



ผลของการฉีดวัคซีนโควิด-19 มากกว่า 2 เข็ม
ต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน: การศึกษาย้อนหลัง

ศศิภา สามัคคีธรรม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
ปีการศึกษา 2566

MULTIPLE COVID-19 VACCINATIONS ASSOCIATED WITH
ACUTE CORONARY SYNDROME: A RETROSPECTIVE STUDY

SASIPA SAMAKKEETHUM

A Thesis submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Department of Anti-Aging and Regenerative Medicine
College of Integrative Medicine,
Dhurakij Pundit University
Academic Year 2023



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของวัคซีน โควิด-19 มากกว่า 2 เข็มต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด
เทียบพลัน: การศึกษาย้อนหลัง
เสนอโดย ศศิกา สามัคคีธรรม
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย

ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. เกษกรหญิงมยุรี ดันตสิระ)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เอกราช บำรุงพีชน์)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 12 เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2567

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของการฉีดวัคซีนโควิด-19 มากกว่า 2 เข็ม ต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน: การศึกษาย้อนหลัง
ชื่อผู้เขียน	ศศิกา สามัคคีธรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ดร.นพ.ภาวิต หน่อไชย
หลักสูตร	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ)
ปีการศึกษา	2566

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของการฉีดวัคซีนโควิด-19 มากกว่า 2 เข็มต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นอกที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต

วิธีดำเนินการวิจัย เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective case-control study) ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นอก และมีประวัติได้รับวัคซีนโควิด-19 ที่ไม่ใช่วัคซีนเชื้อตาย จำนวน 154 คน ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2566

ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับวัคซีนโควิด-19 มากกว่า 2 เข็มไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีประวัติได้รับวัคซีนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม ($p=0.22$) อย่างไรก็ตามใน การได้รับวัคซีนชนิด mRNA เป็นเข็มสุดท้าย พบว่า เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันน้อยกว่าการได้รับวัคซีนชนิด viral vector เป็นเข็มสุดท้ายร้อยละ 52 ($p=0.03$) โดยไม่คำนึงถึงลำดับของการฉีดวัคซีน สำหรับระยะเวลาหลังได้รับวัคซีนไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.39$) อย่างไรก็ตามพบว่า ระยะเวลาสั้นที่สุดแล้วเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด คือ ภายใน 1 วันหลังจากได้รับวัคซีน

เมื่อทำการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ถดถอย (multivariable logistic regression) ระหว่างกลุ่มที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS chest pain) และมีอาการเจ็บแน่นอกแต่ไม่ใช่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (non-ACS chest pain) พบว่า อายุที่มากขึ้น เพศชาย การสูบบุหรี่ โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงขึ้น

สรุป การได้รับวัคซีนโควิด-19 ชนิด viral vector และ mRNA ในปริมาณที่มากกว่า 2 เข็ม ต่อเนื่องกันโดยไม่สนใจลำดับของชนิดวัคซีน ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน แต่อาจเป็นปัจจัยส่งเสริมในคนที่มีความเสี่ยงจากปัจจัยหลัก เช่น อายุมาก เพศชาย การสูบบุหรี่ และ โรคประจำตัว ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน อย่างไรก็ตามการควรมีการศึกษาผลกระทบต่อสุขภาพในระยะยาวหลังได้รับวัคซีนโควิด-19 ในอนาคต

คำสำคัญ: วัคซีนโควิด-19, ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน, ผลของวัคซีนโควิด-19

Thesis Title Multiple Covid-19 Vaccinations Associated with
Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Study

Author Sasipa Samakkeethum

Thesis Advisor Phawit Norchai, M.D., MSc, PhD

Program Master of Science (Anti-Aging and Regenerative Medicine)

Academic Year 2023

ABSTRACT

Objective: To investigate and compare the relationship between individuals receiving more than 2 doses of the COVID-19 vaccine and those receiving two or fewer doses on the occurrence of acute coronary syndrome (ACS) in patients presenting with chest pain at Bangkok Phuket Hospital.

Methods: A retrospective case-control study was conducted on patients with chest pain and a history of receiving COVID-19 vaccinations (excluding inactivated vaccines), totaling 154 individuals treated at Bangkok Phuket Hospital during January 1, 2022, to October 31, 2023.

Results: Among patients with a history of receiving more than two doses of COVID-19 vaccinations, there was no significant increase in the risk of ACS compared to those with a history of receiving two doses or fewer ($p=0.22$). However, those who received mRNA vaccines as their final dose had a lower incidence of ACS compared to those who received viral vector vaccines as their final dose, with a significance level of 52% ($p=0.03$). The time elapsed since vaccination was not statistically significantly associated with the occurrence of ACS ($p=0.39$). Nonetheless, ACS events occurred within a day post-vaccination. Multivariable logistic regression analysis revealed that older age, male sex, smoking, hypertension, and diabetes were associated with a higher risk of ACS.

Conclusion: Receiving COVID-19 vaccines, whether viral vector or mRNA, in quantities exceeding 2 doses, regardless of vaccine sequence, did not increase the risk of ACS. However, it may be a promoting factor in individuals with risk factors such as older age, male sex, smoking, hypertension, and diabetes. Long-term health impact studies post-COVID-19 vaccination are warranted for future considerations.

Keywords: COVID-19 vaccine, Acute coronary syndrome, COVID-19 vaccine impact



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้อย่างลุล่วงสมบูรณ์ โดยได้รับความอนุเคราะห์อย่างยิ่งจากคณาจารย์ที่ปรึกษา อันประกอบไปด้วย ดร. นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ผู้ให้คำแนะนำในทุกขั้นตอนของกระบวนการศึกษา และ ดร.สุรินดา กาวิชัย ที่ปรึกษาด้านการวิจัยและให้คำแนะนำด้านการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ความสำเร็จในครั้งนี้เกิดได้ด้วยความเมตตากรุณาของท่านอาจารย์ นอกจากนี้ขอขอบคุณคณะกรรมการทุกท่าน ได้แก่ เกสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.มยุรี ตันตีสิริระ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เอกราช บำรุงพีชน ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในการแก้ไขและคำแนะนำที่มีประโยชน์ อันมีส่วนทำให้งานวิจัยครั้งนี้มีคุณค่ามากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพทุกท่าน ที่คอยอำนวยความสะดวก เอื้อเฟื้อสถานที่ตลอดจนเป็นธุระด้านงานเอกสาร อีกทั้งคอยประสานงานด้านต่าง ๆ ผู้วิจัยรู้สึก ทราบซึ่งในความช่วยเหลือและขอขอบพระคุณอย่างสูงจากใจจริง

คุณค่าและประโยชน์จากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ข้าพเจ้าขออุทิศให้บิดามารดาที่ให้กำเนิดและเลี้ยงดูให้ การศึกษา ตลอดจนครูบาอาจารย์และผู้ที่มีพระคุณทุกท่านที่มีส่วนในการวางรากฐานการศึกษาให้แก่ผู้วิจัยให้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ศศิภา สามัคคีธรรม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐานการวิจัย.....	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
1.6 กรอบแนวคิด.....	3
1.7 ขอบเขตงานวิจัย.....	3
1.8 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย.....	4
2. แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 กลไกการติดเชื้อโควิดและวัคซีนโควิด.....	5
2.2 ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด.....	10
2.3 ผลของวัคซีนโควิดต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด.....	12
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	15
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	17
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	17
3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	17
3.3 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	20
3.4 ขั้นตอนการวิจัย.....	20
3.5 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติพื้นฐาน.....	20
3.6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมวิจัย.....	21
3.7 ระยะเวลาในการศึกษาวิจัย.....	22

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4. ผลการวิจัย.....	23
4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	24
4.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะหัวใจขาดเลือด.....	25
4.3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะหัวใจขาดเลือด.....	29
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	30
5.1 อภิปรายผลการศึกษา.....	30
5.2 สรุปผลการศึกษา.....	32
5.3 จุดเด่นและข้อจำกัดงานวิจัย.....	32
5.4 คำแนะนำ.....	32
5.5 การประยุกต์ใช้.....	32
บรรณานุกรม.....	34
ภาคผนวก.....	37
ก แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูล.....	38
ประวัติผู้วิจัย.....	41

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 แสดงความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ย ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	25
4.2 แสดงความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ย ข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มตัวอย่าง.....	27
4.3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน.....	29

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 แสดงโครงสร้างและการเข้าสู่เซลล์ของไวรัสโคโรนา.....	6
2.2 แสดงโครงสร้างของไวรัสโคโรนาและ target antigen.....	8
2.3 แสดงแนวทางการฉีดวัคซีนสูตรต่าง ๆ ในประเทศไทย.....	9
2.4 แสดงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการได้รับไวรัสโคโรนา.....	13
4.1 แสดง Flow chart diagram.....	22

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

จากสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่เกิดขึ้นช่วงปลายปีพ.ศ.2562 ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันของคนทั่วโลก มีอัตราการเสียชีวิต (all-age infection-fatality ratio) อยู่ระหว่างร้อยละ 0.077 ถึงร้อยละ 2.683⁽¹⁾ จากภาวะปอดอักเสบที่มีกลุ่มอาการหายใจลำบากฉับพลัน กลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในร่างกาย การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เกิดการคิดค้นและพัฒนาวัคซีนเพื่อนำมาใช้ลดอัตราการติดเชื้อรุนแรงและอัตราการเสียชีวิต องค์การอนามัยโลกได้อนุมัติประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนเพื่อนำมาใช้ในสถานการณ์ฉุกเฉินอย่างน้อย 2 เข็ม และเข็มกระตุ้นอีก 1 เข็ม ภายหลังจากการรณรงค์และมีการฉีดวัคซีนจำนวนมากเป็นพันล้านโดสทั่วโลก เริ่มมีการรายงานผลข้างเคียงที่เกิดภายหลังการได้รับวัคซีน อาทิ โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง โรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ รวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด⁽²⁾

อย่างไรก็ตามภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นภายหลังการติดเชื้อมีอัตราสูงกว่าภายหลังการฉีดวัคซีน เนื่องจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ไวรัสสามารถจับกับโปรตีนตัวรับเพื่อเข้าเซลล์ได้โดยตรงและหลังสารอักเสบ ทำให้เกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันและการแข็งตัวของเลือด ในขณะที่วัคซีนชนิด mRNA เป็นการใช้ชิ้นส่วนโปรตีนหนามในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยพบว่า ค่าการอักเสบของเซลล์เยื่อหลอดเลือดเพิ่มขึ้นและสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome)⁽³⁾ และมีการศึกษาที่เก็บข้อมูลจาก 8 ประเทศทั่วโลกรายงานอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีน พบว่า อัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเพิ่มขึ้นตามอายุ ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมองอุดตันหรือหลอดเลือดสมองแตก (non-hemorrhagic or hemorrhagic stroke) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) โรคลิ่มเลือดอุดตันของหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)⁽⁴⁾

ในประเทศไทยมีวัคซีนที่สามารถฉีดได้ คือ CoronaVac, BBIBP-CorV, AZD1222 และ mRNA based ซึ่งพบว่า mRNA based มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อและอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่าวัคซีนชนิดอื่น ทำให้เกิดการฉีดวัคซีนเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันจำนวนมากและเกิดการฉีดสูตรไขว้มากขึ้น โดยยังไม่มีรายงานผลกระทบด้านความปลอดภัยในระยะยาวของการฉีดวัคซีนที่มากกว่า 2 เข็มที่ไม่ใช่วัคซีนเชื้อตาย การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาและเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ระหว่างผู้ได้รับวัคซีนโควิดมากกว่า 2 เข็มและผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม เพื่อเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจและบุคลากรทางการแพทย์ ในการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์สำหรับการฉีดวัคซีน SARS-CoV-2 เข็มกระตุ้น

1.2 คำถามงานวิจัย

1.2.1 จำนวนครั้งของการฉีดวัคซีนโควิดมีผลต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเพิ่มขึ้นหรือไม่

1.2.2 ชนิดของวัคซีนโควิดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเพิ่มขึ้นหรือไม่

1.2.3 ระยะห่างของการฉีดวัคซีนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเพิ่มขึ้นหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก

(1) เพื่อศึกษาผลและเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันระหว่างผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดมากกว่า 2 เข็ม (viral vector หรือ mRNA) และผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชาวไทยระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2566

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง

(1) เพื่อศึกษาผลและเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันระหว่างวัคซีนโควิดชนิด mRNA และ viral vector ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชาวไทย

(2) เพื่อศึกษาผลและเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและระยะห่างภายหลังได้รับวัคซีนโควิดชนิด mRNA และ viral vector ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชาวไทย

1.4 สมมติฐานการวิจัย

1.4.1 ผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดมากกว่า 2 เข็ม (viral vector หรือ mRNA) เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมากกว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม

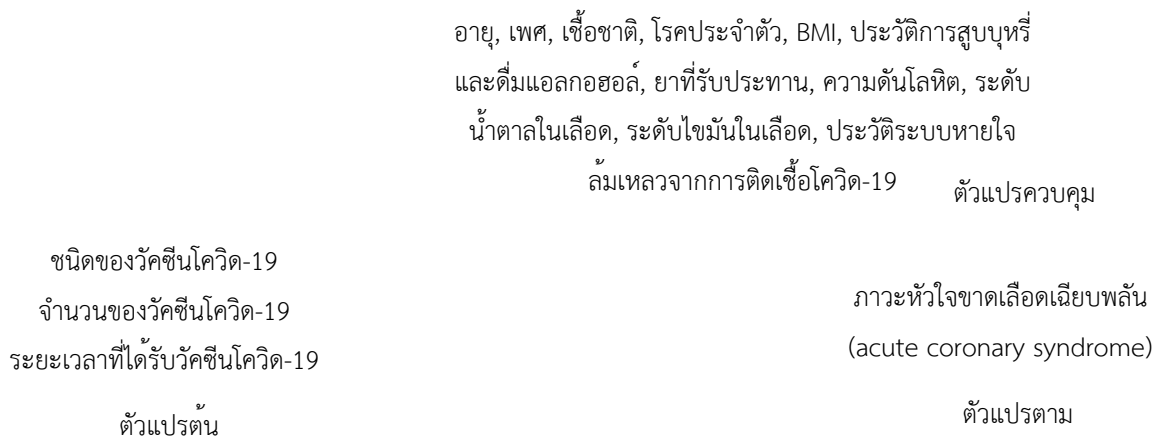
1.4.2 ผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดชนิด mRNA เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมากกว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิด viral vector

1.4.3 ระยะเวลาการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดชนิด mRNA สั้นกว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิด viral vector

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.5.1 เพื่อให้ทราบผลของการฉีดวัคซีนโควิดต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดมากกว่า 2 เข็ม
- 1.5.2 เพื่อให้ทราบผลของชนิดของวัคซีนโควิด และระยะห่างของการฉีดวัคซีนโควิดต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
- 1.5.3 เพื่อเป็นข้อมูลในการแนะนำประโยชน์และความเสี่ยงในการฉีดวัคซีนโควิดเข็มกระตุ้นแก่บุคลากรทางการแพทย์และบุคคลทั่วไป
- 1.5.4 การตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ เพื่อเป็นแหล่งอ้างอิงในการวิจัยในอนาคต

1.6 กรอบแนวคิด (Occurrence relation)



1.7 ขอบเขตงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสมมุติฐาน (Etiognostic research) แบบ Retrospective case-control study โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาและเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ระหว่างผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดมากกว่า 2 เข็ม และผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็มที่ไม่ใช่วัคซีนเชื้อตาย โดยทำการศึกษาในคนไทยอายุระหว่าง 18 ถึง 75 ปี จากศูนย์สวนหลอดเลือดหัวใจ โรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต

1.8 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย/คำสำคัญ

1.8.1 Virion หมายถึง อนุภาคของไวรัสประกอบด้วยแกนกลาง (core) ของกรดนิวคลีอิกชนิดอาร์เอ็นเอ (RNA) หรือดีเอ็นเอ (5) อย่างใดอย่างหนึ่ง และมีโปรตีนหุ้มล้อมรอบกรดนิวคลีอิก (capsid)

1.8.2 Spike protein หรือโปรตีนหนาม หมายถึง โครงสร้างหนึ่งของไวรัสชนิดมีเปลือกหุ้ม สร้างจากไกลโคโปรตีน มีหน้าที่สำคัญในกระบวนการทำให้ไวรัสสามารถเข้าไปในเซลล์และเกิดการติดเชื้อ

1.8.3 Antigen หมายถึง สารใด ๆ ที่กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน อาจเกิดจากร่างกายสร้างขึ้นเองหรือได้รับจากภายนอก

1.8.4 วัคซีนโควิด-19 หมายถึง สารที่ฉีดเข้าสู่ร่างกายเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายผลิตภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนหนาม (spike protein) โดยแบ่งชนิดของวัคซีนโควิด-19 ตามเทคโนโลยีการผลิตวัคซีน ได้แก่ วัคซีนชนิดสารพันธุกรรม (DNA หรือ mRNA) วัคซีนชนิดที่ใช้ไวรัสเป็นพาหะ (recombinant viral vector vaccine) วัคซีนที่ทำจากโปรตีนส่วนหนึ่งของเชื้อ (protein subunit vaccine) และวัคซีนชนิดเชื้อตาย (inactivated vaccine)⁽⁶⁾

1.8.5 Coronary artery disease หมายถึง โรคที่เกิดจากหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบหรือตัน ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากไขมันและเนื้อเยื่อสะสมอยู่ในผนังของหลอดเลือด ทำให้เยื่อผนังหลอดเลือดในตำแหน่งนั้นหนาตัวขึ้น โดยหมายรวมถึงกลุ่มที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (chronic coronary syndrome) และภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome)

1.8.6 Post Acute Covid-19 syndrome (PACS)⁽⁷⁾ หมายถึง บุคคลที่มีกลุ่มอาการผิดปกติหลายระบบภายหลังติดเชื้อโควิด ซึ่งสัมพันธ์กับปัจจัยและกลไกการเกิดที่หลากหลาย เช่น chronic fatigue syndrome, dysautonomia, vascular and clotting abnormality โดยองค์การอนามัยโลกระบุว่าเกิดต่อเนื่องหรือเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการติดเชื้อโควิด 3 เดือน และอาการคงอยู่อย่างน้อย 2 เดือน โดยไม่มีสาเหตุอื่น

1.8.7 Post Covid-19 Vaccination syndrome (PCVS)⁽⁷⁾ หมายถึง บุคคลที่มีกลุ่มอาการหลังได้รับวัคซีนโควิด ซึ่งอาจมีอาการเหมือนหรือต่างจากติดเชื้อโควิดและกลุ่มอาการหลังติดเชื้อโควิดได้ แบ่งออกเป็น acute Covid-19 vaccination syndrome (ACVS) เช่น anaphylaxis, vasovagal syncope และ Post-acute Covid-19 vaccination syndrome (PACVS) โดยอาการเกิดหลัง 1-2 สัปดาห์ เช่น myocarditis, pericarditis, reactivation of chronic infection, vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), retinal artery/vein occlusion เป็นต้น

1.8.8 ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) หมายถึง กลุ่มอาการที่มีลักษณะบ่งชี้ถึงกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน โดยแบ่งออกเป็น STEMI, NSTEMI และ UA⁽⁸⁾

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาถึงผลของการฉีดวัคซีนโควิดต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด (acute coronary syndrome) ระหว่างผู้ได้รับวัคซีนโควิดมากกว่า 2 เข็มและผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม

ผู้วิจัยได้ศึกษาถึงแนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยผู้วิจัยได้รวบรวมและสรุปเนื้อหาตลอดจนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในประเด็นต่าง ๆ ดังนี้

- 2.1 กลไกการติดเชื้อโควิดและวัคซีนโควิด
- 2.2 ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด
- 2.3 ผลของวัคซีนโควิดต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด
- 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 กลไกการติดเชื้อและวัคซีนโควิด

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) หรือเรียกว่า โควิด-19 ซึ่งมีผลต่อด้านสุขภาพและเชิงเศรษฐกิจอย่างมาก ล่าสุด 12 กรกฎาคม 2566 รายงานโดยองค์การอนามัยโลก พบการติดเชื้อถึง 767 ล้านคนและเสียชีวิต 6.95 ล้านคนจาก 215 ประเทศทั่วโลก⁽⁹⁾

ไวรัสโคโรนาเป็นอาร์เอ็นเอไวรัสสายเดี่ยว⁽¹⁰⁾ ที่มี envelope หุ้มและมีโปรตีนหนาม (spike protein, S) ซึ่งมีองค์ประกอบเป็นไกลโคโปรตีนอยู่บริเวณผิวของไวรัส โดยสารพันธุกรรมนี้สามารถถอดรหัสเป็นโปรตีน (structural protein) ซึ่งมีบทบาทในกระบวนการติดเชื้อของ host ทั้งการเข้าสู่เซลล์ การประกอบตัวเป็นอนุภาคไวรัสตัวใหม่ และการปล่อยอนุภาคไวรัสออกนอกเซลล์เพื่อเข้าสู่เซลล์ข้างเคียง รวมไปถึงโปรตีน (non-structural protein) ที่มีส่วนช่วยในการแบ่งตัวและถอดรหัสของเชื้อไวรัส⁽¹¹⁾ เช่น 3-chymotrypsin-like protease, papain-like protease, RNA-dependent RNA polymerase ซึ่งถูกถอดรหัสจากบริเวณ ORF⁽¹⁰⁾ ส่วนโปรตีนหนาม (S) มีบทบาทเป็นแอนติเจนและทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัส⁽¹²⁾ โดยแบ่งออกเป็น 2 หน่วยย่อย ได้แก่ S1 เป็น receptor-binding domain ซึ่งจะจับกับ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ของเซลล์ host ส่วน S2 มีส่วนช่วยในการเข้าสู่เซลล์ host โดยสร้าง six-helical bundle via the two-heptad repeat domain⁽¹⁰⁾ ดังภาพที่ 1(c)

2.1.1 กลไกการติดเชื้อ

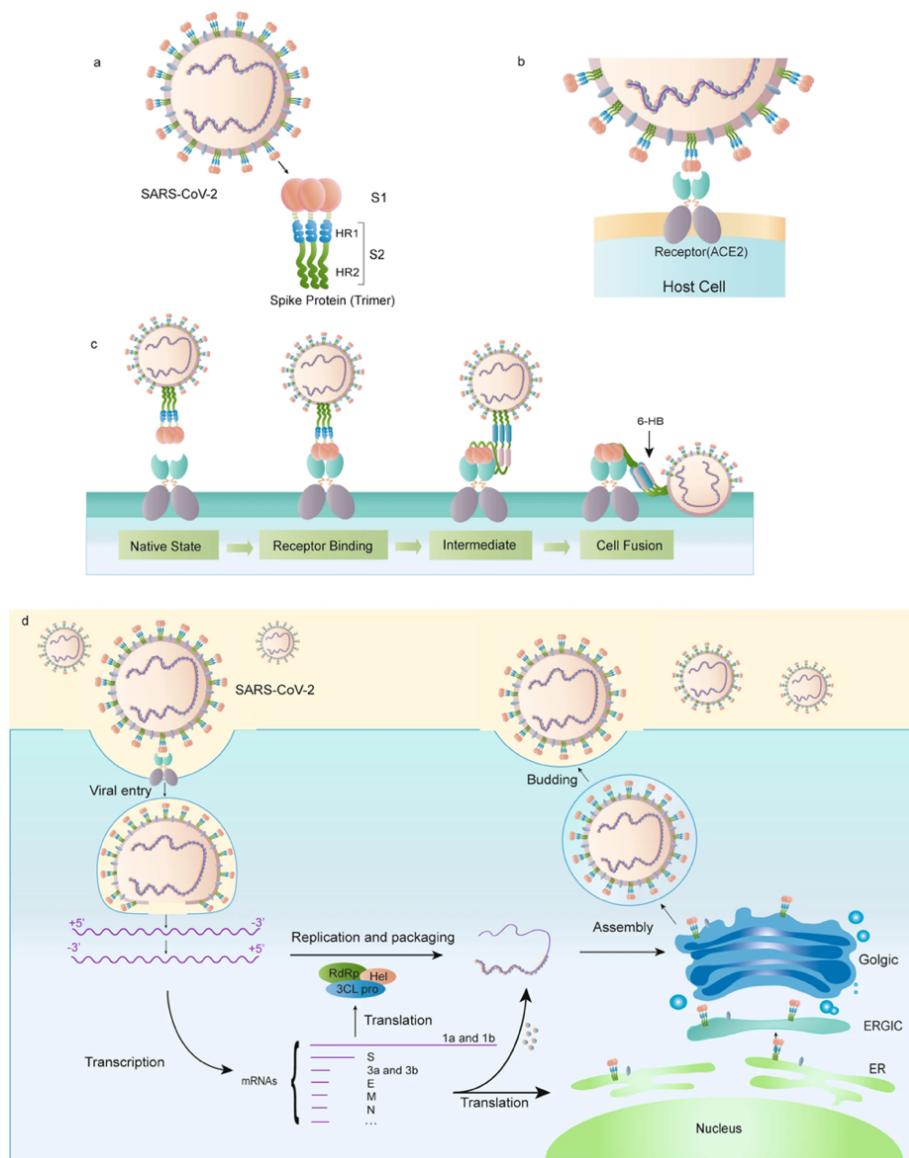
เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 อาศัย angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) เป็น receptor หลัก ซึ่งพบมากในเยื่อบุของผนังหลอดเลือด เยื่อบุทางเดินหายใจ เม็ดเลือดขาวในถุงลม โดยเชื้อจะอยู่ในทางเดินหายใจส่วนบนในระยะแรก และจะแบ่งตัวในทางเดินหายใจส่วนล่างจนเกิดการแพร่กระจายของไวรัส (secondary viremia) และทำลายอวัยวะที่มี ACE2 เช่น หัวใจ ไต ระบบทางเดินอาหาร เยื่อบุหลอดเลือด

ทำให้อาการเลวลงในเวลาประมาณ 2 สัปดาห์หลังติดเชื้อ จากกลไกของระบบภูมิคุ้มกัน (immune-mediated injury) โดยมีลักษณะเด่น 2 ประการ คือ การอักเสบที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ⁽¹³⁾

ไวรัสโคโรนาจะเข้าสู่เซลล์ host โดยการจับกันระหว่าง spike protein บริเวณ receptor-binding domain (RBD) ของไวรัสกับ ACE2 receptor ของเซลล์มนุษย์ โดยจะเกิดกลไก viral-host cell membrane fusion ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญการติดเชื้อไวรัส จากนั้น TM protease serine 2 (TMPRSS2) บน host cell membrane จะทำให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ โดยไปกระตุ้น spike protein เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ สารพันธุกรรม (viral RNA) จะถูกปล่อยเข้ามาและเกิดการถอดรหัสพันธุกรรมเพื่อสร้างโปรตีน (translation) และเกิดการ replication transcription viral RNA ประกอบเป็นไวรัสใหม่ใน host cell เพื่อเตรียมปล่อยไปเซลล์ข้างเคียง ดังภาพที่ 1^(10, 14)

ภาพที่ 2.1 แสดงโครงสร้างและการเข้าสู่เซลล์ของไวรัสโคโรนา

a โครงสร้างของโปรตีนหนาม (S protein) b โปรตีนหนาม (S protein) จับ ACE2 receptor
c การเหนี่ยวนำให้ไวรัสเข้าเซลล์โดยโปรตีนหนาม (S protein) d วงจรชีวิตของไวรัสโคโรนาใน host cells.



2.1.2 โครงสร้างไวรัส SARS-CoV-2

ไวรัสเป็นสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กที่ต้องอาศัยเซลล์ host ในการแบ่งตัว โครงสร้างของไวรัสแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันออกไป แต่มีองค์ประกอบหลักที่เหมือนกัน ได้แก่

(1) สารพันธุกรรม

ประกอบด้วยสายดีเอ็นเอ หรืออาร์เอ็นเอ เพื่อใช้ในการแบ่งตัวเมื่อเข้าสู่ host cell

(2) แคปซิด (capsid)

เปลือกโปรตีนที่ห่อหุ้มสายพันธุกรรม

(3) Envelope

ไวรัสบางชนิดมีเปลือกหุ้มด้านนอกอีกชั้นซึ่งมีองค์ประกอบเป็นไขมันอยู่ล้อมรอบชั้นโปรตีน (capsid) โดยจะเกิดขึ้นเมื่อไวรัสมีการแบ่งตัวใหม่ออกจาก host cell

(4) โปรตีนหนาม (spike protein)

ไวรัสหลายชนิดมีโปรตีนหนามยื่นออกมาจากเปลือก envelope ใช้สำหรับการยึดเกาะกับ host cell receptor เพื่อเข้าสู่เซลล์และเกิดการติดเชื้อ

2.1.3 ชนิดของวัคซีนโควิดในประเทศไทย

(1) Viral vector vaccine

เป็นการนำสารพันธุกรรมของไวรัสโคโรนาที่มีฤทธิ์อ่อนลงหรือไม่สามารถแบ่งตัวได้ โดยใช้ไวรัสที่ไม่เป็นอันตรายต่อมนุษย์มาเป็นพาหะ เช่น adenovirus เมื่อฉีดวัคซีนแล้วร่างกายจะนำชิ้นส่วนดังกล่าวมาสร้างโปรตีน (specific viral protein) แล้วนำมากระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ทั้งระบบ humoral และ cellular immunity เพื่อตรวจจับเชื้อที่เข้าสู่ร่างกายและทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อ โดยวัคซีนชนิดนี้สามารถผลิตได้จำนวนมากและใช้เวลาอันน้อยในการผลิต⁽¹⁵⁾ เช่น AstraZeneca/Oxford (AZD1222) โดยจะฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) 2 เข็ม ห่างกันอย่างน้อย 4-12 สัปดาห์ และสามารถฉีดเข็มกระตุ้นได้โดยห่างจากเข็มที่สอง 4-6 เดือน นอกจากนี้ยังมีการฉีดไขว้สูตร เช่น การฉีด AZD1222 แล้วตามด้วย mRNA vaccine หรือ การฉีด AZD1222 ตามหลังการฉีด inactivated vaccine เช่น BBIBP-CorV หรือ CoronaVac ได้ อย่างไรก็ตามอาจพบอาการไม่พึงประสงค์ตามหลังการฉีดวัคซีน AstraZeneca/Oxford ที่พบได้น้อยมาก เช่น Guillain-Barré syndrome (GBS), Vaccine-induced immune thrombocytopenia (VITT)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

(2) Genetic vaccine หรือ mRNA vaccine

เป็นการพัฒนาวัคซีนโดยทำมาจากสารพันธุกรรมเฉพาะส่วนของไวรัสโคโรนา สาร mRNA นี้ไวต่อการถูกทำลายจึงมีการใช้สารเสริมฤทธิ์ (adjuvants) ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์จากไขมัน (lipid nanoparticle) ห่อหุ้มและนำพา mRNA เข้าสู่เซลล์เพื่อให้เซลล์ผลิตโปรตีนหนาม (spike protein) และกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ออกฤทธิ์หลักต่อ B-cell เพื่อสร้าง Neutralized Ab และ cytotoxic T cell เพื่อกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีคำแนะนำให้ฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นด้วย mRNA

vaccine ที่ห่างจากเข็มก่อนหน้า 3-6 เดือน เนื่องจากสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในการป้องกันการติดเชื้อและลดอาการรุนแรงได้มากกว่าวัคซีนชนิดอื่น

(2.1) BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม ห่างกันอย่างน้อย 3 สัปดาห์ มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย เช่น thromboembolism, autoimmune disease, hypertension, arrhythmia ซึ่งพบมีอัตราใกล้เคียงกับภายหลังการติดเชื้อ เนื่องจาก spike protein จะจับกับ ACE2 receptor⁽²⁾

(2.2) mRNA-1273 (Moderna) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม ห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ โดยพบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย เช่น myocarditis ในเพศชายที่มีอายุน้อย และพบภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน^(17, 18)

(3) Inactivated vaccine เป็นการใช้เชื้อที่ตายแล้วหรือเชื้อที่ถูกทำให้หยุดเจริญเติบโตมาผลิตเป็นวัคซีนเพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน แต่กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้น้อยกว่าการวัคซีนชนิดอื่น

(3.1) CoronaVac (Sinovac) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็มห่างกัน 4 สัปดาห์ อาการข้างเคียงส่วนใหญ่ไม่รุนแรง เช่น ปวดบริเวณที่ได้รับวัคซีน ปวดศีรษะ ไข้ มีเพียงส่วนน้อยที่พบรายงานอาการข้างเคียงที่คล้ายอาการทางระบบประสาท เรียก Immunization stress-related response (ISRR)⁽⁶⁾ และพบการรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) 2 รายซึ่งมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง ที่คุมได้ดีและหลอดเลือดหัวใจตีบมาก่อน⁽¹⁹⁾

(3.2) BBIBP-CorV (Sinopharm) ฉีด 2 เข็มเข้ากล้ามเนื้อ ห่างกันอย่างน้อย 3-4 สัปดาห์ พบรายงานอาการข้างเคียงไม่รุนแรง เช่น อาการปวดบริเวณที่ได้รับวัคซีน ปวดศีรษะ ปวดตามตัว ไข้ต่ำ ๆ ร้อยละ 6.1 ถึง 38.9⁽²⁰⁾

ภาพที่ 2.2 แสดงโครงสร้างของไวรัสโคโรนาและ target antigen ของวัคซีนแต่ละชนิด

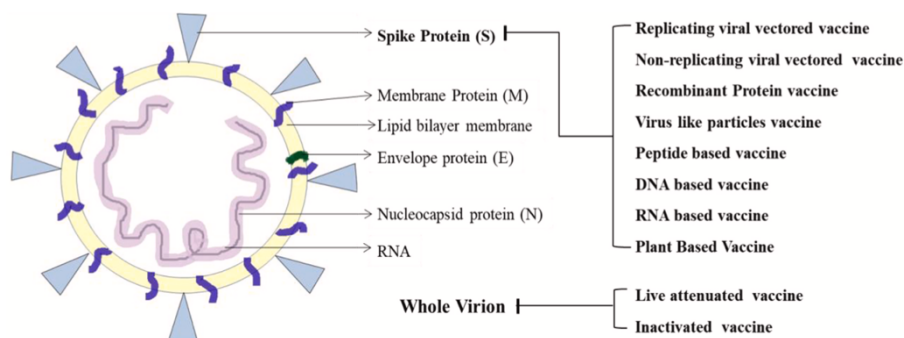


Fig. 1b. Schematic structure of SARS-CoV-2 with its key structural proteins as target antigens for various vaccines production platforms. S protein is the major target antigen for most of the platforms except the conventional ones (Live attenuated and Inactivated vaccines) where the whole virion or the subunit of it is used to develop vaccines.

2.1.4 แนวทางการฉีดวัคซีนโควิด-19 ในไทย

ภาพที่ 2.3 แสดงแนวทางการฉีดวัคซีนสูตรต่าง ๆ ในประเทศไทย

แนวทางการให้วัคซีนโควิด 19 ของกระทรวงสาธารณสุข
สำหรับการฉีดเป็นเข็มที่ 1 และ 2

พิจารณาภายใต้ 1. ค่าแนะนำของคณะกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ร่วมกับ 2. ผลการศึกษาประสิทธิภาพการใช้วัคซีนตามที่ให้บริการจริงในประเทศ (Real-world vaccine effectiveness) ร่วมกับ 3. เงื่อนไขในการบริหารจัดการวัคซีนให้มีประสิทธิภาพสูงสุด และ 4. ได้รับการขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

สูตรแนะนำ	เข็มที่ 1	ระยะห่างระหว่างเข็ม		เข็มที่ 2
		เข็มที่ 1	เข็มที่ 2	
สูตรแนะนำสำหรับผู้ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป	AstraZeneca	8 - 12 สัปดาห์	AstraZeneca	
	AstraZeneca	4 - 12 สัปดาห์	Pfizer	
	Pfizer	4 สัปดาห์	AstraZeneca	
	Moderna	4 สัปดาห์	Moderna	
สูตรแนะนำสำหรับผู้ที่มีอายุ 5 - 17 ปี	ผู้ที่มีอายุ 5 - 6 ปี	Pfizer ฝาสี่สี	8 สัปดาห์	Pfizer ฝาสี่สี
	ผู้ที่มีอายุ 6 - 11 ปี	Pfizer ฝาสี่สี	8 สัปดาห์	Pfizer ฝาสี่สี
	ผู้ที่มีอายุ 12 - 17 ปี***	Pfizer ฝาสีม่วง	3 - 4 สัปดาห์*	Pfizer ฝาสีม่วง
		Sinovac	4 สัปดาห์	Pfizer ฝาสีม่วง
	ผู้ที่มีอายุ 6 - 17 ปี	Sinovac**	4 สัปดาห์	Sinovac**

แนะนำให้วัคซีนโควิด 19 ในผู้ที่มีประวัติติดเชื้อโควิด 19 ได้ตามหลักการเดียวกับผู้ที่ยังไม่เคยติดเชื้อมาก่อน โดยให้วัคซีนหลังจากการติดเชื้อ เป็นเวลา 3 เดือน

หมายเหตุ *ราว 7 วันก่อนการแพทย์แห่งประเทศไทย แนะนำระยะห่าง 8 สัปดาห์
**ผู้ที่ได้รับวัคซีน Sinovac 2 เข็ม (หรือวัคซีนทางเลือก Sinopharm) ควรเข้ารับการกระตุ้นด้วยวัคซีน Pfizer 1 เข็ม (ขนาดตามช่วงอายุของผู้รับวัคซีน) โดยระยะห่างอย่างน้อย 4 สัปดาห์ขึ้นไป หลังเข็มที่ 2
***แนะนำให้เด็กอายุ 12-17 ปี ที่ได้รับวัคซีนครบ 2 เข็ม เข้ารับวัคซีนชนิด mRNA เป็นเข็มที่ 3 ขนาดโดสมาตรฐาน โดยมีระยะห่างจากเข็มที่ 2 เป็นเวลาตั้งแต่ 4-6 เดือน ขึ้นไป

ข้อมูล ณ วันที่ 21 มีนาคม 2565

แนวทางการให้วัคซีนโควิด 19 ของกระทรวงสาธารณสุข
สำหรับการฉีดเป็นเข็มกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Booster dose)

วัคซีนกระตุ้น	เข็มที่ 1	เข็มที่ 2	ระยะห่างระหว่างเข็ม		เข็มที่ 3	หมายเหตุ
			เข็มที่ 1	เข็มที่ 2		
วัคซีนกระตุ้นเข็มที่ 3	Sinovac/Sinopharm	Sinovac/Sinopharm	4 สัปดาห์	AstraZeneca	หมายเหตุ 1. เป็นทางเลือกให้ ผู้รับวัคซีนสามารถรับการฉีดวัคซีน AZ เป็นเข็มกระตุ้นได้ ในผู้ที่รับการฉีด AZ ครบ 2 เข็ม โดยหากเว้นระยะห่างจากเข็มที่ 2 เป็นเวลา 6 เดือนขึ้นไป จะได้ภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตามการฉีดวัคซีนสูตร AZ-AZ-AZ ภูมิอาจไม่สูงเท่าการฉีดวัคซีน AZ-AZ-PF ให้พิจารณาฉีดผู้ที่ไม่ต้องการฉีด mRNA 2. วัคซีน Moderna สามารถเป็นเข็มกระตุ้นได้ในทุกสูตรวัคซีนข้างต้น	
	Sinovac/Sinopharm	AstraZeneca	3 เดือน ขึ้นไป	AstraZeneca		
	Sinovac/Sinopharm	Pfizer	3 เดือน ขึ้นไป	Pfizer		
	AstraZeneca	AstraZeneca	3 เดือน ขึ้นไป	Pfizer		
	Pfizer	Pfizer	3 เดือน ขึ้นไป	Pfizer		
	AstraZeneca	Pfizer	3 เดือน ขึ้นไป	Pfizer		
	AstraZeneca	AstraZeneca	3 เดือน ขึ้นไป	AstraZeneca		
วัคซีนกระตุ้นเข็มที่ 4	Sinovac/Sinopharm	Sinovac/Sinopharm	AstraZeneca	4 เดือน ขึ้นไป	AstraZeneca	
	Sinovac/Sinopharm	Sinovac/Sinopharm	Pfizer	4 เดือน ขึ้นไป	Pfizer	
	Sinovac/Sinopharm	AstraZeneca	AstraZeneca	4 เดือน ขึ้นไป	Pfizer	
	AstraZeneca	AstraZeneca	Pfizer	4 เดือน ขึ้นไป	Pfizer	

กรณีกระตุ้นด้วยวัคซีน Pfizer สามารถฉีดขนาดครึ่งโดสได้ ภายใต้ดุลพินิจของแพทย์และความสมัครใจของผู้รับวัคซีน (ทั้งนี้ มีข้อมูลการศึกษาในผู้ใหญ่ที่แข็งแรงซึ่งสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ แต่ไม่มีการศึกษาในผู้สูงอายุ ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือเด็ก)

ข้อมูล ณ วันที่ 21 มีนาคม 2565

แนวทางการให้วัคซีนโควิด 19 ของกระทรวงสาธารณสุข
สำหรับการฉีดเป็นเข็มกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Booster dose)

วัคซีนกระตุ้น	อายุ	เข็ม 1	เข็ม 2	ระยะห่างระหว่างเข็ม	เข็ม 3
วัคซีนกระตุ้นเข็ม 3 ในกลุ่มอายุ ต่ำกว่า 18 ปี	อายุ 6-11 ปี	Sinovac/Sinopharm	Sinovac/Sinopharm	4 สัปดาห์	Pfizer ฝาสี่สี
	อายุ 12-17 ปี	Sinovac/Sinopharm	Sinovac/Sinopharm	4 สัปดาห์	Pfizer ฝาม่วง
Pfizer		Pfizer	4-6 เดือน	Pfizer ฝาม่วง	

อ้างอิงจาก : แนวทางการบริหารจัดการวัคซีนโควิด19 ของกระทรวงสาธารณสุข เดือนมีนาคม 2565 วันที่ 11 มีนาคม 2565 และ แนวทางการให้วัคซีนโควิด 19 ของกระทรวงสาธารณสุข วันที่ 21 มีนาคม 2565

2.1.5 อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีน (AESI; Adverse events of special interests)

จากการระบาดที่รวดเร็วและรุนแรงของไวรัสโคโรนา นำมาสู่การพัฒนาวัคซีนและอนุมัติใช้ในสถานการณ์ฉุกเฉินโดยคำนึงถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีน ซึ่งสามารถพบอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการฉีดวัคซีนขึ้นอยู่กับความแตกต่างของเชื้อชาติ เพศ อายุ ชนิดของวัคซีน และการเก็บข้อมูล^(2, 4) โดยแบ่งอาการออกเป็น 3 กลุ่มหลัก⁽²¹⁾ ได้แก่

(1) อาการของระบบร่างกาย เช่น ไข้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ไอ หายใจเร็ว เบื่ออาหาร เวียนศีรษะ เป็นลม ตัวอ่อน คัดจมูก น้ำมูกไหล เจ็บคอ ผื่น

(2) อาการเฉพาะที่ เช่น อาการปวด ต่อม้ำเหลืองโต แดง บวม คัน กล้ามเนื้ออ่อนแรง

(3) อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ลิ่มเลือดอุดตัน นอนโรงพยาบาล และเสียชีวิต

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงภายหลังการฉีดวัคซีนยังมีการรายงานจากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง จำแนกเป็น 15 เหตุการณ์⁽⁴⁾ ได้แก่ Non-hemorrhagic and hemorrhagic stroke, acute myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, anaphylaxis, Bell's palsy, myocarditis or pericarditis, narcolepsy, appendicitis, immune thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation, encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome, and transverse myelitis โดยพบว่าอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันของอวัยวะต่าง ๆ เพิ่มสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ซึ่งพบรายงานในวัคซีนชนิด mRNA และ viral vector vaccine

นอกจากนี้ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนโดยสภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) แบ่งออกเป็น 5 ระดับ⁽¹⁶⁾ คือ พบบ่อยมาก (very common) $\geq 1/10$, พบบ่อย (common) $\geq 1/100$ and $< 1/10$, พบไม่บ่อย (uncommon) $\geq 1/1000$ and $< 1/100$, พบน้อย (rare) $\geq 1/10000$ and $< 1/1000$ และพบน้อยมาก (very rare) $< 1/10000$

2.2 ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด

2.2.1 กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ⁽⁸⁾

โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ coronary artery disease คือภาวะที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด มีการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ ส่วนใหญ่เกิดจากการสะสมของไขมันในผนังหลอดเลือด ทำให้เยื่อผนังหลอดเลือดหนาตัวขึ้นและหลอดเลือดตีบลง

เมื่อมีการบาดเจ็บของผนังหลอดเลือด เม็ดเลือดขาวชนิด monocyte จะเคลื่อนตัวไปยังตำแหน่งที่มีการฉีกขาดผ่านไปยังชั้นใต้เยื่อผนังหลอดเลือดชั้นใน ทำหน้าที่เป็นเม็ดเลือดขาวชนิด macrophage เพื่อจับกินไขมันที่เสื่อมสภาพ (oxidized LDL) และเกิดเป็น foam cells เกิดเป็นคราบไขมัน หรือ fatty streak และไปกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด T cell ให้หลั่ง cytokines เพื่อมาซ่อมแซมกระบวนการดังกล่าว ในขณะที่ growth factor จะไปกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบทำให้ไขมันที่เสื่อมสภาพและคอลลาเจนเข้าไปสะสมร่วมกับ foam cells เพิ่มมากขึ้น จนเกิดเป็น subendothelial plaque

เมื่อเวลาผ่านไป plaque มีการสะสมเพิ่มมากขึ้น หรือกลายเป็น stable plaque จะมีการพังสลายแทรกเข้ามาเกิดเป็นหินปูนเกาะหลอดเลือด หากมีการสะสมจนเกิดการตีบตันของหลอดเลือด ทำให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอและเกิดเป็นอาการเจ็บแน่นอก (angina) อย่างไรก็ตามอาการจะดีขึ้นขณะพัก เนื่องจากความต้องการออกซิเจนในเลือดลดลง ส่วนในรายที่มีอาการเจ็บแน่นอกขณะพัก มักมีการตีบตันของเส้นเลือดถึง 90 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้หากเกิด rupture plaque ทำให้มีเกล็ดเลือดมาซ่อมแซมและเกิดเส้นเลือดอุดตัน เกิดเป็น acute coronary syndrome (ACS) โรคหลอดเลือดหัวใจแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

- (1) Chronic coronary syndrome (CCS)
- (2) Acute coronary syndrome (ACS)
 - (2.1) ST-elevation MI (STEMI)
 - (2.2) Non-ST- elevation MI (NSTEMI)
 - (2.3) Unstable angina (UA)

2.2.2 การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจ⁽⁶⁾

การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจสามารถทำได้หลายวิธี ขึ้นกับอาการแสดงและบริบทของคนไข้

- (1) การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram, EKG)

เป็นการตรวจพื้นฐานที่สามารถบอกถึง physiology and anatomy ของหัวใจ สามารถบอกอัตราการเต้นของหัวใจ จังหวะ และ axis และบอกรอยโรคของหลอดเลือดหัวใจได้ ในคนที่มีภาวะ ACS จะเห็นการเปลี่ยนแปลงของ ST-segment และ T wave นอกจากนี้ยังบอกถึงภาวะ arrhythmia, axis deviation, bundle branch block, ventricular hypertrophy

- (2) Echocardiography

เป็นการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อดูการขยับตัวของผนังหัวใจ ภาวะลิ้นหัวใจตีบหรือรั่ว ลิ้นหัวใจตีบหรือรั่ว หัวใจโต รวมไปถึงหลอดเลือดปอดอุดตันและช่องเยื่อหุ้มหัวใจ⁽²²⁾

- (3) การตรวจสมรรถภาพหัวใจ (Stress Test)

เป็นการตรวจประเมินหลอดเลือดหัวใจแบบ non-invasive แบ่งออกเป็น การออกกำลังกายหรือเรียกว่า exercise stress test โดยการเดินบนสายพานเลื่อนหรือปั่นจักรยาน และ pharmacologic stress test หากผู้ป่วยมีภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบตันจะทำให้มีเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้ไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ตรวจจะมีลักษณะเปลี่ยนไป เหมาะสำหรับการตรวจในผู้ที่มีอาการเจ็บแน่นอก และสงสัยว่ามีภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบ⁽²³⁾

- (4) เอกซเรย์ทรวงอก (Chest X-ray, CXR)

เป็นการประเมินเบื้องต้นของหัวใจ ปอด และเส้นเลือด (vasculature)

(5) ผลเลือด

เพื่อการวินิจฉัยและประเมินผลการรักษา ในภาวะที่มีอาการหัวใจขาดเลือดฉับพลัน สามารถตรวจพบเอนไซม์หัวใจเพิ่มสูงขึ้นทั้ง CK และ troponin ส่วนภาวะที่มีอาการเรื้อรังสามารถประเมินระดับไขมันในเลือดได้ (lipid profile) การตรวจประเมินอื่น ๆ เช่น CBC, BNP, CRP, ESP, LFT เพื่อประเมินภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ภาวะหัวใจวาย รวมถึงภาวะจากตับที่ทำให้ความดันในหัวใจด้านซ้ายสูงขึ้น

(6) การสวนหลอดเลือดหัวใจ

เป็นการสอดสายสวนขนาดเล็กทางหลอดเลือดแดงที่ขาหนีบ แล้วฉีดสารทึบรังสีเพื่อตรวจประเมินเส้นเลือดหัวใจ ตรวจที่แม่นยำและเป็น gold standard ในการวินิจฉัยโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตัน ในผู้ป่วย STEMI และ NSTEMI บางกลุ่มในภาวะฉุกเฉินจะได้รับการสวนหัวใจเพื่อทำการประเมินและรักษาโดยการใส่ขดลวด อาจมีภาวะแทรกซ้อนซึ่งพบได้น้อยถึงน้อยมาก ได้แก่ ภาวะเลือดออกในตำแหน่งที่แทงเข็ม การแพ้สารทึบรังสี หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตต่ำ หลอดเลือดแดงฉีกขาด และเสียชีวิต

(7) Imaging อื่น ๆ เช่น Coronary CT angiogram⁽²⁴⁾ และ Cardiac MRI⁽²⁵⁾ เพื่อประเมินการรอยโรคของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

2.3 ผลของวัคซีนโควิดต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

โปรตีนหนามของไวรัสโคโรนาสามารถจับกับ ACE2 receptor ซึ่งทำหน้าที่สำคัญในการควบคุมความดันโลหิตและการแข็งตัวของเลือด การติดเชื้อไวรัสชนิดนี้จึงส่งผลให้เกิดการอักเสบทั้งทางตรงและทางอ้อม⁽²⁶⁾ โดยเพิ่มระดับ IL-6, TNF-a, IL-1b และเพิ่มการทำงานของเม็ดเลือดขาว T helper, plasma cell, CD8 เพิ่มขึ้น ในขณะที่ regulatory T cell ทำงานลดลง เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ มีผลต่อการทำงานที่ผิดปกติของผนังหลอดเลือด เกิดปอดอักเสบและระบบการหายใจล้มเหลวฉับพลัน โปรตีนและเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะเกิดภาวะไตวายฉับพลัน เกิดไขมันสะสมในตับและตับอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เกิดการติดเชื้อของลำไส้ สมองเสื่อม ปวดศีรษะ รวมไปถึงเส้นเลือดสมองอุดตัน ตรวจพบค่า CRP, d-dimer และ ferritin เพิ่มขึ้นดังภาพที่ 5⁽²⁾ สัมพันธ์กับการศึกษาของ European Society of Cardiology ซึ่งพบอุบัติการณ์ความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.2 ภายหลังจากได้รับวัคซีน โดยเมื่อโปรตีนหนามจับกับ ACE2 receptor เพื่อเข้าสู่เซลล์ ACE2 ทำงานลดลง ทำให้ angiotensin 1-7 ลดลง angiotensin II เพิ่มขึ้น ความดันโลหิตจึงสูงขึ้น⁽²⁷⁾ โดยโปรตีนหนามที่ร่างกายสร้างขึ้นจากการถอดรหัสของวัคซีนชนิด mRNA มีการกระจายตัวในร่างกายที่มาก และตรวจพบได้นานถึง 4 เดือน เนื่องจาก lipid nanoparticle มีคุณสมบัติก่อการอักเสบ และมีการดัดแปลง mRNA โดยใช้ N1-methylpseudouridine ทำให้มีความคงทนอยู่ในร่างกายได้นาน ทำให้เกิดภาวะแพ้ภูมิตัวเอง (autoimmune) และทำลายเนื้อเยื่อ ผ่านกลไกการอักเสบ (inflammation) การเกิดลิ่มเลือด (thrombogenesis) และเยื่อบุหลอดเลือดอักเสบ (endotheliitis-related tissue damage)⁽²⁸⁾

สำหรับผลของวัคซีนต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน มีผู้ทำการศึกษาและรวบรวมกลไกการเกิดออกเป็น⁽²⁹⁾

2.3.1 Immune thrombotic thrombocytopenia

2.3.2 Allergic reactions, Kouis syndrome มีผลทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดหัวใจจากเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophils และ/หรือ mast cells

2.3.3 High demand, low supply จากความเครียดของการเข้ารับวัคซีน

ภาพที่ 2.4 แสดงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการได้รับไวรัสโคโรนา

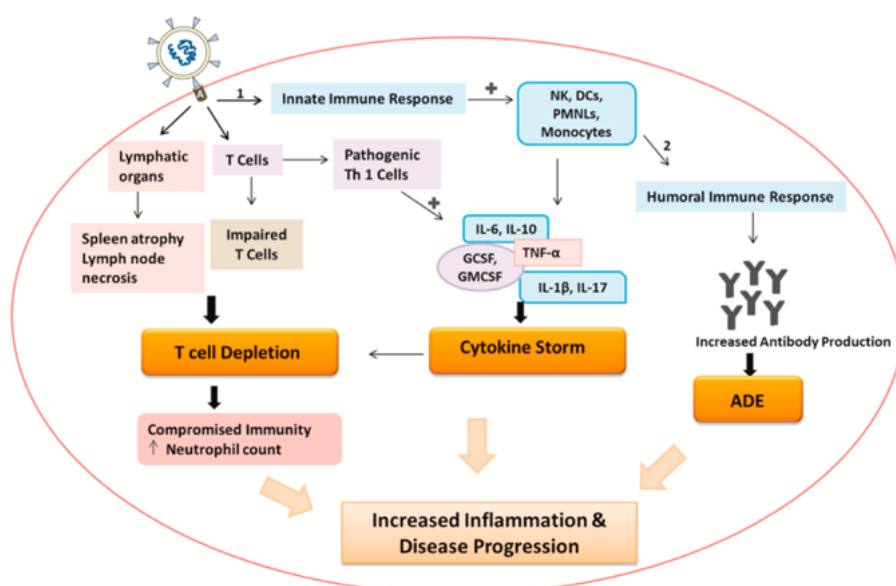


Fig. 2. Schematized representation of immunopathogenesis of SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 acting on ACE-2 receptor (A) giving rise to the cascade of pathological mechanisms including, Activating innate line of defense (1) and subsequently giving rise to Humoral response (2), leading to Antibody dependent enhancement (ADE), T cell depletion, Lymphatic organs damage and Cytokine storm.

นอกจากนี้ยังตรวจพบ autoantibodies ภายหลังจากติดเชื้อโควิด-19 ในคนที่มีกลุ่มอาการ long covid หรือ Post Acute Covid-19 syndrome (PACS) และคนที่มีกลุ่มอาการหลังได้รับวัคซีนโควิด (PCVS, Post Covid-19 Vaccination syndrome) ซึ่งในคนที่ไม่มีกลุ่มอาการหลังได้รับวัคซีนตรวจไม่พบ antibodies ในการศึกษาของ Swank และคณะ⁽³⁰⁾ พบว่า คนที่มีอาการหลังโควิด (PACS) 12 เดือนสามารถตรวจพบโปรตีนหนามและแคปซิดของไวรัสในกระแสเลือดได้ โดยร้อยละ 58.3 ของผู้ป่วยเคยฉีดวัคซีนโควิดอย่างน้อย 1 เข็ม การศึกษาของ Roltgen และคณะ⁽³¹⁾ พบว่าสามารถตรวจเจอโปรตีนหนามในต่อมน้ำเหลือง 60 วันหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 2

วัคซีนโควิด-19 ชนิด mRNA เช่น BNT162b2 และ mRNA1273 จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune) เม็ดเลือดขาวชนิด T-cell (cytotoxic และ helper T cell) เม็ดเลือดขาวชนิด B-cell และยังพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของระดับ IL-6 (สารก่ออักเสบ) soluble Fas (ตัวชักนำ apoptosis) และ Hepatocyte growth factor ซึ่งเป็น marker แสดงถึงการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell เข้าสู่เนื้อเยื่อหัวใจ และสัมพันธ์กับกระบวนการก่อเกิดการอักเสบในเยื่อชั้นในของหลอดเลือดและเกิดลิ่มเลือดขนาดเล็ก และส่งผลให้เกิดหัวใจขาดเลือด⁽¹⁷⁾

เนื่องจากวัคซีนแต่ละชนิดถูกออกแบบและผลิตมาภายใต้สถานการณ์การระบาดฉุกเฉินเพื่อรับมือกับสายพันธุ์ดั้งเดิม (Wuhan-Hu-1) แต่ในปัจจุบันมีการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเป็นสายพันธุ์ Beta, Delta, Omicron (BA.1) การกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนเกินความจำเป็นเสี่ยงต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสที่ต่อต้านวัคซีน และภูมิคุ้มกันที่เกิดจากวัคซีนลดลง (vaccine exhaustion) ทำให้ลดความสามารถในการป้องกันการติดเชื้อทั้งเชื้อชนิดเดิมและชนิดใหม่ สาเหตุอื่นที่พบว่ามีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังได้รับวัคซีน เช่น สารปนเปื้อนจากชิ้นส่วนโปรตีน สารพันธุกรรม (dsRNA) รวมถึงสารปรุงแต่ง (additive) ในวัคซีน เช่น polyethylene glycol (PEG) ที่ใช้ในการบรรจุ mRNA นอกจากนี้ยังมี polysorbate 90, L-histidine, EDTA, tromethamine, tromethamine hydrochloride⁽⁷⁾

การศึกษาของ Uversky และคณะ ในปีพ.ศ.2566⁽³²⁾ พบระดับของ IgG4 สูงผิดปกติในคนที่ได้รับวัคซีนชนิด mRNA ตั้งแต่ 2 เข็มขึ้นไป โดยสัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันไม่ตอบสนอง (immune tolerance) ต่อโปรตีนหนามและความสามารถในการจัดการไวรัสตามธรรมชาติของเซลล์ภูมิคุ้มกันลดลง ส่งผลให้ติดเชื้อไวรัสโควิดง่ายขึ้น นอกจากนี้ปริมาณ IgG4 ที่ถูกสร้างร่วมกับปริมาณแอนติเจนจำนวนมาก ส่งผลให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันตัวเอง (autoimmune disease) และกระตุ้นการเจริญของเซลล์มะเร็ง และกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบได้ (autoimmune myocarditis)

การศึกษาของ Barda รายงาน risk ratio ของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด myocardial infarction 1.07 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนไฟเซอร์ ในขณะที่ risk ratio ในผู้ติดเชื้อโควิดคือ 4.47⁽³³⁾ อย่างไรก็ตามจากการรวบรวมหลายการศึกษา ยังไม่สามารถระบุความสัมพันธ์เชิงเหตุผลระหว่างการฉีดวัคซีนกับการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้⁽²⁹⁾ มีการรายงานข้อมูลเบื้องต้นจากการทดลองเชิงคลินิกของ Pfizer และ Moderna ต่อองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา พบอุบัติการณ์เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดย้อยละ 0.02 และ 0.03 ตามลำดับ⁽³⁴⁾ ในขณะที่อุบัติการณ์เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายหลังการติดเชื้อโควิดพบรายงานถึงร้อยละ 31⁽³⁵⁾ เนื่องจากวัคซีนเพียงชิ้นส่วนของสารพันธุกรรมซึ่งจะใช้ในการถอดรหัสเป็นโปรตีน ไม่ใช่ตัวอนุภาคของไวรัสทั้งหมด อาการหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงที่เกิดตามหลังวัคซีนจึงเกิดน้อยกว่าตามหลังการติดเชื้อ

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การฉีดวัคซีนโควิด เป็นการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดยใช้ชิ้นส่วนสารพันธุกรรมของไวรัสเพื่อสร้างโปรตีนโดยอาศัยพาหะจากไวรัสที่ไม่ก่อโรคหรือการใช้ lipid nanoparticle อย่างไรก็ตามมีการรายงานการเกิดอาการไม่ถึงประสงค์ของระบบต่าง ๆ ภายหลังได้รับวัคซีน เช่น ภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง เส้นเลือดอุดตัน เส้นประสาทอักเสบ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เป็นต้น สำหรับในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลของวัคซีนโควิดต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยพบว่า ภายหลังการฉีดวัคซีนโควิดมีค่าการอักเสบสูงขึ้น (hs-CRP) หลอดเลือดแข็งตัวชั่วคราว (arterial stiffness)⁽³⁶⁾

นอกจากนี้การได้รับวัคซีนซึ่งใช้สำหรับป้องกันสายพันธุ์ดั้งเดิมซ้ำ ๆ มีผลทำให้ภูมิคุ้มกันตอบสนองน้อยกว่าที่ควร มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัส โดยสัมพันธ์กับกลไกการเกิด T-cell exhaustion และเกิดแอนติบอดีต่อ T-cell (CD4⁺)⁽⁷⁾ แม้ว่าการฉีดวัคซีนโควิดจะมีประโยชน์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ป้องกันการติดเชื้อ และลดอาการรุนแรงได้ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการรวบรวมรายงานภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีนโควิดที่มากกว่า 3 เซ็ม

2.4.1 จากการศึกษาผลของ spike protein ต่อการทำงานของไมโทคอนเดรียในไตห้วน⁽³⁷⁾ โดยอาศัย transmission electron microscopy และ confocal fluorescence microscopy และประเมินการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเผาผลาญพลังงานและการส่งสัญญาณ (signaling cascade) ที่ส่งผลกระทบต่อระดับแคลเซียมไอออนในไมโทคอนเดรีย และการเกิดอนุมูลอิสระ (ROS) พบว่า

(1) ที่ 24 ชั่วโมง ชิ้นส่วนโปรตีนหนาม (S1) เพิ่มการทำงานของไมโทคอนเดรีย เกิดการสร้าง ATP เพิ่มขึ้น โดยไปกระตุ้นการแสดงออกของการควบคุมการขนส่งของกรดไขมันและทำให้เกิดค่าความต่างศักย์ของเยื่อหุ้มเซลล์เป็นลบ

(2) ที่ 72 ชั่วโมง พบว่า อัตราการขนส่งอิเล็กตรอนผ่านไมโทคอนเดรีย (electron transport chain) ลดลง แต่มีปริมาณของอนุมูลอิสระ (ROS) ระดับแคลเซียมไอออนในไมโทคอนเดรียและภายในเซลล์มีปริมาณสูงขึ้น โดยเมื่อใช้กล้องจุลทรรศน์พบว่า ปริมาณชิ้นส่วนของไมโทคอนเดรียที่ถูกทำลายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของมนุษย์มีปริมาณเพิ่มขึ้น โดยชิ้นส่วนโปรตีนหนาม (S1) ทำให้ค่าความต่างศักย์บนเยื่อหุ้มของไมโทคอนเดรียเปลี่ยนไป มีปริมาณแคลเซียมไอออนและอนุมูลอิสระสะสมเพิ่มขึ้น ทำให้ไมโทคอนเดรียทำงานลดลง

2.4.2 Yasmin F และคณะ ในปีพ.ศ.2566⁽³⁸⁾ ทำการรวบรวมการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดตามหลังการได้รับวัคซีนชนิด mRNA จำนวน 17,636 คน และเสียชีวิต 284 ราย โดยแบ่งเป็น BNT162b2 จำนวน 17,192 คน และจาก mRNA-1273 จำนวน 444 คน ซึ่งพบลิ้มเลือดอุดตันจำนวน 13,936 คน โรคหลอดเลือดสมองจำนวน 758 คน กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจำนวน 511 คน กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 377 คน ลิ้มเลือดอุดตันในปอด 301 คน และหัวใจเต้นผิดจังหวะ 254 คน โดยแบ่งออกเป็น thrombosis ซึ่งพบได้มาจาก BNT162b2 ร้อยละ 80.8 และ stroke ร้อยละ 39.9 ซึ่งพบใน mRNA-1273

ระยะเวลาที่เกิดตามหลังการได้รับวัคซีนเฉลี่ย 5.6 และ 4.8 วันในวัคซีน mRNA-1273 และ BNT162b2 ตามลำดับ

2.4.3 systematic review ของอินเดียปี 2565⁽³⁹⁾ เรื่อง Thromboembolism after COVID-19 vaccine พบการรายงานลิ่มเลือดอุดตันภายหลังการฉีดวัคซีน 286 ราย รวบรวมจาก 20 การศึกษาในอเมริกาและยุโรป โดยมีอายุเฉลี่ย 48.5 ± 15.4 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 67.4 และมีปัจจัยเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอยู่ร้อยละ 13 ส่วนใหญ่เป็นวัคซีน AstraZeneca ร้อยละ 93.7 วัคซีน J&J/Janssen ร้อยละ 5.6 วัคซีน Pfizer ร้อยละ 0.7 และเกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉลี่ย 10.8 ± 7.2 วันได้รับวัคซีน โดยพบเป็น venous thrombosis ร้อยละ 74.8 และพบกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ร้อยละ 20.1 หลอดเลือดสมองอุดตัน ร้อยละ 8.02 และหลอดเลือดแดงที่ขาอุดตันร้อยละ 1.4

การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันจากวัคซีน AZD1222 มีกลไกการเกิดคือ อนุภาคไวรัสที่อาจพบได้ในวัคซีนไปกระตุ้นเกล็ดเลือดและการจับตัวของเกล็ดเลือด หรือเกิดเป็น complex ของ PF4 ที่หลังจากเกล็ดเลือด เกิดเป็น vaccine induce thrombotic thrombocytopenia (VITT) คล้ายกับการเกิด heparin-PF4 complex นอกจากนี้สารพันธุกรรมในอนุภาคไวรัสที่อาจพบในวัคซีน สามารถไปกระตุ้นการเกิด VITT และเกิดเป็น complex with PF4 ได้ นอกจากนี้ยังมีสมมติฐานว่าเกิดปฏิกิริยาระหว่างแอนติบอดีของร่างกายกับโปรตีนหนามที่เกิดขึ้นว่าเป็นกลไกหลักที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันร่วมกับเกล็ดเลือดต่ำดังกล่าว

เนื่องจากโปรตีนหนามในวัคซีนแต่ละชนิดมีความหลากหลายและแตกต่างกัน จึงส่งผลต่อการเกิดภาวะดังกล่าวที่ไม่แน่นอน อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ที่ได้จากการฉีดวัคซีนยังคงมีมากกว่าความเสี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังได้รับวัคซีนเกิดใกล้เคียงกับในประชากรทั่วไป⁽³⁹⁾

2.4.4 Xintong Li และคณะ ในปีพ.ศ.2564⁽⁴⁾ ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์หลังได้รับวัคซีนโควิดใน 8 ประเทศทั่วโลก พบว่า กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ชายเพิ่มขึ้นตามช่วงอายุ โดยมีอัตรา 28 ต่อ 100,000 person-years ในช่วงอายุ 18-34 ปี และ 1,400 ต่อ 100,000 person-years ในอายุมากกว่า 85 ปี จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของ US Optum

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสมมุติฐาน (Etiognostic research) แบบ retrospective case-control study โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาและเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ระหว่างผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดมากกว่า 2 เข็ม และผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็มที่ไม่ใช่วัคซีนเชื้อตาย

3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษาวิจัย (Population)

ชาวไทยเพศหญิงและชาย อายุระหว่าง 18-75 ปี

3.2.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัย (Sample)

(1) กลุ่มที่เป็นโรค ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ได้แก่ STEMI, NSTEMI และ UA ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2566 ที่มีอายุระหว่าง 18-75 ปี จากโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต

(2) กลุ่มที่ไม่เป็นโรค ผู้ป่วยชาวไทยที่มีอาการเจ็บอก แต่ไม่ใช่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2566 ที่มีอายุระหว่าง 18-75 ปี จากโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต โดยใช้รหัส ICD-10 ดังนี้

(2.1) I20.1	Coronary spasm
(2.2) I26.0, I26.9	Pulmonary Embolism
(2.3) I30.0 - I30.9	Pericarditis
(2.4) I40.9	Myocarditis
(2.5) I171.0	Aortic Dissection
(2.6) M94.08 - M94.09	Costochondritis
(2.7) R07.1, R07.4	Chest pain
(2.8) K21.0, K21.9	GERD

3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากยังไม่เคยมีใครศึกษามาก่อน จึงไม่มี effect size อ้างอิง และงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงสมมุติฐาน จึงได้ทำการศึกษานำร่อง (pilot study) โดยการทำ sampling proportion ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บอกและได้รับวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นกลุ่มศึกษา (case) และกลุ่มที่มีอาการเจ็บอกแต่ไม่ได้มีสาเหตุจากภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นกลุ่มควบคุม (control) ดังตารางที่ 1 คำนวณ odds ratio เป็น $\frac{11 \times 51}{31 \times 7} = 2.59$ และมีค่าสัดส่วนของภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนมากกว่า 2 เข็ม (proportion of exposure) คิดเป็น $\frac{11}{42} = 0.26$

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลลัพธ์ของการเกิดโรคและปัจจัยเสี่ยงที่ทำการศึกษา

	ACS	Non-ACS	total
Vaccine > 2 (expose)	11	7	17
Vaccine ≤ 2 (non-expose)	31	51	82
total	42	58	99

จากนั้นคำนวณจำนวน sample size โดยวิธี matched case-control study (controls: case = 1:1) โดยจับคู่ตามอายุ จากการศึกษา นำร่องพบว่า สัดส่วนของภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนมากกว่า 2 เข็มเท่ากับ 0.26 และ odds ratio เป็น 2.59 พิจารณาขนาดตัวอย่างเมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญ $\alpha = 0.05$ และ $\beta = 0.2$

$$n_{case} = \frac{(M + 1) \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}(1 + \psi) + 2z_{1-\beta}\sqrt{\psi}}{\psi - 1} \right]^2}{2Mk(\psi + 1)\bar{\pi}_p(1 - \bar{\pi}_p)}$$

$k = 1/[1 + (\psi - 1)\bar{\pi}_p], \quad M = \text{controls} : \text{case}$
 $\psi = OR., \quad \bar{\pi}_p = p(\text{exposure})$

กำหนดให้ $Z(0.975) = 1.96$ และ $Z(0.8) = 0.84$

Proportion of exposure = 0.26

OR = 2.59

ได้ $n(\text{case}) = 76.79$

ดังนั้น จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาคั้งนี้มีจำนวนอย่างน้อย กลุ่มละ 77 คน รวม 154 คน

3.2.4 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

หลังจากโครงการวิจัยผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์แล้ว ผู้วิจัย จะทำการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ได้แก่ STEMI, NSTEMI, และ UA ที่ได้รับการวินิจฉัยระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2566 อายุ ระหว่าง 18 ถึง 75 ปี จำนวน 77 คน และผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บอกแต่ไม่ใช่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (non-ACS) จำนวน 77 คน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากระบบบันทึกเวชระเบียนและฐานข้อมูล co-vaccine

(1) เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

(1.1) กลุ่มที่เป็นโรค : ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ได้แก่ STEMI, NSTEMI และ UA ชาวไทย อายุระหว่าง 18 ถึง 75 ปี และได้รับการสวนหัวใจ (CAG) ในโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต

(1.2) กลุ่มที่ไม่เป็นโรค ผู้ป่วยชาวไทยที่มีอาการเจ็บอก แต่ไม่ใช่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2566 ที่มีอายุระหว่าง 18-75 ปี จากโรงพยาบาล กรุงเทพภูเก็ต โดยใช้รหัส ICD-10 ดังนี้

(1.2.1) I20.1	Coronary spasm
(1.2.2) I26.0, I26.9	Pulmonary Embolism
(1.2.3) I30.0 - I30.9	Pericarditis
(1.2.4) I40.9	Myocarditis
(1.2.5) I171.0	Aortic Dissection
(1.2.6) M94.08 - M94.09	Costochondritis
(1.2.7) R07.1, R07.4	Chest pain
(1.2.8) K21.0, K21.9	GERD

(1.3) มีประวัติได้รับวัคซีนโควิด-19 ได้แก่ AZD1222, BNT162b2, mRNA-1273 ตั้งแต่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2566 จากฐานข้อมูล co-vaccine

(1.4) ผลตรวจ PCR for SARS-CoV-2 หรือ ATK เป็นลบในวันที่มาโรงพยาบาล

(2) เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

(2.1) มีประวัติ recent myocardial infarction ไม่เกิน 6 เดือนนับจากวันที่เกิด event

(2.2) มีประวัติ arrhythmia

(2.3) มีประวัติอุบัติเหตุรุนแรงมาก่อน

(2.4) Secondary myocardial infarction เช่น sepsis

(2.5) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบ

(2.6) มีประวัติติดเชื้อโควิด-19 รุนแรง และได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

ตามแนวทางการดูแลรักษาและการใช้ยาต้านไวรัส กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุงวันที่ 21 มีนาคม และ 8 เมษายน พ.ศ. 2563 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ให้นิยามของอาการรุนแรง คือ มีปอดอักเสบ (Pneumonia) ที่มี SpO₂ room air น้อยกว่า 95 และ/หรือมี extrapulmonary organ dysfunction หรือต้องใช้ high-flow nasal cannula (HFNC) หรือ non-invasive ventilation (41) หรือ invasive ventilation (IV) เพื่อรักษาระดับ SpO₂ ≥ 90%

3.3 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

- 3.3.1 แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลพื้นฐาน (case record form)
- 3.3.2 หนังสือขออนุญาตเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต

3.4 ขั้นตอนการวิจัย

3.4.1 ผู้วิจัยยื่นขออนุมัติโครงการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ รหัสโครงการ DPUHREC 007/66 EX (COA No.018/66) จากมหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต และโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต โดยหลังจากผ่านการอนุมัติแล้ว ผู้วิจัยจะทำการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย อายุระหว่าง 18-75 ปี จำนวน 154 คน และผ่านเกณฑ์การเข้าร่วมโครงการตามข้อกำหนดข้างต้น แบ่งเป็น

- (1) ผู้ที่ได้รับวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและได้รับการสวนหัวใจ จำนวน 77 คน
- (2) ผู้ที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกแต่ไม่ได้มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน จำนวน 77 คน

3.4.2 คัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยตามเกณฑ์ที่กำหนด โดยผู้วิจัยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากระบบฐานข้อมูลในโรงพยาบาล และฐานข้อมูล co-vaccine ของกระทรวงสาธารณสุข เพื่อบันทึกข้อมูลประวัติการรับวัคซีนโควิด-19 และประวัติที่เกี่ยวข้องในแบบฟอร์มบันทึกผลการวิจัย

3.4.3 วิเคราะห์ข้อมูล

3.5 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติพื้นฐาน

3.5.1 การวิเคราะห์สถิติพื้นฐาน

- (1) วิเคราะห์ข้อมูลโดยอาศัยโปรแกรมสำเร็จรูป (STATA version 14.0)
- (2) สถิติเชิงพรรณนาสำหรับการวิเคราะห์ลักษณะข้อมูลทั่วไป ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยควอไทล์ (IQR) ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- (3) การเปรียบเทียบความแตกต่างและความสัมพันธ์ของตัวแปร โดยใช้ explanatory model ของการวิเคราะห์แบบ multivariable logistic regression เพื่อหา adjusted odd ratio ในการอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนวัคซีนโควิดที่ได้รับและการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

3.6.2 สถิติที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐาน

- (1) การวิเคราะห์ข้อมูลการแจกแจงปกติของประชากร โดยใช้ Kolmogorov-Smirnov test
- (2) การวิเคราะห์ข้อมูลความแปรปรวนของประชากร 2 กลุ่ม โดยใช้ Levene's test
- (3) การวิเคราะห์ข้อมูลค่าเฉลี่ยของประชากร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน ใช้ Independent t-test, Chi-square test และ Fisher Exact test
- (4) ระดับความเชื่อมั่นที่ใช้ในการวิจัย คือ 95% ($p=0.05$)

3.6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration) โดยวิเคราะห์ตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยสอดคล้องกับหลักจริยธรรมพื้นฐานของ The Belmont Report ดังนี้

3.6.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

การศึกษาวินิจฉัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ไม่มีอาสาสมัครเข้าร่วมในงานวิจัย อย่างไรก็ตามผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย และมีการขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ตเพื่อเก็บข้อมูล

3.6.2 หลักคุณประโยชน์ ไม่ก่ออันตราย (Beneficence)

ผู้วิจัยได้มีการประเมินความเสี่ยง หรืออันตรายที่อาจเกิดจากการวิจัย รวมถึงการประเมินการให้ คุณประโยชน์ ซึ่งการศึกษาวินิจฉัยนี้ผู้ป่วยจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่จะเป็นประโยชน์ต่อวงการวิทยาศาสตร์ หรือสังคม เพื่อประเมินความเสี่ยงในการฉีดวัคซีนโควิด-19 มากกว่า 3 เข็มต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด ฉับพลัน และการศึกษาวินิจฉัยนี้อาจเกิดความเสี่ยงต่อตัวผู้ป่วย ได้แก่ ความเสี่ยงทางจิตใจ เนื่องจากเป็นการเก็บ ข้อมูลย้อนหลังถึงประวัติการเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องและประวัติการรับวัคซีนโควิด-19 สำหรับข้อมูลส่วนบุคคล และข้อมูลที่เกี่ยวข้องของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ แต่ผลจากการศึกษาผลของการฉีด วัคซีนโควิด-19 มากกว่า 2 เข็มต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน: การศึกษาย้อนหลังในกลุ่มที่เป็นโรค และไม่เป็นโรค และปัจจัยสัมพันธ์ต่าง ๆ ของกลุ่มตัวอย่าง อาจถูกเปิดเผยต่อสาธารณะเพื่อประโยชน์ทาง วิชาการ โดยไม่มีการระบุชื่อของผู้เข้าร่วมวิจัย

3.6.3 หลักความยุติธรรม (Justice)

การศึกษาวินิจฉัยนี้มีการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (Selection of Subjects) ที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือก และไม่อยู่ในเกณฑ์การคัดออกจะถูกลำข้อมูลมาวิเคราะห์

3.7 ระยะเวลาในการศึกษาวิจัย

3.7.1 การเตรียมการ

- (1) การศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง มิ.ย. - ส.ค. 66
- (2) การสอบเค้าโครงวิทยานิพนธ์ (บทที่ 1-3) ก.ย. 66
- (3) การนำเสนอโครงร่างงานวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรม ต.ค. 66 - ม.ค. 67

3.7.2 การเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล

- (1) ดำเนินการเก็บข้อมูล ม.ค. - ก.พ. 67
- (2) การวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีการทางสถิติ มี.ค. 67

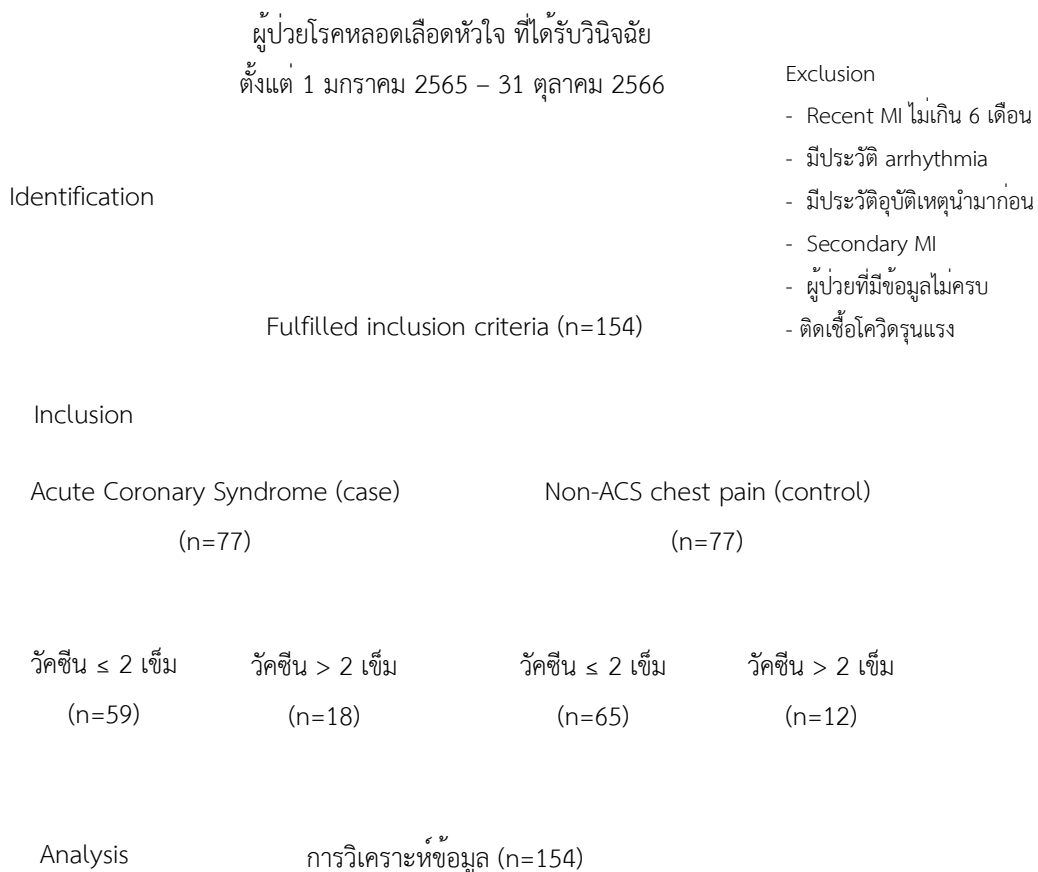
3.7.3 การเขียนรายงานและการเผยแพร่ผลงาน

- (1) การเขียนและจัดพิมพ์รายงานการวิจัย มี.ค. - เม.ย. 67
- (2) การสอบปกป้องวิทยานิพนธ์ (บทที่ 1-5) เม.ย. 67
- (3) การตรวจรูปแบบและส่งเล่มฉบับสมบูรณ์ พ.ค. 67

บทที่ 4 ผลการวิจัย

การศึกษาเรื่อง ผลของการฉีดวัคซีนโควิด-19 มากกว่า 2 เข็มต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เป็นการศึกษาเชิงสมมุติฐาน (Etiognostic research) โดยทำการศึกษาย้อนหลังในกลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค (retrospective case-control study) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ระหว่างผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดมากกว่า 2 เข็ม และผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม ในผู้ป่วยชาวไทยเพศหญิงและชายที่มีอาการเจ็บแน่นที่มารักษาในโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต จำนวน 154 คน ที่มีอายุระหว่าง 18-75 ปี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ตุลาคม 2566

ภาพที่ 4.1 แสดง Flow chart diagram



เครื่องมือที่ใช้เป็นแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลพื้นฐานโดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ปัจจัยด้านโรค และผลเลือดที่เกี่ยวข้อง วิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม STATA version 14.0 สถิติที่ใช้ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยควอไทล์ (IQR) ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ Chi-square, Fisher Exact test และสหสัมพันธ์ถดถอย Multivariable Logistic regression

โดยจะนำเสนอผลการวิจัยและอภิปรายผลตามลำดับ ดังนี้

- 4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
- 4.2 ข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค
- 4.3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยชาวไทยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่มารับบริการโรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต จำนวน 154 คน (ตารางที่ 4.1) โดยมีอายุเฉลี่ย 53.8 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มช่วงอายุ 46-60 ปี เป็นเพศชาย มากกว่าเพศหญิง ร้อยละ 65 และ 35 ตามลำดับ ส่วนใหญ่มีภาวะอ้วน (ค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25.0) ร้อยละ 46.8 ประวัติการสูบบุหรี่พบว่า ร้อยละ 27.3 ยังคงสูบบุหรี่อยู่ กลุ่มตัวอย่างมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจร้อยละ 2.6

ความดันโลหิต ร้อยละ 29.9 มีความดันซิสโตลิกสูง (มากกว่าหรือเท่ากับ 140 มม.ปรอท)

ด้านโรคประจำตัว พบว่า กลุ่มตัวอย่างมีโรคไขมันในเลือดสูงอันดับหนึ่ง คิดเป็นร้อยละ 34.4 โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 32.5 โรคเบาหวานร้อยละ 31.8 โรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 16.9

ด้านประวัติวัคซีน พบว่า กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนชนิด viral vector และ/หรือวัคซีนชนิด mRNA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม คิดเป็นร้อยละ 80.5 โดยได้รับวัคซีนเข็มสุดท้ายเป็นวัคซีนชนิด viral vector และวัคซีนชนิด mRNA ร้อยละ 47.9 และ 52.1 ตามลำดับ

ด้านระยะเวลา พบว่า ส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนมากกว่า 90 วันก่อนมีอาการคิดเป็นร้อยละ 63.6 ในขณะที่ระยะเวลาหลังรับวัคซีนจนถึงวันที่มีอาการน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน คิดเป็นร้อยละ 13

ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (FBS) เฉลี่ย 132.4 ± 53.3 มก./ดล. ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (HbA1C) เฉลี่ย 6.7 ± 2.4 % ซึ่งมีข้อมูลไม่ครบคิดเป็นร้อยละ 50 และ 53.3 ตามลำดับ

ระดับไขมัน LDL ในเลือดเฉลี่ย 135.2 ± 47.6 มก./ดล. ซึ่งมีข้อมูลไม่ครบคิดเป็นร้อยละ 34.4

ตารางที่ 4.1 แสดงความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ยข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูล	กลุ่มตัวอย่าง (N=154)
อายุ (ปี), ค่ามัธยฐาน (IQR)	53.8 (43-62)
ช่วงอายุ (ปี), จำนวน (%)	
18 ถึง 45	46 (29.9)
46 ถึง 60	59 (38.3)
61 ถึง 75	49 (31.8)
เพศชาย, จำนวน (%)	100 (64.9)
ค่าดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²), ค่ามัธยฐาน (IQR)	24.7 (21.9-27.7)
ช่วงค่าดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²), จำนวน (%)	
น้อยกว่า < 23	53 (34.4)
23 ถึง 24.9	29 (18.8)
มากกว่าหรือเท่ากับ 25	72 (46.8)
ประวัติการสูบบุหรี่, จำนวน (%)	
ไม่สูบ	112 (72.7)
สูบ	42 (27.3)
ประวัติโรคหัวใจในครอบครัว, จำนวน (%)	4 (2.6)
ความดันโลหิต ≥ 140 มม.ปรอท, จำนวน (%)	46 (29.9)
โรคประจำตัว, จำนวน (%)	
โรคความดันโลหิตสูง	50 (32.5)
โรคเบาหวาน	49 (31.8)
โรคไขมันในเลือดสูง	53 (34.4)
โรคหัวใจและหลอดเลือด	26 (16.9)
ประวัติวัคซีน, จำนวน (%)	
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม	124 (80.5)
มากกว่า 2 เข็ม	30 (19.5)
ชนิดวัคซีนเข็มสุดท้าย, จำนวน (%) (N=142)	
Viral vector	68 (47.9)
mRNA	74 (52.1)

ระยะเวลาหลังได้รับวัคซีนถึงวันที่มีอาการ (วัน), จำนวน (%)	
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30	20 (13.0)
ระหว่าง 31 ถึง 60	16 (10.4)
ระหว่าง 61 ถึง 90	20 (13.0)
มากกว่า 90	98 (63.6)
FBS, mean \pm SD	132.4 \pm 53.3
FBS > 130 มก./ดล., จำนวน (%)	26 (33.8)
ข้อมูลไม่ครบ, จำนวน (%)	77 (50.0)
HbA1C, mean \pm SD	6.7 \pm 2.4
HbA1C > 6.5%, จำนวน (%)	21 (29.2)
ข้อมูลไม่ครบ, จำนวน (%)	82 (53.3)
LDL, mean \pm SD	135.2 \pm 47.6
LDL \geq 130, จำนวน (%)	52 (54.5)
ข้อมูลไม่ครบ, จำนวน (%)	53 (34.4)

4.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 4.2)

ปัจจัยด้านอายุ พบว่า กลุ่มตัวอย่างช่วงอายุ 46 ถึง 75 ปีมีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างช่วงอายุ 18 ถึง 45 ปีมีอาการเจ็บแน่นอกแต่ไม่ใช่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ปัจจัยเรื่องเพศ พบว่า เพศชายมีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่าเพศหญิง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ปัจจัยด้านน้ำหนัก พบว่า กลุ่มที่มี BMI < 23 และ \geq 25 มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มที่มีอาการเจ็บแน่นอกแต่ไม่ใช่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ในขณะที่ กลุ่มที่มี BMI 23-24.9 มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมากกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.07$)

ปัจจัยด้านบุหรี พบว่า กลุ่มที่สูบบุหรีมีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้สูบบุหรีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ปัจจัยด้านครอบครัว พบว่า กลุ่มที่มีประวัติโรคหัวใจในครอบครัวมีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัว แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.12$)

ปัจจัยด้านโรคประจำตัว พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่มีโรคความดันโลหิตสูง ($p < 0.001$) โรคเบาหวาน ($p < 0.001$) โรคไขมันในเลือดสูง ($p = 0.03$) โรคหัวใจและหลอดเลือด ($p = 0.03$) มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคประจำตัว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยด้านวัคซีน พบว่า กลุ่มที่ได้รับวัคซีนโควิด-19 จำนวนมากกว่า 2 เข็ม มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.22$) กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับวัคซีนเข็มสุดท้ายเป็น viral vector มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนชนิด mRNA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$)

ปัจจัยด้านระยะเวลา พบว่า ระยะเวลาหลังได้รับวัคซีนถึงวันที่มีอาการเจ็บอกใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.39$)

ปัจจัยด้านระดับน้ำตาล พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมีระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (FBS) และระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (HbA1C) เฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่มีอาการเจ็บแน่นอกแต่ไม่ใช่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$ และ 0.01 ตามลำดับ)

ปัจจัยด้านระดับไขมัน พบว่า ระดับไขมัน LDL ของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.77$ และ $p=0.98$ ตามลำดับ)

ตารางที่ 4.2 แสดงความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ยข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค

ข้อมูล	กลุ่มที่เป็นโรค (n=77)	กลุ่มที่ไม่เป็นโรค (n=77)	p-value
อายุ (ปี), ค่ามัธยฐาน (IQR)	59 (52-67)	47 (37-57)	
ช่วงอายุ (ปี), จำนวน (%)			
18 ถึง 45	9 (11.7)	37 (48.1)	<0.001
46 ถึง 60	32 (41.6)	27 (35.1)	
61 ถึง 75	36 (46.8)	13 (16.9)	
เพศชาย, จำนวน (%)	65 (84.4)	35 (45.5)	<0.001
ค่าดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²), ค่ามัธยฐาน (IQR)	24.3 (22.0-26.8)	25.3 (21.8-29.3)	
ช่วงค่าดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²), จำนวน (%)			
น้อยกว่า < 23	25 (32.5)	28 (36.4)	0.07
23 ถึง 24.9	20 (26.0)	9 (11.7)	
มากกว่าหรือเท่ากับ 25	32 (41.6)	40 (52.0)	
ประวัติการสูบบุหรี่, จำนวน (%)			
ไม่สูบ	43 (55.8)	69 (89.6)	<0.001
สูบ	34 (44.2)	8 (10.4)	
ประวัติโรคหัวใจในครอบครัว, จำนวน (%)	4 (2.6)	0	0.12
ความดันโลหิต ≥ 140 มม.ปรอท, จำนวน (%)	25 (32.5)	21 (27.3)	0.48
โรคประจำตัว, จำนวน (%)			
โรคความดันโลหิตสูง	40 (52.0)	10 (13.0)	<0.001
โรคเบาหวาน	43 (55.8)	6 (7.8)	<0.001
โรคไขมันในเลือดสูง	33 (42.9)	20 (26.0)	0.03
โรคหัวใจและหลอดเลือด	18 (23.4)	8 (10.4)	0.03

ประวัติวัคซีน, จำนวน (%)			
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เข็ม	59 (76.6)	65 (84.4)	0.22
มากกว่า 2 เข็ม	18 (23.4)	12 (15.6)	
ชนิดวัคซีนเข็มสุดท้าย, จำนวน (%) (N=142)			
Viral vector	40 (57.1)	28 (38.9)	0.03
mRNA	30 (42.9)	44 (61.1)	
ระยะเวลาหลังได้รับวัคซีนถึงวันที่มีอาการ (วัน), จำนวน (%)			
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30	8 (10.4)	12 (15.6)	0.39
ระหว่าง 31 ถึง 60	6 (7.8)	10 (13.0)	
ระหว่าง 61 ถึง 90	9 (11.7)	11 (14.3)	
มากกว่า 90	54 (70.1)	44 (57.1)	
FBS, mean \pm SD	153.2 \pm 57.0	104.8 \pm 31.5	<0.001
FBS > 130 มก./ดล., จำนวน (%)	22 (50.0)	4 (12.1)	<0.001
ข้อมูลไม่ครบ, จำนวน (%)	33 (42.9)	44 (57.1)	
HbA1C, mean \pm SD	7.2 \pm 2.8	5.7 \pm 0.8	0.01
HbA1C > 6.5%, จำนวน (%)	19 (39.6)	2 (8.3)	0.01
ข้อมูลไม่ครบ, จำนวน (%)	29 (37.7)	53 (68.8)	
LDL, mean \pm SD	136.2 \pm 47.6	133.4 \pm 48.2	0.77
LDL \geq 130, จำนวน (%)	33 (51.6)	19 (51.4)	0.98
ข้อมูลไม่ครบ, จำนวน (%)	13 (16.9)	40 (52.0)	

4.3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

เมื่อนำปัจจัยที่ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์ด้วย Multivariable Logistic Regression พบว่า ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ตารางที่ 4.3) ได้แก่

ช่วงอายุ 46 ถึง 60 ปี และช่วงอายุ 61 ถึง 75 ปี มีแนวโน้มเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่าช่วงอายุ 18 ถึง 45 ปี 5.1 และ 9.1 เท่า ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR 5.10, p=0.02 และ 9.13, p<0.001 ตามลำดับ)

เพศชาย มีแนวโน้มเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่าเพศหญิง 5.8 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR 5.78, p=0.01)

การสูบบุหรี่ มีแนวโน้มเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้สูบบุหรี่ 4.8 เท่า และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR 4.83, p=0.01)

โรคประจำตัวความดันโลหิตสูง มีแนวโน้มเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่า 5.9 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR 5.94, p=0.03)

โรคประจำตัวเบาหวาน มีแนวโน้มเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่า 12.7 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR 12.74, $p < 0.001$)

โรคประจำตัวหัวใจและหลอดเลือดมีแนวโน้มเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่า 1.3 เท่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR 1.28, $p = 0.75$)

ในขณะที่โรคประจำตัวไขมันในเลือดสูง มีแนวโน้มเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันน้อยกว่า 0.3 เท่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR 0.3, $p = 0.13$)

สำหรับชนิดวัคซีนเข็มสุดท้าย พบว่า วัคซีนชนิด mRNA มีแนวโน้มเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันน้อยกว่าชนิด viral vector ร้อยละ 48 (cOR=0.48, $p = 0.03$) แต่เมื่อใช้สถิติวิเคราะห์ร่วมกับปัจจัยพื้นฐานของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดแล้วพบว่า ผลของวัคซีนทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR = 0.62, $p = 0.37$)

ตาราง 4.3 ตารางแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

Factors	Multivariable Logistic Regression					
	Crude OR	95% CI	P value	Adjust OR	95% CI	P value
ช่วงอายุ						
- 18 ถึง 45 ปี	1.00			1.00		
- 46 ถึง 60 ปี	4.87	2.00-11.87	<0.001	5.10	1.35-19.26	0.02
- 61 ถึง 75 ปี	11.38	4.33-29.91	<0.001	9.13	2.19-38.15	<0.001
เพศชาย	6.50	3.03-13.92	<0.001	5.78	1.64-20.40	0.01
ค่าดัชนีมวลกาย						
- น้อยกว่า < 23 กก./ม ²	1.00			1.00		
- 23 ถึง 24.9 กก./ม ²	2.49	0.96-6.46	0.06	1.00	0.22-4.59	1.00
- มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กก./ม ²	0.90	0.44-1.83	0.76	0.48	0.13-1.68	0.25
การสูบบุหรี่	6.82	2.89-16.10	<0.001	4.83	1.43-16.34	0.01
โรคความดันโลหิตสูง	7.24	3.25-16.13	<0.001	5.94	1.16-30.30	0.03
โรคเบาหวาน	14.97	5.81-38.58	<0.001	12.74	3.09-52.51	<0.001
โรคไขมันในเลือดสูง	2.14	1.08-4.22	0.03	0.30	0.06-1.44	0.13
โรคหัวใจและหลอดเลือด	2.63	1.07-6.49	0.04	1.28	0.28-5.82	0.75
วัคซีนเข็มสุดท้ายเป็น mRNA	0.48	0.24-0.93	0.03	0.62	0.22-1.75	0.37

ตัวย่อ: CI, confidence interval; OR, odds ratio; Ref., reference

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่า อายุ เพศชาย ประวัติการสูบบุหรี่ โรคประจำตัว ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง และโรคหัวใจและหลอดเลือด สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสูงขึ้น อย่างไรก็ตามจำนวนวัคซีนโควิด-19 ที่ได้รับมากกว่า 2 เข็ม ไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับระยะเวลาที่ได้รับวัคซีนแล้วเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันน้อยสุด คือภายในวันที่ได้รับวัคซีน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน โดยการใช้ multivariable logistic regression ระหว่างกลุ่มที่ได้รับวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS chest pain) และกลุ่มที่มีอาการเจ็บแน่นอกแต่ไม่ใช่ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (non-ACS chest pain) พบว่า อายุ เพศชาย การสูบบุหรี่ โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน มีแนวโน้มของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมากกว่า ซึ่งผลการศึกษาที่พบสอดคล้องกับปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน^(40, 42) เนื่องจากส่งผลให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือด การทำงานที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด

อายุสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เนื่องจากในผู้สูงวัยมักพบโรคร่วมเรื้อรังหลายโรค ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน⁽²⁹⁾ โดยมีความชุกของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในช่วงอายุ 65-74 ปี มากกว่าช่วงอายุ 35-44 ปี ถึง 7 เท่า⁽⁴³⁾

เพศชายสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมากกว่าเพศหญิง โดยพบอุบัติการณ์เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันร้อยละ 24.1 และร้อยละ 17 ในเพศหญิง⁽⁴⁴⁾ ในขณะที่การศึกษาในไทย พบว่าผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นเพศชายมากถึงร้อยละ 69⁽⁴⁵⁾ เนื่องจากเพศชายมักมีประวัติสูบบุหรี่ร่วมด้วยมากกว่า⁽⁴⁰⁾ และเมื่ออายุมากขึ้น ระดับฮอร์โมนเพศชายลดลงซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน⁽⁴⁶⁾

การสูบบุหรี่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน เนื่องจากในบุหรี่ยังมีสารพิษหลายชนิดมีสารอนุมูลอิสระจำนวนมาก และเกิดภาวะ oxidative stress ในร่างกาย ทำให้มีการอักเสบและการเสียสภาพของไขมัน LDL (oxidized LDL) รวมถึง thrombosis เพิ่มขึ้น⁽⁴⁷⁾ ทำให้เพิ่ม atherosclerosis และยังสัมพันธ์กับการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง⁽⁴⁸⁾

โรคความดันโลหิตสูงสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) และระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system dysregulation) มีภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis)⁽⁴⁹⁾ จากการศึกษาของ Asian Pacific Cohort พบว่า โรคความดันโลหิตสูงเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด 4.5 เท่า⁽⁵⁰⁾

สำหรับโรคเบาหวานและระดับน้ำตาลในเลือดสูงสัมพันธ์กับการภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน โดยมีกลไกหลัก คือ ภาวะดื้ออินซูลิน การทำงานที่ผิดปกติของเยื่อผนังหลอดเลือด ภาวะหลอดเลือดแข็ง รวมถึงกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด⁽⁵¹⁾ จากการศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบความชุกของการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน 3-5 เท่าในผู้ป่วยเบาหวาน⁽⁵²⁾ ในขณะที่การศึกษาในไทยพบความชุกของโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่มีอาการหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันถึงร้อยละ 50.7⁽⁵³⁾

ปัจจัยด้านวัคซีน จากการศึกษาพบว่า จำนวนวัคซีนที่ได้รับไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ($p=0.22$) ซึ่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดวัคซีน mRNA เป็นเข็มที่ 4 ในคนสุขภาพดีจำนวน 292 คน โดยรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเท่านั้น เช่น อาการปวดตำแหน่งที่ฉีด ปวดกล้ามเนื้อ บวม และปวดศีรษะ⁽⁵⁴⁾ และยังไม่มีการศึกษาถึงปริมาณวัคซีนที่ได้รับกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบต่าง ๆ

เนื่องจากประชากรที่ทำการศึกษามีจำกัด และเป็นการศึกษาแบบ single center จำนวนประชากรที่ได้รับวัคซีนชนิด inactivated เป็นเข็มสุดท้ายมีเพียง 12 คน คิดเป็นร้อยละ 7.8 ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้นำวัคซีนชนิด inactivated และกลุ่มที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาเปรียบเทียบ สำหรับวัคซีนชนิด mRNA และ viral vector มีการศึกษาถึงกลไกที่ก่อให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันใกล้เคียงกัน^(2, 38, 39) มีรายงานในสิงคโปร์พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดมีประวัติได้รับวัคซีน BNT162b2 ร้อยละ 86, mRNA-1273 ร้อยละ 3 และ AZD1222 ร้อยละ 11 และส่วนใหญ่เป็นเพศชาย⁽²⁹⁾ ในขณะที่การศึกษาในสหรัฐอเมริกา ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดลิ่มเลือดหัวใจขาดเลือดภายหลังได้รับวัคซีนชนิด mRNA ทั้งเข็ม primary series และ booster ในคนอายุมากกว่า 65 ปี^(55, 56) โดยวัคซีนชนิด Viral vector มักพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำและลิ่มเลือดดำอุดตัน⁽³⁹⁾ เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อเกล็ดเลือด ซึ่งพบรายงาน 58 ราย คิดเป็นอัตรา 1 ต่อ 100,000 ถึง 1 ต่อ 250,000 โดส มักเกิดภายใน 30 วันหลังได้รับวัคซีน ซึ่งเป็นการรายงานในช่วงระหว่าง ธันวาคม 2563 ถึง กันยายน 2564 และพบรายงานจาก mRNA 3 ราย⁽⁵⁷⁾ ในขณะเดียวกันการศึกษาในฝรั่งเศสไม่พบรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ลิ่มเลือดอุดตันในปอด และโรคหลอดเลือดสมองที่ 14 วันหลังได้รับวัคซีน BNT162b2⁽⁵⁸⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาจากอิสราเอลและสหรัฐอเมริกา ที่ไม่พบรายงานความสัมพันธ์ดังกล่าวที่ 42⁽⁵⁹⁾ และ 21 วัน⁽⁶⁰⁾ อย่างไรก็ตามสาเหตุที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันจากวัคซีนยังสัมพันธ์กับภาวะความเครียดเกิด demand ischemia จากการไปรับวัคซีน⁽⁶¹⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบเฉพาะผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิด mRNA ทั้งหมด เนื่องจากประชากรไทยส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนสูตรไขว้ เมื่อทำการวิเคราะห์ผลระหว่างวัคซีนเข็มสุดท้ายเป็นชนิด viral vector และ mRNA พบว่าไม่ต่างกัน แต่หากเปรียบเทียบโดยคำนึงถึงชนิดวัคซีนที่ได้รับในแต่ละเข็มอาจมีผลที่แตกต่างออกไป

สำหรับข้อมูลอื่น เช่น ผลแลปที่เกี่ยวข้อง ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ได้ เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ปริมาณข้อมูลมีจำกัด

5.2 สรุปผลการศึกษา

การได้รับวัคซีนโควิด-19 ชนิด viral vector และ mRNA ในปริมาณที่มากกว่า 2 เข็มต่อเนื่องกัน โดยไม่สนใจลำดับของชนิดวัคซีน ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน แต่อาจเป็นปัจจัยส่งเสริมในคนที่มีความเสี่ยงจากปัจจัยหลัก เช่น อายุมาก เพศชาย การสูบบุหรี่ และ โรคประจำตัว ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน อย่างไรก็ตามการควรมีการศึกษาผลกระทบต่อสุขภาพในระยะยาวหลังได้รับวัคซีนโควิด-19 ในอนาคต

5.3 จุดเด่นและข้อจำกัดงานวิจัย

การศึกษานี้มีจุดเด่นคือ เป็นการศึกษาผลของการฉีดวัคซีนโควิด-19 หลายเข็มต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค ซึ่งยังไม่มีการศึกษาในไทยเนื่องจากออกแบบการศึกษาค่อนข้างยาก และประชากรไทยส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนสูตรไขว้ การศึกษานี้จึงวิเคราะห์ผลเฉพาะวัคซีนชนิด viral vector และ mRNA ซึ่งพบรายงานผลข้างเคียงของระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าวัคซีนชนิด inactivated แต่เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลังในฐานข้อมูลโรงพยาบาลเอกชน ทำให้ข้อมูลผลเลือดไม่ครบไม่สามารถเปรียบเทียบ marker ที่สำคัญเช่น D-dimer, Fibrinogen, antibody PF-4 และการศึกษานี้ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบผลของวัคซีนร่วมกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน หรือกลุ่มที่ได้รับวัคซีนชนิดเชื้อตายจึงไม่สามารถสรุปได้ว่า การฉีดวัคซีนโควิดมีผลต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

5.4 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากอุบัติการณ์เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันตามหลังการฉีดวัคซีนโควิด-19 พบน้อยกว่า 100 ต่อ 100,000 ประชากร ควรเพิ่มขนาดประชากรที่ทำการศึกษา และควรมีการควบคุมปัจจัยพื้นฐานก่อนเพื่อเปรียบเทียบผลของวัคซีนต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

5.5 การประยุกต์ใช้

การฉีดวัคซีนโควิด-19 ยังคงมีประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาหลายหลังการติดเชื้อ ในขณะที่เดียวกันไม่ควรฉีดวัคซีนเกินคำแนะนำ เนื่องจากการได้รับวัคซีนบ่อยเกินไปส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันอ่อนล้า และไวรัสมีการกลายพันธุ์ตลอดเวลา อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากวัคซีนได้ แม้ว่าจะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่น้อย ในขณะเดียวกันควรประเมินความเสี่ยงและเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันก่อนได้รับวัคซีน เช่น เพศชาย สูงอายุ มีประวัติสูบบุหรี่ มีโรคประจำตัวเบาหวานและความดันโลหิตสูงที่คุมไม่ได้

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Variation in the COVID-19 infection–fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10334):1469-88.
2. Devaux CA, Camoin-Jau L. Molecular Mimicry of the Viral Spike in the SARS-CoV-2 Vaccine Possibly Triggers Transient Dysregulation of ACE2, Leading to Vascular and Coagulation Dysfunction Similar to SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2023;15(5):1045.
3. Akhtar Z, Trent M, Moa A, Tan TC, Fröbert O, MacIntyre CR. The impact of COVID-19 and COVID vaccination on cardiovascular outcomes. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl A):A42-a9.
4. Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shoabi A, Rao G, Sena AG, et al. Characterising the background incidence rates of adverse events of special interest for covid-19 vaccines in eight countries: multinational network cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1435.
5. Iqbal S, Adnan G, Farhad A, Ahmed I, Rahman MN. Acute Myocardial Infarction After Coronavirus Vaccine: A Rare Adverse Effect. *Cureus*. 2022;14(1):e21544.
6. กรมควบคุมโรค. แนวทางการให้วัคซีนโควิด 19 ในสถานการณ์การระบาด ปี 2564 ของประเทศไทย. บริษัท ทีเอส อินเทอร์เน็ต จำกัด: กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; สิงหาคม 2564. Available from: <https://tmc.or.th/covid19/download/pdf/covid-19-public-Vaccine-040664.pdf>.
7. Scholkmann F, May C-A. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): Similarities and differences. *Pathology - Research and Practice*. 2023;246:154497.
8. Coronary Artery Disease [Internet]. StatPearls [Internet]. [cited July 27, 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/?report=classic>.
9. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2023 [cited 14 July 2023]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
10. Huang Y, Yang C, Xu X-f, Xu W, Liu S-w. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(9):1141-9.
11. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2020;16(8):e1008762.
12. Plavec Z, Pöhner I, Poso A, Butcher SJ. Virus structure and structure-based antivirals. *Current Opinion in Virology*. 2021;51:16-24.
13. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Research*. 2020;30(5):367-9.
14. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
15. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *European Journal of Pharmacology*. 2021;892:173751.
16. The Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinant] vaccine) COVID-19 vaccine: what you need to know [Internet]. [cited 27 July 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
17. Akinrinmade AO, Obitolata-Ugwu VO, Obijiofor NB, Victor F, Chive M, Marwizi FM, et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(9):e29747.
18. Sung JG, Sobieszczyk PS, Bhatt DL. Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination. *American Journal of Cardiology*. 2021;156:129-31.
19. Panthong S, Vimonsuntirungsri T, Thapanasuta M, Wanlapakorn C, Udayachalerm W, Ariyachaipanich A. Acute Coronary Syndrome After Inactivated SARS-COV-2 Vaccine. *Int Heart J*. 2022;63(2):388-92.
20. Meo AS, Masood A, Shabbir U, Ali H, Nadeem Z, Meo SA, et al. Adverse Effects of Sinopharm COVID-19 Vaccine among Vaccinated Medical Students and Health Care Workers. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(1).

21. Medeiros KS, Costa APF, Sarmiento ACA, Freitas CL, Gonçalves AK. Side effects of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis protocol of randomised trials. *BMJ Open*. 2022;12(2):e050278.
22. Sicari R, Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):7.
23. Bamouni J, Naibe DT, Yameogo RA, Mandi DG, Millogo GRC, Yameogo NV, et al. [Contribution of stress test to the treatment of ischemic heart disease]. *Pan Afr Med J*. 2018;31:229.
24. Budoff MJ, Lakshmanan S, Toth PP, Hecht HS, Shaw LJ, Maron DJ, et al. Cardiac CT angiography in current practice: An American society for preventive cardiology clinical practice statement☆. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2022;9:100318.
25. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10(12):1-38.
26. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44.
27. Verdecchia P, Coiro S, Notaristefano F, Santucci A, De Angelis F, D'Ammando M, et al. Cardiac complications of COVID-19 vaccination: now we know more. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl 1):i190-i6.
28. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, et al. 'Spikeopathy': COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines*. 2023;11(8).
29. Aye YN, Mai AS, Zhang A, Lim OZH, Lin N, Ng CH, et al. Acute myocardial infarction and myocarditis following COVID-19 vaccination. *Qjm*. 2023;116(4):279-83.
30. Swank Z, Senussi Y, Alter G, Walt DR. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *medRxiv*. 2022:2022.06.14.22276401.
31. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, Younes SF, Zaslavsky M, Costales C, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell*. 2022;185(6):1025-40.e14.
32. Uversky VN, Redwan EM, Makis W, Rubio-Casillas A. IgG4 Antibodies Induced by Repeated Vaccination May Generate Immune Tolerance to the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(5).
33. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(12):1078-90.
34. Hana D, Patel K, Roman S, Gattas B, Sofka S. Clinical Cardiovascular Adverse Events Reported Post-COVID-19 Vaccination: Are They a Real Risk? *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(3):101077.
35. Smilowitz NR, Jethani N, Chen J, Aphinyanaphongs Y, Zhang R, Dogra S, et al. Myocardial Injury in Adults Hospitalized With COVID-19. *Circulation*. 2020;142(24):2393-5.
36. Terentes-Printzios D, Gardikioti V, Solomou E, Emmanouil E, Gourgouli I, Xydis P, et al. The effect of an mRNA vaccine against COVID-19 on endothelial function and arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2022;45(5):846-55.
37. Huynh TV, Rethi L, Lee T-W, Higa S, Kao Y-H, Chen Y-J. Spike Protein Impairs Mitochondrial Function in Human Cardiomyocytes: Mechanisms Underlying Cardiac Injury in COVID-19. *Cells*. 2023;12(6):877.
38. Yasmin F, Najeeb H, Naeem U, Moeed A, Atif AR, Asghar MS, et al. Adverse events following COVID-19 mRNA vaccines: A systematic review of cardiovascular complication, thrombosis, and thrombocytopenia. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(3):e807.
39. Mani A, Ojha V. Thromboembolism after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Such Events in 286 Patients. *Annals of Vascular Surgery*. 2022;84:12-20.e1.
40. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
41. Showkathali R, Yalamanchi R, Narra L, Vinayagamoorthy N, Gunasekaran S, Nayak R, et al. Coronary thrombo-embolic events after Covid-19 vaccination- a single centre study. *Indian Heart J*. 2022;74(2):131-4.

42. Acute Coronary Syndrome [Internet]. StatPearls [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459157/>.
43. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(4):563-77, vii.
44. Altaf A, Shah H, Salahuddin M. Gender based differences in clinical and Angiographic characteristics and outcomes of Acute Coronary Syndrome (ACS) in Asian population. *Pak J Med Sci*. 2019;35(5):1349-54.
45. Krittayaphong R, Boonbaichaiyapruk S, Kiatchoosakun S, Piamsomboon C, Chotinaiwattarakul C, Kunjara-Na-Ayudhya R, et al. Demographics and Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Thailand: Data from Thai Percutaneous Coronary Intervention Registry. *J Med Assoc Thai*. 2017;100(3):270-9.
46. Shishkov S, Hristozov K, Angelov A, Slavcheva S, Bocheva Y, Boyadzhieva M. Testosterone, estradiol and their ratio in male patients with acute coronary syndrome. *Pharmacia*. 2024;71.
47. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1731-7.
48. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):281-3.
49. Konstantinou K, Tsioufis C, Koumelli A, Mantzouranis M, Kasiakogias A, Doumas M, et al. Hypertension and patients with acute coronary syndrome: Putting blood pressure levels into perspective. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(8):1135-43.
50. Soenarta AA, Buranakitjaroen P, Chia Y-C, Chen C-H, Nales J, Hoshide S, et al. An overview of hypertension and cardiac involvement in Asia: Focus on heart failure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020;22(3):423-30.
51. Stampouloglou PK, Anastasiou A, Bletsas E, Lygkoni S, Chouzouri F, Xenou M, et al. Diabetes Mellitus in Acute Coronary Syndrome. *Life*. 2023;13(11):2226.
52. Babes EE, Bustea C, Behl T, Abdel-Daim MM, Nechifor AC, Stoicescu M, et al. Acute coronary syndromes in diabetic patients, outcome, revascularization, and antithrombotic therapy. *Biomed Pharmacother*. 2022;148:112772.
53. Srimahachota S, Boonyaratavej S, Kanjanavanit R, Sritara P, Krittayaphong R, Kunjara-Na-ayudhya R, et al. Thai Registry in Acute Coronary Syndrome (TRACS)--an extension of Thai Acute Coronary Syndrome registry (TACS) group: lower in-hospital but still high mortality at one-year. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(4):508-18.
54. Kanokudom S, Chansaenroj J, Suntronwong N, Assawakosri S, Yorsaeng R, Nilyanimit P, et al. The Fourth Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Following 12 Different Three-Dose Regimens: Safety and Immunogenicity to Omicron BA.4/BA.5. *Vaccines*. 2023;11(3):570.
55. Shoaibi A, Lloyd PC, Wong HL, Clarke TC, Chillarige Y, Do R, et al. Evaluation of potential adverse events following COVID-19 mRNA vaccination among adults aged 65 years and older: Two self-controlled studies in the U.S. *Vaccine*. 2023;41(32):4666-78.
56. Wong H-L, Tworkoski E, Ke Zhou C, Hu M, Thompson D, Lufkin B, et al. Surveillance of COVID-19 vaccine safety among elderly persons aged 65 years and older. *Vaccine*. 2023;41(2):532-9.
57. Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, Spatola GF, Uzzo ML, Argo A, et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
58. Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *Jama*. 2022;327(1):80-2.
59. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1078-90.
60. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *Jama*. 2021;326(14):1390-9.
61. Boivin Z, Martin J. Untimely Myocardial Infarction or COVID-19 Vaccine Side Effect. *Cureus*. 2021;13(3):e13651.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐาน (case record form)

ทำเครื่องหมาย (✓) หน้าข้อความที่ตรงกับคำตอบ หรือเติมค่าในช่องว่าง

1. ข้อมูลส่วนบุคคล		Study Code _____	
อายุ ปี	<input type="checkbox"/> 0 = 18-35 ปี	<input type="checkbox"/> 1 = 36-45 ปี	<input type="checkbox"/> 2 = 46-55 ปี <input type="checkbox"/> 3 = 56-65 ปี <input type="checkbox"/> 4 = 66-75 ปี
เพศ	<input type="checkbox"/> 0 = ชาย	<input type="checkbox"/> 1 = หญิง	
น้ำหนัก กิโลกรัม	ส่วนสูง เซนติเมตร
BMI	<input type="checkbox"/> 0 = 18.5-22.9	<input type="checkbox"/> 1 = 23.0-24.9	<input type="checkbox"/> 2 = 25.0-29.9 <input type="checkbox"/> 3 = ≥ 30.0
ประวัติการดื่มสุรา	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่ดื่ม	<input type="checkbox"/> 1 = มี	
ประวัติการสูบบุหรี่	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี	<input type="checkbox"/> 1 = มี	
ผลตรวจ ATK หรือ PCR	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่เป็น	<input type="checkbox"/> 1 = เป็น	
ประวัติการรับวัคซีน	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่เคยฉีดวัคซีน	<input type="checkbox"/> 1 = เคยฉีดวัคซีน 1-2 เข็ม	<input type="checkbox"/> 2 = เคยฉีดวัคซีน > 2 เข็ม
ประวัติวัคซีน (วันที่/เวลา)	เข็ม 1..... (วันที่ /)	เข็ม 5..... (วันที่ /)	
	เข็ม 2..... (วันที่ /)	เข็ม 6..... (วันที่ /)	
	เข็ม 3..... (วันที่ /)	เข็ม 7..... (วันที่ /)	
	เข็ม 4..... (วันที่ /)	เข็ม 8..... (วันที่ /)	
วันที่เกิด ACS		Time to event (วัน)	
D/C Outcome (ถ้ามี)	<input type="checkbox"/> 0 = Dead (due to) <input type="checkbox"/> 1 = Live		
ประวัติ ACS	<input type="checkbox"/> 0 = STEMI <input type="checkbox"/> 1 = NSTEMI <input type="checkbox"/> 2 = UA <input type="checkbox"/> 3 = อื่น ๆ		
CAG (วัน)	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Echo (วัน)	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี LVEF		
2. ปัจจัยด้านโรค			
Hypertension	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Dyslipidemia	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Ischemic heart disease	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Arrhythmia ie. AF, PVC	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Valvular heart disease	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Heart Failure	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Ischemic stroke or TIA	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Hemorrhagic stroke	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		
Neurodegenerative disease	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = มี		

2. ปัจจัยด้านโรค			
Cancer	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี	<input type="checkbox"/> 1 = มี (active)	<input type="checkbox"/> 2 = มี (remission)
Thromboembolism ie. PE, DVT, CVT	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี	<input type="checkbox"/> 1 = มี	
Autoimmune disease	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี	<input type="checkbox"/> 1 = มี	
Current medication (ถ้ามี)	<input type="checkbox"/> 0 = ไม่มี <input type="checkbox"/> 1 = antiplatelet <input type="checkbox"/> 2 = anticoagulant <input type="checkbox"/> 3 = DM <input type="checkbox"/> 4 = HT <input type="checkbox"/> 5 = statin <input type="checkbox"/> 5 = อื่น ๆ		
3. ผลเลือด			
BP ที่ visit รพ. mmHg (วันที่)		
Hb วันที่ visit (ถ้ามี) (วันที่)		
FBS ล่าสุด mg/dL (lab วันที่)		
HbA1C ล่าสุด	<input type="checkbox"/> 0 = ≤ 7 <input type="checkbox"/> 1 = > 7 (lab วันที่) ระบุ :		
Lipid profile ล่าสุด (lab วันที่)	Cholesterol HDL Triglyceride LDL		
Creatinine ล่าสุด (วันที่)	eGFR ล่าสุด (วันที่)
อื่น ๆ			

หมายเหตุ การระบุ Study Code 1 2 3 4 5 6

ตำแหน่งที่ 1 = 1 - control, 2 - case

ตำแหน่งที่ 2 = ปีพ.ศ. ที่เกิด event 4 - 2564, 5 - 2565, 6 - 2566

3-4 = เดือนที่รับวัคซีน 01 - 12

5-6 = ลำดับทั่วไป 01-99

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ – นามสกุล แพทย์หญิง ศศิภา สามัคคีธรรม
อีเมล info@drsasipa.com

ประวัติการศึกษา (เรียงจากใหม่ไปหาเก่า)

- พ.ศ. 2561 - วุฒิปัตร์ สาขาเวชศาสตร์ครอบครัว คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- พ.ศ. 2555 - แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- พ.ศ. 2549 - มัธยมศึกษา โรงเรียนสาริตมหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- พ.ศ. 2543 - ประถมศึกษา โรงเรียนพระหฤทัยเชียงใหม่

ประสบการณ์ทำงาน (เรียงจากใหม่ไปหาเก่า)

- พ.ศ. 2566 - แพทย์เวชศาสตร์ชะลอวัย โรงพยาบาลกรุงเทพ-ภูเก็ต และลาภาน่าเวลเนสเซ็นเตอร์
- พ.ศ. 2565 - ประสานงานทางการแพทย์ (med-co) โรงพยาบาลเชียงใหม่ราม
- แพทย์ปฏิบัติการ เดอะ ฮิลล์ รีแฮป เชียงใหม่
- พ.ศ. 2562 - แพทย์ปฏิบัติการ โรงพยาบาลสารภี เชียงใหม่
- พ.ศ. 2561 - แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลนครพิงค์ เชียงใหม่