

รายงานผู้ป่วย

Case Report

รายงานผู้ป่วยที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและ  
ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ปริ  
ภายหลังได้รับ mRNA based COVID-19 วัคซีน  
และการทบทวนวารสารที่เกี่ยวข้อง

กัมปนาท วีรกุล พ.บ.\*

เลิศลักษณ์ เชนท์วี พ.บ., M.Sc. (Medical Image)\*\*

อภิรดี กฤดากร พ.บ.\*\*\*

วาฑิต วัฒนศัพท์ พ.บ.\*\*\*\*

\* คลินิกป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลหัวใจกรุงเทพ

\*\* Cardiac Imaging Unit โรงพยาบาลหัวใจกรุงเทพ

\*\*\* กองรังสีกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

\*\*\*\* โรงพยาบาลสุขุมวิท

วันรับ:	17 พ.ค. 2565
วันแก้ไข:	30 มิ.ย. 2565
วันตอบรับ:	10 ก.ค. 2565

**บทคัดย่อ** การแพร่ระบาดของอย่างรวดเร็วของโคโรนาไวรัส SAR-CoV-2 (COVID-19) ทำให้ผู้ติดเชื้อเกินกว่าห้าร้อยล้านคนภายในเวลาเพียง 2 ปี ได้ก่อให้เกิดผลกระทบที่รุนแรงต่อเศรษฐกิจ สังคม และระบบสาธารณสุขทั่วโลก บริษัทผลิทยาจึงได้นำวัคซีนเทคโนโลยีใหม่มาใช้ คือการฉีดคำสั่ง mRNA ให้เซลล์ในร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนหนามในปริมาณมาก ใช้เวลาการผลิตน้อยลง แทนการใช้วัคซีนเชื้อตาย และได้รับการอนุมัติให้นำมาใช้ในภาวะฉุกเฉิน ผลการทดสอบและการศึกษาในเวลาต่อมาพบว่า ได้ผลดี มีความปลอดภัยสูง สามารถป้องกันการติดเชื้อจาก COVID-19 virus จาก alpha จนถึง delta strains ได้เกินร้อยละ 90.0 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก หลังจากนำมาใช้ในประชากรทั่วโลกก็เริ่มมีรายงานผลข้างเคียง เช่น anaphylaxis, myopericarditis, stress induced cardiomyopathy, bone marrow failure, ruptured arterial aneurysm ซึ่งแม้จะพบน้อยแต่ก็อาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้คณะผู้รายงานได้นำเสนอผู้ป่วย 5 รายซึ่งเกิดเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (2 ราย) กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (1 ราย) กล้ามเนื้อ และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (2 ราย) หลังได้รับ mRNA vaccines เข็มที่สอง 4 ราย (จาก Pfizer และ Moderna vaccines) และภายหลังเข็มแรก 1 ราย (Moderna vaccine ครึ่งเข็ม) ตั้งแต่ 5-56 วัน (ค่าเฉลี่ย 22 วัน มัธยฐาน 14 วัน) โดยมีอายุเฉลี่ย 49.5 ปี (20-67 ปี ค่ามัธยฐาน 55 ปี) ซึ่งทั้งอายุ และระยะเวลาหลังได้รับวัคซีนนั้น มากกว่าผู้ป่วยที่รายงานในต่างประเทศอาการที่พบมีตั้งแต่ ไม่มีอาการ จนถึงเจ็บหน้าอกเวลาอนและหายใจเหนื่อย ใจสั่น และ 1 ราย เกิดการปริแตกของผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ (DeBakey type 1 acute aortic dissection) ของหลอดเลือดในช่องท้องที่พองอยู่เดิม ขนาด 4 ซม. (fusiform abdominal aortic aneurysm) โดยไม่มีอาการจนเกิดข้อควรต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินจนปลอดภัย ซึ่งกรณีดังกล่าวมาทั้งหมดนี้ยังไม่มีรายงานมาก่อนในคนไทย พร้อมทั้งได้ทบทวนวารสารที่เกี่ยวข้อง เพื่อกระตุ้นให้บุคลากรทางการแพทย์และพยาบาลเพิ่มการเฝ้าระวังผลข้างเคียงทางโรคหัวใจและหลอดเลือดที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต และหาแนวทางป้องกัน หลังการฉีดวัคซีนกลุ่มนี้

**คำสำคัญ:** เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ; กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ; ผนังเอออร์ตาปริแตกเฉียบพลัน; ภาวะแทรกซ้อนจาก mRNA; โคโรนาไวรัส

## บทนำ

การระบาดที่แพร่กระจายไป อย่างรวดเร็วของเชื้อไวรัส SARS-CoV2 (COVID-19) ที่เริ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2562 ทำให้มีผู้ป่วยติดเชื้อทั่วโลกกว่า 500 ล้านคนภายใน 2 ปี ซึ่งแม้จะมีอัตราการตายเฉลี่ยเพียงร้อยละ 1.2<sup>(1,2)</sup> แต่การเสียชีวิตจะสูงเกินร้อยละสิบในกลุ่มผู้สูงอายุ และ/หรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง<sup>(3-5)</sup> สำหรับประเทศไทยแม้จะมีอัตราการตายเฉลี่ยต่ำกว่านั้น (ราวร้อยละ 0.6 ในผู้ป่วยกว่า 4 ล้านคน) แต่อัตราการตายในกลุ่มเสี่ยงดังกล่าวก็สูงเช่นเดียวกัน<sup>(6)</sup> บริษัทยาจึงเร่งผลิตวัคซีน ด้วยเทคโนโลยีใหม่ คือการฉีดคำสั่ง mRNA ให้ host cell สร้าง spike protein ขึ้นเองในปริมาณมาก ก่อนที่จะสร้างภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนหนามอีกที โดยใช้เวลาและค่าใช้จ่ายในการผลิตน้อยลง แทนการใช้วัคซีนเชื้อตาย (live attenuated และ viral vector vaccines) หลังการได้รับอนุมัติให้นำมาใช้เป็นกรณีฉุกเฉิน ผลการทดสอบและการศึกษาในเวลาต่อมา พบว่า mRNA based vaccines มีประสิทธิผลสูงสามารถป้องกันการติดเชื้อโควิด จาก alpha จนถึง delta strains ได้เกินร้อยละ 90.0 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกและมีผลแทรกซ้อนต่ำ<sup>(7-9)</sup> หลังจากรับการใช้ BNT162b2, Pfizer-BioNTech และ mRNA-1273, Moderna vaccines แพร่หลายมากขึ้นในประชากรทั่วโลกเริ่มมีรายงานผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนเพิ่มขึ้นตั้งแต่อาการแพ้แบบ anaphylactic reaction<sup>(10)</sup> กล้ามเนื้อหัวใจพิการชั่วคราว<sup>(11)</sup> กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ<sup>(12-15)</sup> ผื่น-หลอดเลือดปริ<sup>(16)</sup> ไช้กระดูกไม่ทำงาน<sup>(17)</sup> จนถึงการใช้ชีวิต<sup>(14,15,18,19)</sup>

รายงานฉบับนี้นำเสนอผู้ป่วย 5 รายที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อและ/หรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงเจ็บหน้าอก ใจสั่น ภายหลังการได้รับวัคซีนกลุ่มนี้ตั้งแต่ 5-56 วัน อายุเฉลี่ย 49.5 (20-67) ปี ซึ่งต่างจากที่พบในต่างประเทศ และหนึ่งในห้ารายยังเกิดการปริแตกรุนแรงของผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ (DeBakey type 1 acute aortic dissection) ที่โป่งพองอยู่เดิมแต่ไม่มีอาการ (silent fusiform abdominal aortic aneurysm) จนเกือบ

## เสียชีวิต

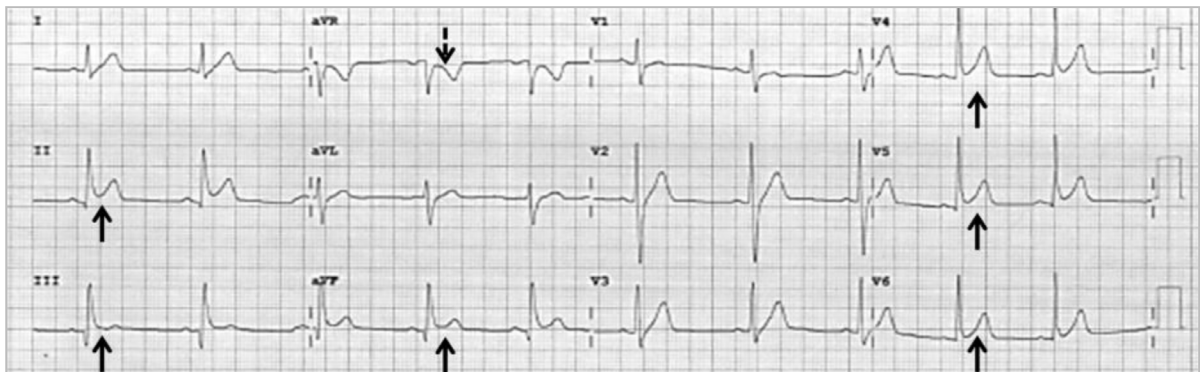
แหล่งข้อมูล: จากการสัมภาษณ์ ตรวจร่างกาย ตรวจผลเลือด ทบทวนคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) คลื่นเสียงหัวใจ (echocardiography) คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหัวใจ (cardiac magnetic resonance) ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายได้ให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อเป็นวิทยาทานโดยไม่เปิดเผยตัวตน

## รายงานผู้ป่วย

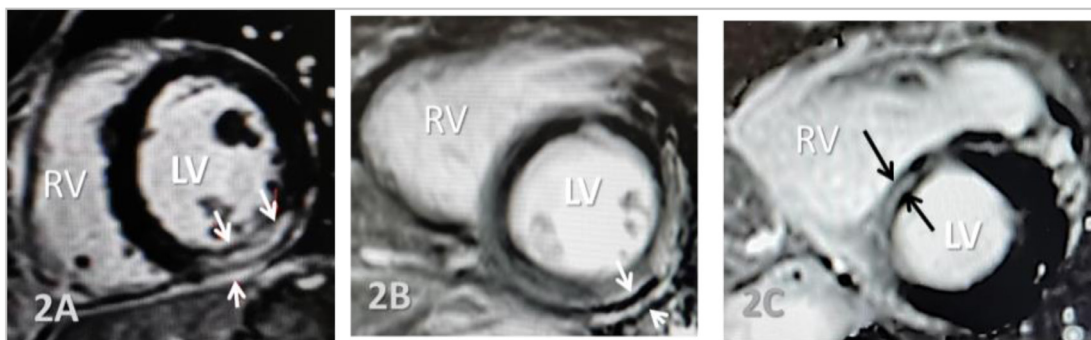
รายแรก ผู้ป่วยชายอายุ 20 ปี แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว ได้รับวัคซีน 2 เข็มแรก (ซิโนแวค สิงหาคม 2564) และเข็มที่ 3 ไฟเซอร์ (กันยายน 2564) โดยไม่มีอาการ หลังจากรับวัคซีนเข็มที่ 4 (โมเดนา ธันวาคม 2564) ได้ 5 วัน มีอาการเจ็บหน้าอกเวลาหายใจเข้าออก (ความรุนแรงทกในลิบ) และปวดร้าวไปไหล่ 2 ข้างนาน 12 ชั่วโมง จึงมาโรงพยาบาล ตรวจร่างกายไม่พบว่ามี pericardial rub, heart failure แต่คลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ ST segment elevation (inferior, lateral leads) (ภาพที่ 1) ผล Cardiac troponin T (cTnT) สูง 2,612 ng/L (ค่าปกติน้อยกว่า 140 ng/L) ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute myopericarditis ผลการตรวจ contrast cardiac magnetic resonance (พฤษภาคม 2565) พบการบีบตัวและการเคลื่อนไหวเป็นปกติของหัวใจห้องล่างทั้งซ้ายและขวา (LVEF 0.63, RVEF 0.54) แต่มี delayed gadolinium enhancement ที่กล้ามเนื้อและเยื่อหุ้มหัวใจห้องล่างซ้ายส่วนล่างและด้านข้าง บ่งชี้ว่ามี myopericarditis (ภาพที่ 2A) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย colchicine, ibuprofen อาการดีขึ้น กลับบ้านได้ภายในสองวัน ปัจจุบันอาการเป็นปกติ

รายที่สอง ผู้ป่วยหญิง อายุ 38 ปี มีโรคเดิมคือ hypothyroidism (ผลจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ แต่ได้รับไทรอยด์ฮอร์โมนเสริมจนการทำงานเป็นปกติ) โรคความดันโลหิตสูง (ได้รับยา valsartan 80 mg/D, bisoprolol 1.25 mg bid) และ cholesterol สูง (total cholesterol 246, LDL-C 186, HDL-C 44 mg/dl) แต่

ภาพที่ 1 คลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยชายอายุ 20 ปี ที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกเวลาหายใจหลังได้รับโมเดอนาวัคซีน 5 วัน พบ concave ST segment elevation (สีดำ) ที่ผนังด้านล่าง (leads II,III,aVF) และด้านข้าง (leads V4-6)



ภาพที่ 2 ผลการตรวจ cardiac MRI แสดง delayed gadolinium enhancement ที่ยืนยันการอักเสบของเยื่อหุ้มและกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยรายแรกที่ผนังด้านล่างและด้านข้างซ้าย (2A สีขาว) รายที่สองบริเวณผนังด้านล่างซ้าย (inferior wall) (2B สีขาว) และรายที่สามพบการอักเสบของกล้ามเนื้อและเยื่อหุ้มหัวใจที่ส่วนล่างของผนังกันหัวใจห้องล่างซ้าย (basal infero-septum) (2C สีดำ)

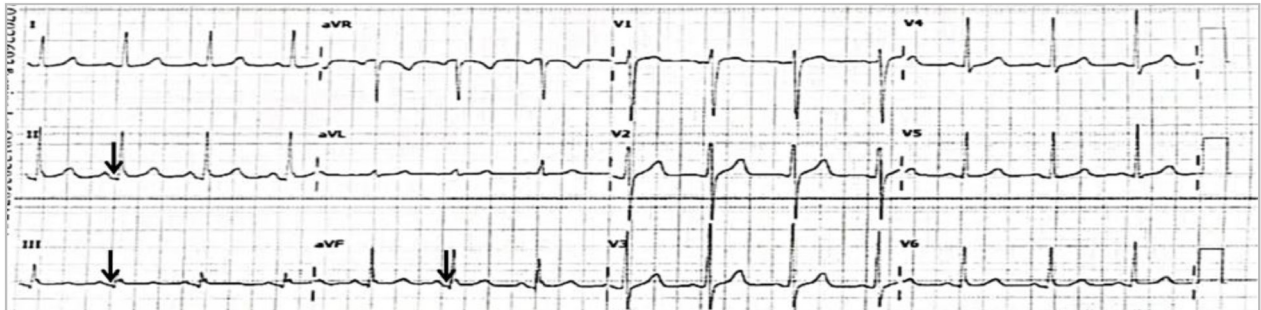


หมายเหตุ: ตัวย่อ LV: left ventricle, RV: right ventricle

ไม่ได้รับการรักษาต่อเนื่อง (เคยได้ยา atorvastatin 10 mg มีอาการปวดกล้ามเนื้อหลังจึงหยุดยานี้และได้รับ ยาเพรดนิโซโลน) ในปี พ.ศ. 2564 มีหมอนรองกระดูกระดับ L4-5, L5-S1 เคลื่อนได้รับการผ่าตัดโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 โมเดอนา 2 เข็ม เข็มแรกปลายปี พ.ศ. 2564 (ในขณะที่ยังได้รับ ยาสเตียรอยด์) โดยไม่มีอาการใดๆ ต่อมาแพทย์ลดขนาดเพรดนิโซโลนจนเหลือ 2.5 mg ต่อวัน อาการยังปกติดี แต่หลังฉีดโมเดอนาเข็มที่ 2 (มกราคม 2565) มีไข้สูง 40 องศาเซลเซียสสามวัน เหงื่อท่วมตัว อ่อนเพลียมาก ปวดกล้ามเนื้อทั่วตัวอีก 10 วัน 3 สัปดาห์ต่อมาเริ่มเจ็บแน่นหน้าอกในท่านอน อาการดีขึ้นในท่านั่ง และมีหัวใจ

เต้นผิดจังหวะ ได้ไปพบแพทย์ รายแรกให้ความเห็นว่าไม่เกี่ยวกับวัคซีน รายที่สองเห็นว่าผู้ป่วยเป็นโรคกังวล ผลการตรวจร่างกายโดยแพทย์คนที่สาม (มีนาคม 2565) ไม่พบ pericardial rub แต่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมี PR segment depression (inferior wall) (ภาพที่ 3) สนับสนุนว่ามีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ผล contrast cardiac MRI พบการบีบตัวของหัวใจเป็นปกติ แต่มี delayed gadolinium enhancement ที่ผนังและเยื่อหุ้มหัวใจด้านข้างซ้าย มี mild pericardial effusion (ภาพที่ 2B) ซึ่งยืนยันว่ามี myo-pericarditis ผู้ป่วยได้รับยาลดไขมัน (rosuvastatin 10 mg/D) แอสไพริน และยาต้านเบต้า ผู้ป่วยรายนี้ยังมีอาการต่อมาอีก 10 สัปดาห์ และได้รับ colchicine,

ภาพที่ 3 คลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยหญิง รายที่สอง อายุ 38 ปี ที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกเวลานอน และใจสั่น 3 สัปดาห์หลังฉีดโมเดิร์นนาวัคซีนเข็มที่ 2 คลื่นไฟฟ้าหัวใจหลังจากเกิดอาการราว 4 สัปดาห์ ยังพบร่องรอยของเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่ผนังด้านล่าง (PR segment depression, leads II, III, aVF ครดดำ) ซึ่งยืนยันด้วยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหัวใจ (ภาพที่ 2B)



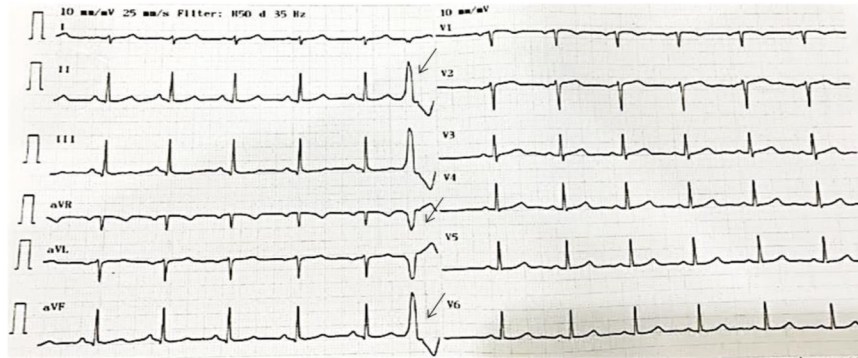
non-steroidal anti-inflammatory drug ปัจจุบันมีอาการดีขึ้นโดยลำดับ โดยผลการตรวจ cardiac enzyme เป็นปกติ

รายที่สาม ผู้ป่วยหญิงอายุ 55 ปี มีโรคความดันโลหิตสูง และ cholesterol สูง ได้รับการรักษามาเสมอ ทำงานและออกกำลังกายประจำวันได้เป็นปกติ เคยมีหัวใจเต้นสะดุดบ้างนาน ๆ ครั้งจากหัวใจห้องล่าง (ventricular premature beat: VPB, 0-1 ตัวต่อวัน) ผู้ป่วยได้รับวัคซีนป้องกันโควิด 4 เข็ม แอสตรา 2 เข็ม (เมษายนและมิถุนายน 2564 โดยไม่มีอาการใดๆ) และไฟเซอร์ 2 เข็ม เข็มแรกในเดือนธันวาคม 2564 (มีต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ข้างที่ฉีดยาโต 2 ซม.) และเข็มที่ 2 (มีนาคม 2565) หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ มีอาการเหนื่อยง่ายใจสั่นถี่ขึ้น (VPB 6-8 ตัวต่อนาที) ผลการตรวจระดับเกลือแร่ ไทรอยด์ฮอร์โมน และคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้รับยา verapamil SR 240 มก. แทน bisoprolol 5 มก. แต่รู้สึกเหนื่อย ต่อมาลดขนาดยาเป็น verapamil 40 mg ทุก 8 ชม. atorvastatin 10 mg ต่อวัน (ระดับ LDL-C ลดลงเหลือ 77 mg/dl, HDL-C 60 mg/dl) อาการเริ่มดีขึ้น แต่หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ต่อมา ชีพจรกลับเร็วขึ้นอีก (อัตราชีพจรขณะพัก 80-84/min ขณะเดิน 100-110/min) VPB กลับมาถี่เพิ่มขึ้นอีก จึงได้รับ bisoprolol 2.5 mg ครั้งเม็ดทุก 12 ชม. เพิ่มเติม อัตราชีพจรลด

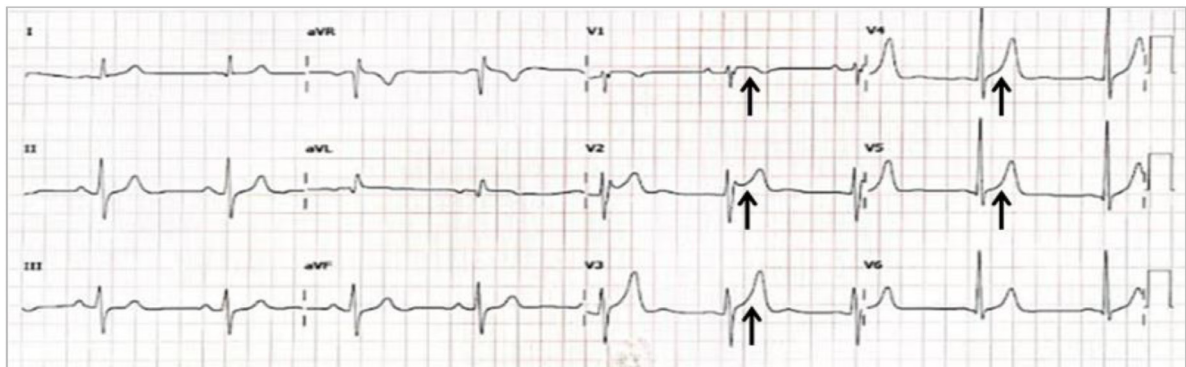
ลง (ขณะพัก 60 ครั้งต่อนาที เวลาเดิน 80 ครั้งต่อนาที และออกกำลังกาย 100-110 ครั้งต่อนาที) ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่พบคลื่น PR, ST segment เปลี่ยนแปลง (ภาพที่ 4) แต่ contrast cardiac MRI 2 เดือนต่อมา (พฤษภาคม 2565) พบว่ามี sub-acute myocarditis บริเวณ interventricular septum ของหัวใจห้องล่างซ้าย trace pericardial effusion การทำงานของหัวใจทั้งซ้ายและขวาเป็นปกติ (ภาพที่ 2C) ขณะนี้อาการดีขึ้นโดยลำดับ

รายที่สี่ ผู้ป่วยชายไทยอายุ 66 ปี เคยมีประวัติหัวใจห้องบนเต้นพรู่ว (atrial fibrillation) 6 ปีก่อน และได้รับการรักษาด้วยความร้อนเท่าคลื่นวิทยุ (radiofrequency ablation กันยายน 2559) จนหายเป็นปกติผู้ป่วยได้รับวัคซีนป้องกันโควิด 3 เข็ม 2 เข็มแรก (แอสตราวัคซีนเดือนมิถุนายนและกันยายน 2564 มีไข้ต่ำ ๆ สองวัน) และเข็มที่ 3 เป็นโมเดิร์นนาวัคซีน ครั้งเข็ม (มกราคม 2565 หลังฉีดมีไข้หนึ่งวัน) 8 สัปดาห์ต่อมาเริ่มเจ็บหน้าอกเวลานอนตอนกลางคืน อาการดีขึ้นในทันท่วงที ตรวจไม่พบ pericardial rub คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการยกของคลื่น ST ที่เปลี่ยนไปจากเดิม เข้าได้กับเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (ภาพที่ 5) และไม่พบว่ามีหลอดเลือดหัวใจตีบจาก CT coronary angiography (ไม่ได้แสดง) ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute pericarditis เนื่องจาก cardiac troponin I

ภาพที่ 4 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยหญิง (รายที่สาม อายุ 55 ปี) ที่มาด้วยอาการเหนื่อยใจสั้นจาก ventricular premature beat (ครดำ) หลังฉีดไฟเซอร์วัคซีน 2 สัปดาห์ แม้ว่าคลื่น PR, ST จะเป็นปกติ แต่ cardiac MRI 2 เดือนต่อมายังพบว่ามึกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบที่ผนังกันหัวใจห้องซ้ายด้านล่าง (ภาพที่ 2C)



ภาพที่ 5 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยชาย รายที่สี่ (อายุ 66 ปี) ที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกเวลานอน หลังฉีดโมเดิร์นนาวัคซีน (ครึ่งเข็ม) แปดสัปดาห์ พบคลื่น ST ยกสูงใน leads V1-5 ซึ่งเปลี่ยนไปจากเดิม แต่ผลการตรวจ CT coronary angiography ไม่พบว่ามีหลอดเลือดหัวใจตีบ การบีบตัวของหัวใจโดย echocardiography และผล cardiac enzyme เป็นปกติ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute pericarditis

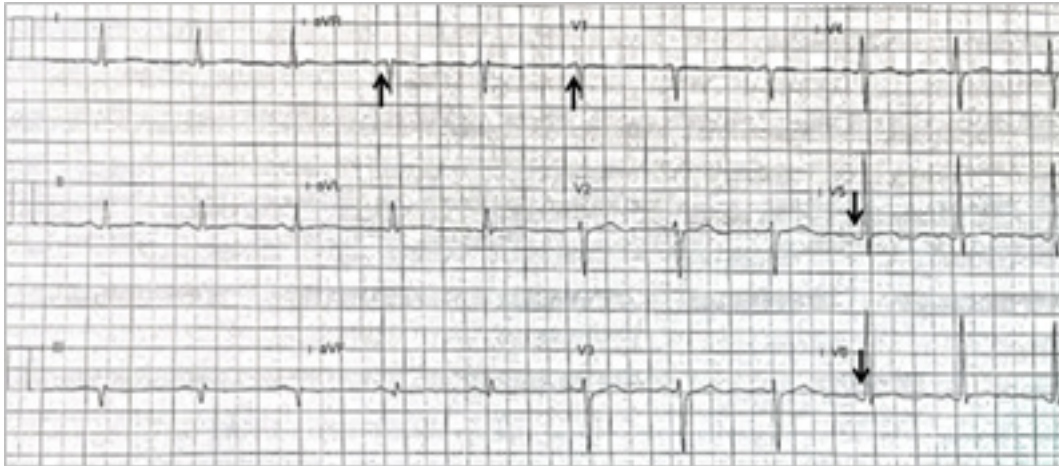


ผลปกติ การทำงานของหัวใจด้วย echocardiography เป็นปกติ จึงไม่ได้ตรวจ cardiac MRI และอาการดีขึ้นจนปกติในสัปดาห์ต่อมา

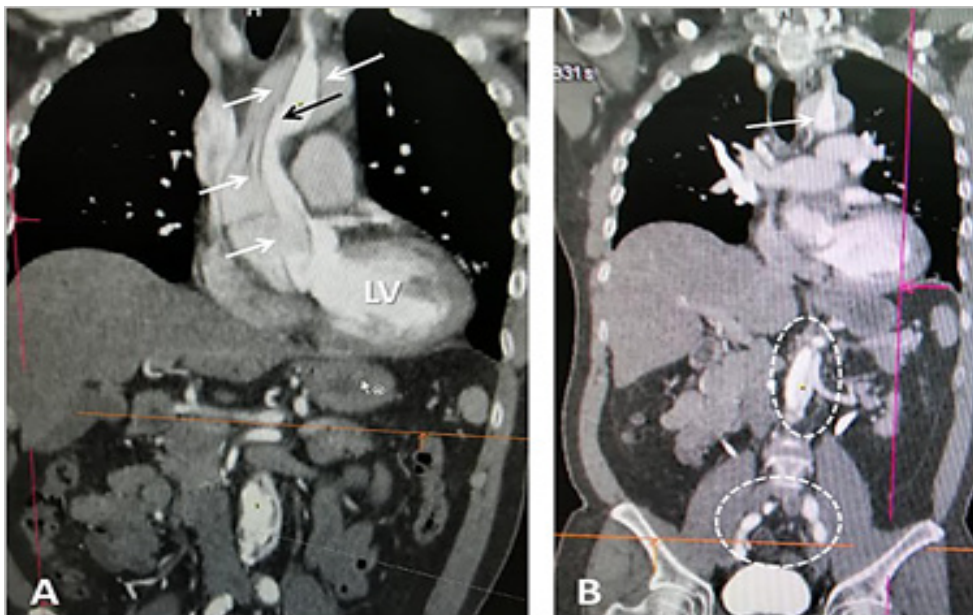
รายที่ห้า ผู้ป่วยชาย 67 ปี เดิมสุขภาพแข็งแรงดี ไม่สูบบุหรี่ ความดันเลือดปกติ แต่มี cholesterol สูง (LDL-C 182 mg/dl) และยังไม่ได้เริ่มรักษา ตรวจร่างกายประจำปีผลปกติ ผลตรวจช่องท้องด้วย ultrasound sonography 3 ปีก่อนเป็นปกติ ผู้ป่วยได้รับวัคซีนซิโนแวค 2 เข็ม และไฟเซอร์ วัคซีน 2 เข็ม หลังเข็มแรก (กันยายน 2564) 1 เดือนตรวจเช็คร่างกายพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ตุลาคม 2564) มี PR segment depression (lead V5,6), PR

elevation (aVR, V1) สนับสนุนว่ามีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (ภาพที่ 6) แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ ในต้นปี พ.ศ. 2565 ก่อนฉีดวัคซีน ผู้ป่วยได้รับการตรวจประจำปีซ้ำด้วย ultrasound sonography และพบ silent fusiform abdominal aortic aneurysm (ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 4 ซม.) โดยไม่มีอาการ แพทย์แนะนำให้ตรวจซ้ำปีละครั้ง ต่อมาได้รับวัคซีนไฟเซอร์เข็มที่ 2 (มกราคม 2565) หลังฉีดได้ 2 สัปดาห์ เกิดเจ็บหน้าอกมาก ร้าวไปกราม คลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่พบสิ่งผิดปกติ (ไม่ได้แสดง) coronary angiography ปกติ (ไม่ได้แสดง) แต่ contrast CT aorta พบ DeBakey type 1 acute aortic dissection (ภาพที่ 7)

ภาพที่ 6 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยชาย รายที่ห้า (อายุ 67 ปี) ที่ตรวจร่างกายประจำปี หลังฉีดไฟเซอร์วัคซีนเข็มแรก 4 สัปดาห์ จะพบคลื่น PR depression (leads V5,6), mild PR elevation (leads aVR, V1) ครรดำ ซึ่งสนับสนุนว่ามีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบแต่ผู้ป่วยไม่มีอาการ



ภาพที่ 7 Contrast CT aortic scan ของผู้ป่วยรายที่ห้า (ชาย 67 ปี) ที่มีอาการเจ็บหน้าอกร้าวไปกรามรุนแรง จาก acute ascending aortic dissection ที่เขาจะแทรกจนเบียดดูของหลอดเลือดเดิม (true lumen, ครรดำ) แคมลง จะเห็น false lumen (ครรขาว) เป็นแนวยาวตั้งแต่ ascending aorta, aortic arch ลงไปจนถึงช่องท้อง รวมทั้งเส้นเลือดไปเลี้ยงไตและขา (วงกลมประ)



เขาจะตั้งแต่เหนือ coronary origin, aortic root ลงไปถึง abdominal, renal (right), femoral arteries ผู้ป่วยหมดสติในเวลาต่อมา แต่ได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินทันและปลอดภัย

โดยสรุป รายงานฉบับนี้ ได้นำเสนอผู้ป่วย 5 รายที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบภายหลังการได้รับวัคซีน ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

รายงานผู้ป่วยที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ปรีภายหลังได้รับ mRNA based COVID-19 วัคซีน

ตารางที่ 1 รายละเอียดผู้ป่วยที่หายารายที่เกิดอาการของระบบหัวใจและหลอดเลือดภาวะหลังการฉีดวัคซีน

ผู้ป่วย	โรคเดิม	วัคซีนที่ได้รับ	อาการที่เกิด (ระยะเวลาหลังฉีด)	การวินิจฉัย (ผลการตรวจ)
1. ชาย 20 ปี	ไม่มี	Sinovac (8/2564) Pfizer(9/2564) Moderna (12/2564)	ไม่มีอาการ ไม่มีอาการ เจ็บหน้าอก (ห้าวัน)	Myopericarditis (CP+, ECG+, cTnI+, CMRI+)
2. หญิง 38 ปี	hypothyroidism hypercholesterolemia hypertension	Moderna (12/2564) Moderna (1/2565)	ไม่มีอาการ (ได้steroid) ไข้สูงวันรุ่งขึ้น (นาน 4 วัน) เจ็บหน้าอก ใจสั่น (3 สัปดาห์)	Myopericarditis (CP+,CMRI +)
3. หญิง 55 ปี	hypercholesterolemia hypertension	Astra x2 (2564) Pfizer (12/2564) Pfizer (3/2565)	ไม่มีอาการ ต่อมน้ำเหลืองรักแร้โต ใจสั่นถี่ เหนื่อย (2 สัปดาห์)	Lymphadenitis Myocarditis (CMRI+)
4. ชาย 66 ปี	AF post RFA	Astra x 2 (2564) Moderna (1/2565,0.5dose)	ไข้ (2 วัน) ไข้ (1 วัน) เจ็บหน้าอก (56 วัน)	Pericarditis (CP+,ECG+,CTA -)
5. ชาย 67 ปี	hypercholesterolemia abdominal aortic aneurysm	Sinovac x 2 (2564) 1st Pfizer(9/2564) 2nd Pfizer (1/2565)	ไม่มีอาการ ไม่มีอาการ เจ็บหน้าอก (14 วัน)	Pericarditis (ECG+,Sx-) Acute aortic dissection (CT aorta+)

หมายเหตุ: AF = atrial fibrillation, RFA = radiofrequency ablation, CP = chest pain

### วิจารณ์

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบโดยทั่วไป ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสหลายชนิดได้แก่ Enteroviruses (Coxsackievirus A9, B1-14), echovirus, adenoviruses, herpes virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, influenza virus, mump, varicella, parvovirus B19, rubella, hepatitis C, HIV,<sup>(20)</sup> รวมทั้ง COVID 19 virus<sup>(21)</sup> นอกจากนี้ส่วนน้อยยังอาจเกิดจากแบคทีเรีย (tuberculosis, chlamydia, pneumococcus ฯลฯ) เชื้อรา (candida, histoplasma) พยาธิ (entamoeba, echinococcosis, toxoplasma) และสาเหตุอื่นๆ เช่นภายหลังหัวใจได้รับอันตราย (จากกล้ามเนื้อหัวใจตาย หัตถการผ่าตัด การขยายหลอดเลือด อุบัติเหตุ การฉายรังสี) โรค-

ภูมิไวเกิน (autoimmune, inflammatory diseases: SLE, Rheumatoid arthritis, systemic sclerosis etc) ยาบางชนิด (procainamide, hydralazine, isoniazid, phenytoin, doxorubicin) โรคมะเร็ง (โดยแพร่จากปอด เต้านม) lymphoma<sup>(20)</sup> รวมทั้งเกิดตามหลังการฉีดวัคซีน เช่น smallpox,<sup>(22)</sup> mRNA COVID vaccine<sup>(12-15)</sup> เนื่องจาก visceral pericardium นั้นอยู่ชิดกล้ามเนื้อหัวใจ การอักเสบจึงอาจเกิดร่วมกันในรายเดียวได้ ในทางคลินิกจึงใช้คำรวมว่า myopericarditis (pericarditis ที่มีกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบด้วยแต่การทำงานยังปกติ) หรือ perimyocarditis (กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบที่มีการทำงานของหัวใจลดลง และมีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบร่วมด้วย)<sup>(20,24,25)</sup>

Center for Disease Control & Prevention (CDC) ของสหรัฐอเมริกาจึงได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบที่เกิดตามหลังการฉีดวัคซีนกลุ่ม mRNA โดยจะถือว่าเป็น **confirmed myocarditis** เมื่อมีอาการทางหัวใจ เช่น เจ็บแน่นหน้าอก เวลาหายใจ เหนื่อย หายใจลำบาก เป็นลมหมดสติหรือ ใจสั่น (อาการในเด็กต่ำกว่า 12 ปี ได้แก่ irritability กินอาหารไม่ได้ อาเจียน หายใจเร็ว อ่อนเพลีย) หลังได้รับวัคซีนโดยไม่มีสาเหตุอื่นๆ ชำตัน ร่วมกับผลการตรวจหนึ่งในสองข้อคือ (1) ผลการตรวจทางพยาธิของกล้ามเนื้อหัวใจ ที่ยืนยันว่ามีกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และ/หรือ (2) มีหลักฐานว่ากล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลาย (ค่า cardiac troponin ที่สูง) ร่วมกับผลการตรวจ cardiac MRI ที่สนับสนุนว่ามี myocarditis ในกรณีที่เกณฑ์ดังกล่าวไม่ครบ จะเรียกเป็น **probable myocarditis** เมื่อมีอาการดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับผลการตรวจอีกหนึ่งในสี่ข้อคือ (1) คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สนับสนุน (myocarditis: ST segment, T wave abnormalities, atrial/ supraventricular/ ventricular arrhythmias, AV nodal conduction delays, intra-ventricular conduction defects) (2) ค่า cardiac troponin (cTn) สูง (3) ผล echocardiography พบกล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวลดลง หรือมีผนังที่เคลื่อนไหวผิดปกติ และ (4) contrast cardiac MRI ที่พบว่ามี pericarditis, myocarditis, myopericarditis<sup>(24,25)</sup> สำหรับ **acute pericarditis** จะต้องมีเกณฑ์อย่างน้อยสองข้อขึ้นไปคือ (1) อาการเจ็บหน้าอกที่เพิ่มขึ้น เวลานอน หรือไอ หรือหายใจถี่ และ (2) ฟังได้ pericardial rub (3) ECG แสดงว่ามี pericarditis (ST segment elevation หรือ PR depression ที่เกิดขึ้นใหม่) และ (4) พบสารน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจจาก echocardiography หรือ cardiac MRI<sup>(24,25)</sup> ในกรณีที่มีอาการสองภาวะร่วมกันจะเรียก myopericarditis<sup>(25)</sup>

ในสหรัฐอเมริกา หลังจากการฉีดวัคซีนกลุ่ม mRNA ทั้งสองชนิดรวม 296 ล้านครั้ง จนถึงมิถุนายน 2564 พบผู้ป่วย myocarditis 1,226 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุ คือ 26 ปี (12-94 ปี) และและระยะเวลาที่เกิดอาการหลัง

ได้รับวัคซีน 3 วัน (0-179 วัน) ตามลำดับ ใน 1,194 รายที่ระบุอายุ ร้อยละ 57.5 เกิดในกลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี ใน 1,212 รายที่ระบุเพศ ร้อยละ 76.0 เกิดในเพศชาย ใน 1,094 รายที่ระบุช่วงเวลา ร้อยละ 76.0 เกิดขึ้นหลังได้รับวัคซีนเข็มที่สอง<sup>(25)</sup> ในระยะเวลาต่อมาจนถึงเดือนสิงหาคม 2564 พบ myocarditis เพิ่มรวมเป็นทั้งหมด 1,991 รายจากการฉีดวัคซีนกลุ่ม mRNA ทั้งสองชนิดรวม 354 ล้านครั้ง (คิดเป็นร้อยละ 0.00046) โดย 1,626 ราย (ร้อยละ 81.6) เป็น definite case และยังคงพบในเพศชาย อายุน้อย ส่วนใหญ่เกิดตามหลังเข็มที่สอง ร้อยละ 90.0 จะเกิดอาการในเจ็ดวัน และพบมากที่สุดในช่วงอายุ 16-17 ปี (105.9 ต่อหนึ่งล้านครั้งของ BNT162b2 Pfizer vaccine) รองลงมาคือช่วงอายุ 12-15 ปี (70.7 ต่อหนึ่งล้านครั้งของ BNT162b2 Pfizer vaccine) และลดลง เป็น 52.4 และ 56.3 ต่อหนึ่งล้านครั้งในช่วงอายุ 18-24 ปี ของ BNT162b2 Pfizer vaccine และ mRNA-1273 Moderna vaccine ตามลำดับ ในกลุ่มอายุต่ำกว่าสามสิบปีที่ระบุอาการทางคลินิก 826 ราย พบว่าร้อยละ 98.0 มีค่า cardiac troponin สูงผิดปกติ ร้อยละ 72.0 มี ECG ผิดปกติ และร้อยละ 72.0 มีผล cardiac MRI ผิดปกติ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 96.0) เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 87.0) หายเป็นปกติ และมีเสียชีวิตสองราย<sup>(26)</sup> ขณะที่ประเทศอิสราเอลได้ประมาณอุบัติการณ์เฉลี่ยของ myocarditis จากการได้รับ BNT162b2 Pfizer vaccine เข็มแรก ภายใน 42 วัน เท่ากับ 2.13 ราย (CI 1.56-2.70) ต่อคนที่ได้รับวัคซีนหนึ่งแสนคน อุบัติการณ์จะสูงสุดในชาย 16-29 ปี (10.69 ต่อหนึ่งแสนคน) ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 76.0) มีอาการเล็กน้อย ร้อยละ 22.0 มีอาการปานกลาง และมีหนึ่งรายเสียชีวิตจาก cardiogenic shock (อุบัติการณ์ 0.46 ต่อหนึ่งแสนราย) มี non-sustained ventricular tachycardia (ร้อยละ 5.2), atrial fibrillation (ร้อยละ 2.6) ผลการตรวจ echocardiography พบว่าราวหนึ่งในสาม (ร้อยละ 29.0) มีกล้ามเนื้อหัวใจทำงานบกพร่อง โดยส่วนใหญ่เป็น mild LV dysfunction และ



พบ moderate, moderate to severe และ severe dysfunction ร้อยละ 4.2 และร้อยละ 2.0 ตามลำดับ ซึ่งส่วนใหญ่กลับคืนเป็นปกติ และมีผู้ป่วยหนึ่งรายกลับมามี admit อีกสามครั้งด้วยโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบซ้ำ โดยไม่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ<sup>(27)</sup>

การตรวจพยาธิสภาพหัวใจนั้นยังมีรายงานน้อยมากที่น่าสนใจคือ ผลจากการตรวจศพทหารชายจากประเทศเกาหลี อายุ 22 ปี ที่แข็งแรงดี เกิดอาการเจ็บหน้าอกห้าวันหลังได้รับ BNT162b2 Pfizer vaccine และเสียชีวิตในวันรุ่งขึ้นจาก ventricular fibrillation<sup>(15)</sup> ซึ่งไม่พบความผิดปกติของลิ้น หลอดเลือดและเยื่อหุ้มหัวใจ แต่มี (1) การอักเสบของเฉพาหัวใจห้องบน (โดยที่หัวใจห้องล่างปกติ) รวมทั้งใน SA, AV node ซึ่งถูกแทรกด้วย inflammatory cells (neutrophil, histiocyte) โดยไม่มี lymphocytes แทรก (ซึ่งมักจะพบใน viral myocarditis) (2) มี single cell necrosis เป็นหย่อม ๆ ซึ่งพยาธิสภาพนี้เหมือนกับที่พบในผู้ป่วย myocarditis จาก COVID-19<sup>(28,29)</sup> แต่ยังไม่อธิบายสาเหตุไม่ได้ การอักเสบเฉพาที่นี้ อาจทำให้การทำ biopsy ขึ้นเนื้อตามมาตรฐาน (หัวใจห้องล่างตรง septum) ให้ผลลบบว่าไม่พบการอักเสบ (3) contraction band necrosis ที่พบร่วมนั้น อาจเกิดจาก catecholamine excess ในช่วง resuscitation ขณะเกิด ventricular fibrillation หรืออาจเป็นผลจากวัคซีนเองด้วย เพราะมีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและพิการชั่วคราว (Takotsubo cardiomyopathy) หลังได้รับวัคซีนไฟเซอร์ 2 วัน ในหญิงเอเชียวัยสามสิบปี ซึ่ง stress induced cardiomyopathy นี้ทราบกันดีว่าเกิดจาก stress hormone<sup>(11)</sup> และภาวะนี้ยังพบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิดด้วย โดยในรายงานหนึ่ง มีอัตราเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 20.0<sup>(32)</sup> การพบพยาธิสภาพของหัวใจดังกล่าวร่วมกัน ระหว่างผู้เสียชีวิตจากโควิดและผู้ที่ได้รับวัคซีนกลุ่ม mRNA นี้ บ่งชี้ว่าอาจมีปัจจัยบางอย่างที่ร่วมกันแต่กลไกที่แท้จริงก็ยังไม่เป็นที่ทราบชัด สันนิษฐานว่า myopericarditis อาจเกิดได้จากหลายปัจจัยเช่น เป็นผลของการอักเสบจาก mRNA, lipid nanoparticle antigenicity (hypersensitivity myo-

carditis)<sup>(25,31)</sup> การพบบ่อภายหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 อาจเป็นผลจาก spike protein เองที่เพิ่มสูง หรือ auto-antibody ต่อ spike protein ที่ถูกสร้างขึ้นซึ่งสามารถ cross react กับโปรตีนในกล้ามเนื้อหัวใจ (alpha-myosin)<sup>(32)</sup> หรือผู้ป่วยอาจมี genetic variant ของ gene ผิดปกติที่ควบคุมการสร้างโปรตีน desmosome, cytoskeleton, sarcomere, HLA<sup>(33,34)</sup> และจากปัจจัยอื่นๆ ที่ยังไม่ทราบชัดเกี่ยวกับเพศชาย

ในผู้ป่วย 5 รายที่นำเสนอ แม้ว่าจะไม่ได้ตรวจ viral screen แต่ทุกรายไม่มีทั้งอาการติดเชื้อไวรัส หรือสาเหตุอื่นใด ที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะนี้มาก่อน โดย 4 ราย (ยกเว้นรายที่ 4) เกิดกล้ามเนื้อและ/หรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบหลังได้รับ mRNA vaccine เข็มที่ 2 (โมเดินนา 2 ราย และไฟเซอร์ 2 ราย) และทั้งกลุ่มมีอายุเฉลี่ยสูง 49.5 (20-67) ปี (ค่ามัธยฐาน 55 ปี) 2 รายเป็นเพศหญิง 3 รายมี cholesterol สูง ระยะเวลาการเกิดอาการนั้นมีตั้งแต่ 5-56 วัน (ค่ามัธยฐาน 14 วัน) ซึ่งต่างผู้ป่วยในต่างประเทศที่ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุต่ำกว่า 30 ปี และส่วนใหญ่เกิดภายใน 1 สัปดาห์<sup>(25-27)</sup> หากถือตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้างต้น<sup>(24,25)</sup> ผู้ป่วยรายแรกจะเป็น confirmed myopericarditis ขณะที่รายที่สองและสามจะเป็น probable case โดยมีอาการแน่นหน้าอก และใจสั่น ร่วมกับการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ยืนยันว่ามี myopericarditis และ myocarditis ตามลำดับ ส่วนรายที่สี่นั้นมีอาการเจ็บหน้าอกตอนนอนและคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เข้าได้กับ acute pericarditis ชัดเจน แต่เกิดช้า (8 สัปดาห์) โดยที่ผลการตรวจ CT coronary, cardiac enzyme และการทำงานหัวใจปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางราย อาจจะเกิด pericarditis โดยไม่มีอาการได้ (รายที่ห้าหลังไฟเซอร์เข็มแรก) หรือมีอาการน้อย ไม่จำเพาะ (เช่น ใจสั่น หายใจไม่สะดวก) และหายไปเองได้ จึงอาจไม่ได้ไปพบแพทย์หรือไปพบช้าทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจหรือ cardiac enzyme นั้นกลับมาเป็นปกติแล้ว จนอาจถูกระบุว่าไม่พบความผิดปกติ หรือไม่เกี่ยวกับการฉีดวัคซีน อีกทั้งไม่มีการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหัวใจยืนยัน ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้

ได้สูงที่อุบัติการณ์จริงในคนไทยของภาวะ myopericarditis หลังการฉีด mRNA วัคซีน อาจจะสูงกว่าที่รายงานในต่างประเทศ โดยเฉพาะกลุ่มอายุเกิน 30 ปี และจากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้นจะเห็นว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วย myopericarditis นั้นจะมีอาการดีขึ้น<sup>(26)</sup> แต่ก็มีรายงานการเสียชีวิตได้เช่นกัน<sup>(15,26,27)</sup> แต่ที่สำคัญคือผลระยะยาวต่อกล้ามเนื้อและเยื่อหุ้มหัวใจนั้นยังไม่เป็นที่ทราบชัด จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

สำหรับผู้ป่วยรายที่ห้า ตรวจ ultrasound ช่องท้องเมื่อ 3 ปีก่อนไม่พบว่ามี abdominal aortic aneurysm หลังได้รับไฟเซอร์วัคซีนเข็มแรก แม้จะไม่มีอาการ แต่ผลการตรวจไฟฟ้าหัวใจในหนึ่งเดือนต่อมา พบ PR depression (V5,6), PR elevation (aVR,V1) (ภาพที่ 6) ซึ่งบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมี silent pericarditis<sup>(21,25)</sup> เพราะการพบ PR depression จะมีความไวในการวินิจฉัย pericarditis สูงถึงร้อยละ 88.2 และมีความจำเพาะร้อยละ 78.3<sup>(35)</sup> นอกจากนี้ ผลการตรวจ ultrasound ประจำปี 2565 (หลังได้วัคซีนเข็มแรก และก่อนเข็มที่ 2) ยังพบ silent fusiform abdominal aortic aneurysm เส้นผ่าศูนย์กลาง 4 ซม.โดยที่มีปัจจัยเสี่ยงคือเพศชายวัย 67 ปี มี cholesterol สูง (ที่ยังไม่ได้รับการรักษา) เท่านั้น แต่ผู้ป่วยไม่สูบบุหรี่ ความดันปกติ และไม่มีประวัติครอบครัวของโรคกลุ่มนี้ จึงได้รับคำแนะนำให้ตรวจซ้ำเป็นระยะ (เพราะโอกาสปริแตกนั้นเพิ่มขึ้นตามขนาดของ aneurysm คือร้อยละ 20.0, 40.0, 50.0 ในขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 5, 6, 7 ซม. ตามลำดับเมื่อขนาดเกิน 5.5 ซม. แม้จะไม่มีอาการผู้ป่วยจะได้รับการแนะนำให้ผ่าตัดรักษา หรือใส่ endovascular stent)<sup>(36,37)</sup> หลังจากได้รับไฟเซอร์วัคซีนเข็มที่สองนาน 2 สัปดาห์ ก็เกิดเจ็บหน้าอกร้าวไปกรามจากเลือดที่เข้เข้าไปในผนัง aorta ที่ปริ (DeBakey type 1 acute aortic dissection) ซึ่งเป็นภาวะฉุกเฉินที่อันตรายถึงชีวิต โดยแนวที่เข้ยาวจากท้องย่อนขึ้นไปถึงช่วงอก เนื้อหลอดเลือดหัวใจเล็กน้อยและย่อนลง ไปถึงท้อง หลอดเลือดไตและขา (ภาพที่ 7) จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉิน จึงมีความเป็นไปได้เช่นกันว่าการปริแตกนี้อาจเป็นผลกระ-

ทบจากการอักเสบหลังวัคซีนไฟเซอร์ที่ฉีดครั้งที่ 2 เพราะมีเหตุผลอย่างน้อย 3 ข้อสนับสนุน ประการแรก spike protein ที่เกิดจากการติดเชื้อ COVID-19 สามารถทำให้เกิดการอักเสบของผนังเยื่อหลอดเลือดโดยตรง (endotheliitis)<sup>(38-40)</sup> และอาจทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อผนังหลอดเลือด ดังรายงาน acute aortic dissection อย่างน้อย 19 รายที่ติดเชื้อ COVID 19<sup>(41-43)</sup> ประการที่สอง การตรวจศพผู้เสียชีวิต หลังได้รับโควิดวัคซีน โดยทีมคณะพยาธิแพทย์<sup>(44)</sup> ที่ใช้เทคนิค antibody ย้อม antibody ต่อ spike protein ที่ร่างกายสร้างขึ้นอีกที สามารถตรวจพบการอักเสบทั้งเยื่อและในผนังหลอดเลือดในอวัยวะต่างๆ เช่น สมอง หัวใจ โดยเฉพาะในผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ของผู้เสียชีวิตจาก acute aortic dissection พบมี lymphocytes จำนวนมากแทรกตัว ในผนัง aorta ที่ปริ<sup>(44)</sup> ประการที่สาม มีรายงานผู้ป่วยหญิงชาวจีนอายุ 52 ปี ที่เกิดอาการปวดท้องรุนแรงจากการปริแตกของ pseudo-aneurysm ของเส้นเลือด inferior pancreaticoduodenal artery หลังได้รับ Moderna vaccine 2 วัน<sup>(16)</sup> นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยในประเทศไทยอีก 3 รายที่เกิดผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ปริภายหลังได้รับ mRNA vaccine (อยู่ในระหว่างการรวบรวมรายงาน)

จากผู้ป่วยที่นำเสนอและการทบทวนวารสารข้างต้น อาจสรุปเป็นข้อเสนอแนะได้ดังนี้ ประการแรก ควรเฝ้าระวัง รับผิดชอบต่อการวินิจฉัยและรักษา myopericarditis ที่เกิดตามหลัง mRNA COVID vaccine ซึ่งแม้จะมีอาการไม่จำเพาะ หรือมีการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจเพียงเล็กน้อย แต่อาจเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ประการที่สอง การปริแตกของหลอดเลือดไปงพองที่มีอยู่เดิมและไม่มีอาการ หากเป็นผลจากการอักเสบหลังได้รับวัคซีนกลุ่มนี้ด้วยเหตุผลที่ยกมาข้างต้นจริง ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการเตือน เพราะเป็นภาวะวิกฤติที่ต้องผ่าตัดฉุกเฉิน ซึ่งบริการนี้จะไม่ในโรงพยาบาลทั่วไป การนึกถึงภาวะนี้ รับผิดชอบต่อการวินิจฉัย ลดความดันโลหิตลง และรีบส่งต่อทันทีที่อาจจะช่วยชีวิตผู้ป่วยได้ ประการที่สาม ควรปรับปริมาณวัคซีน mRNA ให้ที่เหมาะสมในแต่ละ

กลุ่ม เช่นปรับลดตามอายุและขนาดผู้ป่วย เพราะปริมาณ mRNA-1273ของบริษัท Moderna (100 mcg/dose) จะสูงกว่า mRNA BNT162b2 ของบริษัท Pfizer (30 mcg/dose) เกินสามเท่า ในแคนาดาจะลดขนาดการฉีดในเด็กต่ำกว่า 12 ปีเพียงหนึ่งในสามของไฟเซอร์วัคซีนคือ 10 mcg<sup>(13)</sup> และหลายมลรัฐในสหรัฐจะฉีดโมเดินนาเข็มกระตุ้นเพียงครั้งเข็ม เพราะปริมาณ spike protein อาจจะเพิ่มตามขนาด mRNA ในวัคซีน และพบว่าภาวะแทรกซ้อนถึงขั้นเสียชีวิตนั้นเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุและมีโรคเรื้อรัง ดังเช่นในประเทศนอร์เวย์ ภายหลังการใช้ COVID-19 vaccine ในผู้ป่วยบ้านพักคนชรา (กลุ่มผู้ป่วยเปราะบาง) ราวสามหมื่นคน การศึกษาสาเหตุการตายในผู้ป่วยที่ได้รับ Pfizer-BioNTech covid-19 vaccine 100 รายพบว่าการเสียชีวิตหนึ่งในสามน่าจะเกี่ยวเนื่องจากวัคซีน (โดย 10 ราย มีโอกาสสูงมากที่เป็นผลจากวัคซีนโดยตรง และอีก 21 รายมีความเป็นไปได้ว่าเกิดจากวัคซีน)<sup>(19)</sup> ซึ่งอาจจะเกิดขึ้นจากการอักเสบของเยื่อหลอดเลือด (endotheliitis) จาก spike protein เหมือนกับที่ได้รับจากไวรัสโดยตรง<sup>(38-40)</sup> เพราะในผู้ป่วยสูงอายุจะมี endothelial dysfunction อยู่แล้วจากอายุและโรคร่วมที่เรื้อรัง<sup>(45-49)</sup> แม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่มีย่อสรุปชัดเจนสำหรับการ identify กลุ่มเสี่ยง และแนวทางการป้องกัน myopericarditis ภายหลังได้รับ mRNA vaccine ในคนไทย การควบคุมปัจจัยเสี่ยง (ด้วยการปรับอาหาร งดสูบบุหรี่ ควบคุมระดับน้ำตาล ความดันโลหิต และไขมันในเลือด) มีรายงานชัดเจนว่าช่วยทำให้ endothelial cell recovery ได้<sup>(50-55)</sup> ประการที่สี่ ควรระวังการฉีดเข้าเส้นเลือดที่กล้ามเนื้อโดยไม่ได้ตั้งใจ เพราะมีการทดลองฉีด mRNA vaccine ทั้งสองชนิดข้างต้น เข้าหลอดเลือดดำและกล้ามเนื้อในหนูทดลอง และพบว่าเฉพาะการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น ที่ทำให้เกิด acute myopericarditis โดยตรวจพบ myocyte degeneration (ทั้ง necrosis, apoptosis) มี mononuclear cells แทรกที่ visceral pericardium<sup>(55)</sup> ซึ่งเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย myocarditis<sup>(56)</sup> และความรุนแรงจะเพิ่มขึ้นมาก ภายหลังได้รับเข็มที่สอง ไม่ว่าจะ

ฉีดแบบใด<sup>(55)</sup> ซึ่งเป็นไปได้เช่นกันที่อาจจะเกิดอุบัติเหตุจากการฉีดวัคซีนเข้าหลอดเลือดดำที่ต้นแขนแทนการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อในการบริการคนจำนวนมาก ดังที่เคยมีรายงานการดูดใต้เลือดในการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ (deltoid) ถึงร้อยละ 12.0<sup>(57)</sup> ประการที่ทำ เนื่องจากกลไกของภาวะดังกล่าวยังไม่ทราบชัด การทบทวนสาเหตุการตายหลังได้รับวัคซีนกลุ่มนี้ โดยคณะผู้เชี่ยวชาญไทยจึงควรทำด้วยความระมัดระวัง และควรตรวจพยาธิสภาพอย่างละเอียด รวมทั้งการตรวจ immunopathology ก่อน จะให้การสรุปว่า สาเหตุการตายส่วนใหญ่ไม่เกี่ยวข้องหรือตายจากโรคเดิมซึ่งอาจกำเริบขึ้นจากผลของการอักเสบหลังวัคซีนได้ ประการสุดท้าย ในภาวะปัจจุบันเชื้อโควิดได้ปรับเปลี่ยนพันธุกรรมไปเป็นสายพันธุ์ omicron BA.4, BA.5 ซึ่งเป็นที่ชัดเจนว่าวัคซีน mRNA ที่มีใช้ไม่ได้ช่วยป้องกันการติดเชื้อ แม้จะลดความรุนแรงลง แต่หากมีรายงานผลแทรกซ้อนในผู้ป่วยดังกล่าวเพิ่มขึ้น นโยบายการรณรงค์ให้ฉีดวัคซีนกลุ่มนี้โดยวัดจากค่าภูมิคุ้มกันจึงควรทบทวนกันใหม่

คณะผู้รายงานหวังว่ารายงานนี้คงช่วยกระตุ้นความสนใจของแพทย์และพยาบาลในการเฝ้าระวัง มองหาภาวะแทรกซ้อนนี้ในคนไทยเพิ่มขึ้นจากเดิม รีบให้การรักษา และให้ความสนใจกับการควบคุมโรคเรื้อรังมากขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382(18):1708-20.
2. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) WHO situation report - 1, 21 January 2020 [Internet]. [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://www.who.int>
3. World Health Organization Thailand. Situation update No. 198 August 26, 2021 [Internet]. [cited 2022 Jan 2]. Available from: <https://www.who.int/thailand>

4. Qiu P, Zhou Y, Wang F, Wang H, Zhang M, Pan X, et al. Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2020;30(9):1-10.
5. Mehraeen E, Karimi A, Barzegary A, Vahedib F, Afsahid AM, Dadruse), et al. Predictors of mortality in patients with COVID-19—a systematic review. *Eur J Integr Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 20];40:101226. Available from: doi: 10.1016/j.eujim.2020. 101226
6. Nikoloski Z, Alqunaibet AM, Alfawazal RA, Alumudarra SS, Herbst CH, El-Scharty E, et al COVID-19 and non-communicable diseases: evidence from a systematic literature review. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 [cited May 2022];21:1068. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11116-w>
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Abstalon J, Gurtman A, Lockhart S. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-15.
8. Thomas SJ, Moreira Jr, Kitchen N, Abstalon J, Gurtman A, Lockhart S. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med* 2021;385(19):1761-73.
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-16.
10. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US — December 14, 2020 – January 18, 2021. *JAMA* 2021;325(11):1101-2.
11. Yamamura H, Ischikawa H, Otsuka K, Kasayuki N. Reverse Takotsubo cardiomyopathy as a cause of acute chest pain in a young woman following COVID-19 vaccination. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;15(1):e013661.
12. Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol* 2021;6(10):1202-6
13. Myocarditis and Pericarditis Following Vaccination with COVID-19 mRNA Vaccines in Ontario: Weekly summary: adverse events following immunization (AEFIs) for COVID-19 in Ontario: December 13, 2020 to November 21, 2021 [Internet]. [cited 2022 April 20]. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-aefi-report.pdf?la=en>
14. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA vaccination. *N Engl J Med* 2021;385(14):1332-4.
15. Choi S, Lee S, Seo JW, Kim MJ, Jeon YH, Park JH, et al. Myocarditis-induced sudden death after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in Korea: case report focusing on histopathological findings. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2021 (cited 2022 May 20);36(40):e286. Available from: doi:10.3346/jkms.2021.36.e286.
16. Chue KM, Kiat Tok NW, Gao Y. Spontaneous rare visceral pseudoaneurysm presenting with rupture after COVID-19 vaccination. *ANZ J Surg* 2022;92:915-7.
17. Tabata S, Hosoi H, Murata S, Takeda S, Mushino T, Sonoki T. Severe aplastic anemia after COVID-19 mRNA vaccination: Causality or coincidence? *J Autoimmun* 2022;126:102782.
18. Maiese A, Baronti A, Manetti AC, Paolo MD, Turillazzi E, Frati P, et al. Death after the Administration of COVID-19 Vaccines. Approved by EMA: Has a Causal Relationship Been Demonstrated? *Vaccines* 2022;10:

- 308.
19. Torjesen I. Covid-19: Pfizer-BioNTech vaccine is “likely” responsible for deaths of some elderly patients, Norwegian review finds. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 20];373:n1372. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1372>
20. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015; 36(42):2921-64.
21. Carubbi F, Alunno A, Leone S, Di Gregorio N, Mancini B, Viscido A, et al. Pericarditis after SARS-CoV-2 Infection: Another pebble in the mosaic of long COVID? *Viruses* 2021;13(10):1997.
22. Ling RR, Ramanathan K, Tan FC, Tai BC, Somani J, Fischer D, et al. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Resp Med* 2022;10(7):679-88.
23. Dudley MZ, Halsey NA, Omer SB, Orenstein WA, O’Leary ST, Limaye RJ, et al. The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):e80-e89.
24. Tejtel SKS, Munoz FM, Al-Ammouri I, Conklin L, Savorgnan F, Guggilla RK, et al. Myocarditis and pericarditis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2022;40(10):1499-511
25. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, June 2021. *Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(27):977-82.
26. Oster ME, Shay DK, Su JR. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA* 2022;327(4):331-40.
27. Witberg G, Barda N, Hoss S, Ritcher I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med* 2021; 385(23):2132-9.
28. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in covid-19 autopsies: cardiovascular finding across 277 post-mortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2021; 50:107300.
29. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS, Brown JQ. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 Infection. *Circulation* 2020;142(11):1123-5.
30. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(5):628-9.
31. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* 2021;144(6): 471-84.
32. Vojdani A, Kharratian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2020;217:108480.
33. Heyman S, Cooper LT. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 2022;19(2):75-7.
34. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(21):

- 2348–64.
35. Porela P, Kyto V, Nikus K, Eskola M, Airaksinen KEJ. PR depression is useful in the differential diagnosis of myopericarditis and ST elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17(2):141–5.
36. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett Jr JW, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003;37(5):1106–17.
37. Keisler B, Carter C. Abdominal aortic aneurysm. *Am Fam Physician* 2015;91(8):538–43.
38. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234):1417–8.
39. Maccio U, Zinkernagel AS, Shambat SM, Zeng X, Cathomas G, Ruschitzka F, et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart. *EBioMedicine* 2021;63:103182.
40. Calabretta E, Moraleda JM, Iacobelli M, Jara R, Vlodavsky I, O’Gorman P. COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies. *British J Haematology* 2021;193(1),43–51
41. Akgul A, Turkyilmaz S, Turkyilmaz G, Toz H. Acute aortic dissection surgery in a patient with COVID-19. *Ann Thorac Surg* 2021;111(1):e1–e3.
42. Engin M, Aydın U, Eskici H, Ata Y, Türk T. Type 1 acute aortic dissection in the early period after COVID-19 infection. *Cureus* 2021;13(3):e13751.
43. Ramandi A, Akbarzadeh MA, Khahehi I, Khalilian MR. Aortic dissection and Covid-19; a comprehensive systematic review. *Curr Probl Cardiol* 2021;111(1): e1–e3.
44. Burkhardt A. Pathology of vaccine deaths and vaccine injuries: after the evidence now first proof [Internet]. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://pathologie-konferenz.de/en/>
45. Brandes R, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovas Res* 2005;66(2):286–94.
46. Makimattila S, Liu ML, Vakkilainen J, Schlenzka A, Lahdenpera S, Syvanne M, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes. Relation to LDL size, oxidized LDL, and antioxidants. *Diabetes Care* 1999;22(6):973–81.
47. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20(9):1671–4.
48. Jonk AM, Houben AJ, Schaper NC, de Leeuw PW, Seme EH, Smulders YM, et al. Obesity is associated with impaired endothelial function in the postprandial state. *Microvasc Res* 2011;82(3):423–9.
49. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludiam CA, Foxx KA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411–5.
50. Marin C, Ramirez R, Delgado-Lista J, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, Carracedo J, et al. Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2):267–4.
51. Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, Numaguchi Y, Kobatashi K, Lino S, et al. Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004;24:1442–7.
52. Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res*

- Cardiol 2013;102(4):249-57
53. Nagashima H, Endo M. Pitavastatin prevents postprandial endothelial dysfunction via reduction of the serum triglyceride level in obese male subjects. *Heart and Vessels* 2011; 26(4):428-34.
54. Rizza S, Cardellini M, Porzio O, Pecchioli C, Savo A, Cardolini I, et al. Pioglitazone improves endothelial and adipose tissue dysfunction in pre-diabetic CAD subjects. *Atherosclerosis* 2011;215(1):180-3.
55. Veerakul G. Endotheliitis after Covid-19 infection required optimization of chronic disease prevention. *BKK Med* 2020;10(1):147-53.
56. Li C, Chen Y, Zhao Y, Lung DC, Ye Z, Song W, et al. Intravenous injection of coronavirus disease 2019 (COVID-19) mRNA vaccine can induce acute myocarditis in mouse model. *Clin Infect Dis* 2022; 74(11):1933-50.
57. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factors SM, Fallon JT, Fenoglio Jr. JJ, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1(1):3-14.
58. Thomas CM, Mraz M, Rajcan L. Blood aspiration during IM injection. *Clin Nurs Res* 2016; 25(5):549-59.

**Abstract: Myopericarditis and Acute Aortic Dissection after Receiving mRNA Based COVID 19 Vaccine: Cases Report and Literature Reviewed**

**Gumpanart Veerakul, M.D.\*; Lertlak Chaothawee, M.D., M.Sc. (Medical Image)\*\*;**

**Apiradee Kridakara, M.D.\*\*\*; Watit Watanasupt, M.D.\*\*\*\***

*\* Preventive Cardiology Clinic, Bangkok Heart Hospital; \*\* Cardiac Imaging Unit, Bangkok Heart Hospital; \*\*\* Department of Radiology, Bhumibol Adulyadej Hospital; \*\*\*\* Sukumvit Hospital, Thailand*  
*Journal of Health Science 2022;31(5):945-60.*

The fastest ever seen, pandemic spreading of the new corona virus, SAR-CoV-2, so-called COVID-19, rapidly infected more than five million cases globally within two years; and created enormous burden to socio-economic and public health systems worldwide. This impact forced vaccine pharmaceutical companies to use newer technology, by using synthetic mRNA, injecting into host body to produce spike proteins and later antibody against them, in faster and cheaper ways than the conventional live attenuated vaccine. Although mRNA based vaccines were prematurely approved for emergently used, preliminary and later studies confirmed their safety and efficacy to prevent previous viral variants, from alpha to delta strains, in over 90%, in comparison to placebo group. After widely used in large population worldwide, several adverse effects had been reported, from anaphylaxis, myopericarditis, stress induced cardiomyopathy, bone marrow failure, ruptured arterial aneurysm and death. We reported five cases of pericarditis (2), myopericarditis (2), myocarditis(1), occurring from 2 to 56 days (average 22, median 14 days) after second vaccine exposure (four cases after Pfizer and Moderna vaccines) and first dose (one case after Moderna half dose), with relative high age [average 49.5 (20-67), median of 55 years]. Clinical manifestations varied from asymptomatic to chest pain, dyspnea, palpitation which resolved within three months. However, one of them had DeBakey type 1 acute aortic dissection of silent fusiform abdominal aortic aneurysm, size 4 cm, and became hypotensive, shock required emergent but uneventful vascular repair. Up to our knowledge this is the first report of these adverse cardiovascular effects of mRNA based vaccine in Thai people. We hoped that this paper will urge medical attention to monitor, early detect and prevent these serious conditions.

**Keywords: pericarditis; myocarditis; myopericarditis; acute aortic dissection; adverse effect after second MRNA-based vaccine**