

# The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences

---

Volume 8  
Issue 4 1983

Article 10

---

1-1-1983

## ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา ตอนที่ 4 ใน 10 ตอน

สุกัญญา นิมมานนิตย์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

---

### Recommended Citation

นิมมานนิตย์, สุกัญญา (1983) "ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา ตอนที่ 4 ใน 10 ตอน," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 8: Iss. 4, Article 10.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol8/iss4/10>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).



เภสัชสนเทศ

DRUG INFORMATION

## ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา

ตอนที่ 4 ใน 10 ตอน

สุกัญญา นิมมานนิตย์\* Ph.D.

### IV ยาที่ทำให้อุณหภูมิร่างกายเปลี่ยนแปลง

โดยปกติแล้วจะมีการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายมนุษย์อยู่ในช่วง  $36.6 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส แม้อุณหภูมิของสิ่งแวดล้อมจะเปลี่ยนแปลงมากพอสมควร ทั้งนี้มีความแปรผันสูงต่ำในรอบหนึ่งวัน (circadian rhythm) ของอุณหภูมิร่างกายแต่ละบุคคล (ซึ่งสูงสุดในเวลาค่ำ) การแปรผันในรอบหนึ่งวันนี้จะหายไปถ้าเกิดโรคขึ้นหรือมีความผิดปกติของฮัยโปธาลามัส อุณหภูมิของร่างกายนั้นถูกควบคุมโดยความสมดุลระหว่างการเกิดความร้อนและการสูญเสียความร้อนของร่างกาย

**การเกิดความร้อนในร่างกาย** เกิดจากเมตาบอลิซึมที่ตับ ไต และกล้ามเนื้อ และยังเกิดที่ brown fat ซึ่งเป็นบริเวณพิเศษของเนื้อเยื่อไขมัน มีหน้าที่สำคัญในการให้ความร้อนแก่ร่างกาย

**การสูญเสียความร้อนของร่างกาย** ควบคุมที่ vasomotor ของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณผิวหนัง และการที่มีเหงื่อออก

\* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ส่วนที่ควบคุมระดับความร้อนของร่างกายเป็นส่วนรวม คือ ฮัยโปธาลามัส ดังนั้น ถ้า ยาไปรบกวนการส่งกระแสประสาทที่ติดต่อกับสมองส่วนนี้ หรือยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบสมองส่วนกลาง ที่ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ยาเหล่านี้จะมีผลเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของร่างกายไปจากปกติ

### **Effector Pathway** ผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย

**เหงื่อ** การขับเหงื่อออกเป็นการควบคุมเบื้องต้นในการสูญเสียความร้อนออกจากร่างกาย โดยที่กระบวนการนี้ถูกควบคุมชนิด Cholinergic จึงอาจยับยั้งได้โดยที่ยาที่ทำให้เกิด cholinergic blockade ยาที่มีคุณสมบัติเป็น anticholinergic (หรือคล้าย atropine) ซึ่งรวมพวก anti-parkinsonian agents, antihistamines, tricyclic-antidepressants และ neuroleptic เช่น chlorpromazine ('Largactil') อาจทำให้เกิดความรู้สึกร้อนขึ้นมากจนทนไม่ไหว แต่นอกจากออกฤทธิ์ในแง่นี้ ยาเหล่านี้อาจมีผลต่อสมองส่วนกลางในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายด้วยก็ได้ เพราะยาเหล่านี้สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้

**การหมุนเวียนของเลือดที่ผิวหนัง (Cutaneous blood flow)** เป็นการควบคุมความร้อนในร่างกายในระดับที่ซับซ้อนขึ้น ยาที่ยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาท adrenergic เช่น guanethidine ('Ismelin') หรือยา  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists เช่น prozosin ('Hopovase') และพวก 'direct' acting vasodilator เช่น Hydralazine ('Apresoline') อาจทำให้การตอบสนองต่อความเย็นเสียไป

แต่โดยทางปฏิบัติแล้ว รีเฟล็กซ์ของร่างกายควรจะช่วยชดเชยได้ นอกจากนี้จะกำลังใช้ยาอื่นที่รบกวนการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิโดยสมองส่วนกลางอยู่ในเวลาเดียวกัน

**การหดตัวของเส้นเลือดที่ผิวหนัง** เกิดขึ้นเวลาที่ใช้  $\beta$ -adrenoceptor antagonists ยาพวกนี้แม้ไม่ได้ทำให้อุณหภูมิของร่างกายเปลี่ยนแปลงโดยตรง แต่ก็มักทำให้เกิดความรู้สึกหรืออาการเฉพาที่ เช่น เย็นที่ปลายมือ ปลายเท้า หนาวสั่น Raynaud's phenomenon และอาจทำให้เกิดอาการขาดเลือดเฉพาที่โดยเฉพาในคนไข้ที่มีโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดที่อวัยวะปลายมือและขาอยู่แล้ว

**การเกิดความร้อน** เกิดได้แทบทุกอวัยวะ แต่การตอบสนองเมื่อมีสิ่งเร้าจะเกิดที่กล้ามเนื้อลาย และ brownfat ก่อน การเกิดความร้อนเพิ่มขึ้นในกล้ามเนื้ออาจทำให้เกิดเป็นไข้ต่ำ ๆ เช่น ที่พบในคนไข้ thyrotoxicosis และยังทำให้เกิดไข้สูง ๆ ได้ในกรณีอื่น

ในคนไข้ที่มีความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ (autosomally inherited disorder) ที่กล้ามเนื้อลายซึ่งทำให้เกิดอาการไข้สูงมาก เนื่องจากเกิดความร้อนมากเกินไปเมื่อได้รับยาสลบสุดคมหรือยากล้ามเนื้อ เช่น suxamethonium ('Anectrine'; 'Brevetil'; 'Scoline') หรือยาชาเฉพาะที่พวก amide เช่น bupivacaine ('Marcain') พวกนี้จะมีอาการแข็งตัวของกล้ามเนื้อเกิด metabolic acidosis มาก ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงและเกิด ventricular arrhythmias กล้ามเนื้อถูกทำลายเป็นผลให้พบมีย์โกลบินในเลือดและในปัสสาวะ และเกิดไตล้มเหลวเฉียบพลันได้ การที่เกิดอาการดังกล่าวก็เนื่องจากการปล่อยแคลเซียมอย่างมากมายเข้าสู่ซาร์โคพลาสมยาต่าง ๆ เช่น lignocaine ('Xylocaine'), Caffeine, และ cardiac glycosides ทำให้มีอาการมากขึ้น ในทางตรงกันข้าม ยาพวก dantrolene ('Dantrium'), procaine และ verapamil ('Cordilox') ซึ่งลด sarcoplasmic ionized calcium จะช่วยให้อาการดีขึ้น ในคนไข้ส่วนใหญ่ที่รอดชีวิตจากอาการดังกล่าวรวมทั้งญาติที่อาจไม่แสดงอาการจะพบมีปริมาณ creatine phosphokinase สูงขึ้นในเลือด (เป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ในกล้ามเนื้อเร่งปฏิกิริยา การย้ายหมู่ฟอสโฟสเฟตระหว่าง ATP กับ creatine phosphate-ผู้แปล) การตรวจวัดนี้อาจวัดได้จากค่าทางแล็บเป็น in vitro tests

#### **Central mechanisms**—กลไกในการออกฤทธิ์เกิดที่ระบบประสาทส่วนกลาง

ยาพวกที่เป็น cerebral depressant ทุกตัวอาจทำให้เปลี่ยนแปลงอุณหภูมิร่างกายได้ถ้าให้ในขนาดเพียงพอ ถ้าเกิดอาการมากอาจทำให้คนนั้นเป็น poikilothermic คืออุณหภูมิร่างกายเปลี่ยนแปลงไปตามสิ่งแวดล้อม กลไกในการเกิดเช่นนี้ซับซ้อนมาก โดยที่นอกจากจะมีการกด hypothalamic control แล้วยังอาจมีผลต่อ vasomotor center ทำให้รบกวนการไหลเวียนของโลหิตที่ผิวหนังอีกด้วย ผลของแอลกอฮอล์ต่ออวัยวะส่วนปลายก็เป็นสาเหตุสำคัญอันหนึ่งในการทำให้อุณหภูมิร่างกายเปลี่ยนแปลง ยาพวกบาร์บิเตรท เบนโซไดอะซีปีน และพวก neuroleptics ในขนาดที่ใช้รักษาก็อาจทำให้เสียการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายไป ในคนอายุไม่มากนักจะเกิด

อาการเห็นได้ชัด แต่สำหรับในผู้สูงอายุอาการที่เกิดขึ้นจะเป็นผลรวมของการเปลี่ยนแปลง ทั้งการเมตาบอลิซึมและการลดความไวในการควบคุมอุณหภูมิ

พวก Tricyclic antidepressants และ monoamine inhibitor (MAOI) สามารถทำให้เกิดไข้สูงได้โดยผลต่อทั้งระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะถ้าให้ยาเกินขนาด อาจเกิดฤทธิ์ที่เซลล์ประสาท adrenergic ทำให้เพิ่มการสร้างความร้อน และเปลี่ยนแปลง vasomotor tone ปฏิกริยาระหว่างยาซึ่งอาจทำให้ถึงตายได้ถ้าใช้ยา MAOIS ร่วมกับ narcotic analgesics โดยเฉพาะ pethidine จะเกิดไข้สูงและรู้สึกร้อนซ่าเหงื่อออกมากและโคม่าในที่สุด ปฏิกริยานี้อาจเกิดเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของ monoamine ในสมอง Amphetamine และยาพวกที่ออกฤทธิ์ต่อ sympathomimetic ซึ่งมีผลทางอ้อมจะทำให้เกิดไข้สูงเมื่อให้ในขนาดสูงเกินไปหรือเมื่อให้ร่วมกับ MAOI อื่น ๆ

### Antipyretics

ลูโคไซต์ในกระแสเลือด splenic และ lymphnode macrophage Kupffer cells และนีโอปลาสมาบางชนิดจะหลั่ง endogenous pyrogen ซึ่งเป็น polypeptide เข้าสู่กระแสเลือดเป็นผลให้เกิดอาการไข้ได้เวลาเกิดการอักเสบจะเนื่องจากการติดเชื้อ หรือเพราะปฏิกริยาของภูมิคุ้มกันก็ตาม polypeptide นี้ออกฤทธิ์โดยตรงต่อสมองและเพิ่ม 'set point' (จุดตั้งระดับ) ของอุณหภูมิร่างกาย ถ้าห้ามการหลั่ง polypeptide นี้จะสามารถลดอุณหภูมิลงสู่ระดับปกติและหายไข้ได้

การหลั่ง endogenous pyrogen นี้อาจเกิดขึ้นในกรณีที่มีไข้เนื่องจากยา เช่นอาจเกิดขึ้นเนื่องจาก hypersensitivity reaction ต่อ rifampicin ('Rifadin', 'Rimactane'), methylodopa ('Aldomet', 'Dopamet') phenytion ('Epanutin') Streptokinase และ penicillamine ('Cuprimine', 'Distamine')

ยาบางชนิดทำให้เกิดอาการ SLE (systemic lupus erythematosus) และเกิดอาการไข้ขึ้น เช่น hydralazine ('Apresoline') หรือ procainamide ('Pronestyl') ก็เกิดโดยกลไกเช่นเดียวกัน การฉีดวัคซีนถ้าเกิดการอักเสบมากบริเวณฉีดก็อาจทำให้มีไข้ แต่ปฏิกริยาการเกิดไข้อาจลดลงได้ในคนไข้ที่ได้รับยาพวกที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic drugs) เช่น vincristine ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการระงับการสร้างและหลั่ง endogenous pyrogen ในทางกลับกันอาการไข้

ที่เกิดเนื่องจาก bacterial endotoxin จะเพิ่มขึ้นได้ถ้าคนไข้ที่ได้รับ actinomycin D อยู่ ('Cosmegen Lyovac') และอาจมีไข้ได้ถ้าใช้ยาพวก bleomycin และ colaspase ('Crasnitin')

บทบาททางชีวภาพของการเกิดอาการไข้ยังไม่รู้จักแน่ชัดนัก แม้ว่าการตอบสนองนี้จะเกิดในสัตว์มีกระดูกสันหลังทุกชนิดเมื่อมีการติดเชื้อหรืออักเสบเกิดขึ้น ในคนก็ยังไม่ปรากฏว่าการลดอาการไข้จะทำให้เกิดอันตราย ส่วนใหญ่แล้วเมื่อไข้หายมักจะเกิดผลดีต่อคนนั้น

โดยคำจำกัดความแล้ว antipyretic ลดเฉพาะไข้แต่ไม่ทำให้อุณหภูมิร่างกายซึ่งปกติลดลง พวกนี้ได้แก่ non-steroidal anti-inflammatory drugs รวมทั้งพวกพาราเซตามอลและคอร์ติโคสเตียรอยด์ แอสไพรินมีผลต่อประสาทส่วนกลางโดยลด 'set point' ลง ซึ่งอาจเนื่องมาจากการมีผลยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดิน ในผู้ใหญ่ใช้แอสไพริน 600-900 มก. ทุก 6 ชม. หรือพาราเซตามอล 1 กรัมทุก 6 ชม. ก็จะได้ผลดีกว่าการเช็ดตัวหรือวิธีการอื่น ในเด็กถ้าให้พาราเซตามอล 60/มก./กก./วัน จะได้ผลดีกว่าเช็ดตัว

กลูโคคอร์ติคอยด์ยับยั้งการหลั่ง endogenous pyrogen จากลูโคไซต์ที่ถูกกระตุ้นและลดการเคลื่อนที่ของลูโคไซต์ การอักเสบ และขบวนการต่างๆ ทางภูมิวิทยาซึ่งทำให้เกิดการสร้าง endogenous pyrogen พวกสเตียรอยด์อาจมีผลต่อประสาทส่วนกลางเนื่องจากการหลั่งและการสร้างพรอสตาแกลนดิน แต่อย่างไรก็ตามไม่ควรจะใช้สเตียรอยด์เพื่อเป็นยาลดไข้โดยตรง

## เอกสารอ้างอิง

Blain, P.G. and Rawlins, M.D., (1981), *Prescribers Journal* 21 (3), 204-209

## ข้อยาในบทความ 'ยาที่ทำให้อุณหภูมิร่างกายเปลี่ยนแปลง'

1. Adrenergic blocking agents : Guanethidine ('Ismelin')
2.  $\alpha$ -Adrenoceptor antagonist : Prazosin ('Minipress')
3. Analgesic-narcotic : pethidine
4. Anesthetics-inhaled : suxamethonium ('Anectrine', 'Brevetil', 'Scoline')
5. Anesthetics-local : bupivacaine ('Marcaine'), lignocaine ('Xylocaine'), Procaine ('RNL')

6. Antidepressants : Amphetamine ('Benzedrine'), Amitriptyline ('Amitid', 'Amitril')
7. Antipyretics
8. Barbiturates
9. Benzodiazepines
10. Neuroleptic : Chlorpromazine ('Largactil')
11. Vasodilator : Hydralazine ('Apresoline')
12. Monoamine Oxidase inhibitors
13. Actinomycin D ('Cosmegen')
14. bleomycin ('Blenoxane')
15. Caffeine
16. Colaspase ('Crasnitin')
17. Dantrolene ('Dantrium')
18. Methyl dopa ('Aldomet', 'Dopamet')
19. Penicillamine ('Cuprimine', 'Distamine')
20. Phenytoin ('Epanutin', 'Dilantin', 'Garoin')
21. Procainamide ('Pronestyl')
22. Rifampicin ('Rifadin', 'Rimactane')
23. Streptokinase ('Varidase')
24. Verapamil ('Isoptin', 'Cordilox')