.gov identifier
		No. of enrollment	Study start date		
Remdesivir	Recruiting	394	February 21, 2020	April 1, 2023	<a href="#">NCT04280705</a>
Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2	Not yet recruiting	24	February 2020	April 2020	<a href="#">NCT04287686</a>
Remdesivir	Not yet recruiting	400	March 2020	May 2020	<a href="#">NCT04292899</a>
Injection and infusion of LV-SMENP-DC vaccine and antigen-specific CTLs	Recruiting	100	February 24, 2020	December 31, 2024	<a href="#">NCT04276896</a>
Thalidomide	Not yet recruiting	100	February 20, 2020	June 30, 2020	<a href="#">NCT04273529</a>
Fingolimod	Recruiting	30	February 22, 2020	July 1, 2020	<a href="#">NCT04280588</a>
Human umbilical cord mesenchymal stem cells	Recruiting	48	February 24, 2020	February 1, 2021	<a href="#">NCT04293692</a>
Carrimycin	Not yet recruiting	520	February 23, 2020	February 28, 2021	<a href="#">NCT04286503</a>
Methylprednisolone	Recruiting	400	February 14, 2020	May 30, 2020	<a href="#">NCT04273321</a>
PD-1 and thymosin	Not yet recruiting	120	February 10, 2020	October 31, 2020	<a href="#">NCT04268537</a>
Bromhexine hydrochloride	Enrolling by invitation	60	February 16, 2020	April 30, 2020	<a href="#">NCT04273763</a>
Washed microbiota transplantation	Enrolling by invitation	40	February 2, 2020	April 16, 2020	<a href="#">NCT04251767</a>
Intravenous immunoglobulin	Not yet recruiting	80	February 10, 2020	June 30, 2020	<a href="#">NCT04261426</a>
Abidol hydrochloride	Not yet recruiting	400	February 1, 2020	February 1, 2020	<a href="#">NCT04255017</a>
ASC09F+oseltamivir or ritonavir+oseltamivir	Not yet recruiting	60	February 1, 2020	July 1, 2020	<a href="#">NCT04261270</a>
N-acetylcysteine+ Fuzheng Huayu tablet	Recruiting	136	February 15, 2020	December 2022	<a href="#">NCT04279197</a>

Table 2. List of Selected Registered Clinical Trials for Treating COVID-19 (as of March 16, 2020)

Drug	Status	Estimated		Primary completion date	ClinicalTrials.gov identifier
		No. of enrollment	Study start date		
Immunoglobulin from cured patients with 2019-nCoV pneumonia	Not yet recruiting	10	February 17, 2020	May 31, 2020	<a href="#">NCT04264858</a>
Lopinavir/ritonavir tablets combined with Xiyanping injection	Not yet recruiting	80	March 14, 2020	April 14, 2021	<a href="#">NCT04295551</a>
Bevacizumab injection	Recruiting	20	February 2020	May 2020	<a href="#">NCT04275414</a>
Ganovo + ritonavir+/-Interferon atomization or long-acting interferon or recombinant cytokine gene-derived protein or lopinavir plus ritonavir drug: Chinese medicines + interferon atomization	Recruiting	50	February 17, 2020	April 30, 2020	<a href="#">NCT04291729</a>
Recombinant human interferon α1β	Not yet recruiting	328	March 1, 2020	June 30, 2020	<a href="#">NCT04293887</a>
Vitamin C (24 g infusion)	Not yet recruiting	140	February 10, 2020	September 30, 2020	<a href="#">NCT04264533</a>
Xiyanping injection or lopinavir/ritonavir, α-interferon nebulization	Not yet recruiting	348	February 14, 2020	December 14, 2021	<a href="#">NCT04275388</a>
Darunavir and Cobicistat	Recruiting	30	January 30, 2020	December 31, 2020	<a href="#">NCT04252274</a>
Hydroxychloroquine	Recruiting	30	February 6, 2020	December 31, 2020	<a href="#">NCT04261517</a>
Meplazumab injection	Recruiting	20	February 3, 2020	December 31, 2020	<a href="#">NCT04275245</a>
Sildenafil	Recruiting	10	February 9, 2020	November 9, 2020	<a href="#">NCT04275947</a>
2019-nCoV vaccine (mRNA-1273)	Recruiting	45	March 3, 2020	June 1, 2021	<a href="#">NCT04283461</a>
Losartan	Not yet recruiting	200	March 16, 2020	April 1, 2021	<a href="#">NCT04312009</a>
Losartan	Not yet recruiting	478	March 16, 2020	April 1, 2021	<a href="#">NCT04311177</a>