



การฉีดวัคซีนโควิด 19 สูตรผสมในผู้ใหญ่
HETEROLOGOUS PRIME-BOOST COVID 19 VACCINE IN ADULT

พิมพรรณ ทรัพย์ขำ

Pimpan Sapkham

โรงพยาบาลดาราธรรม อำเภอมะริม จังหวัดเชียงใหม่ 50180
Dararassamee Hospital, Maerim, Chiangmai, 50180, Thailand
Author Email : pimmcop@gmail.com

Received: September 22, 2021

Revised: November 21, 2021

Accepted: December 29, 2021

บทคัดย่อ

นับแต่มีการแพร่ระบาดของโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงจากเชื้อ SARS-CoV-2 (COVID 19) ไปทั่วโลก ตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ.2563 จึงได้มีการศึกษาถึงมาตรการป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 ซึ่งได้แก่มาตรการส่วนบุคคล เช่น การล้างมือบ่อย ๆ การใส่หน้ากากอนามัย การรักษาระยะห่างจากผู้อื่นอย่างน้อย 1 เมตร และมาตรการทางสาธารณสุข เช่น การปิดสถานที่สาธารณะที่มีผู้คนรวมตัวจำนวนมาก การติดตามผู้สัมผัสโรค อย่างไรก็ตามการให้วัคซีนโควิด 19 แก่ประชาชนเป็นสิ่งที่มีความสำคัญที่สุดในการลดการแพร่ระบาด ลดความรุนแรง และลดอัตราการตายของโรคโควิด 19 ได้ การฉีดวัคซีนโควิด 19 มีอุปสรรคในหลายด้าน ไม่ว่าจะเป็น การกระจายของวัคซีนที่ไม่สามารถกระจายได้อย่างทั่วถึง การกลายพันธุ์ของเชื้อ SARS-CoV-2 และผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการฉีดวัคซีน ทำให้ไม่สามารถใช้วัคซีนครบสูตรได้ ปัจจุบันทั่วโลกจึงมีความสนใจในการใช้วัคซีนสูตรผสม (heterologous prime-boosting) ซึ่งการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์พบว่า การฉีดวัคซีนสูตรผสมสามารถเพิ่มภูมิคุ้มกันทั้ง Humoral immune response และอาจเพิ่มภูมิคุ้มกัน Cellular immune response ได้ แม้การให้วัคซีนสูตรผสมอาจมีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยมากกว่าการให้วัคซีนครบสูตร และยังขาดข้อมูลอาการข้างเคียงที่พบได้ยาก แต่ก็ต้องติดตามในระยะยาวต่อไป

คำสำคัญ : การฉีดวัคซีนสูตรผสม, วัคซีนโควิด 19

Abstract

Since the SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome or Covid-19) pandemic outbreak in March 2020, there have been many studies on preventive measures against COVID-19 infection. There are personal measures such as frequent hand washing, wearing a face mask, keeping a distance from other people at least 1 meter, and public health measures such as closing large public places where a lot of people gather and contact tracing. However, giving people a vaccine against COVID-19 is the

most effective way to reduce the spreading, severity, and mortality rate of COVID-19. The vaccination of COVID-19 has many obstacles, including inefficient vaccine distribution, SARS-CoV-2 mutation, and serious side effects of vaccination. These difficulties make it impossible to use heterologous prime-boosting. Nowadays, there is a potential to use a vaccine combination (heterologous prime-boosting), which studies in both laboratory animals and humans found to be able to increase humoral immune response and possibly also raise cellular immune response. On the other hand, combined vaccination was found to have more adverse effects than complete vaccination and there is still a lack of long-term safety of heterologous vaccination, including surveillance for rare adverse events.

Keywords: heterologous prime-boosting, COVID-19 vaccines

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SAR – CoV – 2) หรือโรคโควิด 19 เป็นโรคติดต่อที่องค์การอนามัยโลกประกาศว่าเป็นการระบาดใหญ่ (pandemic) โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สามารถติดต่อได้จากคนสู่คน ผ่านทางฝอยละอองจากจมูกหรือปากซึ่งขับออกมาเมื่อผู้ป่วยไอหรือจาม แล้วได้รับเชื้อจากการหายใจเอาฝอยละอองเข้าไป หรือจากการเอามือไปสัมผัสพื้นผิวที่มีละอองเหล่านั้น แล้วมาสัมผัสตามใบหน้าและเยื่อบุผิว ซึ่งมีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รายแรกในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 ณ เมืองอูฮั่น ประเทศจีน (WHO, 2020) และมีการแพร่ระบาดของโรคอย่างรวดเร็ว ปัจจุบันเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 มีรายงานผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 กว่า 276 ล้านคน และเสียชีวิตกว่า 5.4 ล้านคนทั่วโลก (WHO, 2021)

ประเทศไทยนับตั้งแต่มีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือผู้ป่วยติดเชื้อโควิด 19 รายแรกในเดือนมกราคม พ.ศ. 2563 เป็นต้นมา ณ ตอนนี้มีผู้ติดเชื้อโควิด 19 มากกว่า 2.2 ล้านคน และเสียชีวิตมากกว่า 21,630 คน (Department of Disease Control, 2021) การป้องกันไม่ให้ติดเชื้อโควิด 19 มีทั้งมาตรการรายบุคคลและมาตรการทางสาธารณสุขควบคู่กันไป มาตรการรายบุคคล ได้แก่ การรักษาสุขอนามัยของมือและมารยาทในการไอหรือจาม การสวมหน้ากากอนามัยและการรักษาระยะห่างอย่างน้อย 1 เมตรจากผู้อื่น

ส่วนมาตรการสาธารณสุข ได้แก่ การรักษาระยะห่างทางสังคม การสวมหน้ากากอนามัย และการติดตามผู้สัมผัสโรค อย่างไรก็ตาม วัคซีนโควิด 19 ถือเป็นสิ่งสำคัญในการลดการแพร่ระบาดของเชื้อโควิด 19 รวมทั้งช่วยลดความรุนแรงและลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคได้ (Department of Disease Control, 2021)

การศึกษาวิจัยและพัฒนาวัคซีนเพื่อหยุดยั้งการแพร่ระบาดของเชื้อโควิด 19 มีมาอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 แต่ด้วยความรุนแรงของโรคที่เกิดขึ้นส่งผลให้องค์การอนามัยโลกอนุมัติให้ใช้วัคซีนโควิด 19 เป็นกรณีฉุกเฉิน (emergency use listing: EUL) ได้แก่ วัคซีนไฟเซอร์ วัคซีนโควิซิลด์ วัคซีนแอสตราเซนเนกา วัคซีนแจนส์เซน วัคซีนโมเดอร์นา วัคซีนซิโนฟาร์ม และวัคซีนซิโนแวค แม้ว่าผลการทดลองวัคซีนจะกำลังอยู่ในระยะที่ 3 จากทั้งหมด 4 ระยะก็ตาม ซึ่งอาจยังไม่มีการยืนยันถึงความปลอดภัยจากผลข้างเคียงของวัคซีนได้อย่างแน่ชัด แต่ทั่วโลกต่างมีความต้องการวัคซีน ในขณะที่ความสามารถในการผลิตวัคซีนของแต่ละบริษัทที่ได้รับอนุมัติทำได้จำกัด ส่งผลให้ประชาชนไม่ได้รับวัคซีนอย่างทั่วถึง สำหรับประเทศไทยมีกระบวนการในการนำเข้าและตรวจสอบวัคซีนค่อนข้างยุ่งยาก ซับซ้อน เพื่อความปลอดภัยของประชาชน รวมถึงปัญหาในกระบวนการขนส่งและการเก็บรักษาวัคซีนให้มีประสิทธิภาพ ทำให้ประเทศไทยสามารถนำเข้าวัคซีนแต่ละชนิดได้ในปริมาณไม่มาก ถึงแม้รัฐบาล

จะมีแผนการนำเข้าวัคซีนเป็นระยะ ๆ แต่ก็ไม่ใช่เพียงพอต่อความต้องการ ส่งผลให้มีการนำแนวคิดเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนโควิด 19 แบบสูตรผสมมาปรับใช้ ในขณะที่องค์การอนามัยโลกประกาศให้ฉีดวัคซีนสูตรผสมได้ เมื่อวันที่ 9 สิงหาคม พ.ศ. 2564 หลังจากนั้น จึงเกิดการศึกษากันเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนสูตรผสมตามมา แต่เนื่องจากข้อมูลการศึกษาวิจัยถึงความปลอดภัยจากผลข้างเคียงยังมีไม่มากนัก บทความวิชาการเรื่องนี้จึงขอข้อมูลการฉีดวัคซีนโควิด 19 แบบสูตรผสมมาเผยแพร่เพื่อเป็นความรู้ประกอบการตัดสินใจเลือกรับวัคซีนสูตรผสมและเป็นการสร้างทัศนคติที่ดีต่อการรับวัคซีนโควิด 19 โดยเนื้อหาครอบคลุมความเป็นมาของวัคซีนโควิด 19 สูตรผสมที่มีวัคซีนในปัจจุบัน และผลข้างเคียงจากการได้รับวัคซีนโควิด 19 สูตรผสม

วัคซีนโควิด 19

สามารถแบ่งตามเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่

1. Messenger RNA (mRNA) vaccine เป็นวัคซีนชนิดสารพันธุกรรมที่เฉพาะเจาะจงกับการสร้างสารโปรตีนสไปค์ของเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดีขึ้นมาต่อต้านเชื้อ โดยวัคซีน mRNA ที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ วัคซีน Comirnaty (BNT162b2) ผลิตโดยบริษัทไฟเซอร์ไบโอเทค และวัคซีน Moderna (mRNA-1273) ผลิตโดยบริษัทโมเดอร์นา ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อได้ประมาณร้อยละ 95 และ 94.1 ตามลำดับ

2. Recombinant viral vector vaccine เป็นวัคซีนชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะที่ใช้ไวรัสที่สามารถตัดแต่งพันธุกรรม เช่น Adenovirus มาเป็นไวรัสพาหะ แล้วตัดแปลงให้สามารถแบ่งตัวได้และใส่สารพันธุกรรมของไวรัส SARS-CoV-2 เข้าไปเมื่อนำมาฉีดไวรัสพาหะจะเลียนแบบการติดเชื้อตามธรรมชาติ จึงกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้สร้างแอนติบอดีต่อไวรัสโควิด 19 ตามสารพันธุกรรมที่ใส่เข้าไป วัคซีนที่ใช้แพร่หลายในปัจจุบัน ได้แก่ วัคซีน

Astrazeneca (ChAdOx1-S) เป็น Chimpanzee adenovirus ผลิตโดยบริษัท Oxford-AstraZeneca, วัคซีน Convidicea (Ad5-nCoV) เป็น Human adenovirus type 5 ผลิตโดยบริษัท CanSinoBio, วัคซีน Janssen (Ad26.COV2.S) เป็น Human adenovirus type 26 ผลิตโดยบริษัท Johnson and Johnson, วัคซีน Sputnik V (Gam-Covid-Vac) เป็น Human adenovirus type 5 และ 26 ผลิตโดยบริษัท Gamaleya ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อประมาณร้อยละ 70.4, 60, 66.3 และ 91.6 ตามลำดับ และมีประสิทธิภาพในการป้องกันความรุนแรงของโรคได้ร้อยละ 100

3. Protein subunit vaccine เป็นวัคซีนที่ทำจากโปรตีนส่วนหนึ่งของเชื้อ โดยสร้างโปรตีนของเชื้อไวรัสแล้วนำมาผสมกับสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อต้านโปรตีนสไปค์ของไวรัสโควิด 19 วัคซีนที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ วัคซีนที่ผลิตจาก Baculovirus โดยบริษัท Novavax มีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อประมาณร้อยละ 89.3

4. Inactivated vaccine เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย ซึ่งกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัสเชื้อตายทุกส่วนเหมือนได้รับเชื้อไวรัสโดยตรง แต่ไม่ทำให้เกิดโรค วัคซีนที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ วัคซีน CoronaVac ของบริษัท Sinovac และวัคซีน COVLO (BBIBP-CorV) ของบริษัท Sinopharm ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อประมาณร้อยละ 50.7 และ 78.1 ตามลำดับ และป้องกันความรุนแรงของโรคได้ร้อยละ 100 และ 78.7 ตามลำดับ

องค์การอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ได้อนุมัติขึ้นทะเบียนวัคซีนโควิด 19 (แบบใช้ในภาวะฉุกเฉิน) ทั้งหมด 6 ชนิด ได้แก่ วัคซีนโคโรนาแวคของบริษัทซิโนแวค วัคซีนโควิโรของบริษัทซิโนฟาร์ม วัคซีนแอสตราเซเนกาของบริษัทแอสตราเซเนกา วัคซีนแจนเซ่นของบริษัทจอห์นสันแอนด์จอห์นสัน วัคซีนโมเดอร์นาของบริษัทโมเดอร์นา และวัคซีนโคเมอร์เนตีไฟเซอร์ของบริษัทไฟเซอร์ไบโอเทค มีรายละเอียดดังตาราง 1

ตาราง 1 วัคซีนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนฉุกเฉินแบบมีเงื่อนไขในประเทศไทย

ชื่อวัคซีน	เทคโนโลยีการผลิต	ประสิทธิภาพวัคซีน	การบริหารวัคซีน
1. CoronaVac	Inactivated virus	50.7%	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 2 - 4 สัปดาห์
2. COVIL0 (BBIBP-CorV)	Inactivated virus	78.1%	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 3 สัปดาห์
3. Astrazeneca (ChAdOx1-S)	Viral Vector	70.4%	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 8 - 12 สัปดาห์
4. Janssen (Ad26.COV2.S)	Viral Vector	66.3%	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง
5. Moderna (mRNA-1273)	mRNA	94.1%	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์
6. Comirnaty (BNT162b2)	mRNA	95%	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 3 สัปดาห์

ประเทศไทยเริ่มฉีดวัคซีนโควิด 19 ครั้งแรก ในวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2564 โดยประชากรกลุ่มแรกที่ได้รับวัคซีน ประกอบด้วย บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขด่านหน้า รวมถึงเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมเชื้อโควิด 19 ที่มีโอกาสสัมผัสผู้ป่วย และกลุ่มผู้ที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคทางเดินหายใจเรื้อรังรุนแรง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตเรื้อรังระยะ 5 ขึ้นไป โรคหลอดเลือดสมอง โรคมะเร็งทุกชนิดที่อยู่ระหว่างเคมีบำบัด โรคเบาหวาน โรคอ้วนที่มีน้ำหนักมากกว่า 100 กิโลกรัมขึ้นไป ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และหญิงตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 12 สัปดาห์ขึ้นไป ซึ่งในช่วงแรกเป็นการฉีดวัคซีนแบบครบสูตร (homologus prime – boost COVID 19 Vaccine)

แต่ด้วยข้อจำกัดต่าง ๆ เช่น ผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉีดวัคซีนโควิด 19 การกลายพันธุ์ของเชื้อโควิด 19 และการแพร่ระบาดของสายพันธุ์เดลตาอย่างรวดเร็ว ผลการศึกษาในระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อกลายพันธุ์สายพันธุ์ต่าง ๆ ในประเทศไทยหลังจากที่ได้รับวัคซีนโคโรนาแวก พบว่า ระดับภูมิคุ้มกันหลังจากฉีดวัคซีนโคโรนาแวกครบ 2 เข็ม

มีระดับแอนติบอดีต่อสายพันธุ์ B.1.617.2 (delta) ต่ำมาก จนบางคนไม่สามารถตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันเชื้อโควิด 19 ได้ (Vacharathit et al., 2021)

นอกจากนี้ ยังมีปัญหาการขาดแคลนวัคซีนทั่วโลก ส่งผลให้ประเทศไทยนำเข้าวัคซีนได้อย่างจำกัด ข้อมูลของกองควบคุมโรค (Department of Disease Control, 2021) ตั้งแต่ 28 กุมภาพันธ์ ถึง 19 กรกฎาคม พ.ศ. 2564 รายงานว่า ประเทศไทยนำเข้าวัคซีน Sinovac และ Astrazeneca รวมแล้ว 25 ล้านโดส และฉีดวัคซีนโควิดไปแล้ว 14,547,244 โดส เป็นวัคซีนเข็มที่ 1 จำนวน 11,067,518 ราย และเข็มที่ 2 จำนวน 3,479,726 ราย เป็นวัคซีน Sinovac จำนวน 7,608,312 โดส วัคซีน Astrazeneca จำนวน 6,463,740 โดส และวัคซีน Sinopharm จำนวน 475,192 โดส

การศึกษาความปลอดภัยและระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโควิด 19 จากการฉีดวัคซีนแบบครบสูตรเปรียบเทียบกับแบบสูตรผสมในประเทศไทย โดยศึกษาจากกลุ่มตัวอย่าง 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับวัคซีน CoronaVac จำนวน 2 เข็ม และวัคซีน ChAdOx1-S, Astrazeneca จำนวน 2 เข็ม ซึ่งเป็น

การได้รับวัคซีนแบบครบสูตร กลุ่มละ 90 คน และกลุ่มที่ได้รับวัคซีน CoronaVac - ChAdOx1-S จำนวน 46 คนและกลุ่มที่ได้รับวัคซีน ChAdOx1-S - CoronaVac จำนวน 48 คน (Wanlapakorn et al., 2021) พบว่า การฉีดเข็มที่ 1 ด้วยวัคซีน CoronaVac และเข็มที่ 2 ด้วยวัคซีน Astrazeneca สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสได้ใกล้เคียงกับการได้รับ Astrazeneca 2 เข็ม แต่ใช้ระยะเวลาการกระตุ้นที่สั้นกว่า ดังนั้น การประชุมคณะกรรมการโรคติดต่อแห่งชาติ ตามพระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558 ครั้งที่ 7/2564 ในวันที่ 12 กรกฎาคม พ.ศ. 2564 กระทรวงสาธารณสุขจึงได้ประกาศให้มีการฉีดวัคซีนโควิด 19 สูตรผสม (heterologus prime – boost COVID 19 Vaccine) โดยเป็นการฉีดเข็มที่ 1 ด้วยวัคซีน Sinovac และเข็มที่ 2 ด้วยวัคซีน Astrazeneca มีระยะห่างระหว่างเข็ม 3 - 4 สัปดาห์ หรือในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน Sinovac ครบ 2 เข็ม ควรได้รับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีน Astrazeneca หรือวัคซีนชนิด mRNA อีก 1 เข็ม โดยมีระยะห่างจากเข็มที่ 2 อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ตั้งแต่ 19 กรกฎาคม พ.ศ.2564 เป็นต้นมา เพื่อประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดกลายพันธุ์สายพันธุ์เดลตา ที่มีการแพร่ระบาดอย่างรวดเร็ว และทันต่อสถานการณ์ของโรคในระยะที่มีวัคซีนจำนวนจำกัด

หลายประเทศทั่วโลกให้ความสนใจในการฉีดวัคซีนสูตรผสม (Heterologous prime-boost COVID 19 Vaccine) เช่น ประเทศเยอรมัน ได้มีการศึกษาของ Barros-Martins et al. (2021) ที่เปรียบเทียบระหว่างการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นด้วยวัคซีนชนิดเดียวกันและต่างชนิดกันในการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อไวรัสกลายพันธุ์โควิด 19 (SARS-CoV-2 Variants) โดยศึกษาในบุคลากรทางการแพทย์ จำนวน 129 ราย ที่ไม่มีประวัติติดเชื้อ SARS-Cov-2 และแบ่งเป็นกลุ่มที่เลือกรับวัคซีนสูตรเดิม (homologous prime-boosting) 32 ราย และกลุ่มที่เลือกรับวัคซีนสูตรผสม (Heterologous prime-boosting) 55 ราย ซึ่งทั้ง

129 ราย ได้รับวัคซีนเข็มแรกเป็น ChAdOx1-nCov-19 (ChAd) และกรณีวัคซีนสูตรผสมจะได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 เป็น BNT162b2 หลังจากได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น พบว่า กลุ่มวัคซีนสูตรผสมมีการเพิ่มขึ้นของ Anti-SARS-CoV-2 spike IgG (Anti-S IgG) มากกว่ากลุ่มวัคซีนสูตรเดิม 2.9 เท่า ซึ่งสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < .0001$) แสดงให้เห็นว่าการฉีดวัคซีนสูตรผสมมี Humoral Immune Response ที่ดีกว่า และจากการตรวจด้วยวิธี Elisa พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการเพิ่มของ Neutralizing antibodies โดยมี Humoral Immune Response และ spike - specific CD8 Tcell ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนสูตรผสมเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นผลของภูมิคุ้มกันที่ได้จากการฉีดวัคซีนสูตรผสมสามารถเพิ่มทั้ง Humoral Immune Response และ Cellular immune response ได้จริง

ประเทศสเปน Borobid et al. (2021) ได้ศึกษาภูมิคุ้มกันและผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนสูตรผสม โดยสุ่มผู้ใหญ่อายุ 18 - 60 ปี จำนวน 676 ราย ที่ไม่มีประวัติติดเชื้อโควิด 19 และได้รับวัคซีนโควิด 19 เข็มแรกเป็นวัคซีน ChAdOx1-S แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยสุ่มกลุ่มทดลองจำนวน 450 ราย ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นเป็นวัคซีน BNT162b2 และกลุ่มควบคุม 226 ราย สังเกตอาการแล้วเปรียบเทียบระดับภูมิคุ้มกันต้านทาน โดยการวัด SARS/CoV-2 trimeric spike protein และ Receptor binding domain (RBD), วัดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยวิธี pseudovirus neutralization assay และวัด cellular immune response โดยใช้วิธี interferon- γ immunoassay หลังจากฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นครบ 14 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นแบบสูตรผสมมี Humoral Immune Response สูงขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มขึ้นจาก 71.46 BAU/ml เป็น 7,756.68 BAU/ml ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 88) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 44) ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (ร้อยละ 43) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 42) บวมบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ

35) และอาการแดงบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 31) และไข้ (ร้อยละ 2) ซึ่งจะเห็นว่า การให้วัคซีน BNT162b2 เป็นวัคซีนเข็มกระตุ้นหลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรกเป็น ChAdOx1-S สามารถกระตุ้นการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันได้มาก และเกิดอาการไม่พึงประสงค์อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

ส่วนการศึกษาในสหราชอาณาจักร Liu et al. (2021) ได้ศึกษาความปลอดภัยและภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบจากการฉีด 4 สูตร ระหว่างกลุ่มที่ได้วัคซีนแบบครบสูตร คือ ChAdOx1-nCoV-19 หรือ BNT162b2 จำนวน 2 เข็มตามปกติ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ฉีด ChAdOx1-nCoV-19 แล้วกระตุ้นด้วย BNT162b2 และกลุ่มที่ฉีด BNT162b2 แล้วกระตุ้นด้วย ChAdOx1-nCoV-19 ในคนอายุมากกว่า 50 ปีที่สามารถควบคุมโรคประจำตัวได้ดี และไม่เคยติดเชื้อโควิด 19 มาก่อน จำนวน 830 คน โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่มเท่า ๆ กัน แล้วนำไปรับวัคซีนเข็มกระตุ้นและติดตามผลภายใน 28 วัน เพื่อประเมินระบบภูมิคุ้มกัน โดยการวัด Geometric mean ratio (GMR) ของ Serum SARS-CoV-2, Anti-Spike IgG Concentration ด้วยวิธี Elisa ผลการศึกษาพบว่าการฉีดวัคซีนเข็มแรกด้วยวัคซีน ChAdOx1-S แล้วกระตุ้นด้วยวัคซีน BNT162b2 ห่างกัน 28 วันกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันสูง (12,906 ELU/ml) ซึ่งใกล้เคียงกับการฉีดวัคซีน BNT162b2 แบบ 2 เข็มตามปกติ (14,081 ELU/ml) และดีกว่าการฉีดวัคซีน BNT162b2 แล้วตามด้วย ChAdOx1-S (7,133 ELU/ml) อีกทั้งดีกว่าการฉีดวัคซีน ChAdOx1-S แบบ 2 เข็มตามปกติอย่างมาก (1,392 ELU/ml) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาพบกลุ่มที่ฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นต่างชนิดกันมีอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า เช่น ไข้ หนาวสั่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดข้อ ปวดเมื่อย และปวดกล้ามเนื้อ แต่ทุกคนไม่มีอาการรุนแรงจนต้องรักษาในโรงพยาบาล และส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงหลังการฉีดวัคซีน ซึ่ง Shaw et al. (2021) ได้มีการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จาก

การฉีดวัคซีนโควิด 19 สูตรผสม (heterologous prime-boosting) ในสหราชอาณาจักร ในผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิด 19 เข็มแรกเป็นวัคซีน ChAdOx1-S nCoV-19 หรือ BNT162b2 กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ที่มีโรคประจำตัวที่สามารถควบคุมได้ โดยสุ่มตัวอย่างมาจำนวน 830 คน แบ่งเป็น 463 คน ฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นภายใน 28 วัน และ 367 คน ฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นภายใน 84 วัน ผลการวิจัยพบว่า กลุ่มที่ได้รับวัคซีนครบสูตร (homologous vaccine schedules) เมื่อฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นซึ่งเป็นวัคซีนชนิดเดิมพบผลข้างเคียงมากกว่าตอนที่ได้รับวัคซีนเข็มแรก ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับวัคซีนสูตรผสมมีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าในกลุ่มวัคซีนครบสูตร โดยพบมีไข้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนครบสูตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับอาการหนาวสั่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดข้อ ปวดเมื่อยตามตัว แต่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และอาการทั้งหมดเกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากฉีดวัคซีน

นอกจากนี้ Ostadgavahi et al. (2021) ได้รายงานผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนโควิด 19 สูตรผสม 2 ราย ในประเทศแคนาดา ที่ไม่มีประวัติการติดเชื้อโควิด 19 และไม่มีประวัติสัมผัสเชื้อ ได้รับวัคซีนเข็มแรก คือ วัคซีน Covishield (Oxford-Aztrazeneca) แล้วเก็บตัวอย่างพลาสมาวันที่ 25 หลังได้รับวัคซีนเข็มแรก ซึ่งทั้งสองรายได้รับการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นเป็น Pfizer-BioNTech หลังจากฉีดวัคซีนเข็มแรก 33 วัน และเก็บตัวอย่างพลาสมา 13 วัน หลังจากฉีดเข็มกระตุ้น ไปตรวจพลาสมาหา Anti-spike protein IgG และ IgM ด้วยวิธี Elisa, RBD antigen และ Neutralized antibody ผลการศึกษาพบว่า หลังได้รับวัคซีนเข็มแรก ผู้ป่วยรายแรกพบ IgM-S, IgG-S และ RBD เท่ากับ 3.69, 394.78, 946 ตามลำดับ และผู้ป่วยรายที่สองพบ IgM-S, IgG-S และ RBD เท่ากับ 28.85, 3547.22 และ 163 ตามลำดับ และหลังจากได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น ผู้ป่วยรายแรก มีระดับ IgM-S, IgG-S และ RBD เท่ากับ 2107.08, 62364.37 และ 1641

ตามลำดับ ในขณะที่รายที่สองมีระดับ IgG-S และ RBD เท่ากับ 2265.27, 51468.69 และ 2000 ตามลำดับ ส่วนการวัด Nabs neutralized antibody โดยวิธี VSV-eGFP-S pseudovirus neutralization (PvNA) พบว่าในกลุ่ม negative control และในเข็มแรก ของวัคซีน Covishield ทั้งสองรายพบ Neutralized antibody ในระดับต่ำ (< 8, 8, 8, 50% reduction GFP) แต่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนใน 13 วันหลังจาก ได้รับวัคซีนกระตุ้นเข็มที่ 2 และในกลุ่มผู้ป่วย positive control ผู้ป่วยทั้ง 2 รายพบ Neutralized antibody ในระดับที่มากกว่า (128, 64, 512, 50% reduction GFP) และมีผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนเล็กน้อย ได้แก่ ปวดศีรษะ, หนาวสั่น, อ่อนเพลีย บวมบริเวณที่ฉีดเล็กน้อย สรุปได้ว่า หลังการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นต่างชนิดกันเพียง 13 วัน ผู้ป่วยทั้งสองรายสามารถเพิ่มภูมิต้านทานต่อ Spike protein และ RBD antibody และ neutralized antibody ได้เพิ่มสูงขึ้น

การศึกษาในประเทศจีนของ He et al. (2021) ที่ศึกษาในหนูที่ได้รับวัคซีนโควิด 19 สูตรผสม โดยเข็มแรกเป็นวัคซีนเชื้อตาย (BBIPP-CorV) วัคซีนไวรัสเวกเตอร์ (Ads-nCoV) วัคซีนโปรตีนซับยูนิต (ZF 2001) และวัคซีน mRNA (ARCoVax) และได้รับวัคซีนเข็มที่สองเป็นวัคซีนต่างชนิดกัน (heterologous prime boosting) พบว่าทุกกลุ่มที่ได้รับวัคซีนสูตรผสมมีภูมิคุ้มกัน (neutralizing antibody) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีการกระตุ้นกระบวนการเพิ่มขึ้นของภูมิคุ้มกัน ดังกล่าว นอกจากนี้ กลุ่มหนูที่ได้รับวัคซีนโควิด 19 สูตรผสมที่ได้รับวัคซีนไวรัสเวกเตอร์ (Ads-nCoV) เป็นเข็มแรก และฉีดเข็มกระตุ้นด้วยวัคซีนเชื้อตาย (BBIPP-CorV) วัคซีนโปรตีนซับยูนิต (ZF 2001)

และวัคซีน mRNA (ARCoVax) สามารถกระตุ้น การตอบสนองของภูมิคุ้มกันได้มากกว่าการใช้ วัคซีนชนิดอื่นเป็นเข็มแรก

ผลการศึกษาวัคซีนสูตรผสมในต่างประเทศ ดังที่กล่าวมาข้างต้น ประกอบกับประเทศไทย มีแผนการนำเข้าวัคซีน Pfizer ในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 คณะกรรมการอำนวยการศูนย์ปฏิบัติการฉุกเฉินด้านการแพทย์และสาธารณสุข กรณีโรคโควิด 19 (ศปก.สธ.) จึงมีมติในวันที่ 3 กันยายน พ.ศ. 2564 อนุมัติสูตรการฉีดวัคซีนโควิด 19 แบบสูตรผสมเพิ่มเติม โดยเป็นการฉีดวัคซีนโควิด 19 เข็มที่ 1 ด้วยวัคซีน Astrazeneca และ เข็มที่ 2 เป็นวัคซีน Pfizer โดยให้มีระยะห่างในการฉีดระหว่างเข็ม 4 - 12 สัปดาห์ และให้เริ่มมีการใช้วัคซีนสูตรผสมในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ทั้งนี้ ผู้ที่ฉีดวัคซีนสูตรผสมจะต้องมีอายุ 18 ปีขึ้นไป กรณีมีอาการเจ็บป่วยเฉียบพลัน หรือมีอาการที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ควรพิจารณาเลื่อนการฉีด วัคซีนไปก่อนจนกว่าจะหาย รวมทั้ง ควรหลีกเลี่ยง การฉีดในผู้ที่ตรวจพบเชื้อโควิด 19 ในช่วง 3 เดือน ที่ผ่านมา หรือได้รับวัคซีนใด ๆ มาก่อนในช่วง 14 วัน และควรหลีกเลี่ยงการฉีดในหญิงตั้งครรภ์ที่ อายุครรภ์น้อยกว่า 12 สัปดาห์ หากมีประวัติเกิด Angioedema หรือผื่น Urticaria rash ภายใน 30 นาทีหลังได้รับวัคซีน แนะนำให้เปลี่ยนชนิดของ วัคซีนที่จะฉีดในครั้งต่อไปเพื่อความปลอดภัยของ ประชาชน โดยคำแนะนำในการฉีดวัคซีนโควิด 19 ที่ได้รับการอนุมัติในประเทศไทยตามมติที่ประชุม ของ ศปก.สธ เมื่อวันที่ 13 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ทั้งแบบครบสูตร แบบสูตรผสม และการฉีดกระตุ้น มีรายละเอียดโดยสรุปดังตาราง 2

ตาราง 2 คำแนะนำในการฉีดวัคซีนโควิด 19 เข็ม 1 – 2 และเข็มกระตุ้นในประเทศไทย

วัคซีนเข็มที่ 1 - 2	ระยะห่างระหว่างเข็มที่ 1 และ 2	วัคซีนเข็มที่ 3	ระยะห่างระหว่างเข็มที่ 2 และ 3
Sinovac – Sinovac หรือ Sinopharm - Sinopharm	2 – 4 สัปดาห์ 3 สัปดาห์	Astrazeneca / Pfizer / Moderna	4 สัปดาห์ขึ้นไป
Astrazeneca - Astrazeneca	8 – 12 สัปดาห์	Pfizer / Moderna	3 เดือนขึ้นไป
Pfizer – Pfizer หรือ Moderna - Moderna	3 สัปดาห์ 4 สัปดาห์	Pfizer / Moderna	6 เดือนขึ้นไป
Sinovac / Sinopharm - Astrazeneca	3 – 4 สัปดาห์	Astrazeneca / Pfizer / Moderna	3 เดือนขึ้นไป
Sinovac / Sinopharm - Pfizer	3 – 4 สัปดาห์	Pfizer / Moderna	3 เดือนขึ้นไป
Astrazeneca - Pfizer	4 – 12 สัปดาห์	Pfizer / Moderna	6 เดือนขึ้นไป

สรุป

วัคซีนโควิด 19 เป็นหนึ่งในเครื่องมือสำคัญในการลดการแพร่ระบาดของเชื้อโควิด 19 ไม่ว่าจะเป็นวัคซีนสูตรใดล้วนมุ่งหวังผลลัพธ์ที่สำคัญ คือ ลดการแพร่ระบาด ลดความรุนแรงของโรค ลดภาวะแทรกซ้อน และลดอัตราการเสียชีวิต ทั้งนี้ การฉีดวัคซีนโควิด 19 แต่ละสูตรควรได้รับวัคซีนในลำดับและเวลาที่เหมาะสม ถึงแม้ว่าการฉีดวัคซีนโควิด 19 แบบสูตรผสมอาจจะมีอาการข้างเคียงที่มากกว่าการฉีดวัคซีนแบบครบสูตรปกติ แต่จากข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่บ่งชี้ไปในทิศทางเดียวกันว่าไม่มีอาการรุนแรงจนต้องรักษาในโรงพยาบาล และมักเกิดขึ้นไม่นานหลังการฉีดวัคซีน

เอกสารอ้างอิง

Barros-Martins, J., Hammerschmidt, S. I., Cossmann, A., Odak, I., Stankov, M. V., Ramos, G. M., . . . Behrens G. M. N. (2021). Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med*, 27, 1525–1529. <https://doi.org/10.1038/S41591-021-01449-9>

Borobia, A. M., Carcas, A. J., Perez-Olmeda, M., Castano, L., Bertran, M. J., Garcia-Perez, J., . . . Friast, J. (2021). Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombVax): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 398(10295), 121 – 130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3)

Department of disease control. (2021). *Guideline for COVID-19 vaccine during pandemic outbreak in Thailand 2021*. Bangkok: TS Interprint.

Department of disease control. (2021). *Thailand daily situation update COVID-19*. Retrieved from <https://ddc.moph.go.th/covid19-dashboard/>

He, Q., Mao, Q., An, C., Zhang, J., Gao, F., Bian, L., . . . Wang, J. (2021). Heterologous prime-boost: Breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerging microbes & infections*, 10(1), 629–637. <https://doi.org/10.3855/jidc.15368>

Liu, X., Shaw, R. H., Stuart A. S. V., Greenland M., Aley P. K., Andrews, N. J., . . . Snape, M. D. (2021). Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): A single-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*, 398(10303), 856–869. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01694-9)

- Ostadgavahi, A. T., Booth, R., Sisson, G., McMullen, N., Warhuus, M., Robertson, P., . . . Richardson, C. D. (2021). Heterologous immunization with Covishield and Pfizer vaccines against SARS-CoV-2 elicits a robust humoral immune response. *Journal of Infection in Developing Countries*, *15*(5), 653-656. <https://doi.org/10.3855/jidc.15368>
- Shaw, R. H., Stuart, A., Greenland, M., Liu, X., Van-Tam, J. S. N., & Snape, M. D. (2021). Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: Initial reactogenicity data. *The Lancet*, *397*(10289), 2043-2046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)
- Vacharathit, V., Aiewsakun, P., Manopwisedjaroen, S., Srisaowakarn, C., Laopanupong, T., Ludowyke, N., . . . Thitithyanont, A. (2021). CoronaVac induces lower neutralising activity against variants of concern than natural infection. *The Lancet Infectious Diseases*, *21*(10), 1352-1354. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00568-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00568-5)
- Wanlapakorn, N., Suntronwong, N., Phowattanasathian, H., Yorsaeng, Y., Vichaiwattana, P., Thongmee, T., . . . Poovorawan, Y. (2021). Safety and immunogenicity of heterologous and homologous inactivated and adenoviral-vectored COVID-19 vaccines in healthy adults. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.04.21265908>
- WHO. (2021). *Interim recommendation for heterologous COVID-19 vaccine schedules: Interim guidance*. Retrieved from <https://www.who.int/>
- WHO. (2020). *Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-1*. Retrieved from <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
- WHO. (2021). *WHO coronavirus (COVID-19) dashboard*. Retrieved from <https://covid19.who.int/>