
Artykuł

Wpływ szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 na układ krążenia u młodzieży

Suyanee Mansanguan¹, Prakaykaew Charunwatthana², Watcharapong Piyaphanee², Wilanee Dechkha-jorn³, Akkapon Poolcharoen⁴ i Chayasins Mansanguan^{2*}.

¹Szpital im. Humibola Adulyadeja, Bangkok, Tajlandia

²Department of Clinical Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand

³Department of Tropical Pathology, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand

⁴Samitivej Srinakarin Hospital, Bangkok, Tajlandia

* Korespondencja: chayasins.man@mahidol.ac.th (CM)

Streszczenie: W tym badaniu skupiono się na skutkach dla układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza na zapaleniu mięśnia sercowego i osierdza, po podaniu szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 u tajskich nastolatków. W tym prospektywnym badaniu kohortowym wzięli udział uczniowie dwóch szkół w wieku 13-18 lat, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19. Dane, w tym dane demograficzne, objawy, parametry życiowe, EKG, echokardiografia i enzymy sercowe, zostały zebrane na poziomie wyjściowym, w dniu 3, w dniu 7 i w dniu 14 (opcjonalnie) za pomocą formularzy rejestru przypadków. Zapisaliśmy 314 uczestników; spośród nich 13 uczestników zostało utraconych w następstwie, pozostawiając 301 uczestników do analizy. Najczęstsze efekty sercowo-naczyniowe to tachykardia (7,64%), duszność (6,64%), kołatanie serca (4,32%), ból w klatce piersiowej (4,32%) i nadciśnienie (3,99%). Siedmiu uczestników (2,33%) wykazywało co najmniej jeden podwyższony biomarker sercowy lub dodatnie wyniki badań laboratoryjnych. Efekty sercowo-naczyniowe stwierdzono u 29,24% pacjentów, począwszy od tachykardii, kołatania serca i zapalenia mięśnia sercowego. Zapalenie mięśnia sercowego potwierdzono u jednego pacjenta po szczepieniu. U dwóch pacjentów podejrzewano zapalenie osierdza, a u czterech subkliniczne zapalenie mięśnia sercowego.

Wnioski: Efekty sercowo-naczyniowe u młodzieży po szczepieniu BNT162b2 mRNA COVID-19 obejmowały tachykardię, kołatanie serca i zapalenie mięśnia sercowego. Obraz kliniczny zapalenia mięśnia sercowego po szczepieniu był zwykle łagodny, a wszystkie przypadki uległy całkowitemu wyleczeniu w ciągu 14 dni. Dlatego też młodzież otrzymująca szczepionkę z mRNA powinna być monitorowana pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Clinical Trial Registration: NCT05288231

Słowa kluczowe: BNT162b2 mRNA szczepionki COVID-19; szczepionka COVID-19; efekty sercowo-naczyniowe; zapalenie mięśnia sercowego; młodzież; Tajlandia

1. Wstęp

W grudniu 2020 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) wydała pozwolenie na awaryjne użycie (EUA) szczepionki mRNA firmy Pfizer-BioNTech (BNT162b2) w celu zapobiegania chorobie COVID-19. Badania kliniczne wykazały, że skuteczność szczepionki wynosi 95%, a jej profil bezpieczeństwa jest dobry, podobny do innych szczepionek [1-4]. Ogólnoustrojowe reakcje na szczepionkę, które zwykle były łagodne i przemijające, zgłaszano częściej wśród młodszej populacji i częściej po drugiej dawce [1-2,5].

było opisywane jako rzadkie zdarzenie po szczepieniach, między innymi przeciwko ospie wietrznej [4], grypie i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. W populacji ogólnej zapalenie mięśnia sercowego jest rozpoznawane u około 10-20 osób na 100 000 rocznie [6], częściej i w młodszym wieku występuje u mężczyzn niż u kobiet [7]. Najwyższe

Zgłoszone przypadki zapalenia mięśnia sercowego po szczepieniu wystąpiły po drugiej dawce szczepionki mRNA COVID-19 i najczęściej wśród młodych mężczyzn [8-10]. W większości tych przypadków objawy rozwinęły się w ciągu pierwszego tygodnia, zwykle 2-4 dni po szczepieniu. Rokowanie dla chorych na zapalenie mięśnia sercowego jest różne w zależności od etiologii [11]. W erze przed szczepieniem COVID-19 (1990-2018) spośród 620 195 zgłoszeń złożonych w systemie Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 0,1% było at- tributable to myopericarditis; spośród tych zgłoszeń zapalenia mięśnia sercowego 79% dotyczyło mężczyzn [12]. VAERS jest jednak przede wszystkim systemem wykrywania i generowania sygnałów bezpieczeństwa i nie może być wykorzystany do ustalenia, czy szczepionka spowodowała zdarzenia niepożądane [13].

Ostatnio komitet doradczy Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ds. praktyk immunizacyjnych zidentyfikował prawdopodobny związek między 2 szczepionkami COVID-19 mRNA firm Pfizer-BioNTech i Moderna a przypadkami zapalenia mięśnia sercowego i osierdza [14-16]. W przypadku układu sercowo-naczyniowego odnotowano 4863 zdarzenia niepożądane wśród pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę BNT162b2 mRNA COVID-19. Częstymi zdarzeniami obserwowanymi podczas stosowania badanych szczepionek były: tachykardia (16,41%), rumień (12,17%), zwiększenie częstości akcji serca (9,03%), nadciśnienie (5,82%) i niedociśnienie (3,6%) [13]. Mimo że odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe związane ze szczepionką COVID-19, nie ustalono jeszcze związku przyczynowego, ponieważ takie zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego są również powszechne wśród ogółu społeczeństwa, które nie jest objęte in- terwencją [13]. W tym badaniu, przeprowadzonym podczas realizacji narodowej kampanii szczepień młodzieży w Tajlandii, starano się scharakteryzować, sklasyfikować i ocenić dynamikę czynności serca i nieprawidłowości elektrokardiograficzne (EKG) po szczepieniu BNT162b2 mRNA COVID-19, aby zrozumieć i zidentyfikować efekty sercowo-naczyniowe, które mogą przewidywać powikłania kardiologiczne za pomocą seryjnych badań echokardiograficznych, EKG i biomarkerów sercowych w celu wczesnego wykrycia przypadków subklinicznego zapalenia mięśnia sercowego.

2. Materiały i metody

2.1. Projekt badania

To prospektywne badanie kohortowe skupiło się na dorastających uczniach ze szkoły Kong Thabbok Upatham Changkol Kho So Tho Bo i szkoły Wachirathamsatit, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19. Do badania włączono osoby, które były: (1) w wieku 13-18 lat; (2) mężczyźni lub kobiety; oraz (3) otrzymali pierwszą dawkę szczepionki BNT162b2 mRNA COVID- 19 bez poważnego zdarzenia niepożądanego. Z badania wykluczono pacjentów, u których w wywiadzie występowała kar- diomiopatia, gruźlicze zapalenie osierdza lub zaciskające zapalenie osierdza oraz ciężka reakcja alergiczna na szczepionkę COVID-19. Badania laboratoryjne obejmowały biomarkery sercowe (troponina-T, zespół kinazy kreatynowej (CK-MB)), EKG oraz badanie echokardiograficzne podczas trzech wizyt klinicznych (Baseline, Dzień 3, Dzień 7 i Dzień 14 (opcjonalnie dla osób z mani- festacją serca)) po otrzymaniu drugiej dawki szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19. Dane uczestników, w tym dane demograficzne, prezentacja kliniczna i wyniki badań laboratoryjnych, zostały zapisane w uprzednio zdefiniowanym formularzu rejestru przypadków.

Potencjalni uczestnicy badania w szkołach Kong Thabbok Upatham Changkol Kho So Tho Bo i Wachirathamsatit zostali poinformowani o badaniu listem polecającym, a następnie zorganizowano spotkanie online dla rodziców i uczniów, na którym rozważano możliwość udziału w

badaniu. Zainteresowanym rodzicom przekazano dokumenty świadomej zgody, które mieli przynieść do badacza zespołu podczas zapisów. Badanie przeprowadzono w dniach od 3 listopada do 7 grudnia 2021 roku.

2.2. *Kartka z pamiętnika*

Wszyscy uczestnicy otrzymali kartkę z dzienniczkiem do zapisywania objawów kardiologicznych, takich jak ból w klatce piersiowej czy kołatanie serca. Uczestnicy, u których wystąpiły objawy sercowo-naczyniowe lub działania niepożądane po szczepionce, mogli zadzwonić do głównego badacza i zostać przekazani telefonicznie do zespołu medycznego w Szpitalu im.

Choroby tropikalne do oceny. Jeśli uczestnik rozwinął nieprawidłowy EKG, wyniki echokardiograficzne lub zwiększone enzymy sercowe, główny investigator zaplanował pacjentów do obserwacji zgodnie z protokołem i do oceny laboratoryjnej w dniu 14.

2.3. Definicja objawów sercowych

W tym badaniu manifestacja kardiologiczna została zdefiniowana jako jedna lub więcej z następujących:

1. Nadciśnienie/hipotonia
2. Tachykardia/bradykardia
3. Palpitacja
4. Blok odnogi pęczka Hisa
5. Nieprawidłowy EKG lub nieprawidłowy rytm lub zmiana EKG
6. Dysfunkcja rozkurczowa
7. Zmniejszona frakcja wyrzutowa
8. Podwyższenie co najmniej jednego biomarkera sercowego (troponina-T, CK- MB)/zapalenie mięśnia sercowego
9. Ból w klatce piersiowej/zapalenie osierdzia
10. Dusznosc/trzeszcz
11. Wstrząs/wstrząs kardiogeny

2.4. Definicja zapalenia mięśnia sercowego [17]

Na podstawie kryteriów diagnostycznych zapalenie mięśnia sercowego klasyfikowano jako przypadki prawdopodobne lub przypadki potwierdzone. Pacjentami z zapaleniem mięśnia sercowego były osoby z obecnością lub pogorszeniem więcej niż jednego z następujących objawów klinicznych: 1) ból, ucisk lub dyskomfort w klatce piersiowej; 2) duszność, brak tchu lub ból przy oddychaniu; 3) kołatanie serca; lub 4) omdlenia oraz więcej niż jedno nowe stwierdzenie: a) poziom troponiny powyżej górnej granicy normy; b) nieprawidłowe EKG lub monitorowanie rytmu zgodne z zapaleniem mięśnia sercowego; c) nieprawidłowa czynność serca lub ruchy ścian w badaniu echokardiograficznym; d) wyniki badania rezonansu magnetycznego serca (cMRI) zgodne z zapaleniem mięśnia sercowego i brak możliwości do zidentyfikowania przyczyny objawów i wyników.

2.5. Definicja zapalenia osierdzia [17]

Kryteria diagnostyczne zapalenia osierdzia obejmowały nową obecność lub pogorszenie więcej niż dwóch z następujących cech klinicznych: 1) ostry ból w klatce piersiowej; 2) tarcie osierdzia w badaniu; 3) nowe uniesienie odcinka ST lub obniżenie odcinka PR w EKG; oraz 4) wysięk osierdziowy w badaniu echokardiograficznym lub cMRI.

2.6. Enzymy sercowe

Poziomy troponiny sercowej o wysokiej czułości (HS-cTnT) i izoenzymu CK-MB oznaczono u wszystkich uczestników na początku oraz w dniu 3, 7 i 14 (opcjonalnie) po szczepieniu drugą dawką. HS-cTnT mierzono przy użyciu testu Elecsys troponiny-T hs (Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy); poziomy w surowicy > 14 ng/L uznawano za podwyższone. CK-MB mierzono również za pomocą elektrochemiluminescencji immunoassay z Elecsys CK-MB (Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy); poziomy CK-MB w surowicy > 6,22 ng/mL u mężczyzn i >4,88 ng/mL u kobiet uznawano za podwyższone. Poziom CRP > 5 mg/L uznano za podwyższony. OB > 20 mm/godz. uznano za podwyższone. Wszystkie badania w trakcie badania były wykonywane przez techników szpitalnych.

2.7. Protokół echokardiograficzny

Echokardiogramy podczas badania rejestrowano przy użyciu platformy

ultrasonograficznej Vivid E9 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA). Wszystkie obrazy echokardio- graficzne były rejestrowane i przeglądane przez dwóch kardiologów. Rutynowe

Wykonywano dwuwymiarowe badania echokardiograficzne oraz obrazy kolorowego Dopplera w standardowych projekcjach przymostkowych w osi długiej, podmostkowych i koniuszkowych czterojamowych. Pomiar ścian i wymiarów lewej komory wykonywano zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Prędkość fali dopplerowskiej (szczytowa prędkość fali E i A) mierzono w projekcji koniuszkowej czterojamowej z próbką umieszczoną na zastawce mitralnej.

Odnutowywano wysięk osierdziowy oraz inne wyniki badań anatomicznych i czynnościowych, jeśli były obecne. Badania echokardiograficzne przeprowadzono w linii podstawowej oraz w dniu 3, 7 i 14 (opcjonalnie) po drugiej dawce szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19.

2.8. Obliczanie wielkości próby

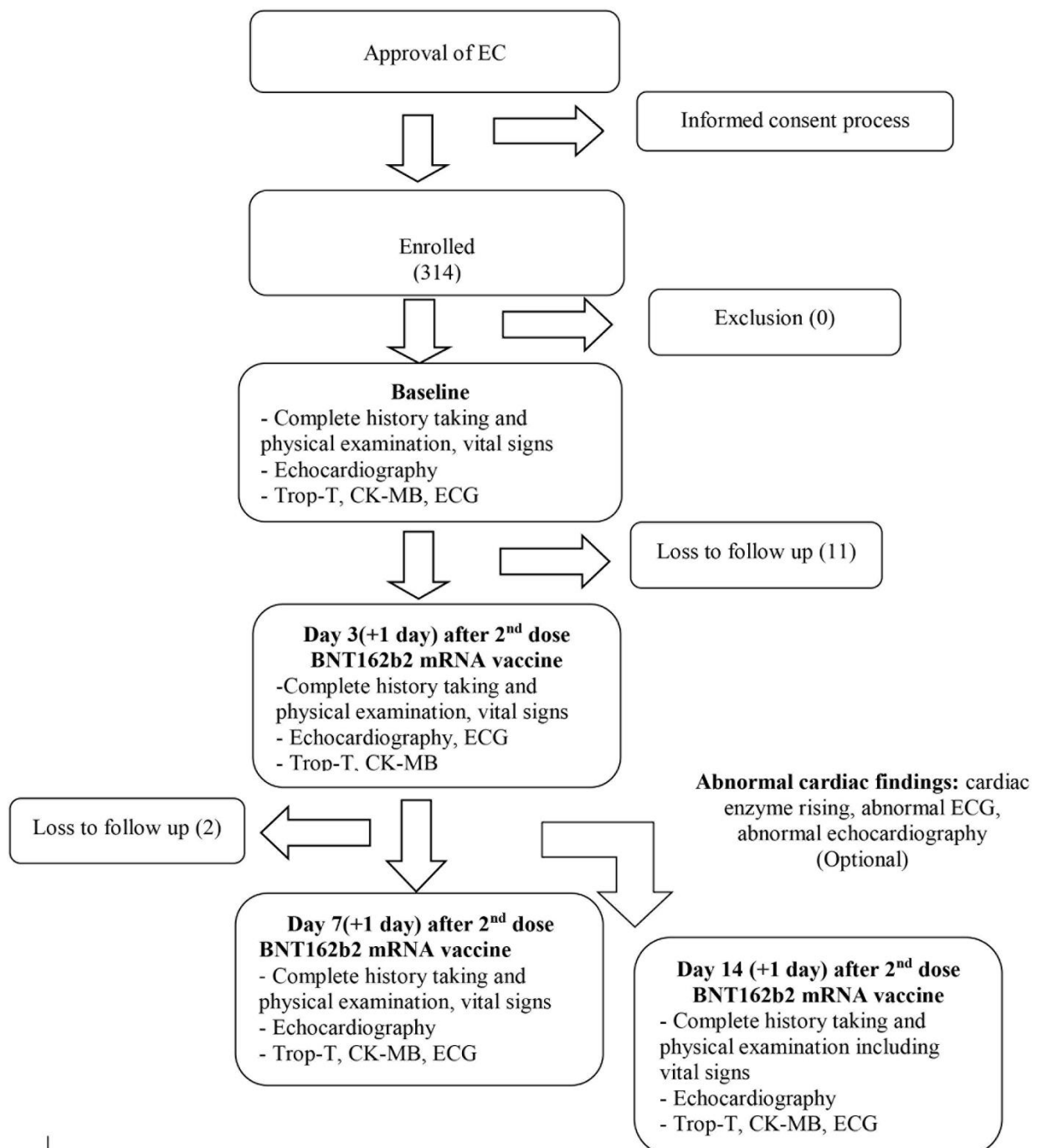
Do obliczenia szacunkowej wielkości próby wykorzystaliśmy szacunkową częstość występowania opisaną w poprzednim badaniu, w którym stwierdzono, że częstość występowania objawów sercowych wśród pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę COVID-19 wynosi 4,6% [18]. Na podstawie wielkości populacji 1000 studentów po pierwszej dawce szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 obliczono, że minimalna wielkość próby wynosząca 297 będzie wystarczająca w tym badaniu do określenia efektów sercowo-naczyniowych, z błędem 2% przy 95% przedziale ufności. Spodziewaliśmy się, że 5% pacjentów może zostać utraconych w trakcie obserwacji lub porzucić badanie przed jego zakończeniem.

2.9. Analiza statystyczna

Wszystkie dane analizowano przy użyciu programu SPSS w wersji 18 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Zmienne kategoryczne zostały podsumowane i wyrażone jako częstotliwości i procenty. Zmienne ilościowe zostały przedstawione jako średnia $\pm$ SD. Test Chi-kwadrat lub dokładny test Fishera zostały użyte do oceny różnic między grupami, odpowiednio. Dla wszystkich analiz, $P < 0,05$ uznano za statystycznie istotne.

3. Wyniki

Do badania włączono łącznie 314 uczestników, z których 13 zostało wykluczonych z analizy ze względu na utratę czasu obserwacji. Pozostałe 301 uczestników badania stanowiło zestaw do analizy, jak pokazano na rycinie 1.



Rysunek 1. Schemat przebiegu badania. CK-MB, creatine kinase-myocardial band; EKG, Electrocardiography; Trop-T, Troponin-T.

3.1. Charakterystyka badanej populacji

Średni wiek uczestników wynosił 15 lat (odchylenie standardowe (SD) 1,6 roku; zakres 13-18 lat). Spośród 301 uczestników 202 (67,1%) było mężczyznami. Wszyscy uczestnicy byli zdrowi i bez żadnych nietypowych objawów przed otrzymaniem drugiej dawki szczepionki. Większość uczestników (257/301, 85,38%) nie miała chorób podstawowych. U 44 osób występowały choroby współistniejące, w tym alergiczny nieżyt nosa, astma, talasemia i niedobór G6PD. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce klinicznej pomiędzy grupą 13-15-letnią a starszą młodzieżą w tej kohorcie badawczej. Charakterystykę kliniczną wszystkich 301 uczestników badania przedstawiono w tabeli 1.

W okresie obserwacji, po otrzymaniu drugiej dawki szczepionki, dwóch pacjentów było hospitalizowanych, a jeden pacjent był nadzorowany na oddziale intensywnej terapii podczas hospitalizacji, głównie w celu obserwacji arytmii. Średnia długość pobytu w szpitalu wynosiła 4,5 dnia (zakres 2-7). Żaden z uczestników nie zmarł, nie wymagał wentylacji mechanicznej ani nie wymagał wsparcia inotropowego.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna 301 nastolatków po drugim szczepieniu COVID-19.

Charakterystyka	Ogółem (n=301)	13-15 lat (n=207)	16-18 lat (n=94)	p-value
Wiek, y	15 ± 1.6	14 ± 0.8	17 ± 0.7	-
BMI (kg/m ²)	21 ± 5.0	20 ± 4.8	22 ± 5.2	.017
Płeć męska, n (%)	202 (67.1)	110 (53.1)	92 (97.9)	<.0001
Choroba podstawowa n (%)	44 (14.6)	31 (15.0)	13 (13.8)	.795
Alergiczny nieżyt nosa	24 (8.0)	17 (8.2)	7 (7.4)	.813
Asthma	7 (2.3)	5 (2.4)	2 (2.1)	.869
Cecha talasemii	5 (1.7)	3 (1.4)	2 (2.1)	.688
Niedobór G6PD	4 (1.3)	3 (1.4)	1 (1.1)	.782
Zaburzenia uwagi	1 (0.3)	1 (0.5)	0	.500
Epilepsja	1 (0.3)	1 (0.5)	0	.500
Migrena	1 (0.3)	1 (0.5)	0	.500
Tyreotoksykoza	1 (0.3)	0	1 (1.1)	.500
Objawy, n (%)				
Gorączka	50 (16.6)	30 (14.5)	20 (21.3)	.093
Palpitacja	12 (4.0)	10 (4.8)	2 (2.1)	.268
Ból w klatce piersiowej	8 (2.7)	5 (2.4)	3 (3.2)	.699
Duszność	19 (6.3)	16 (7.7)	3 (3.2)	.134
Ból głowy	35 (11.6)	27 (13.0)	8 (8.5)	.257
Wyniki badań laboratoryjnych				
Troponina-T, ng/L	5.6 ± 2.5	5.4 ± 2.5	5.9 ± 2.5	.112
CK-MB ng/mL	1.4 ± 0.9	1.4 ± 0.9	1.5 ± 0.9	.473
Leczenie i przebieg szpitalny,				
NSAIDS, n (%)	3 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.1)	.178
Hospitalizacja, n (%)	2 (0.7)	0	2 (2.1)	.035
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii, n (%)	1 (0.3)	0	1 (1.1)	.138

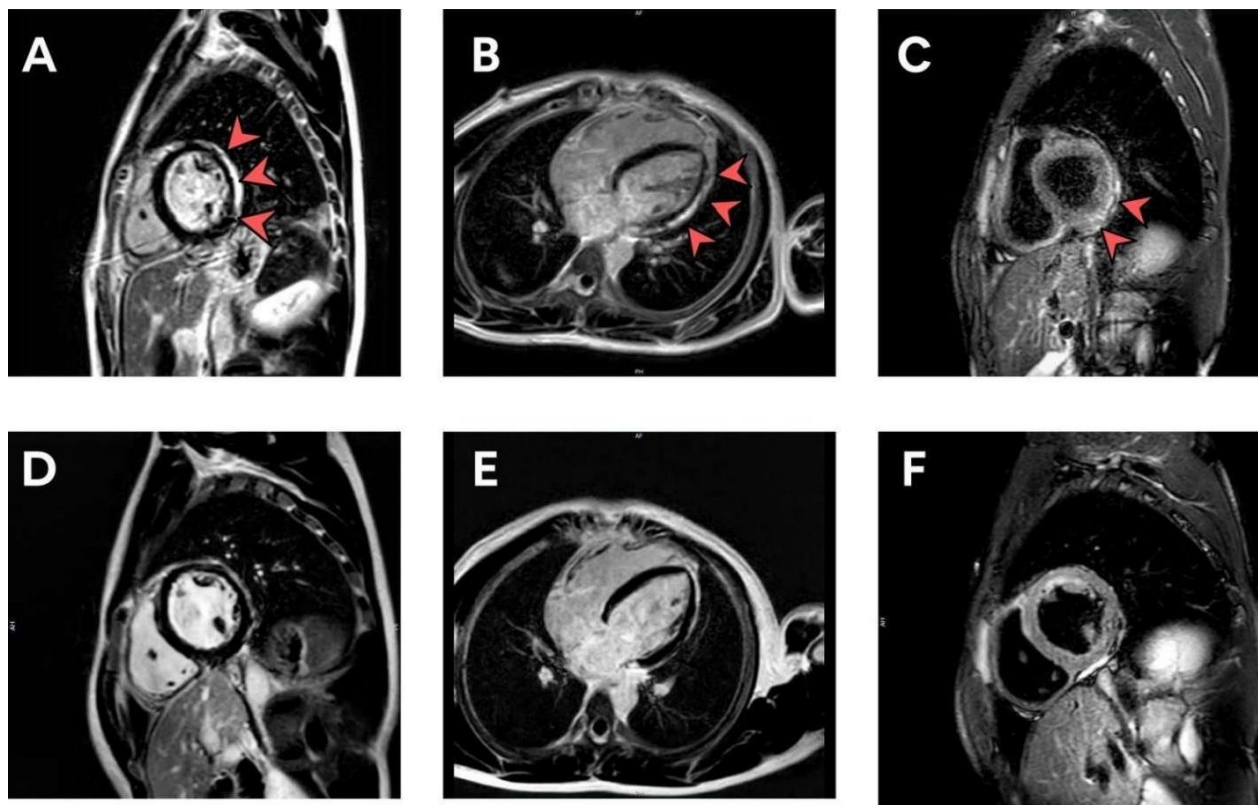
*Statystycznie istotne (test Chi-square) BMI, Body mass index; CK-MB, creatine kinase-myocardial band; NSAIDS, nonsteroidal anti-inflamm drugs; Trop-T, Troponin-T.

3.2. Wyniki badań układu krążenia

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego obserwowane w trakcie badania to tachykardia (7,64%), duszność (6,64%), kołatanie serca (4,32%), ból w klatce piersiowej (4,32%) i nadciśnienie tętnicze (3,99%). Pięćdziesięciu czterech pacjentów miało nieprawidłowe elektrokardiogramy (z przewagą tachykardii zatokowej lub arytmii zatokowej) po odstawieniu leku. U wszystkich 54 z nich stwierdzono prawidłową frakcję wyrzutową lewej komory. U trzech pacjentów stwierdzono minimalny wysięk w osierdziu. Badanie cMRI wykazało wyniki zgodne z podostrym zapaleniem mięśnia sercowego (brak dowodów na obrzęk mięśnia sercowego z dowodami na niedokrwienne opóźnione wzmocnienie na ścianie bocznej i wzmocnienie okołokardialne na ścianie dolnej) u jednego pacjenta, u którego rozpoznano zapalenie mięśnia

sercowego, jak pokazano na rycinie 2A,2B,2C. Ponadto, kontrolne cMRI 5 miesięcy później nie wykazało dowodów na obrzęk mięśnia sercowego, opóźnione wzmocnienie mięśnia sercowego lub włóknienie mięśnia sercowego. Zauważalne jest ustąpienie zapalenia mięśnia sercowego, jak pokazano na rycinie 2D,2E,2F. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono dwupłatkową zastawkę aortalną oraz poszerzoną zatokę wieńcową z przetrwałą lewą żyłą główną górną. U sześciu chorych stwierdzono wypadanie płotka zastawki mitralnej, a u sześciu nadciśnienie tętnicze (HTN). Trzech pacjentów z rozpoznaniem zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia było leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

(NLPZ) przez 2 tygodnie, bez objawów resztkowych i z pełną obserwacją. Pacjentów prezentujących zapalenie mięśnia sercowego, subkliniczne zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia przedstawiono w tabeli 2.



Rycina 2. A-F, cMRI ilustrujące LGE u pacjenta z podoстрыm zapaleniem mięśnia sercowego w momencie rozpoznania (A,B,C) i 5 miesięcy po diagnozie (D,E,F). cMRI, Cardiac Magnetic Resonance Imaging; LGE, Late gadolinium enhancement.

Table 2. Prezentacja z zapaleniem mięśnia sercowego, subklinicznym zapaleniem mięśnia sercowego i zapaleniem osierdza po szczepieniu drugą dawką.

Zmienna	Wartość
Obecne objawy i oznaki - liczba/ogółem liczba (%)	
Ból w klatce	3/7 (42.86)
piersiowej	3/7 (42.86)
Dyskomfort w	3/7 (42.86)
klatce piersiowej	4/7 (57.14)
Wysięk w	2/7 (28.57)
osierdzu	1/7 (14.29)
Gorączka	1/7 (14.29)
Ból głowy	
Palpitacja	
Duszność	
Parametry życiowe w dniu wystąpienia objawów (średnia ± SD)	
Temperatura - °C	36.4 ± 0.4
Ciśnienie krwi - mmHg	
Skurczowe	114.9 ± 10.9
Rozkurczowy	70.7 ± 7.8
Częstość akcji serca - uderzenia/min	92.71 ± 21.3
Wstrząs - nr./ogółem nr. (%)	0/7 (0)
Wyniki elektrokardiograficzne - liczba/ogółem liczba (%)	
Prawidłowe	1/7 (14.29)
Rytm zatokowy z arytmia zatokową	2/7 (28.57)
Rozproszone uniesienie odcinka ST z depresją PR	1/7 (14.29)
Arytmia zatokowa z PAC	1/7 (14.29)
Tachykardia zatokowa	1/7 (14.29)
Junctional escape rhythm	1/7 (14.29)
Wartości laboratoryjne	
Podwyższona Troponina-T	5/7 (71.43)
Przebieg kliniczny	
Arytmia	4/7 (57.14)
Przyjęcie na oddział	1/7 (14.29)
intensywnej terapii	0/7 (0)
Potrzeba zastosowania inotropu lub wazopresora Śmierć	0/7 (0)
Leczenie i przebieg w szpitalu	
Ibuprofen (NSAIDS)	3/7 (42.86)

* Dane podano jako odsetek (%) i średnie ± odchylenia standardowe °C, stopień Celsjusza; NSAIDS, niesteroidowe leki przeciwzapalne; PAC, przedwczesna konizacja przedsionków.

3.3. Ocena pacjentów z podwyższonymi biomarkerami lub dodatnimi ocenami laboratoryjnymi

Siedmiu pacjentów miało podwyższone biomarkery lub pozytywne wyniki badań laboratoryjnych. Najczęstszym objawem był ból w klatce piersiowej, a następnie dyskomfort w klatce piersiowej, gorączka i ból głowy. Oceniono trzech pacjentów w wieku 13-18 lat, którzy zgłosili się z bólem w klatce piersiowej i podwyższeniem biomarkerów; wszyscy trzej zgłosili się 24-48 godzin po otrzymaniu drugiej dawki szczepionki. Czterech pacjentów nie miało objawów, ale miało podwyższony poziom cTnT (szczytowy poziom 15,44-38,68 ng/L; normalny poziom <

14 ng/L). Charakterystykę pacjentów z podwyższonymi biomarkerami lub dodatnimi wynikami badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 3. Wszyscy pacjenci byli mężczyznami i mieli nieprawidłowe elektrokardiogramy, zwłaszcza tachykardię zatokową. U wszystkich pacjentów przebieg kliniczny był łagodny.

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z podwyższonym poziomem biomarkerów lub dodatnimi ocenami laboratoryjnymi.

Dane demograficznePrezentacja kliniczna Echokardiografia																			
Nie.	Wiek (y)	Sex	klasyfikacja	Szcz	Szcz	Poziom CK-MB (ng/mL)				Troponina-T (pg/mL)				LVEF%				Wysiłek okołotarczowy	
				ytowa CRP (mg/L)	ytowy ESR (mm/godz.)	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
1	16	Mężczyzna	Myopericard	86.6	19	1.25	109.6	2.36	1.67	3.18	593	37.2	10.9	75.3	73.7	77.2	84.7	Tak	
			jest to	1.3	7	1.11	1.34	1.52	1.46	2.58	3.77	6.04	3.93	61.5	60.2	74.1	70.7	Tak	
				10.5	8	1.99	1.87	1.72	2.71	4.54	8.03	7.87	6.75	78.9	77.5	61.0	67.2	Tak	
2	15	Mężczyzna	Zapalenie osierdzia	0.3	-	1.39	1.72	2.28	-	8.56	10.3	34.94	-	58.6	59.2	75.4	-	Nie	
3	17	Mężczyzna	Zapalenie osierdzia																
4	13	Mężczyzna	Subkliniczne zapalenie mięśnia sercowego	0.5	-	3.00	2.06	3.06	-	3.73	28.6	38.68	-	79.6	60.1	76.2	-	Nie	
				0.9	-	3.90	3.67	5.10	-	5.35	14.87	16.81	-	64.3	76.2	78.9	-	Nie	
5	14	Mężczyzna	Podkliniczne zapalenie mięśnia sercowego	4.3	-	2.25	2.32	2.41	-	3.12	13.06	15.44	-	70.8	52.4	53.8	-	Nie	
6	13	Mężczyzna	Subkliniczne zapalenie mięśnia sercowego																
7	17	Mężczyzna	Podkliniczne zapalenie mięśnia sercowego																

CRP - białko C-reaktywne; ESR - wskaźnik sedymentacji erytrocytów; CK-MB - pasmo kinazy kreatynowej; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

3.4. Ocena pacjentów, u których po szczepieniu wystąpiły nieprawidłowości w EKG

Po szczepieniu w badaniu EKG stwierdzono, że spośród 301 pacjentów 247 (82,06%) miało prawidłowy rytm zatokowy, natomiast nieprawidłowy wynik EKG odnotowano u 54 pacjentów (17,94%) (tab. 4). Najczęstszym nieprawidłowym wynikiem EKG był rytm zatokowy z arytmia zatokową (7,31%), następnie tachykardia zatokowa (6,64%) i bradykardia zatokowa (1,33%). Spośród dwóch pacjentów z nieprawidłowym rytmem, u jednego stwierdzono rytm uciezkowy węzłowy, a u jednego ektopowy rytm przedsionkowy. Arytmię w postaci przedwczesnych skurczów komorowych zaobserwowano u dwóch pacjentów (0,66%), a u trzech (1%) wystąpił przedwczesny skurcz przedsionków. W jednym przypadku (0,33%) wystąpiło różnicowane uniesienie odcinka ST z obniżeniem PR.

Table 4. Wynik elektrokardiograficzny po szczepieniu drugą dawką.

Rytm	Liczba (N = 301)
Normalny rytm zatokowy	247 (82.06%)
Rytm zatokowy z arytmia zatokową	22 (7.31%)
Tachykardia zatokowa	20 (6.64%)
Bradykardia zatokowa	4 (1.33%)
Przedwczesny skurcz przedsionków (PAC)	3 (1%)
Przedwczesny skurcz komorowy (PVC)	2 (0.66%)
Junctional escape rhythm	1 (0.33%)
Ektopowy rytm przedsionkowy	1 (0.33%)
Rozproszone uniesienie odcinka ST z depresją PR	1 (0.33%)

* Dane podano w procentach (%).

PAC - przedwczesny skurcz przedsionka; PVC - przedwczesny skurcz komory.

3.5. Ocena pacjentów z seryjnymi wynikami badań echokardiograficznych

Wszyscy uczestnicy przeszli kontrolne badanie echokardiograficzne w linii podstawowej, dniu 3, dniu 7 i dniu 14 (opcjonalnie). Nie było istotnych różnic między wynikami echokardiograficznymi według dnia badania, jak pokazano w Tabeli 5.

Table 5. Porównanie czynności serca w dniu wyjściowym (D0), w 3 dniu po drugiej dawce szczepionki (D3) i w 7 dniu po drugiej dawce szczepionki (D7).

Serce funkcja	Dzień0	Dzień3	Dzień7	p-value D0 vs D3	p-value D0 vs D7	p-value D3 vs D7
IVSD, średnia ±	1.18±4.83	0.99±1.51	0.93±1.32	.508	.383	.596
LVIDd, SD średnia	4.43±3.22	4.34±3.02	4.81±5.02	.735	.209	.168
LVPWd, ± SD	0.96±0.67	0.91±0.81	1.28±5.16	.431	.299	.234
LVIDy, średnia ±	2.64±1.65	2.85±2.82	2.60±0.5	.250	.730	.128
LVEF, SD średnia	68.68±9.27	68.21±9.18	68.30±8.56	.490	.585	.878
Przepływ MV E- prędkość fali 99,32±18,77 średnia ± SD		98.98±20.47	99.93±21.05	.791	.773	.391
SD średnia ± przepływ MV A- prędkość fali 53,37±16,10 średnia ± SD		52.39±15.39	51.23±16.18	.432	.046	.217
Fala E w pierścieni u MV średnia ± SD	2.11±1.28	2.03±0.63	2.06±1.18	.281	.632	.653
e',	0.12±0.05	0.13±0.10	0.18±0.55	.227	.097	.065
E/e',	8.33±2.63	8.22±2.03	9.29±8.27	.551	.277	.125
średnia ±	0.08±0.06	0.08±0.04	0.16±0.79	.393	.201	.091

SD

średnia ±

SD

średnia ±

SD

*Dane są przedstawione jako średnie ± odchylenia standardowe. wartości p odpowiadają sparowanym testom t.

a', późnorozkurczowa (predsionkowa) prędkość pierścienia mitralnego; e', wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego; E/e', stosunek szczytowej prędkości wczesnego napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego; IVSD, końcowy rozkurcz przegrody międzykomorowej; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVIDS, wewnętrzna średnica lewej komory w skurczu; LVIDd, wewnętrzna średnica lewej komory w rozkurczu; LVPWd, końcowy rozkurcz tylnej ściany lewej żyły; MV, zastawka mitralna.

4. Dyskusja

W tym prospektywnym badaniu kohortowym skupiono się na efektach sercowo-naczyniowych po szczepieniu BNT162b2 mRNA. Immunizacja przeciwko zakażeniu COVID-19 za pomocą szczepionek opartych na mRNA jest nową technologią [19]. 10 maja 2021 roku amerykańska Food and Drug Administration (FDA) rozszerzyła

stosowanie szczepionki Pfizer-BioNTech o młodzież w wieku 12-15 lat [20]. W erze COVID-19 szczególne obawy budzi ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po iniekcji szczepionki mRNA, zwłaszcza u młodzieży płci męskiej. W lipcu 2021 roku CDC poinformowało o związku między szczepionkami COVID-19 mRNA a podejrzanymi przypadkami zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia. Odsetek zachorowań na zapalenie mięśnia sercowego/zapalenie osierdzia po szczepionce COVID-19 mRNA wynosił zaledwie 12,6 przypadków na milion sekundowych dawek szczepionki mRNA wśród osób w wieku 12-39 lat [8,14]. W przeciwieństwie do tego, w naszym badaniu stwierdzono jeden przypadek zapalenia mięśnia sercowego, cztery przypadki subklinicznego zapalenia mięśnia sercowego i dwa przypadki zapalenia osierdzia wśród 301 uczestników, ale każdy przypadek miał łagodne objawy. Częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego/zapalenia osierdzia w naszym badaniu może być większa niż w innych badaniach ze względu na protokół badania, który wymagał oznaczenia wyjściowego stężenia troponiny-T, CK-MB, EKG i echokardiografii przed szczepieniem. Dwa retrospektywne badania z Izraela [8,9] wykazały nieco inną częstość występowania niż dane CDC, co może wynikać z odmiennego sposobu gromadzenia danych.

metody i różne kryteria rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego. Montgomery i współpracownicy opisali 23 mężczyzn z personelu wojskowego, u których rozpoznano zapalenie mięśnia sercowego po wystąpieniu ostrego, nagłego początku bólu w klatce piersiowej w ciągu 4 dni od podania szczepionki mRNA COVID-19 [21]. W innym badaniu prospektywnym opisano sześciu mężczyzn, którzy byli hospitalizowani z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego, wszyscy krótko po drugiej dawce szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 [22].

Zapalenie mięśnia sercowego związane ze szczepieniem COVID-19 mRNA występuje głównie u nastolatków płci męskiej w ciągu 1 tygodnia po szczepieniu, zwykle po drugiej dawce szczepionki, z odzyskaniem funkcji serca w ciągu 1-5 tygodni po hospitalizacji [8,12]. Mechanizm nie jest znany, ale może być związany z sekwencją mRNA, która koduje białko spike wirusa SARS-CoV-2, lub z odpowiedzią immunologiczną po szczepieniu [17,23]. Natomiast częstość występowania uszkodzenia serca lub zapalenia mięśnia sercowego związanego z COVID-19 jest znacznie większa, szacowana na 100 razy większą niż zapalenie mięśnia sercowego związane z mRNA COVID-19 [24,25]. Ponadto, zapalenie mięśnia sercowego związane ze szczepionką mRNA charakteryzuje się ogólnie łagodnym przebiegiem i dobrym wynikiem leczenia. W naszym badaniu ból w klatce piersiowej został uznany za niepokojący efekt uboczny po wstrzyknięciu szczepionki BNT162b2 mRNA. Chociaż objawy kliniczne ustąpiły spontanicznie u wszystkich pacjentów, możliwość wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego związanego ze szczepionką przeciwko zwiłknieniu mięśnia sercowego pozostaje nieznana. Nie opisano długoterminowych wyników stosowania szczepionki COVID-19, ale w naszym badaniu prawie 100% pacjentów z objawami ustąpiło w ciągu 1-2 tygodni, co jest zgodne z innym badaniem [17]. Konieczny jest długoterminowy nadzór z kontrolnymi badaniami kardiologicznymi, zwłaszcza MRI serca u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze szczepionką.

W niniejszej pracy u jednego chorego, przyjętego do oddziału intensywnej terapii z ujemnym wynikiem PCR dla COVID-19, po zastosowaniu szczepionki mRNA COVID-19 rozpoznano zapalenie mięśnia sercowego, wykazując nieprawidłowości w badaniach enzymów sercowych (troponina-T, CK-MB), EKG, echokardiografii i MRI serca. Ponieważ chory pozostawał stabilny klinicznie, w trakcie hospitalizacji nie było wskazań do wykonania biopsji endomiokardialnej. Chorego leczono Ibuprofenem przez 2 tygodnie bez zalecanej terapii medycznej z powodu niewydolności serca, ponieważ w badaniach obrazowych stwierdzono prawidłową LVEF. Wszyscy pacjenci z subklinicznym zapaleniem mięśnia sercowego mieli podwyższoną troponinę-T bez podwyższenia CK-MB; poziom troponiny-T był również wysoce czuły dla przesiewowego zapalenia mięśnia sercowego po szczepieniu. Dwóch pacjentów, u których rozpoznano zapalenie osierdzia, miało prawidłowy poziom troponiny-T, ale ogólnie podwyższony poziom białka c-reaktywnego (CRP) lub wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR). U wszystkich siedmiu pacjentów z podwyższonym poziomem biomarkerów lub pozytywnymi wynikami badań laboratoryjnych stwierdzono prawidłową frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF), a tylko u trzech pacjentów stwierdzono minimalny wysięk w osierdziu. Konwencjonalne badanie echokardiograficzne może nie być idealnym narzędziem diagnostycznym w przypadku podejrzenia szczepionkowego zapalenia mięśnia sercowego z powodu łagodnych objawów klinicznych; u tych pacjentów konwencjonalne badanie echokardiograficzne było prawidłowe. Parametry odkształcenia i szybkości odkształcenia w echokardiografii śledzącej (speckle tracking echocardiography - STE) są użytecznymi miarami diagnostycznymi o wysokiej czułości dla wczesnego wykrywania subklinicznych zaburzeń funkcji komór [26], a rezonans magnetyczny serca może być najlepszym sposobem potwierdzenia rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego w większości przypadków. W niniejszej pracy u wszystkich naszych pacjentów z objawami kardiologicznymi przebieg choroby był łagodny; byli oni leczeni Ibuprofenem przez 2 tygodnie, a enzymy sercowe wróciły do normy po 1-2 tygodniach leczenia ambulatoryjnego. Zapalenie mięśnia sercowego może mieć cięższe objawy kliniczne, wymagające podania leku inotropowego lub wsparcia mechanicznego; jednak u jednego pacjenta z zapaleniem mięśnia sercowego w naszym badaniu, u którego wykonano badanie cMRI po 5 miesiącach od szczepienia, stwierdzono całkowite wyleczenie i brak blizn. Ogólnie rzecz biorąc, szczepienie COVID-19 mRNA daje wyjątkowo korzystne

wyniki i powinno być zalecane u młodzieży.

To badanie miało pewne ograniczenia. Ze względu na narodową tajską kampanię szczepień przeciwko pandemii COVID-19, rząd pilnie zadeklarował czas na pierwszą dawkę szczepionki mRNA COVID-19, więc był ograniczony czas dla EC, aby przetworzyć pierwszą dawkę; jednak zapalenie mięśnia sercowego / osierdza było bardziej powszechne w drugiej dawce szczepienia mRNA COVID-19. W naszym badaniu znalazło się kilku uczestników z subklinicznym zapaleniem mięśnia sercowego poprzedzonym bez objawów innych niż podwyższona troponina-T. Konieczne było zwrócenie się o zgodę na badanie krwi w dniu 14, co mogło ograniczyć udział.

Mocne strony: Jest to pierwsze prospektywne badanie przeprowadzone w Tajlandii podczas narodowej kampanii szczepień przeciwko pandemii COVID-19 dla młodzieży. Mocną stroną naszego badania jest jego prospektywny projekt, w którym zastosowano seryjne oznaczenia enzymów sercowych, EKG oraz

Pomiary echokardiograficzne podczas trzech oddzielnych wizyt (linia podstawowa, dzień 3 i dzień 7). Dwóch kardiologów z różnych instytucji współpracowało w celu potwierdzenia rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdza. Kolejną mocną stroną tego badania jest to, że uczestnicy i rodzice mogli skontaktować się z głównymi badaczami bezpośrednio przez internet lub telefonicznie w celu konsultacji i natychmiastowego leczenia.

5. Wnioski

Klinicznie podejrzewane zapalenie mięśnia sercowego jest przejściowo związane ze szczepionką BNT162b2 mRNA COVID-19 u niewielkiego odsetka młodocianych pacjentów. Ból w klatce piersiowej jest alarmującym objawem u pacjentów otrzymujących szczepionkę BNT162b2 mRNA COVID-19, zwłaszcza drugą dawkę BNT162b2. Stwierdziliśmy, że ryzyko wystąpienia tych objawów nie jest tak małe, jak podawano gdzie indziej, ale we wszystkich przypadkach objawy były łagodne z pełnym powrotem do zdrowia w ciągu 14 dni.

Wkład autorów: Konceptualizacja, C.M., S.M., P.C., A.P. i W.P.; Kuratorstwo danych, C.M., S.M., P.C., A.P.; Analiza formalna, C.M., S.M., W.D.; Pozyskiwanie funduszy, C.M.; Badanie, C.M.; Metodologia, C.M., S.M., W.P., A.P.; Administracja projektu, C.M.; Walidacja, C.M., S.M., W.D.; Pisanie-Original draft, C.M., S.M.; Pisanie-recenzja i edycja, C.M., S.M., P.C., A.P., and W.P. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Zgoda etyczna: Projekt badania został zatwierdzony przez Komisję Etyczną Wydziału Medycyny Tropikalnej, Mahidol University (certyfikat nr MUTM 2021-068-01). Przed włączeniem do badania uzyskano od pacjentów pisemną świadomą zgodę.

Finansowanie: To badanie otrzymało częściowe finansowanie z Departamentu Klinicznych Chorób Tropikalnych, Mahidol University. Fundatorzy nie mieli wpływu na projekt badania, zbieranie i analizę danych, decyzję o publikacji ani na przygotowanie manuskryptu.

Konflikty interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Podziękowania: Dziękujemy wszystkim uczestnikom, którzy wzięli udział w tym badaniu. Chcielibyśmy podziękować Kong Thabok Upatham Changkol Kho So Tho Bo School i Wachirathamsatit School za zespół i wsparcie procesu rekrutacji. Dziękujemy firmie Roche za dostarczenie odczynników. Składamy specjalne podziękowania za finansowanie zapewnione przez Departament Klinicznej Medycyny Tropikalnej, Mahidol University. Specjalne podziękowania dla profesora Punnee Pitisuttitham, który udzielił cennych rad. Składamy również podziękowania pani Benjaluck Phonrat za wiele cennych rad. Specjalne podziękowania składamy panu Paulowi Adamsowi za cenne rady. Specjalne podziękowania kierujemy do Khun Arun Huntrap za wkład i wsparcie zespołu. Dziękujemy Johnowi Danielowi z Edanz (www.edanz.com/ac) za edycję projektu tego manuskryptu.

Referencje

1. Skowronski DM, De Serres G. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1576-77.
2. Walsh EE, Frenck Jk Rw, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of two RNA-based COVID-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020;383:2439-50.
3. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practice's Interim Recommendation for use Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine - United states, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1922-4.
4. Faix DJ, Gordon DM, Perry LN, Raymond-Loher I, Tati N, Lin G, et al. Prospektywne badanie nadzoru bezpieczeństwa szczepionki ACAM2000 przeciwko ospie wietrznej u rozmieszczonego personelu wojskowego. *Vaccine.* 2020;38(46):7323-30.
5. Muthukumar A, Narasimhan M, Li QZ, Mahimainathan L, Hitto I, Fuda F, et al. In-Depth Evaluation of a Case of Presumed Myocarditis After the Second Dose of COVID-19 mRNA Vaccine. *Circulation.* 2021;144(6):487-98.
6. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):169-193.
7. Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Różnice między płciami w zapaleniu mięśnia sercowego i kardiomiopatii rozstrzeniowej. *Curr Probl Cardiol.* 2013;38(1):7-46.
8. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, Grinberg T, Auster O, Dagan N, Balicer RD, Kornowski R. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2132-39.
9. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2140-49.

10. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(27):977-82.
11. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
12. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, Marquez PL, Ng C, Yan M, Cano MV. Myopericarditis po szczepieniu, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2018. *Vaccine.* 2021;39:839-45.
13. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Monitorowanie bezpieczeństwa w systemie Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2015;33(36):4398-05. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Szczepionki przeciwko chorobie koronawirusowej 2019 (COVID-19). Accesssd January 23, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-10.html>
14. Kuntz J, Crane B, Weinmann S, Naleway AL; Vaccine Safety Datalink Investigator Team. Myocarditis and pericarditis are rare following live viral vaccinations in adults. *Vaccine.* 2018;36(12):1524-27.
15. Bautista García J, Peña Ortega P, Bonilla Fernández JA, Cárdenes León A, Ramírez Burgos L, Caballero Dorta E. Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74(9): 812-14.
16. Bozkurt B, Kamat I, Hotez Pj. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation.* 2021;144:471-84.
17. Jeet Kaur R, Dutta S, Charan J, Bhardwaj P, Tandon A, Yadav D, et al. Cardiovascular Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccines: A Study Based on WHO Database. *Int J Gen Med.* 2021;14:3909-27.
18. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261- 79.
19. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Importance Action in Flight Against Pandemic. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration, 2021.
20. Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, et al. Myocarditis following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1202-06.
21. Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L, et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine.* 2021;39(29):3790-93.
22. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells.* 2021;10(2):206.
23. Aikawa T, Takagi H, Ishikawa K, Kuno T. Myocardial injury characterized by elevated cardiac troponin and in-hospital mortality of COVID-19: An insight from a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):51-5.
24. Maiese A, Frati P, Del Duca F, Santoro P, Manetti AC, La Russa R, et al. Myocardial pathology in COVID-19 associated cardiac injury: a systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1647.
25. Hsiao JF, Koshino Y, Bonnicksen CR, Yu Y, Miller FA Jr, Pellikka PA, Cooper LT Jr, Villarraga HR. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(2):275-84.