



วารสาร ไทยไทยซันนิเพนธ์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนพฤษภาคม 2548 (หน้า 107-116)

บทความเป็นวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



Botulinum Neurotoxin ในทางการแพทย์ (Medical application of Botulinum Neurotoxin)

ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม์ สุคนธ์พันธุ์

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0505-02

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum neurotoxin
2. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงประโยชน์ในการบำบัดรักษา และผลข้างเคียงของ Botulinum neurotoxin
3. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงความแรงและความคงตัวของ Botulinum neurotoxin ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

บทคัดย่อ

Botulinum neurotoxin (BoNT) เป็นสารที่มีพิษต่อระบบประสาทที่มีพิษแรงมากที่สุดชนิดหนึ่ง แต่เนื่องจาก BoNT สามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอย่างเฉพาะเจาะจงและทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อโดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของสารสื่อประสาท จึงมีการนำ BoNT มาใช้ในทางคลินิก องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration (FDA)) ของประเทศต่างๆ ยอมรับบทบาทนี้ของ BoNT และอนุญาตให้ผลิตออกจำหน่ายในรูปยาฉีด โดย BoNT ชนิด A มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Botox[®] Dysport[®] และ CS-BOT[®] ส่วน BoNT ชนิด B มีชื่อการค้า Neurobloc[®] และ Myobloc[®] ตลอดเวลา 25 ปีที่ผ่านมาได้มีการนำ BoNT ไปใช้รักษาอาการที่มีภาวะกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติชนิดอื่นอีกมากมาย รวมไปถึงการใช้ BoNT ในงานเสริมความงาม

คำสำคัญ

Botulinum Neurotoxin, Botox[®], Dysport[®], CS-BOT[®], Neurobloc[®], Myobloc[®], non-surgical facelift, stability, pharma cokinetics, adverse effect

บทนำ

Botulinum neurotoxin (BoNT) อาจไม่ใช่ชื่อที่คุ้นหูนัก หากกล่าวถึง Botox® จะเป็นที่รู้จักมากขึ้น ในปัจจุบันได้มีการนำเอาสารพิษที่มีอยู่ในธรรมชาติ มาประยุกต์ใช้ในการบำบัดรักษาอาการผิดปกติต่างๆ เพิ่มมากขึ้น BoNT เป็นตัวอย่างหนึ่งของการนำสารพิษมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ โดย BoNT เป็นสารพิษที่มีพิษรุนแรงมากและยังไม่มียาที่ใช้ในการรักษาอาการที่เกิดจากสารพิษชนิดนี้ ในสมัยสงครามโลกครั้งที่สองประเทศมหาอำนาจหลายประเทศได้ผลิตและสะสมสารพิษชนิดนี้เพื่อใช้เป็นอาวุธชีวภาพ^{1,2} จากความสามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอย่างเฉพาะเจาะจงที่บริเวณ neuromuscular junction (NMJ) ของ BoNT ทำให้มีการนำเอาสารพิษชนิดนี้มาใช้บำบัดอาการที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ โดย BoNT จัดเป็นยาลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อที่มีประสิทธิภาพสูงและมีอาการข้างเคียงต่ำ ในระยะหลังได้มีการนำ BoNT มาใช้ในทางเครื่องสำอาง (cosmetic) เพื่อลบรอยย่นและรอยตีนกาแทนการผ่าตัดตึงหนัง^{3,4} ทำให้มีการใช้ BoNT ในงานเสริมความงามเพิ่มมากขึ้นตลอดเวลา จากรายงานของ American Society for Aesthetic Plastic Surgery ระบุว่า ในระยะเวลาจากพ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2545 การใช้ Botox® และ Myobloc® ซึ่งเป็น BoNT ชนิด A และ B ในงานเสริมความงามในประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นถึง 2,446 % (จาก 65,157 รายในปี พ.ศ. 2540 เป็น 1,658,667 รายในปีพ.ศ. 2545)⁵ นอกจากงานเสริมความงาม ได้มีการนำเอา BoNT ไปใช้ในการรักษาอาการที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้ออีกหลายชนิด

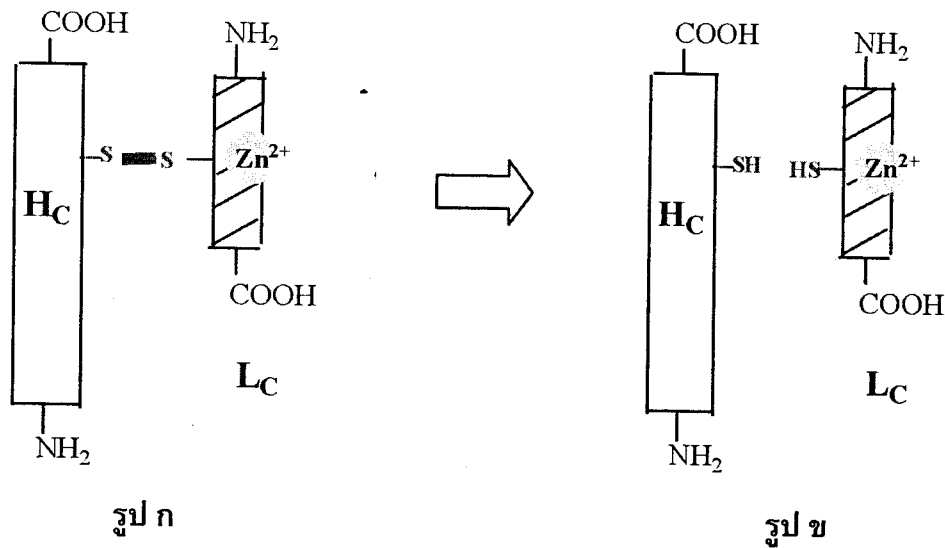
Botulinum neurotoxin

Botulinum neurotoxin (BoNT) เป็นสารพิษต่อระบบประสาทหรือ neurotoxin ซึ่งสร้างโดยเชื้อ gram positive anaerobic bacteria ที่ชื่อ *Clostridium botulinum* โดย BoNT ที่สร้างโดย *C. botulinum* แบ่งเป็น 7 ชนิด คือ ชนิด A ถึง G โดยชนิดที่มักทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทในมนุษย์ คือ A, B และ E ส่วนชนิด F นั้นพบรายงานการเกิดพิษในมนุษย์ได้แต่ไม่บ่อยนัก ส่วนชนิด C และ D ทำให้เกิดโรคในสัตว์⁶

เมื่อมนุษย์หรือสัตว์ ได้รับสารพิษชนิดนี้เข้าไปจะทำให้เกิด Botulism ซึ่งจะมีอาการปากแห้ง ตาพร่า และกล้ามเนื้อทั่วร่างกายอ่อนแรง (Flaccid paralysis) ซึ่งมักเกิดหลังจากได้รับ BoNT ไปเป็นเวลา 18-72 ชั่วโมง โดยถ้าได้รับสารพิษในปริมาณมาก จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากกล้ามเนื้อกระบังลมอ่อนแรงและหยุดหายใจ ปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้รักษาอาการที่เกิดจากสารพิษชนิดนี้ ทำได้เพียงทำการรักษาเพื่อพยุงชีวิต (supportive treatment) จนกว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นเองซึ่งมักต้องใช้เวลาหลายเดือน และมีค่าใช้จ่ายสูง¹

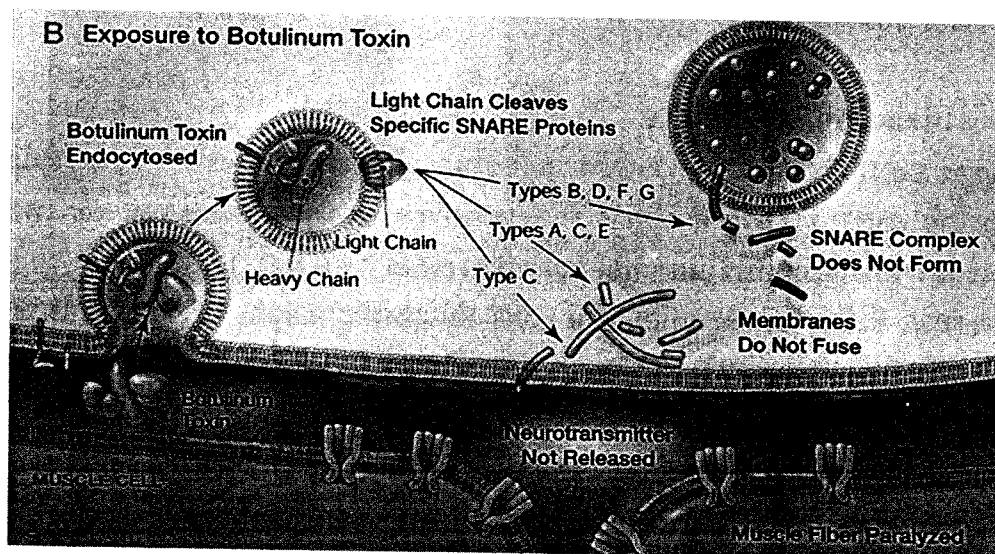
โครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum neurotoxin

โครงสร้างของ BoNT ประกอบด้วยโปรตีนสองสายที่มีขนาด 100 Kd (heavy chain หรือ Hc) และ ขนาด 50 Kd (light chain หรือ Lc) ตามลำดับ (รูปที่ 2) โดยในระยะแรกโปรตีนทั้งสองสายจะเชื่อมต่อกันด้วยพันธะ disulfide หลังจากโปรตีน Hc พาโปรตีน Lc ผ่านเข้าไปในเซลล์ประสาทแล้ว พันธะ disulfide นี้จะถูก reduce เพื่อปลดปล่อยโปรตีน Lc ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease ซึ่งจะไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการ docking และปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle :ซึ่งได้แก่ SNAP-25 (snaptosomal associated protein), VAMP (vesicle associated membrane protein) และ Syntaxin^{1,7} ดังในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของ BoNT ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสองสายคือ light chain (Lc) และ heavy chain (Hc) ซึ่งเชื่อมกันด้วยพันธะ disulfide (รูป ก) หลังจากพันธะ disulfide นี้ถูก reduce (รูป ข) ภายในปลาย axon ของเซลล์ประสาท โปรตีน Lc ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease จะถูกปลดปล่อยให้เป็นอิสระและเข้าทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle

เมื่อสารพิษเข้าสู่ร่างกาย โปรตีน Hc จะเป็นตัวพาเอนไซม์ Lc เข้าสู่เซลล์ประสาท โดยจับกับตัวรับ (receptor) ที่ผิวเซลล์และจะถูกพาเข้าสู่เซลล์ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อนของตัวรับกับ BoNT ที่อยู่ในเอนโดโซม (endosome) เมื่อความเป็นกรดในเอนโดโซมเพิ่มขึ้น โปรตีน Hc และโปรตีน Lc จะแยกตัวจากตัวรับและโปรตีน Hc จะเหนี่ยวนำให้เกิดเป็นรูที่ผิวของเอนโดโซมและปลดปล่อยเอนไซม์ Lc เข้าสู่ cytosol เพื่อไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทออกจากถุงเก็บ¹⁻⁷ การทำลายโปรตีนที่จำเป็นต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle แบบ irreversible ทำให้ไม่มีการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic neurone และไม่มีเมื่อนำกระแสประสาทต่อไปยังกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังในรูปที่ 2 ซึ่งมีผลให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังที่พบในโรค botulism



รูปที่ 2 การออกฤทธิ์ยับยั้งการนำกระแสประสาทของ BoNT ซึ่งมีรายละเอียดดังในเนื้อความข้างต้น¹

การใช้ Botulinum Neurotoxins ในการรักษา

BoNT เป็นสารพิษที่สามารถยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาท Acetylcholine (ACh) ที่บริเวณรอยต่อระหว่างปลายเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) และทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของ ACh จึงได้มีการทดลองนำสารพิษ BoNT ชนิด A (BoNT/A) มาใช้ในการลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อในสัตว์ทดลองตั้งแต่ใน พ.ศ. 2513 หลังจากประสบความสำเร็จในสัตว์ทดลอง ต่อมาใน พ.ศ. 2520 นายแพทย์ Alan B. Scott ได้รายงานถึงความสำเร็จในการนำ BoNT/A ซึ่งมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อได้ดีที่สุด มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการตาเหล่ (strabismus) ในปี พ.ศ. 2532 องค์การอาหารและยาของอเมริกาได้ยอมรับให้ใช้ BoNT/A ในการรักษาอาการตากระพริบถี่และค้าง (blepharospasm) ตากระตุก (nystagmus) คอเอียงและคอบิดเกร็ง (cervical dystonia) ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 12 ปี ตลอดระยะเวลา 25 ปีที่ผ่านมา BoNT/A ถูกนำมาใช้ภายใต้ข้อบ่งชี้ต่างๆ เพิ่มมากขึ้น และข้อบ่งชี้ที่ทำให้ BoNT/A เป็นที่รู้จักมากที่สุดคือการฉีด BoNT เพื่อลดรอยย่นและรอยตีนกา (Glabella frown lines and facial wrinkles) โดยไม่ต้องผ่าตัด (non-surgical face lift)^{8, 9}

BoNT จัดเป็นสารที่ออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อที่มีความแรงและความเฉพาะเจาะจงสูงมาก จึงถูกนำมาใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ โดย BoNT ชนิด A (BoNT/A) และ ชนิด B (BoNT/B) ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาของประเทศในทวีปยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศจีน ประเทศญี่ปุ่นและประเทศไทยให้ใช้ในการรักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ โดย BoNT/A มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Botox[®] ซึ่งผลิตโดยบริษัท Allergan ประเทศสหรัฐอเมริกา Dysport[®] ซึ่งผลิตโดยบริษัท Spreywood Pharmaceuticals ประเทศอังกฤษ และ CS-BOT[®] ผลิตในประเทศญี่ปุ่น ส่วน BoNT/B มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Neurobloc[®] ซึ่งผลิตโดยบริษัท Allergan ประเทศสหรัฐอเมริกา และ Myobloc[®] ซึ่งผลิตโดยบริษัท Elan ประเทศสหรัฐอเมริกา^{10, 11}

ปัจจุบันมีการนำ BoNT มาใช้ในทางคลินิกสำหรับลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อและลดอาการที่เกิดจากระบบประสาท cholinergic ทำงานมากผิดปกติชนิดอื่นนอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Off-labeled applications) เช่น ลดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งผิดปกติเนื่องจาก stroke (spastic disorder from stroke) รักษาอาการกระเพาะปัสสาวะไวเกิน (overactive bladder) ลดอาการปวดเนื่องจากการเกร็งตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อ เช่น อาการปวดศีรษะจากไมเกรน (migraine headache) อาการปวดศีรษะจากภาวะเครียด (tension headache) อาการปวดจากความผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร (temporo-mandibular joint disorder) อาการปวดหลังเรื้อรัง (chronic back pain) อาการปวดเรื้อรังในช่องเชิงกราน (chronic pelvic pain) และลดภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperhidrosis)^{3, 4, 12-16}

ความแรงและหน่วยของยาที่ใช้ในการรักษา

ปริมาณของ BoNT ที่ระบุบนฉลากและปริมาณที่ใช้ในการรักษาของสารพิษชนิดนี้ จะระบุเป็นหน่วยชีวภาพ (biological unit) โดย BoNT 1 หน่วย คือปริมาณของสารพิษที่สามารถฆ่าหนู Swiss-Webster เพศเมียที่มีน้ำหนัก 18-20 กรัม จำนวนครึ่งหนึ่งของหนูที่ใช้ในการทดสอบความแรงของสารพิษ (LD₅₀)⁸

ยาฉีด BoNT/A ซึ่งมีความแรงมากที่สุด เป็น BoNT ชนิดแรกที่ถูกผลิตออกมาจำหน่าย ในรูปยาฉีด BoNT/A โดยยาฉีดที่ผลิตในทวีปยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศญี่ปุ่น จะมีความแรงไม่เท่ากัน โดยยาฉีด Botox[®] ปริมาณ 1 นาโนกรัมจะมีความแรง 20 หน่วย ขณะที่ Dysport[®] และ CS-BOT[®] มีความแรง 40 หน่วย/ng และ 15.2 หน่วย/ng ตามลำดับ¹⁷ ถึงแม้ว่าค่าความแรงต่อหน่วยน้ำหนักของ Dysport[®] จะเป็นสองเท่าของ Botox[®] แต่จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาส่วนใหญ่พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาของ Dysport[®] จะต่ำกว่า Botox[®] โดย 1 หน่วยความแรงของ Botox[®] จะให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับ 3-4 หน่วยของ Dysport[®] ส่วน CS-BOT[®] นั้นให้ประสิทธิภาพในการรักษาต่อหน่วยความแรงใกล้เคียงกับ Botox[®]¹⁷

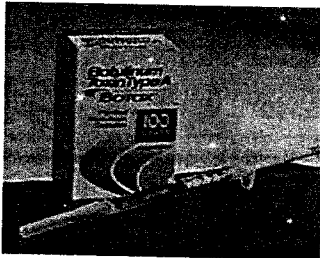
ส่วนยาฉีดของ BoNT/B ซึ่งมีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ถูกนำมาผลิตออกจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา ภายใต้ชื่อการค้า Neurobloc® และ Myobloc® เพื่อใช้แทน BoNT/A สำหรับผู้ป่วยที่สร้างภูมิต้านทานต่อ BoNT/A โดย BoNT/B มีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ประมาณ 50 เท่า จึงต้องใช้ในขนาดที่สูงกว่า BoNT/A เพื่อให้ได้ผลการรักษาเท่ากัน¹¹

รูปแบบของ BoNT ที่มีการผลิต

BoNT ที่ใช้ในการรักษามีเพียงรูปแบบเดียวคือ ยาฉีด โดยในแต่ละขวดของยาฉีด BoNT/A จะประกอบด้วย BoNT/A ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนของสารพิษกับโปรตีนอีกชนิดซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 900 KDa และ human serum albumin (HSA) ในปริมาณที่ระบุไว้ในฉลากเพื่อช่วยเพิ่มความคงตัว โดยส่วนประกอบทั้งหมดถูกทำให้อยู่ในรูปผงแห้ง โดยขบวนการทำให้แห้งโดยสูญญากาศ ต้องเจือจางด้วยสารละลายเกลือแกงสำหรับฉีด (saline solution for injection) ซึ่งปราศจากสารกันบูดก่อนฉีด ไม่ควรเขย่าหรือทำให้เกิดฟองอากาศขณะเจือจางเพราะจะทำให้เกิดการสลายตัวของสารพิษ และสูญเสียประสิทธิภาพในการรักษา^{18, 19}

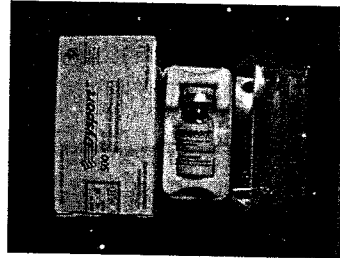
ขนาดของยาฉีด BoNT/A ที่ผลิตในยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศญี่ปุ่น มีความแรงและมีปริมาณของ BoNT/A ไม่เท่ากัน โดย Botox® มีปริมาณ BoNT/A 100 หน่วยต่อขวด ส่วน Dysport® มีปริมาณ BoNT/A 500 หน่วยต่อขวด ดังในรูปที่ 3 ก. และ 3 ข. ส่วนรูป 3 ค. แสดงผลจากการฉีด Botox® เพื่อลดรอยย่นบนหน้าผาก

ก.



Botox®

ข.



Dysport®

ค. ผลจากการฉีด Botox®



ก่อนฉีดด้วย Botox®

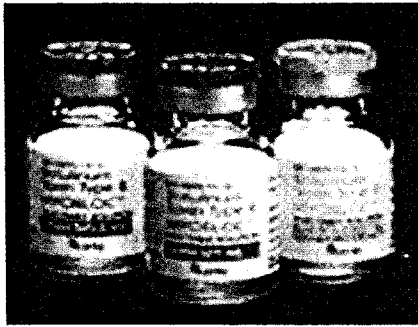


หลังจากฉีด Dysport®

รูปที่ 3 รูปแสดงบรรจุภัณฑ์ของยาฉีด BoNT/A ของ Botox® และ Dysport® (รูป ก. เป็นรูปจาก <http://unisonproyouth.com/botox.php>. และ รูป ข. เป็นรูปจาก www.wanfang.gov.tw:1160/newdrugphoto.htm) ส่วนรูป ค. เป็นผลจากการฉีด Botox® เพื่อลดรอยย่นบนหน้าผาก (รูป ค. เป็นรูปจาก www.som.tulane.edu/plastic/gallery/botox.htm)

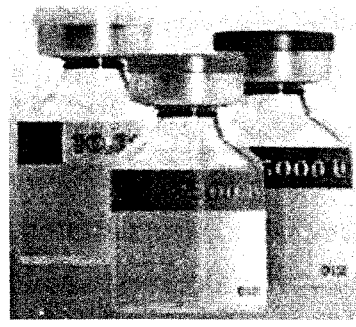
ส่วน BoNT/B ผลิตในรูปของสารละลายพร้อมใช้ มีจำหน่ายใน 3 ขนาดความแรงต่อขวด คือ 2500 หน่วย 5000 หน่วย และ 10,000 หน่วย ภายใต้ชื่อการค้า Myobloc® และ Neurobloc® ดังในรูปที่ 4 ก. และ 4 ข.

ก.



Myoboc[®]

ข.



Neurobloc[®]

รูปที่ 4 รูปแสดงบรรจุภัณฑ์ของยาฉีด BoNT/B ของ Myoboc[®] และ Neurobloc[®] (รูป ก.เป็นรูปจาก <http://www.derm.net> และ รูป ข. เป็นรูปจาก <http://www.pharmj.com/Editorial/20010310/products/products.html>.)

การเก็บรักษาและความคงตัว

ยาฉีด BoNT/A ที่อยู่ในรูปผงแห้งสามารถเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 5 °C ได้นาน 12 เดือน แต่ผู้ผลิตแนะนำว่าไม่ควรใช้เมื่อนานเกิน 4 ชั่วโมง หลังจากเจือจางด้วยสารละลายเกลือแกงสำหรับฉีด (0.9% normal saline for injection) แต่จากการศึกษาในกระต่ายพบว่า สารละลาย BoNT/A ที่เก็บตู้เย็นไม่เกิน 2 สัปดาห์ยังมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับเมื่อแรกผสม โดยสารละลาย BoNT/A ที่เก็บไว้ ควรมีลักษณะเป็นสารละลายใสไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และไม่มีตะกอน เช่นเดียวกับเมื่อแรกผสม ส่วนสารละลายของ BoNT/B ที่อยู่ในรูปพร้อมฉีด สามารถเก็บในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิ 2°C ถึง 8°C ได้จนถึง 21 เดือน แต่ไม่ควรแช่แข็งและเขย่าสารละลายเพราะจะทำให้สารพิษเสื่อมสภาพได้¹⁸

เภสัชจลนศาสตร์

เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีพิษร้ายแรงมาก จึงยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของสารพิษชนิดนี้ในมนุษย์ แต่ข้อมูลจากการรักษาพบว่าหลังจากฉีดยากล้ามเนื้อจะเริ่มอ่อนแรงภายใน 2-3 วัน โดยฤทธิ์ของยาจะสูงที่สุดในภายใน 1-2 สัปดาห์ และผลของยาจะคงอยู่นาน 4-6 เดือน²⁰ ทั้งนี้ความแรง ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ และ ช่วงเวลาในการออกฤทธิ์ จะขึ้นกับชนิดของ BoNT ที่ใช้ปริมาณที่ฉีด และบริเวณที่ฉีดว่ามีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากหรือน้อยเพียงใด โดย BoNT/A มีความแรงมากที่สุดและออกฤทธิ์ได้นานที่สุด ส่วน BoNT/B จะมีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ประมาณ 50 เท่า¹⁷

ผลข้างเคียง (Side Effects)

ขนาดของ BoNT/A ที่ใช้ในการรักษาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็งจะขึ้นกับขนาดของกล้ามเนื้อที่ต้องการรักษา ปริมาณของสารพิษที่ใช้ในการรักษาจะมีค่าน้อยกว่าค่าประมาณของ LD₅₀ ในมนุษย์ประมาณ 10 เท่า ดังนั้นถ้าฉีดอย่างถูกวิธีโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและใช้เข็มฉีดยาที่มีขนาด 27-30 gauze จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้สารพิษ BoNT/A น้อยมาก^{4, 21, 22}

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนมากมักคล้ายคลึงกับการฉีดยาโดยทั่วไปคือ มีเลือดออก หรือ แสบร้อน บวมแดง เล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด หรืออาจมีไข้เล็กน้อยหลังฉีด โดยอาการเหล่านี้จะหายไปในเวลาไม่นาน อาการที่อาจพบบ้าง