

คำแนะนำการวินิจฉัยและรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ
ที่เกิดภายหลังการได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 ชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอ

(Guideline for diagnosis and management of myocarditis and pericarditis after COVID-19
mRNA vaccination)

ฉบับวันที่ 1 ตุลาคม 2564

โดย

คณะกรรมการจัดทำแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบภายหลัง

การได้รับวัคซีน mRNA

สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย

กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค



กรมควบคุมโรค
Department of Disease Control

**คำแนะนำการวินิจฉัยและรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ
ที่เกิดภายหลังการได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 ชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอ**

(Guideline for diagnosis and management of myocarditis and pericarditis after COVID-19 mRNA
vaccination)

บทนำ

วัคซีนโควิด-19 ชนิด messenger RNA (mRNA) เป็นวัคซีนที่มีการพัฒนาล่าสุด โดยใช้เทคโนโลยีในการสังเคราะห์สารพันธุกรรม mRNA ที่เฉพาะเจาะจงกับเชื้อไวรัส เมื่อฉีดวัคซีนชนิดนี้เข้าสู่ร่างกาย จะทำให้เซลล์ในร่างกายผลิตโปรตีนตรงส่วนหนาม (spike protein) ของเชื้อไวรัส ซึ่งโปรตีนในส่วนนี้จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดี (antibody) ขึ้นมาต่อต้านเชื้อ วัคซีนที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ วัคซีนที่ผลิตโดยบริษัท Pfizer-BioNTech (BNT162b2) และบริษัท Moderna (mRNA-1273)

วัคซีนโควิด-19 ชนิด mRNA เป็นวัคซีนที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการติดเชื้อและการเจ็บป่วยรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 ซึ่งอาจมีส่วนป้องกันการเกิด post-COVID condition เช่น Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) หรือ Multisystem Inflammatory Syndrome in adult (MIS-A), prolonged symptoms และ สามารถป้องกันการติดเชื้อจาก variant ต่าง ๆ รวมทั้ง Delta variant ได้ดี

โดยปกติในประชากรทั่วไปมีการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากสาเหตุต่างๆ ประมาณ 10 ถึง 20 คนต่อ 100,000 คนต่อปี วัคซีนโควิด-19 ชนิด mRNA เริ่มใช้ครั้งแรกประมาณเดือนพฤศจิกายน 2563 และประเทศที่ใช้กับกลุ่มประชากรจำนวนมากคือประเทศอิสราเอล หลังจากนั้นเริ่มมีการรายงานการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ/เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (myocarditis/pericarditis) เพิ่มขึ้นผิดปกติคิดเป็น risk difference 2.7 คนต่อ 100,000 คนโดยพบมากในผู้ชายที่อายุน้อย ในสหรัฐอเมริกา มีระบบการรายงาน Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) ในช่วงปี 2533 ถึง 2561 ซึ่งเป็นการรายงานภาวะข้างเคียงตามหลังการฉีดวัคซีนชนิดต่างๆ พบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบได้ประมาณ 0.1% ของการรายงานภาวะข้างเคียงทั้งหมด หลังใช้วัคซีน mRNA ในสหรัฐอเมริกาเพิ่มมากขึ้นมีการรายงานกรณีผู้ป่วยเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) เกิดขึ้นมากกว่าจำนวนที่คาดว่าจะเกิดจากอุบัติการณ์พื้นฐานข้างต้น กล่าวคือพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหลังได้รับวัคซีน mRNA ประมาณ 30-60 คนต่อ 1 ล้านคนสูงกว่าจำนวนที่คาดว่าจะเกิดในอุบัติการณ์พื้นฐานประมาณ 20 เท่า การใช้วัคซีนโควิด-19 ชนิด mRNA ที่กว้างขวางขึ้นทำให้ภาวะนี้ได้รับความสนใจมากขึ้นและถูกจัดให้สมควรเฝ้าระวังผู้ป่วยหลังได้รับวัคซีน mRNA ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักถึงภาวะแทรกซ้อนของวัคซีนชนิดนี้

กลไกการเกิด myocarditis ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด mRNA

กลไกการเกิดภาวะดังกล่าว ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก อาจเกิดจาก molecular mimicry และ immune cross-reactivity หลังจากที่วัคซีนกระตุ้นให้เซลล์ภูมิคุ้มกันในร่างกายผลิต spike protein ของเชื้อไวรัสซึ่งพบว่า มีโครงสร้างคล้าย

กับแอนติเจนที่อยู่บนกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นขึ้น นอกจากจะไปจับกับ spike protein เพื่อทำลายเชื้อ SARS-CoV-2 แล้ว ยังสามารถไปจับกับแอนติเจนที่อยู่บนกล้ามเนื้อหัวใจเกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจขึ้นได้ หรืออาจเกิดจาก inflammatory process หลังฉีดวัคซีน เพราะอาการมักเกิดขึ้นเร็ว ซึ่งเกิดได้ตั้งแต่วันแรกจนถึง 5 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 สอดคล้องกับ reactogenicity ที่มักพบสูงทันทีหลังการฉีดเข็มที่ 2 อีกทั้งไขมันอนุภาคนาโน (lipid nanoparticle) ที่เป็นตัวช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกัน อาจเป็นปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิด Immune cross-reactivity ได้อีกทางด้วย

อุบัติการณ์

ข้อมูลจาก VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) และ VSD (Vaccine Safety datalink) ซึ่งเป็นระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ของ CDC ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า จากการรวบรวมข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ชนิด mRNA จนถึงวันที่ 18 สิงหาคม 2564⁽¹⁾ มีอัตราการรายงานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหลังจากเข็มที่ 2 ตั้งแต่ 0.46 ต่อล้านเข็ม (ในผู้ป่วยหญิงอายุมากกว่า 65 ปี) ถึง 62.75 ต่อล้านเข็ม (ในผู้ป่วยชายอายุ 12-17 ปี) โดยพบ myocarditis และ pericarditis รวม 2,574 ราย (myopericarditis จำนวน 1,903 ราย และ pericarditis 671 ราย) (ตารางที่ 1 และ 2) แบ่งเป็นหลังฉีดวัคซีนเข็มแรก 337 ราย หลังฉีดวัคซีนเข็มที่สอง 1,271 ราย และไม่ระบุเข็ม 295 ราย ตามลำดับ เมื่อพิจารณาเรื่องอายุ จะพบว่าผู้ป่วยอายุน้อยเกิดอุบัติการณ์ของ myocarditis และ pericarditis มากกว่า โดยอายุในช่วง 12-17 ปีจะพบว่าอาการไม่พึงประสงค์นี้สูงที่สุด และส่วนมากจะเกิดหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่สอง มากกว่าเข็มที่หนึ่งอย่างชัดเจน ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า อุบัติการณ์ในประเทศไทยมีเท่าใด แต่ข้อมูลจากการเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการได้รับวัคซีน กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ณ วันที่ 21 กันยายน 2564 พบว่าจากการฉีดวัคซีนของ Pfizer-BioNTech ให้แก่ประชากรไทยทุกช่วงอายุไปจำนวนประมาณ 1 ล้านเข็ม โดยในจำนวนนี้เป็นผู้ที่อายุ < 18 ปี จำนวนประมาณ 1.3 แสนเข็ม มีผู้ป่วยที่ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาแล้วว่าเข้าได้กับกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบในเด็กโต 3 ราย หรืออุบัติการณ์ประมาณ 20 ต่อล้านเข็ม ยังไม่ทราบว่าความเสี่ยงในการเกิดซ้ำ และยังไม่ทราบพยากรณ์โรครยะยาว แม้ว่าส่วนใหญ่จะมีอาการน้อย แต่มีรายงาน cardiac arrest 1 รายในประเทศสิงคโปร์⁽²⁾ และ fulminating myocarditis 2 รายซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิต 1 ราย⁽³⁾

การสังเกตอาการ

อาการที่พบได้บ่อยที่สุดของภาวะ myocarditis และ pericarditis คือ อาการเจ็บหน้าอก หายใจไม่สะดวก รู้สึกเหนื่อย หายใจแล้วรู้สึกเจ็บหน้าอก ใจสั่น เป็นลมหมดสติ ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดจุดแน่นท้องบริเวณด้านขวาบนหรือลิ้นปี่ซึ่งเป็นผลจาก hepatic congestion ซึ่งพบได้ในภาวะ right-sided heart failure ในบางรายอาจมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ และตรวจพบค่าโปรตีนโทรโปนิน (troponin) มีระดับสูงขึ้น อาการแสดงมักเกิดเร็วหลังได้รับวัคซีน โดยเฉลี่ยจะแสดงอาการในวันที่ 3-7 หลังจากได้รับวัคซีน โดยอาการและความผิดปกติของสิ่งตรวจพบทางคลินิกของภาวะ myocarditis และ pericarditis ที่เกิดตามหลังการได้วัคซีน mRNA ดังแสดงตามตารางที่ 3

ตารางที่ 1 แสดงอุบัติการณ์การเกิด myocarditis และ pericarditis หลังจากการได้รับวัคซีนชนิด mRNA ในประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานโดย VAERS เมื่อวันที่ 18 สิงหาคม 2564⁽¹⁾

เข็มที่	Pfizer	Moderna	Janssen	ไม่ระบุชนิดวัคซีน	รวม (ราย)	อายุเฉลี่ย (ปี: ช่วง อายุ)	ระยะเวลาเฉลี่ย ในการเกิดอาการ (วัน: ช่วงเวลา)	เพศ (ราย)		
								ชาย	หญิง	ไม่ระบุ
1	169	133	33	2	337	26 (12-94)	3 (0-71)	218 (72%)	78 (26%)	6 (2%)
2	922	339	1	9	1,271	20 (11-87)	2 (0-98)	1,034 (82%)	220 (17%)	7 (1%)
ไม่ระบุ	191	85	15	4	295	-	-	-		
รวม	1,282	557	49	15	1,903	-	-	831	253	10

ตารางที่ 2 แสดงอุบัติการณ์การเกิด myopericarditis หลังจากการได้รับวัคซีนชนิด mRNA ภายใน 7 วันหลังฉีด ในประเทศสหรัฐอเมริกา แยกตามชนิดวัคซีน เพศ และโดสของวัคซีนที่ฉีด รายงานโดย VAERS เมื่อวันที่ 18 สิงหาคม 2564 (หน่วยต่อหนึ่งล้านโดสของวัคซีน)⁽¹⁾

	Pfizer		Moderna		Janssen	Pfizer		Moderna		Janssen	Pfizer		Moderna		Janssen
	(รวมชายหญิง)		(รวมชายหญิง)		(รวมชายหญิง)	(ผู้ชาย)		(ผู้ชาย)		(ผู้ชาย)	(ผู้หญิง)		(ผู้หญิง)		(ผู้หญิง)
อายุ(ปี)	โดส 1	โดส 2	โดส 1	โดส 2	โดส 1	โดส 1	โดส 2	โดส 1	โดส 2	โดส 2	โดส 1	โดส 2	โดส 1	โดส 2	โดส 1
12-15	2.6	20.9	0.0	ไม่มีข้อมูล	0.0	4.8	42.6	0.0	ไม่มีข้อมูล	0.0	0.5	4.3	0.0	0.0	0.0
16-17	2.5	34.0	0.0	14.6	0.0	5.2	71.5	0.0	31.2	0.0	0.0	8.1	0.0	0.0	0.0
18-24	1.1	18.5	2.7	20.2	2.7	2.4	37.1	5.1	37.7	3.0	0.0	2.6	0.7	5.3	1.6
25-29	1.0	7.2	1.7	10.3	1.9	1.8	11.1	3.2	14.9	2.0	0.3	1.3	0.4	6.3	0.0
30-39	0.8	3.4	1.0	4.2	0.4	1.1	6.8	1.6	8.0	0.0	0.6	1.0	0.4	0.7	1.0
40-49	0.4	2.8	0.5	3.2	1.2	0.7	4.4	0.6	4.6	2.2	0.1	1.8	0.4	2.1	0.0
50-64	0.2	0.5	0.6	0.8	0.2	0.2	0.5	0.4	1.0	0.0	0.3	0.8	0.8	0.7	0.5
>65	0.2	0.3	0.2	0.3	1.0	0.2	0.4	0.4	0.4	1.0	0.2	0.4	0.1	0.2	0.9

ตารางที่ 3 แสดงอาการหรืออาการแสดงของผู้ป่วยที่มีการรายงานมาที่ US FDA ถึงวันที่ 11 มิถุนายน 2564 ของการเกิด myocarditis หลังจากได้รับ mRNA vaccine ในผู้ป่วยที่มีอายุไม่เกิน 29 ปี จำนวนทั้งสิ้น 484 ราย⁽⁴⁾

อาการหรืออาการแสดงของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยที่พบ (%)
แน่นหน้าอก (chest pain)	416 (86.0)
หายใจหอบเหนื่อย (dyspnea)	117 (24.2)
คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (ST หรือ T wave change)	295 (61.0)
เอนไซม์ที่แสดงการทำงานของหัวใจผิดปกติ (elevated cardiac enzymes)	310 (64.0)
การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผิดปกติ (abnormal echocardiography)	81 (16.7)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการกรณีสงสัยภาวะ myocarditis หรือ pericarditis

Step1 : ส่งตรวจว่าเป็น myocarditis หรือ pericarditis หรือสาเหตุอื่น ๆ ที่มีอาการใกล้เคียง

1. 12-lead EKG
2. Troponin
3. CBC
4. CRP
5. ESR
6. Chest X-ray

การตรวจ CBC เพื่อหาหลักฐานของโรคติดเชื้อ หรือการอักเสบ การตรวจภาพรังสีทรวงอกอาจจะช่วยแยกโรค pneumonia โดยเฉพาะ atypical pneumonia ที่อาจจะให้อาการคล้าย myopericarditis ได้

หากพบ EKG ที่ผิดปกติ หรือมี Troponin ที่สูงกว่าค่า upper normal limit ให้ปรึกษาแพทย์โรคหัวใจเพื่อพิจารณาทำ transthoracic echocardiogram ต่อไป

หากพบหลักฐานของ echocardiogram ที่เข้าได้กับ myocarditis อันได้แก่

1. การทำงานของ left ventricular (LV) หรือ right ventricular (RV) systolic function ที่เปลี่ยนไปจากเดิมและความผิดปกติของ regional wall motion abnormalities
2. ขนาดหัวใจห้องล่างซ้ายที่โตขึ้น
3. Thickened myocardium จาก wall edema
4. Pericardial effusion
5. Intracardiac thrombus
6. Functional valvular regurgitation

ให้คำวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น probable myocarditis ตาม CDC criteria ได้และให้รายงานต่อหน่วยติดตามภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับวัคซีน Adverse Event Following Immunization (AEFI) ของโรงพยาบาล หรือติดต่อกรมควบคุมโรค

หมายเหตุ:

Echocardiography ในผู้ป่วย pericarditis อาจปกติได้

Step2 : ส่งตรวจเพื่อหาสาเหตุและประเมินความรุนแรงของ myocarditis/pericarditis

1. PCR for SAR-CoV-2
2. Nasal swab for influenza
3. Mycoplasma titer
4. COVID-19 Antinucleocapsid antibody
5. Natriuretic peptide เช่น NT-proBNP หรือ BNP
6. BUN และ creatinine
7. Electrolytes
8. Liver function test

การวินิจฉัยภาวะ myocarditis และ pericarditis ภายหลังการได้รับวัคซีนชนิด mRNA

CDC ได้ออกเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัย myocarditis, pericarditis และ myopericarditis ที่เกิดตามหลังการได้รับเอ็มอาร์เอ็นเอวัคซีนดังนี้ (ตารางที่ 4)

ภาวะ Myocarditis (กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ) สามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ มีความเป็นไปได้ (probable case) และ ยืนยันการวินิจฉัย (confirmed case)

- a. Probable case คือ ผู้ป่วยมีอาการที่เข้าได้กับภาวะ myocarditis เช่น มีอาการแน่นหน้าอก เหนื่อย ใจสั่น เป็นลมหมดสติ ร่วมกับ หนึ่งในสี่ข้อในตารางดังแสดง ได้แก่
 - i. ค่า cardiac troponin ที่สูงเกิน upper normal limit
 - ii. EKG ผิดปกติ (ST หรือ T wave change)
 - iii. Cardiac function ผิดปกติ เช่นการทำ Echocardiography พบว่าหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวน้อยลงหรือมีการบีบตัวผิดปกติ
 - iv. Cardiac MRI ที่เข้าได้
- b. Confirmed case คือ ผู้ป่วยมีอาการที่เข้าได้เช่น มีแน่นหน้าอก เหนื่อย ใจสั่น ร่วมกับ หนึ่งในสองข้อในตารางดังแสดงได้แก่

- i. ผลการตรวจชิ้นเนื้อหัวใจ (Histopathology) ยืนยันภาวะ myocarditis
- ii. ค่า cardiac troponin ที่สูง ร่วมกับการทำ cardiac MRI ว่าเข้าได้กับ myocarditis

ตารางที่ 4 : เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ myocarditis⁽⁴⁾

Probable case	Confirmed case
<p>มีอาการแสดง (หรืออาการที่เลวลง) มากกว่า 1 ข้อดังต่อไปนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ● แน่นหน้าอก (chest pain) ● หายใจหอบเหนื่อย (dyspnea) ● ใจสั่น (palpitation) ● เป็นลมหมดสติ (syncope) 	
<p>และร่วมกับอาการที่ตรวจพบความผิดปกติใหม่อย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Elevated troponin above upper limit of normal ● Abnormal EKG or rhythm monitoring finding consistent with myocarditis ● Abnormal cardiac function or wall motion abnormality on echocardiogram ● Cardiac MRI finding consistent with myocarditis 	<p>และร่วมกับ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Histopathologic confirmation of myocarditis <p>หรือ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Elevated troponin ร่วมกับมี MRI finding consistent with myocarditis
<p>และต้องไม่มีสาเหตุอื่นมาอธิบายภาวะการเกิด myocarditis ได้</p>	

Cardiac MRI ที่เข้าได้กับภาวะ Myocarditis วินิจฉัยโดยอาศัย Lake Louise criteria 2018⁽⁵⁾ ซึ่งแบ่ง imaging ออกเป็น 2 modality

Modality แรก คือ T1-based image วินิจฉัยเมื่อ

- a. มีค่า T1 native สูงขึ้น จากเทคนิค T1 mapping หรือ
- b. มีค่า Extracellular volume (ECV) สูงขึ้น หรือ
- c. พบ subepicardial enhancement จากเทคนิค late gadolinium enhancement

Modality ที่ 2 คือ T2-based image วินิจฉัยเมื่อ

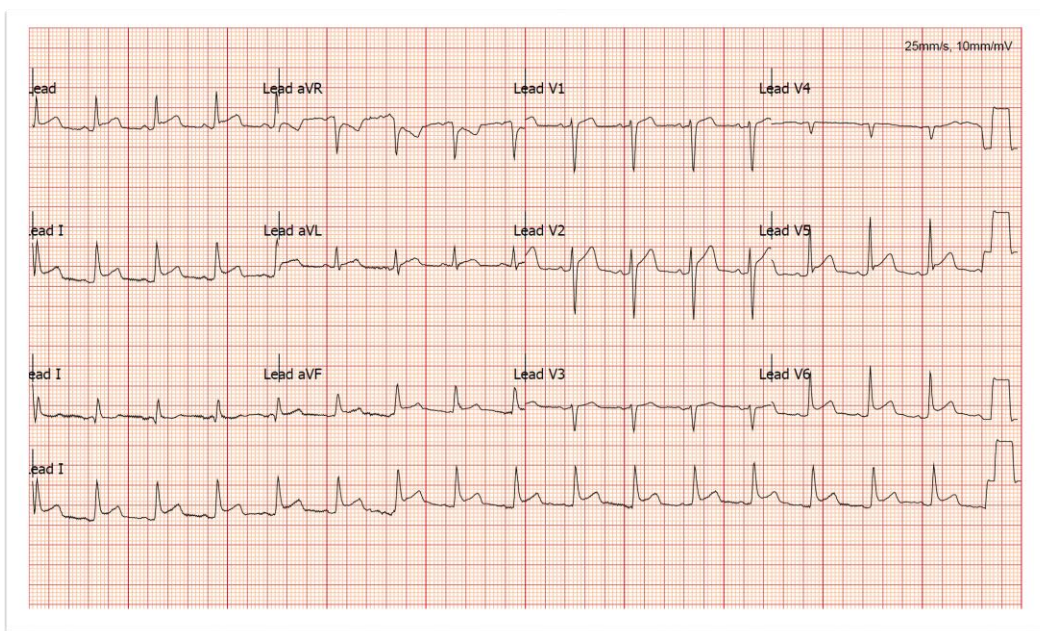
- a. มีค่า T2 native สูงขึ้น จากเทคนิค T2 mapping หรือ
- b. พบ increased signal intensity บริเวณกล้ามเนื้อหัวใจ จากเทคนิค T2 black-blood

ภาวะ Pericarditis (เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ) วินิจฉัยโดยพบสองในสี่ข้อ ได้แก่

- i. แน่นหน้าอก
- ii. ตรวจร่างกายพบ pericardial friction rub
- iii. EKG พบ diffuse ST-elevation หรือ PR-depression (ดังรูปที่ 1)
- iv. พบ pericardial effusion ใหม่หรือแย่งจาก echocardiogram หรือ MRI

หรืออาจให้การวินิจฉัยจากการพบความผิดปกติทาง histopathologic criteria ที่เข้าได้กับ pericarditis ในกรณีที่ทำได้ทำ autopsy

รูปที่ 1 แสดงตัวอย่างคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่พบในผู้ป่วย pericarditis (diffuse ST segment elevation และ PR depression)



Myopericarditis คือ มีอาการเข้าได้ทั้งกับ myocarditis และ pericarditis

การวินิจฉัยว่าเป็น vaccine induced myocarditis หรือ pericarditis ต้องไม่มีสาเหตุอื่นมาอธิบายภาวะการเกิด myocarditis ได้

การพิจารณา Endomyocardial biopsy (รูปที่ 2)

ควรพิจารณาทำในกรณีผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1. Cardiogenic shock ที่ต้องใช้ inotrope หรือ mechanical circulatory support
2. Second degree AV block Mobitz II หรือ high-grade AV block หรือ complete (third degree) AV block
3. Sustained หรือ symptomatic VT
4. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย guideline-directed medical therapy (GDMT) ของผู้ป่วย heart failure with reduced LVEF หลังประเมินซ้ำที่ 1-2 สัปดาห์

การรักษาผู้ป่วย myocarditis

การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากไวรัสยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน แต่จากข้อมูลการรักษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีอาการไม่รุนแรง หลังได้รับการรักษาแบบประคับประคองด้วยการใช้ยา เช่น ยาต้านการอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาสเตียรอยด์ (prednisolone) รวมถึงยา colchicine ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดหายเป็นปกติได้ มีรายงานการเสียชีวิตน้อยมาก สำหรับแนวทางการตรวจวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่สงสัย vaccine induced myocarditis สรุปได้ดังรูปที่ 2 และ ขนาดของยา anti-inflammatory agents ในการรักษาผู้ป่วย pericarditis, myocarditis หรือ myopericarditis สรุปได้ดังตารางที่ 5

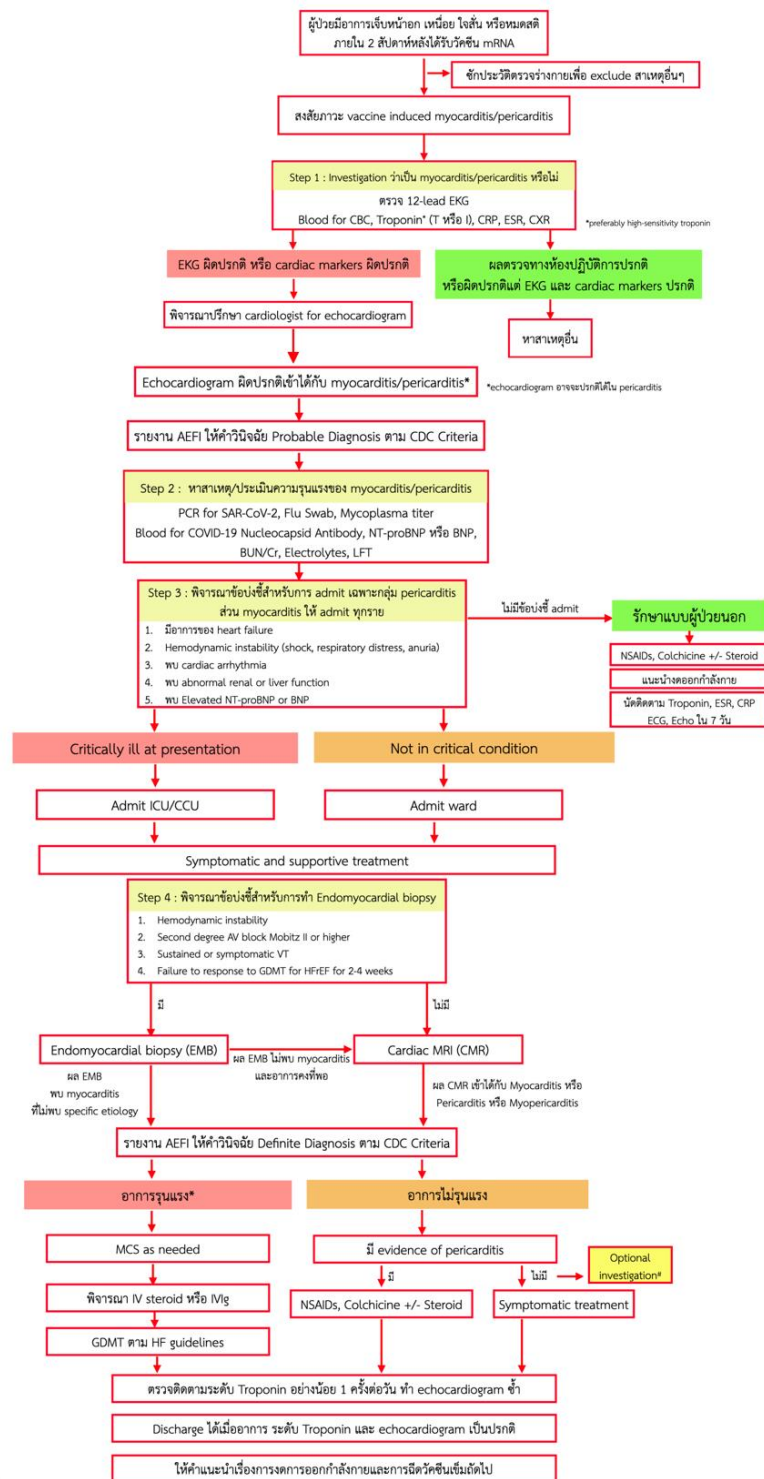
หากผู้ป่วยไม่มีอาการ LV function ปกติ อาจให้การรักษาตามอาการและไม่จำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล

หากผู้ป่วยมีอาการเล็กน้อย อาจรับไว้รักษาในโรงพยาบาล และให้ยาลดการอักเสบเช่น colchicine, NSAIDs หรือ steroid

ในกรณีที่ผู้ป่วยมี LV dysfunction, arrhythmia, heart failure หรือ hemodynamic instability แนะนำให้รับผู้ป่วยไว้ในหอผู้ป่วยหนัก (CCU/ICU) และพิจารณาให้ IV steroid หรือ immunoglobulin (IVIg) หรืออาจจำเป็นต้องใส่ mechanical circulatory support ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานอื่น ๆ

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาระยะยาวที่ติดตามนานเพียงพอ เมื่อรักษาผู้ป่วยหายแล้ว เบื้องต้นผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามการทำงานของหัวใจ โดยการทำ echocardiography หรือ การวิ่งสายพาน (exercise stress test) ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ค่าโทรโปนิน (cardiac troponin) ภายใน 3-6 เดือนหลังจากเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หากผลการตรวจเป็นปกติจึงจะแนะนำให้ผู้ป่วยสามารถออกกำลังกายได้ โดยทั่วไปอยู่ที่ประมาณ 3-6 เดือนหลังวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติการเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบมาก่อน จะต้องปรึกษาแพทย์ผู้รักษาเพื่อประเมินภาวะของโรคก่อนฉีดวัคซีนทั้ง 2 ครั้ง

รูปที่ 2 แสดงแนวทางการตรวจวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วย vaccine induced myocarditis^(6, 7)



*อาการรุนแรงหมายถึง
 1. ผู้ป่วยที่มี cardiogenic shock
 2. ผู้ป่วยที่มี severe LV systolic dysfunction (LVEF <30%)
 3. ผู้ป่วยที่มีอาการ heart failure ขุนแรง (pulmonary edema)
 4. ผู้ป่วยที่มี VT/VF หรือ AV block

#Optional investigation
 ในกรณีสงสัย myocarditis รุนแรง เช่น มี severe LV systolic dysfunction ที่อธิบายไม่ได้จาก
 CMR อาจพิจารณาทำ HFEG Cardiac PET Scan (ในผู้ที่ทำได้) เพื่อตรวจหา cardiac
 inflammation และพิจารณาใช้ immunosuppressive therapy significant uptake

AEFI = Adverse event following immunization, CBC = Complete blood count, CRP = C-reactive protein, CXR = Chest X-ray, EKG = electrocardiogram, ESR = Erythrocyte sedimentation rate, GDMT = guideline-directed medical therapy, HFReF = Heart failure with reduced ejection fraction, MCS = Mechanical circulatory support, VT = ventricular tachycardia, VF = ventricular fibrillation

ตารางที่ 5 ขนาดยา anti-inflammatory agents ในการรักษาผู้ป่วย pericarditis, myocarditis หรือ myopericarditis^(8, 9)

ยา	ขนาดยาในผู้ใหญ่	ขนาดยาในเด็กน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม	ระยะเวลาการรักษา	การใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์และให้นมบุตร	หมายเหตุ
Aspirin	500 – 1000 mg ทุก 6-8 ชั่วโมง	20 mg/kg/dose TID/QID	1-2 สัปดาห์	First choice ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 20 สัปดาห์ หลีกเลี่ยงในอายุครรภ์ > 20 สัปดาห์ และ ผู้ให้นมบุตร	หลีกเลี่ยงในผู้ป่วย eGFR < 10 mL/min
Ibuprofen	400-600 mg ทุก 8 ชั่วโมง	10 mg/kg/dose BID/TID	1-2 สัปดาห์	ให้ได้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 20 สัปดาห์ หลีกเลี่ยงในอายุครรภ์ > 20 สัปดาห์ ให้ได้ในผู้ให้นมบุตร	หลีกเลี่ยงในผู้ป่วย eGFR < 30 mL/min และผู้ป่วย coronary artery disease
Indomethacin	25-50 mg ทุก 8 ชั่วโมง	0.5-1 mg/kg/dose BID/TID (Max200mg/day)	1-2 สัปดาห์	ให้ได้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 20 สัปดาห์ หลีกเลี่ยงในอายุครรภ์ > 20 สัปดาห์ ให้ได้ในผู้ให้นมบุตร	หลีกเลี่ยงในผู้ป่วย eGFR < 30 mL/min และผู้ป่วย coronary artery disease
Naproxen	500-1000 mg ทุก 12 ชั่วโมง	7.5 mg/kg/dose BID	1-2 สัปดาห์	ให้ได้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 20 สัปดาห์ หลีกเลี่ยงในอายุครรภ์ > 20 สัปดาห์ ให้ได้ในผู้ให้นมบุตร	หลีกเลี่ยงในผู้ป่วย eGFR < 30 mL/min
Colchicine	0.6 mg OD (BW < 70 kg), 0.6 mg BID หากน้ำหนักตัว ≥ 70 กิโลกรัม	0.6 mg OD	3 เดือน	Contraindicated in pregnancy สามารถให้ได้ในผู้ให้นมบุตร	หลีกเลี่ยงในผู้ที่มี eGFR < 10 mL/min ในผู้ป่วย eGFR 10-34 mL/min ให้ใช้ 0.6 mg OD ทุก 2-3 วัน
Steroid	Methylprednisolone 1 gm for 3 days (กรณี fulminant หรือ life threatening myocarditis)(3)	Prednisolone 0.5-1 mg/kg/dose BID/TID (Max 60 mg/day) หรือ Methylprednisolone 10-30 mg/kg/dose IV in 3 hours OD for 1-3 days (max 1 g/dose) (กรณี fulminant หรือ life threatening myocarditis)(3)		ให้ได้ใน pregnancy และ ผู้ให้นมบุตร	
IVIg (เฉพาะ myocarditis)	1-2 g/kg infusion over 12 hours				

การพิจารณาเรื่องประโยชน์ของการให้วัคซีนชนิด mRNA กับความเสี่ยงต่อการเกิด myocarditis

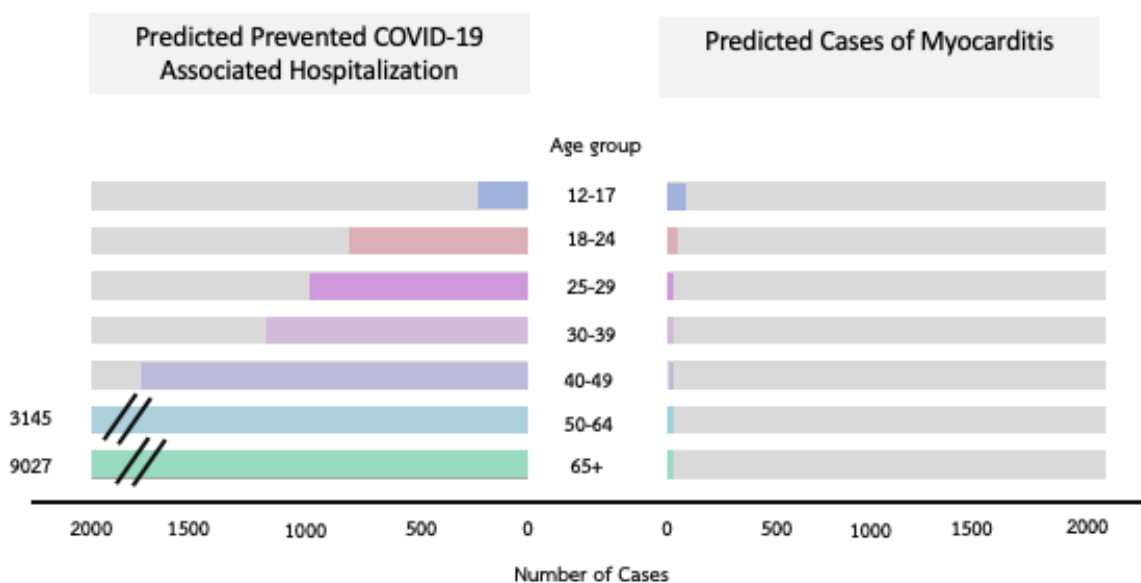
เนื่องจากวัคซีนชนิด mRNA เป็นเรื่องใหม่ มีการศึกษาก่อนหน้านี้น้อยมากและในหลาย ๆ ประเทศยังอนุญาตให้ใช้ได้ เป็นกรณีฉุกเฉิน ผลข้างเคียงสำคัญที่เกิดขึ้นคือ myocarditis/pericarditis ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากมักจะมีอาการไม่มากและหายได้เอง การพิจารณาประโยชน์ที่ได้รับจากวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 หรือลดความรุนแรงของโรค กับผลข้างเคียงที่เกิดจากวัคซีนจึงมีความสำคัญ Bozkurt B และคณะได้ทำการเปรียบเทียบผลดีและผลเสียในบริบทของประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁶⁾ ดังแสดงในรูปที่ 3 จะเห็นได้ว่าประโยชน์จากการได้รับวัคซีน mRNA มีมากอย่างชัดเจนเมื่อให้ในผู้ที่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป สำหรับผู้ที่อายุ 12 – 17 ปีโดยเฉพาะผู้ชายซึ่งมีความเสี่ยงของการเกิด myocarditis สูงกว่าในผู้หญิงถึง 7 เท่า แต่เมื่อประเมินแล้ววัคซีนมีประโยชน์คุ้มค่าง่าความเสี่ยง ส่วนในประเทศอังกฤษมีการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์จากวัคซีนในเด็กอายุ 12-15 ปี ที่แข็งแรงดี (ตารางที่ 6) พบว่า วัคซีนมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงไม่มากนัก⁽¹⁰⁾ และได้แนะนำให้ฉีดวัคซีนเพียง 1 เข็มในเด็กอายุ 12-15 ปีที่แข็งแรงดี และจำเป็นต้องให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครองถึงผลดีผลเสียที่ได้รับจากการฉีดวัคซีน และให้การตัดสินใจร่วมกัน และเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น ต้องรีบให้การวินิจฉัยและการรักษาที่ดีที่สุด เพื่อป้องกันการสูญเสียที่เกิดขึ้นอันเนื่องมาจากผลข้างเคียงของวัคซีนชนิด mRNA สำหรับประเทศไทย ยังไม่มีการวิเคราะห์ข้อมูลเหล่านี้อย่างเป็นทางการเป็นระบบ แต่ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย ได้ให้คำแนะนำการฉีดวัคซีนในเด็กและวัยรุ่นซึ่งมีการปรับตามสถานการณ์อย่างเหมาะสม โดยในขณะนี้ เด็กกลุ่มเสี่ยงต่อโรครุนแรงที่อายุ 12 ปีขึ้นไป ควรได้รับวัคซีน Pizer-BioNTech ที่ได้รับรองแล้ว ส่วนเด็กที่แข็งแรงดี ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยมีคำแนะนำดังนี้ (ข้อมูล ณ วันที่ 22 กันยายน 2564)

1. เด็กและวัยรุ่นชาย รับประทานเข็มที่ 1 และชะลอการให้เข็มที่ 2 ไปก่อน จนกว่าจะมีคำแนะนำเพิ่มเติม (เนื่องจากการฉีดเข็ม 2 ในเด็กกลุ่มนี้ มีความเสี่ยงสูงกว่าเข็มแรก จากกล้ามเนื้อหัวใจและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ซึ่งพบน้อยมาก)
2. เด็กและวัยรุ่นหญิง สามารถรับวัคซีน 2 เข็มห่างกัน อย่างน้อย 3 สัปดาห์

ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ในอนาคต (สามารถศึกษาข้อมูลเพิ่มเติม และติดตามการเปลี่ยนแปลงได้ที่

<https://www.thaipediatrics.org>)

รูปที่ 3 แสดงผลที่ได้คาดว่าจะได้จากการฉีดวัคซีนชนิด mRNA และ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดภาวะ myocarditis ในกลุ่มอายุต่าง ๆ และเพศ



ตารางที่ 6 แสดงผลที่ได้คาดว่าจะได้จากการฉีดวัคซีนชนิด mRNA และ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดภาวะ myocarditis ในกลุ่มอายุต่าง ๆ และเพศ จากรายงานในสหราชอาณาจักร

COVID-19 associated outcomes	PICU	Hospitalizations	PIMS-TS
Vaccine prevented (per million 1 st doses)	2.39	87.01	15.31
Vaccine prevented (per million 2 nd doses)	0.16	5.74	12.67
Vaccine induced myocarditis risk per million	1 st dose: 3 to 17	2 nd dose: 12 to 34	

PIMS-TS = Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS)

คำแนะนำเพิ่มเติม

1. แนะนำให้หลีกเลี่ยงการออกกำลังกายหักโหมหรือแข่งขันกีฬาในช่วง 1 สัปดาห์หลังการฉีดวัคซีนชนิด mRNA*
2. ในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบมาก่อน การได้รับวัคซีนชนิด mRNA สามารถให้วัคซีนชนิด mRNA ได้หากการทำงานของหัวใจเป็นปกติดี แต่หากการทำงานของหัวใจยังไม่ปกติ ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ
3. ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหลังได้รับวัคซีนชนิด mRNA เข็มแรก (ก่อนวัคซีนชนิด mRNA เข็มที่สอง) แนะนำให้ชะลอการให้วัคซีนชนิด mRNA เข็มที่สองออกไปก่อนจนกว่าจะมีข้อมูลเรื่องความปลอดภัยของวัคซีนมากขึ้น ในกรณีที่พบว่าการทำงานของหัวใจเป็นปกติ อาจพิจารณาให้วัคซีนชนิด mRNA เป็นเข็มที่สองได้โดยต้องมีการให้ข้อมูลเรื่องประโยชน์และผลข้างเคียงของวัคซีนกับผู้ป่วยและครอบครัว มีการอภิปรายเรื่องผลดีผลเสียของการฉีดวัคซีนกับแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเพื่อประกอบการพิจารณาการตัดสินใจ
4. ในผู้ป่วยที่มีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบหลังได้รับวัคซีนชนิด mRNA เข็มแรก (ก่อนวัคซีนชนิด mRNA เข็มที่สอง)สามารถให้เอ็มอาร์เอ็นเอวัคซีนเข็มที่สองได้หากอาการหายเป็นปกติแล้ว โดยต้องมีการให้ข้อมูลเรื่องประโยชน์และผลข้างเคียงของวัคซีนกับผู้ป่วยและครอบครัว และมีการอภิปรายเรื่องผลดีผลเสียของการฉีดวัคซีนกับแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเพื่อประกอบการพิจารณาการตัดสินใจ

*คำแนะนำนี้ไม่มีหลักฐานอ้างอิงเชิงประจักษ์ มีเพียงคำแนะนำจากกระทรวงสาธารณสุขของประเทศสิงคโปร์ที่แนะนำให้หลีกเลี่ยงการออกกำลังกายระดับ high intensity (60-85% of maximal predicted heart rate หรือมีอาการเหนื่อยจนไม่สามารถพูดได้จบประโยคระหว่างออกกำลังกาย) เช่น circuit training, sprinting, vigorous forms of weight training ว่ายน้ำ และเนื่องจากผู้ป่วย myocarditis หรือ pericarditis ส่วนหนึ่งไม่มีอาการ (subclinical) ซึ่งการออกกำลังกายอาจทำให้เกิดอันตรายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) results August 18, 2021. Accessed September 23, 2021. [Available from: <https://vaers.hhs.gov/reportevent.html>.
2. Singapore MoH. Positive progress for 16-year-old who had an out-of-hospital cardiac arrest after COVID-19 vaccination [Available from: <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/positive-progress-for-16-year-old-who-had-an-out-of-hospital-cardiac-arrest-after-covid-19-vaccination>.
3. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. N Engl J Med. 2021.
4. Shimabukuro T. COVID-19 Vaccine Safety Updates Accessed September 23, 2021 [Available from: <https://www.fda.gov/media/150054/download>.

5. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76.
6. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021;144(6):471-84.
7. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405.
8. Law YM, Lal AK, Chen S, Cihakova D, Cooper LT, Jr., Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(6):e123-e35.
9. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-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.
10. JCVI Statements on COVID-19 vaccination of children aged 12 to 15 years: 3 September 2021. Accessed September 23, 2021. [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-september-2021-covid-19-vaccination-of-children-aged-12-to-15-years/jcvi-statement-on-covid-19-vaccination-of-children-aged-12-to-15-years-3-september-2021>.

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ
ที่เกิดภายหลังการได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 ชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอ

1. ศ.พญ. กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ	ประธานคณะกรรมการ
2. ศ.พญ. ธัญญา บุญยศิรินันท์	คณะกรรมการ
3. ศ.นพ. กฤตย์วิกรม ดุรงค์พิศิษฐ์กุล	คณะกรรมการ
4. รศ.พล.ต.หญิง พญ. ฤดีวิไล สามโกเศศ	คณะกรรมการ
5. รศ.นพ. สุพจน์ ศรีมหาโชตะ	คณะกรรมการ
6. รศ.นพ. อีรภัทร ยิ่งชนม์เจริญ	คณะกรรมการ
7. ผศ.นพ. สุเทพ วาณิชย์กุล	คณะกรรมการ
8. นพ. อังพงษ์ งามอุโฆษ	คณะกรรมการ
9. พญ. จุไร วงศ์สวัสดิ์	คณะกรรมการ
10. พญ. ภาวินี ดั่งเงิน	คณะกรรมการ
11. นพ. ชัยศิริ วรรณลภากร	คณะกรรมการ
12. พญ. ภัทรานี ถีระพัฒนา	คณะกรรมการ