

การประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

นิยามและความหมายที่เกี่ยวข้องกับงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Adverse Drug Event (ADE) หมายถึง การบาดเจ็บใดๆ ที่เกิดขึ้น ระหว่างผู้ป่วยได้รับยา อาจเกิดจากการรักษาที่เหมาะสมหรือไม่เหมาะสมก็ได้ ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์

Adverse Drug Reaction (ADR) หมายถึง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้น โดยไม่ได้ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์ เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษา โรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย โดยไม่รวม ปฏิกริยาที่เกิดจากการใช้ยาเกินขนาด โดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจ ตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด อุบัติเหตุ หรือการจงใจใช้ยาเกินขนาด และผิดวิธี

Side Effect (SE) หมายถึง ผลใดๆ ที่ไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้นจากเภสัชภัณฑ์ ซึ่งเกิดขึ้นในการใช้ตามขนาดปกติในมนุษย์ และสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา

Drug Allergy หมายถึง ปฏิกริยาที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อต้านยาที่ได้รับเข้าไป

การแพ้ยาซ้ำ หมายถึง เหตุการณ์ที่ผู้ป่วยได้รับยา (ทั้งจากตนเอง ผู้ดูแล หรือจากบุคลากรทางการแพทย์) แล้วเกิดอาการแพ้ยา โดยเกิดจากยาที่เคยเกิดอาการแพ้ยาดังกล่าว จาก ยาที่มีชื่อสามัญทางยาเดียวกัน ทั้งที่เคยบันทึกประวัติหรือไม่บันทึกประวัติในเอกสารของโรงพยาบาล **ยกเว้น:** การตั้งใจให้ยาซ้ำ (Rechallenge) ของบุคลากรทางการแพทย์เพื่อประโยชน์ในการรักษาหรือมีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์

การแพ้ยาในกลุ่มเดียวกัน หมายถึง เหตุการณ์ที่ผู้ป่วยได้รับยา (ทั้งจากตนเอง ผู้ดูแล หรือจากบุคลากรทางการแพทย์) แล้วเกิดอาการแพ้ยา โดยมีลักษณะเหมือนอาการที่เคยแพ้มาก่อนจาก ยาที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกัน ทั้งที่เคยบันทึกประวัติหรือไม่บันทึกประวัติในเอกสารของโรงพยาบาล

ADR Classification Severity level แบ่งเป็น 9 ระดับ ดังนี้

- ระดับ A** เหตุการณ์ซึ่งมีโอกาสที่จะเกิดความคลาดเคลื่อน
- ระดับ B** เกิดความคลาดเคลื่อนขึ้น แต่ยังไม่ถึงผู้ป่วย
- ระดับ C** เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตราย
- ระดับ D** เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้ต้องมีการเฝ้าระวังเพื่อให้อมั่นใจว่าไม่เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย
- ระดับ E** เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวต้องมีการบำบัดรักษา
- ระดับ F** เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวและต้องนอนโรงพยาบาล หรืออยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
- ระดับ G** เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วยส่งผลให้เกิดอันตรายถาวรแก่ผู้ป่วย
- ระดับ H** เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วยส่งผลให้ต้องทำการช่วยชีวิต
- ระดับ I** เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วยซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต

การแบ่งประเภท Adverse Drug Reaction (ADRs)

- Type A - Augmented/ Attenuated** : เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่คาดคะเนได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยานั้น ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ พบได้มาก อาการที่เกิดขึ้นจะไม่รุนแรงถึงชีวิต เช่น ยากลุ่ม antihistamine มีฤทธิ์เป็น anticholinergic จึงทำให้เกิดอาการปากแห้ง ตาพร่า ยากลุ่ม beta-blocking agents ทำให้เกิดอาการหัวใจเต้นช้า หลอดลมตีบ
- Type B – Bizarre response** เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยคาดไม่ถึง ไม่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยานั้นแต่อย่างไร ดังนั้นจึงไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ อุบัติการณ์ของการเกิดพบค่อนข้างน้อยแต่รุนแรง อันตรกการตายสูง การแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ของยาประเภทนี้ ทำได้วิธีเดียวคือ ให้ผู้ป่วยหยุดยาและรักษาตามอาการของผู้ป่วย เช่น anaphylaxis จากการแพ้ยากลุ่ม penicillins

กลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา แบ่งได้เป็น 4 ชนิด ดังนี้ :

1. Type I : Immediate type : IgE (anaphylaxis.Immediate hypersensitivity)

การแพ้แบบ anaphylaxis เกิดขึ้น โดยการที่ยาหรือ Metabolites ของยาทำให้เกิด Tissuesensitizing - IgE Reaction ซึ่งอยู่บนผิวของ Mast ได้รับความกระตุ้นต่อไป ด้วยยาหรือ metabolites ของยาจะไปจับกับ receptor ของมันบน Ig E นำให้ mast cell แตกและมีการหลั่ง mediators ต่างๆ เช่น hitamine, 5-HT, kinins ซึ่งทุกตัวมีส่วนเกี่ยวข้องกับ การเกิด anaphylatic reaction ขึ้นมาได้

อาการแสดงของ Type I Reaction คือ Anaphylaxis, Urticaria, Angioedema และ Bronchoconstric ซึ่งอาการดังกล่าวจะเกิดขึ้นภายใน 1 ชั่วโมงนับจากเมื่อมี antibody พร้อมแล้ว

2. Type II : Cytotoxic type: Cell

ปฏิกิริยา Type II เกิดจากการที่ยาไปจับกับเนื้อเยื่อของร่างกายซึ่งมักเป็นเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว หรือเกร็ดเลือด ทำให้มี antibodies ชนิด IgE หรือ IgM ซึ่งมีความจำเพาะต่อผนังของเม็ดเลือดแดงหรือเกร็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลงไป จากนั้นจะกระตุ้นปฏิกิริยาต่าง ๆ โดย Complements หรือ Phagocytic cell ทำให้เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มียามาเกาะอยู่นั้นถูกทำลายไป

อาการแสดงทางคลินิกของ Type II เช่น hemolytic anemia, agranulocytosis และ thrombocytopenia เป็นต้น อาการข้างต้นจะแสดงนับจากเมื่อมี antibody พร้อมแล้วมากกว่า 72 ชั่วโมง

3. Type III : Immune Complex

ปฏิกิริยา Type III เกิดจากยาจับกับ Antibody ชนิด IgG เกิดเป็น antigen-antibody complexes ซึ่งจะ deposit ตาม endothelial cell ของหลอดเลือดทำให้มีการกระตุ้น Complement และมีการทำลายของ Capillary endothelium ขึ้น อาการแสดงทางคลินิกของ Type III reaction เรียกว่า serum sickness เช่นมีไข้ต่อมน้ำเหลืองโต ปวดข้อ และอาจมี maculopapular rash ได้

อาการแสดง คือ Serum sickness, Cutaneous vasculitis, Urticaria, Nephritis
อาการข้างต้นจะแสดงนับจากเมื่อมี antibody พร้อมแล้ว มากกว่า 72 ชั่วโมง

4. Type IV : Cell-Mediated or delayed hypersensitivity Reaction: T-cell

ปฏิกิริยานี้เกิดจากยาไปกระตุ้น T-cells lymphocyte ที่ recognized ยาตัวนั้นได้ทำ
ให้มีการกระตุ้น Inflammatory mediators ต่าง ๆ ออกมา

อาการแสดงทางคลินิกของ Type IV คือ Contact dermatitis, Photoallergy, Fixed
drug eruption, Maculopapular, Morbiliform rash, Stevens Johnson syndrome, TEN ซึ่ง
อาการข้างต้นจะแสดงนับจากเมื่อมี antibody พร้อมแล้ว มากกว่า 72 ชั่วโมง

ผื่นแพ้ยา

ผื่นแพ้ยา สามารถแบ่งเป็นชนิดต่างๆ โดยอาศัยลักษณะของผื่นที่ปรากฏ ผื่นแพ้ยา ที่พบ หรือมี รายงานการเกิดบ่อย ๆ ได้แก่

1. ผื่นแพ้ยาชนิด Maculopapular rash : เป็นผื่นแพ้ยาที่พบได้บ่อยที่สุด

ลักษณะสำคัญ

มีรอยโรคทั้งที่เป็นตุ่มนูน และรอยแดงผสมกัน ผื่นที่เกิดขึ้นจะมีทั้งอยู่ เดี่ยวๆ และรวมกันจนเป็นปื้นขนาดใหญ่ ขอบของผื่นแยกจากผิวหนังได้ไม่ชัดเจน ผื่น มักจะเป็นทั้งสองข้างของร่างกายเท่าๆ กัน กระจายไปทั่วร่างกาย รวมทั้งฝ่ามือฝ่าเท้า ค้น มาก ไม่มีอาการปวด แสบ เจ็บผิวหนัง ซึ่งบริเวณที่ไม่พบผื่นชนิดนี้ คือ บริเวณเยื่อต่างๆ เช่น ในช่องปาก เยื่อหูตา หรืออวัยวะเพศ



2. ผื่นชนิด Urticaria และ Angioedema :

ลักษณะสำคัญ

ผื่นลมพิษ (urticaria) มักจะ เกิดขึ้นเร็วมาก ขอบผื่นยกนูน มักเป็น หยักๆ และไม่ครบเป็นวงกลม ตรงกลางของผื่นอาจดูซึดกว่าตรงขอบ ผิวหนังด้านบน ของผื่นจะ ไม่มีการลอกเป็นขุย หรือเป็นตุ่มน้ำหรือตุ่มหนอง มักหายเองได้ ภายใน 24 ชั่วโมง โดยไม่มีร่องรอย ภูมิยาฉีดเข้าเส้นเลือดอาจเกิดขึ้นทันทีทันใด และหากแพ้ รุนแรงอาจทำให้ระบบหายใจทำงานผิดปกติ หลอดลมตีบ หายใจหอบ และมีเสียง wheeze ความดันโลหิตลดต่ำลง และอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว เรียกว่า anaphylactic shock



Angioedema เป็นผื่นลมพิษที่เกิดขึ้นเฉพาะที่บางส่วนของร่างกาย ผื่นหนึ่งจะมีอาการบวม ชัน และรู้สึกตึง พบได้บ่อยตามเข็มนาฬิกา เช่น ที่ริมฝีปาก รอบดวงตา หรืออวัยวะเพศ ต้องใช้เวลาหลายวันกว่าจะยุบ มีโอกาสเกิด **anaphylactic shock** มากกว่าผื่นลมพิษที่เกิดตามผื่นหนึ่งทั่วไป



3. ผื่นชนิด Fixed drug eruption :

ลักษณะสำคัญ

ผื่นจะเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาที่แพ้ประมาณ 30 นาที แต่ไม่บ่อยเกิน 24 ชั่วโมง ผื่นมีรูปร่างกลมหรือรี มีสีแดงจัด ตรงกลางของผื่นอาจเป็นสีแดงคล้ำ สีอมม่วง หากรุนแรงอาจพองเป็นตุ่มน้ำได้ มักมีอาการเจ็บๆ คันๆ เมื่อหายแล้ว จะทิ้งรอยดำคล้ำไว้ชัดเจนและนาน กรณีที่เป็นการแพ้ยาเดิมซ้ำๆ นอกจากจะต้องปรากฏผื่นในบริเวณที่เคยปรากฏผื่นในครั้งก่อนหน้าแล้ว อาจมีผื่นที่บริเวณใหม่เพิ่มขึ้นได้



4. ผื่นชนิด Eczematous drug eruption:

ลักษณะสำคัญ

เป็นผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยชนิดหนึ่ง มีอาการ คันมาก รอยโรคที่เป็นทั้ง ตุ่ม
นูนและปื้นแดง คล้าย maculopapular rash แต่ ผื่นแพ้ยา eczematous drug eruption จะมีความ
นูนหนามากกว่า ส่วนมากมักจะมียขนาดใหญ่ ผื่นหลายแห่ง อาจวมเป็นตุ่มน้ำใสๆ
แตกออกเป็นน้ำเหลืองไหลเยิ้ม และตกสะเก็ด ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยานี้มาก่อนอาจไม่มี
อาการผิดปกติในครั้งแรกที่ได้รับยา แต่ถ้าได้รับยานานเกินกว่า 2 สัปดาห์หรือได้รับยา
นั้นอีกในภายหลังก็จะเกิดผื่นแพ้ยาขึ้น โดยใช้เวลาประมาณ 2 วันหลังจากได้รับยาครั้งที่ 2



5. ผื่นชนิด Erythema Multiforme (EM):

ลักษณะสำคัญ

ผื่นชนิดนี้อาจประกอบด้วยผื่นหลายแบบในผู้ป่วยคนเดียวกัน เช่น รอยแดง ตุ่มนูน ทั้งขนาดเล็กหรือใหญ่ ผื่นคล้ายผื่นลมพิษ แต่ ผื่นจะมีรูปร่างคล้ายเป้ายิง **ธนู (target lesion หรือ iris lesion)** โดยมีลักษณะรูปร่างกลม เป็นวงสามชั้น ชั้นในสุดจะมีสีแดงเข้มจัดหรือเป็นตุ่มน้ำพอง ชั้นถัดมาจะมีสีซีดจาง และชั้นนอกสุดจะมีสีแดงจางๆ มักพบบริเวณปลายมือปลายเท้า บริเวณเหนือข้อศอก ข้อต่อต่างๆและบริเวณใบหน้า ผื่นส่วนมากจะปรากฏขึ้นอย่างทันทีทันใด และอาจจะเป็นอยู่นานเป็นสัปดาห์ นอกจากนี้ผู้ป่วยจะ ต้องมีผื่นตามเยื่อหูหนึ่งแห่ง เช่น ริมฝีปาก เพดานปาก เหงือก เยื่อบุตา หรือ อวัยวะเพศ โดยเป็นแผลถลอกคั้นๆ มีเลือดออก เมื่อแห้งจะเป็นสะเก็ดสีดำ



6. Stevens –Johnson syndrome:

ลักษณะสำคัญ

เป็นผื่นแพ้ยาที่พบไม่บ่อยในประเทศไทย และพบบ่อยกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัส โรคเอดส์ จัดเป็นผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงประเภทหนึ่ง สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการแทรกซ้อนและอาจเสียชีวิตได้ ลักษณะผื่นเป็นวงกลมแต่ไม่ครบทั้งสามชั้น เป็นผื่นสีแดงจัดหรือแดงเข้มตรงกลางอาจเป็นสีเทาๆ สีดำหรือพองเป็นตุ่มน้ำ เรียกว่า **atypical target lesion** โดยการวินิจฉัยว่าเป็น Stevens –Johnson syndrome จะต้องมียาที่บริเวณเยื่อหูมากกว่าหนึ่งแห่งขึ้นไป และมีความรุนแรงของผิวหนังที่เกิดการหลุดลอกน้อยกว่าร้อยละ 10



7. Toxic epidermal necrolysis (TEN):

ลักษณะสำคัญ

เป็นผื่นแพ้ยาที่มีความรุนแรงมากที่สุด มีลักษณะหลายอย่างคล้ายกับ Stevens –Johnson syndrome ผู้ป่วยจะมีอาการนำคล้ายไข้หวัด มีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ ปวดเจ็บตามตัว หรือมีอาการเจ็บตามผิวหนังทั่วไป ต่อมาจะมีผื่นคล้าย maculopapular rash ผื่นจะพองกลายเป็นตุ่มน้ำและหลุดลอกออกอย่างรวดเร็วเป็นแผ่นใหญ่ๆ เป็นแผลตื้นๆ มีน้ำเหลืองหรือเลือดซึมๆ คล้ายโดนน้ำร้อนลวกชนิดรุนแรง (ความรุนแรงของผิวหนังที่เกิดการหลุดลอกมากกว่าร้อยละ 30) นอกจากนี้บริเวณเยื่อต่างๆ เช่น ริมฝีปาก เยื่อตา หรือตามอวัยวะเพศมักมีการหลุดลอกร่วมด้วย มีเลือดออกซึม เมื่อแห้งจะเป็นแผ่นสีดำคล้ำ ผู้ป่วยจะมีอาการทรุดลงอย่างรวดเร็ว มีโอกาสติดเชื้อแทรกซ้อนได้ง่ายมาก โดยอัตราตายจะมีความสัมพันธ์กับขนาดของผิวหนังที่เกิดการหลุดลอกและอาการแทรกซ้อนที่เกิดกับอวัยวะภายในต่างๆ



8. Exfoliative dermatitis :

ลักษณะสำคัญ

ระยะเริ่มแรกผิวหนังจะแดง คล้ายกับผื่นแพ้ยาแบบ maculopapular rash ผื่นจะค่อยๆลุกลามอย่างช้าๆ และลอกหลุดเป็นขุยแห้งๆจนทั่วร่างกาย ผิวหนังจะแดงและดูเป็นมันเงา บางแห่งอาจมีการอักเสบมาก มีน้ำเหลืองไหลแฉิมและตกสะเก็ด ผู้ป่วยอาจรู้สึกคัน แต่ไม่มีอาการแสบร้อน หรือเจ็บบริเวณผิวหนัง เมื่อเป็นนานขึ้น ผิวหนังจะหนา ค้าน และแห้งเป็นขุยมีปริมาณมากขึ้น บริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าจะมีขุยสะสมจนเป็นปื้นหนา เล็บมือและเท้าหนาและเป็นสีคล้ำขึ้น และ เล็บจะค่อยๆหลุดลอกออก บริเวณหนังศีรษะจะมีการลอกคล้ายเป็นรังแค ผมจะค่อยๆหลุดร่วงจนทำให้ผมบางชัดเจน



9. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome (DRESS) :

ลักษณะสำคัญ

เป็นผื่นแพ้ยาที่มีชื่อเรียกได้หลายอย่าง เช่น dapsone syndrome, phenytoin hypersensitivity syndrome, hypersensitivity syndrome reaction, antiepileptic hypersensitivity syndrome ซึ่งนอกจากมีผื่นขึ้นแล้วจะมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย ดังนี้

9.1 ไข้ มักเป็นอาการนำมาก่อนอาการอื่นประมาณ 1 ถึง 2 วัน

9.2 ผื่น มีได้หลายแบบ เช่น maculopapular rash, Stevens –Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis (TEN), Exfoliative dermatitis

9.3 อาการซึ่งแสดงถึงความผิดปกติของอวัยวะภายใน เช่น ต่อม้ำเหลืองโต ตับอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ

10. Photosensitive drug eruption:

ลักษณะสำคัญ

ผื่นชนิดนี้จะเกิดได้ต่อเมื่อผู้ป่วยจะต้องสัมผัสกับทั้งยาและแสงแดด โดยจะพบผื่นเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดด กลไกของการเกิดผื่นมี 2 แบบ คือ

10.1 ผื่นที่เหมือนถูกแดดเผาไหม้ (phototoxic reaction) ระยะแรก ผื่นมักจะ แดงไหม้ แสบร้อน แต่ไม่คัน หากอาการรุนแรงมากก็อาจพองเป็นตุ่มน้ำได้ หลังจากอาการทุเลาจะเป็นรอยด่างดำเป็นเวลานาน



10.2 Photoallergic reaction ลักษณะคล้าย eczematous drug eruption คือ เป็น ตุ่ม และผื่นนูนเล็กน้อยสีแดง ถ้าอาการรุนแรงอาจมีน้ำเหลืองไหลเยิ้ม และตกสะเก็ด ไม่มีอาการแสบร้อน แต่จะคัน



11. ผื่นแพ้ยาที่เป็นตุ่มน้ำพุพอง (bullous drug eruption);

ลักษณะสำคัญ

ตุ่มน้ำพุพองที่เกิดมักมีจำนวนน้อย และเกิดขึ้นเร็วหลังได้รับยาที่แพ้ และหายได้ง่าย



12. การเปลี่ยนแปลงของสีผิวที่เกิดจากยา (drug-induced pigmentary change):

ลักษณะสำคัญ

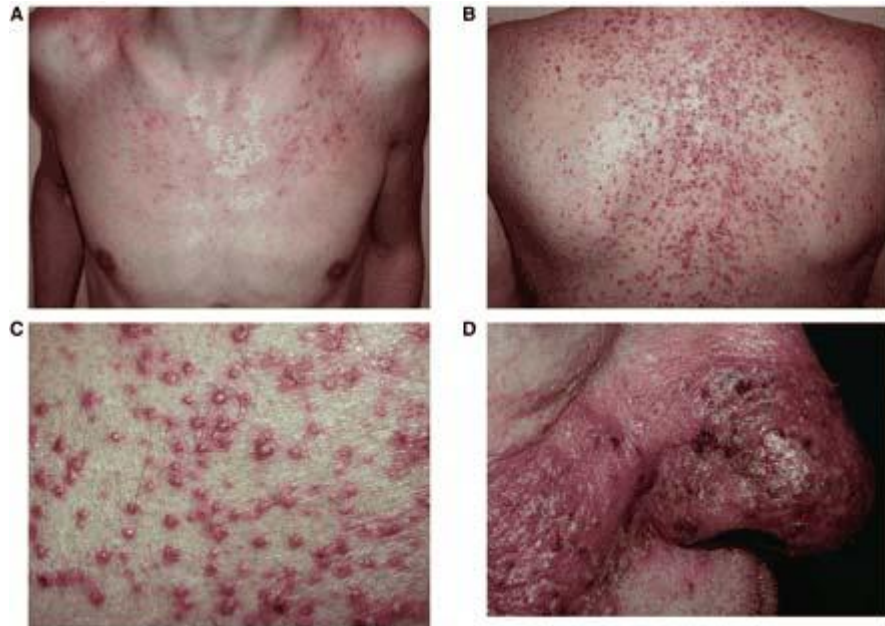
ยาบางชนิดสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสีผิวได้ โดยอาจไปสะสมที่ชั้นหนังแท้ หรืออาจไปกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) ให้ทำงานมากขึ้น หรือ ยาอาจจะทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีทำให้การสร้างเม็ดสีลดลง



13. ผื่นคล้ายสิวที่เกิดจากยา (acneiform drug eruption) :

ลักษณะสำคัญ

ตุ่มสิวที่ขึ้นจะอยู่ในระยะเดียวกันเกือบทั้งหมด มักจะเป็นตุ่มสีแดง ขนาดเล็ก 1-3 มม. แต่ไม่ค่อยพบสิวลุดตัน (comedone) หรือตุ่มหนอง สิวที่เกิดจากยานี้อาจถือว่าเป็นผลข้างเคียงจากยามากกว่าการแพ้ยา



14. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) :

ลักษณะสำคัญ

มีผื่นเป็นตุ่มหนองเกิดขึ้นเป็นจำนวนมากมาย หลังจากได้รับยา 1-3 สัปดาห์ ตุ่มหนองจะ เริ่มขึ้นที่ใบหน้าก่อน จากนั้นจะลามไปทั่วตัว ผู้ป่วยมักจะ มีไข้ร่วมด้วย ผลการตรวจเม็ดเลือดจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น เมื่ออาการทุเลาลงตุ่มหนองจะแห้งและผิวลอกเป็นแผ่นๆ



15. โรคเส้นเลือดอักเสบที่เกิดจากยา (vasculitis):

ลักษณะสำคัญ

มักเกิดที่เส้นเลือดขนาดเล็กๆ ผื่นที่เกิดขึ้นจะมีลักษณะเป็นจุดเลือดออกขนาดเล็ก หนูนเล็กน้อย (palpable purpura) ตำแหน่งที่พบบ่อยคือ บริเวณหน้าแข้งสองข้าง อาจลามไปแขนและลำตัวได้ ผื่น มักไม่คัน บางรายอาจรู้สึกเจ็บเล็กน้อย หรือมีไข้ ปวดตามข้อ ปวดเมื่อยตามตัว

