

บทที่ 11
ยาระงับปวด, ลดไข้ และยาต้านอักเสบ
ANALGESICS, ANTIPYRETICS AND
NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

จุดประสงค์ : เมื่อได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์และผลทางเภสัชวิทยาทั่วไป ของการระงับปวด การลดไข้ และการต้านอักเสบได้
2. เปรียบเทียบกลไกการออกฤทธิ์ ผลทางเภสัชวิทยา และลักษณะทางโครงสร้างระหว่างยาระงับปวดชนิดไม่เสพติดกับกลุ่มยาระงับปวดชนิดเสพติดได้
3. จำแนกประเภทตามลักษณะโครงสร้างทางเคมี และยกตัวอย่างได้
4. อธิบายความสำคัญของลักษณะโครงสร้างทางเคมี ความสำคัญที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้
5. เขียนสมการแสดงการเตรียมสารสังเคราะห์ หรือสารกึ่งสังเคราะห์ และการเปลี่ยนแปลงของสารบางชนิดในร่างกายได้

บทนำ	
11.1 ผลทางเภสัชวิทยาทั่วไป	453
11.1.1 การระงับปวด (Analgesic action)	454
11.1.2 การลดไข้ (Antipyretic action)	454
11.1.3 การต้านอักเสบ (Anti-Inflammatory action)	455
11.1.4 การลดกรดยูริก	456
11.2 Prostaglandins และเอนไซม์ Cyclo-oxygenase	456
11.3 ประเภทของยากกลุ่ม NSAIDs	460
11.4 Benzoic Acids	461
11.4.1 Salicylic acid และสารอนุพันธ์	461
11.4.2 อนุพันธ์ของ N-Arylanthranilic acid (Fenamates)	465
11.5 Acetic Acids (Arylacetic acids และ Heteroarylacetic acids)	467
11.5.1 อนุพันธ์ของ Indole Acetic Acid และ Indene Acetic Acid	468
11.5.2 อนุพันธ์ของ Pyrrole Acetic Acid	472
11.6 อนุพันธ์ของ Propionic Acid ("Profens")	472
11.6.1 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์	473
11.6.2 ปฏิกริยาการสังเคราะห์ "profens" บางชนิด	474
11.7 Aniline และสารอนุพันธ์	475
11.7.1 ลักษณะการออกฤทธิ์	475
11.7.2 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์	476
11.7.3 การเปลี่ยนแปลงสภาพและการขจัดพิษ	477
11.7.4 ปฏิกริยาการสังเคราะห์ Acetaminophen	479
11.8 Enolic Acids (Oxicams)	480
11.9 อนุพันธ์ของ Pyrazole	480
11.9.1 อนุพันธ์ของ Pyrazolinone	480
11.9.2 อนุพันธ์ของ Pyrazolidine	481
11.9.3 ปฏิกริยาการสังเคราะห์	482
11.10 สารที่เลือกยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ COX-2	483
11.11 สารอื่นๆ	483
11.12 สารที่มีผลกับกรดยูริก	484
สรุป	487
แบบฝึกหัด	489

ยาระงับปวดในกลุ่มนี้ที่ใช้บรรเทาความปวดโดยไม่ทำให้หมดความรู้สึก ไม่ทำให้เสพติด และโดยทั่วไปไม่กดการหายใจ มีคุณสมบัติในการลดไข้และต้านอักเสบ ซึ่งไม่พบในกลุ่มยาระงับปวดชนิดเสพติด เป็นสารที่ใช้ระงับอาการปวดที่ไม่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดกล้ามเนื้อ ปวดตามข้อ เป็นยาที่มีคุณสมบัติลดไข้ (Antipyretic) สารส่วนใหญ่มีคุณสมบัติต้านการอักเสบได้ดี อยู่ในกลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์ (Non-Steroid Anti-Inflammatory Agents, NSAIDs) ซึ่งใช้เมื่อมีการบวมและเนื้อเยื่อถูกทำลายซึ่งเกิดจากความปวดและการอักเสบตามข้อ ลักษณะการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ขึ้นกับการขัดขวางการสร้างพรอสตาแกลนดิน

11.1 ผลทางเภสัชวิทยาทั่วไป

พรอสตาแกลนดิน (Prostaglandins, PG) เป็นสารที่เกี่ยวข้องกับความปวดที่เกิดจากการบาดเจ็บหรือการอักเสบ แม้ว่าโครงสร้างทางเคมีของยากลุ่มนี้มีหลายประเภท แต่ผลการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงจะเป็นไปในแนวเดียวกัน การออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ขึ้นกับการขัดขวางกระบวนการเชิงชีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน และสารที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขั้นตอนที่เกี่ยวกับการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenases (COXs) โดยเป็นการยับยั้งเอนไซม์ชนิดนี้ การยับยั้งส่วนใหญ่เป็นแบบไม่ทวนกลับ ยาแต่ละชนิดจะมีกลไกการยับยั้งเอนไซม์นี้ต่างกันไป เช่น แอสไพริน ยับยั้งโดยทำปฏิกิริยา acetylation ที่กรดอะมิโน serine ตรงบริเวณเร่งของเอนไซม์ COXs เป็นต้น

11.1.1 การระงับปวด (Analgesic action)

ปลายประสาทของเซลล์ประสาทรับความรู้สึกบางชนิด ซึ่งอยู่ที่ผิวหนังหรือเนื้อเยื่ออื่นๆ รับรู้ความปวดได้ เช่น รับรู้การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิอย่างรวดเร็วจากไฟลวก น้ำร้อน ลวก หรือการกระแทกแรงๆ เมื่อเซลล์เสียหายหรือถูกทำลายจะปล่อยพรอสตาแกลนดินออกมา ซึ่งจะไปกระตุ้นตัวรับความปวด (pain receptor) หรือทำให้ประสาทสัมผัสไวต่อการกระตุ้นโดยสารอื่นที่ถูกปล่อยออกมาเมื่อเนื้อเยื่อถูกทำลาย ปลายประสาทที่รับความปวดจะไวต่อสารเหล่านี้ และตอบสนองโดยส่งสัญญาณการบาดเจ็บผ่านระบบประสาทไปยังสมอง สมองจะรับรู้ เช่น เจ็บที่ไหน มากเท่าใด เมื่อร่างกายได้รับยาบรรเทาปวด เซลล์ที่เสียหายจะหยุดการสร้างหรือหลั่งพรอสตาแกลนดิน สมองไม่ได้รับสัญญาณ ความปวดจะหายไปหรือมีความแรงลดลงตรงเท่าที่เซลล์ไม่ได้หลั่งสารนี้ออกมา

โดยทั่วไป NSAIDs ให้ผลกับความปวดที่เกิดจากการที่พรอสตาแกลนดินกระตุ้นตัวรับความปวด หรือทำให้ตัวรับความปวดไวต่อการกระตุ้นด้วยสารอื่น เช่น ความปวดที่เกิดจากการอักเสบ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ เป็นต้น

11.1.2 การลดไข้ (Antipyretic action)

อุณหภูมิร่างกายคนปกติจะคงที่ในช่วงแคบๆ (36.5°C ถึง 37.5°C) แม้จะแตกต่างกันกับอุณหภูมิแวดล้อม ไข้เป็นปฏิกิริยาทางธรรมชาติที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการเจ็บป่วย ในคนมีไข้ อุณหภูมิร่างกายจะสูงขึ้น ซึ่งยากลุ่มนี้จะทำให้ระดับอุณหภูมิลดลงสู่ภาวะปกติ โดยไม่มีผลกับอุณหภูมิของร่างกายของคนปกติ หรืออุณหภูมิร่างกายที่สูงขึ้นเพราะสาเหตุอื่น เช่น ออกกำลังกาย หรือเพราะอุณหภูมิที่บริเวณแวดล้อมสูงขึ้นมากๆ

ATP (Adenosine triphosphate) เป็นนิวคลีโอไทด์ที่มีความสำคัญต่อเซลล์ เพราะเป็นแหล่งพลังงานสำคัญ ความร้อนที่เกิดขึ้นในร่างกายมาจากการทำงานของซอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ที่เร่งการทำงานของเอนไซม์ $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase ในการไฮโดรไลส ATP เป็น ADP ทำให้เกิดพลังงานความร้อน (ฟอสเฟตหมู่ที่ 3 ถูกไฮโดรไลสจาก ATP ให้พลังงาน 7.3 kcal/mole) กล้ามเนื้อ ดับ อวัยวะต่างๆ และสมอง เป็นแหล่งสร้างความร้อนให้ร่างกาย ระดับอุณหภูมิที่คงที่ในร่างกายจะถูกควบคุมอย่างดี ทั้งในด้านการสร้างพลังงานความร้อนและปริมาณความร้อนที่สูญเสียไปจากร่างกาย กลไกการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย ได้แก่ การไหลเวียนเลือดไปตามบริเวณใต้ผิวหนังทั่วร่างกาย การหดตัวของหลอดเลือดเพื่อสะสมความร้อนให้เพิ่มขึ้น และการขยายตัวของหลอดเลือดเพื่อให้มีการถ่ายเทความร้อนออกจากร่างกาย

การมีไข้ อาจเกิดจากตัวกระตุ้นหลายชนิด เช่น การติดเชื้อ เนื้อเยื่อถูกทำลาย การอักเสบ หรือสภาวะต่างๆของโรค สิ่งเหล่านี้ทำให้เกิดสารที่ทำให้มีไข้ภายในร่างกาย (endogenic pyrogen) เป็นไกลโคโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 10,000 ถึง 20,000 ซึ่งจะผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ไปยังบริเวณเฉพาะในไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย สารที่ทำให้เกิดไข้เหล่านี้ทำให้เกิดพรอสตาแกลนดินกลุ่ม E โดยเฉพาะ PGE2 ทำให้มีการสร้างความร้อนเพิ่มขึ้นและการสูญเสียความร้อนลดลง อุณหภูมิร่างกายจึงถูกปรับให้สูงขึ้น แอสไพรินและยากุ่มนี้สามารถลดไข้ได้โดยขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ cyclo-oxygenase การสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินจึงถูกขัดขวาง

11.1.3 การต้านอักเสบ (Anti-Inflammatory action)

การอักเสบ เป็นปฏิกิริยาการป้องกันตนเองของร่างกาย ซึ่งตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำให้ร่างกายแสดงการโต้ตอบเมื่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีหลอดเลือดไปเลี้ยงถูกทำลาย โดยเกิดเป็นกระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อนและมีรูปแบบที่เหมือนกัน สิ่งกระตุ้นเหล่านี้ได้แก่ เชื้อโรค สารเคมี ความร้อน และความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันจะกระจายอยู่ทั่วไปในร่างกาย เมื่อมีการติดเชื้อหรือเนื้อเยื่อถูกทำลาย เซลล์และผลิตภัณฑ์จากเซลล์เหล่านี้จะรวมตัวกันที่บริเวณอักเสบ การตอบสนองจะเกิดโดยทันที โดยมีกลไกที่เป็นขั้นตอน ควบคุมโดย cytokines¹, สิ่งที่ได้จากระบบเอนไซม์ในพลาสมา, สารที่ได้จากลิวโคทรีนซึ่งหลั่งออกมาจากเซลล์ชนิดต่างๆ (พรอสตาแกลนดิน และ leukotrienes) และสารที่หลั่งออกมาจาก mast cells, basophils และเกล็ดเลือด

ขณะอักเสบร่างกายจะปล่อยสารเคมีออกมาหลายชนิด เช่น พรอสตาแกลนดิน ฮิสตามีน (histamine) kinins, serotonin ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่พบได้ คือ ร้อน บวม แดง และปวด ยากุ่ม NSAIDs ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ต้านอักเสบ ยกเว้นพาราเซตามอล และ phenacetin ซึ่งไม่ยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินนอกระบบประสาทส่วนกลาง จึงเป็นยาบรรเทาปวดลดไข้ที่มีผลต้านอักเสบต่ำ

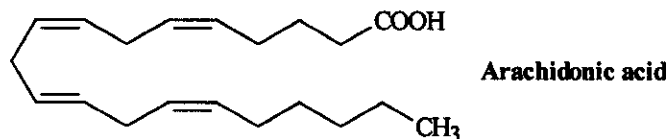
¹ มาจาก cyto ซึ่งหมายถึงเซลล์ และ kinin ซึ่งใช้เรียกฮอริโมน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพปไทด์ฮอริโมน cytokines เป็นโปรตีนควบคุม มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ หลังจากเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น เม็ดเลือดขาว และเซลล์อื่นๆในร่างกายในการตอบสนองเมื่อมีสิ่งกระตุ้น

11.1.4 การลดกรดยูริก

สารกลุ่มนี้บางชนิดลดปริมาณกรดยูริก (uric acid) ในเลือดได้ ซึ่งใช้รักษาโรคเกาต์ (Gout) หรือข้ออักเสบที่เกิดจากการสะสมผลึกเกลือโซเดียมของกรดยูริกที่บริเวณข้อหรือเอ็น สำหรับพาราเซตามอลและ indomethacin ไม่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือด

11.2 Prostaglandins และเอนไซม์ Cyclo-oxygenase

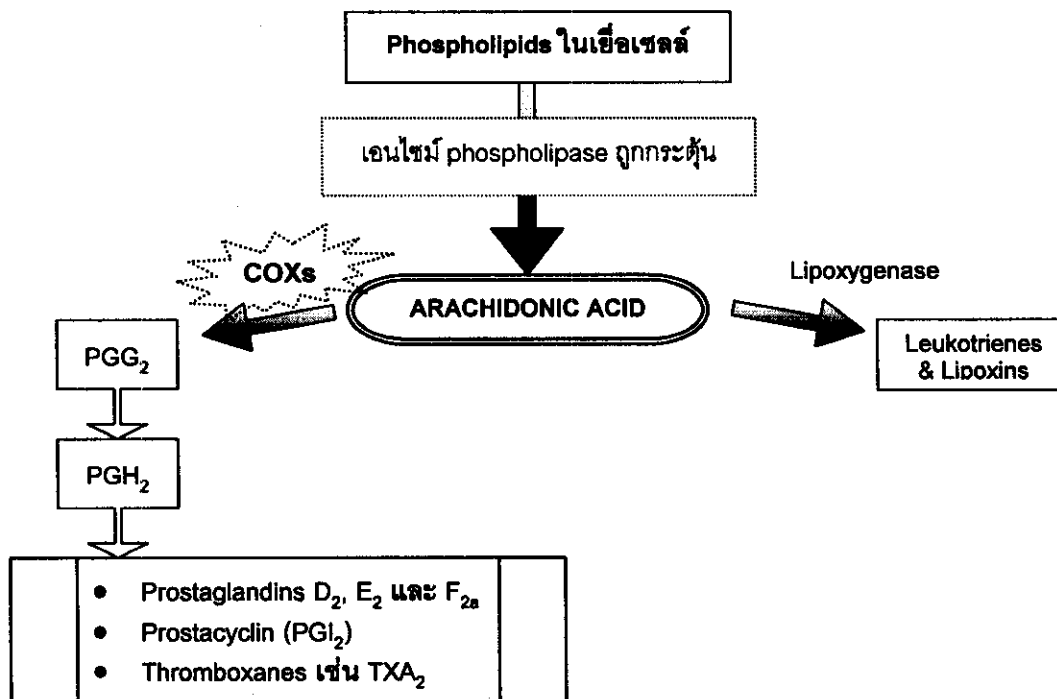
พรอสตาแกลนดิน เป็นอนุพันธ์ของกรดไขมันที่มีอยู่ทั่วไป สร้างโดยเซลล์ชนิดต่างๆ ในร่างกาย เช่น เซลล์ macrophage ซึ่งสร้างทั้ง PGE₂ และ PGF₂ เป็นส่วนใหญ่ และ mast cell ที่สร้าง PGD₂ พรอสตาแกลนดินเป็นตัวควบคุมการตอบสนองของเซลล์และเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆ ในร่างกาย เช่น การอักเสบ การตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกัน การรวมตัวของเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด การทำงานของไต การสมานแผล และการตกไข่ เป็นต้น



เมื่อเนื้อเยื่อเสียหายทำให้เกิดกรด arachidonic จากฟอสโฟลิพิดของเยื่อเซลล์ การเปลี่ยนแปลงหลักที่เกิดกับกรด arachidonic มี 2 ทาง คือ แบบแรกให้ leukotrienes กับ lipoxins แบบที่ 2 ผ่านการทำงานของเอนไซม์ cyclo-oxygenases (COXs) ซึ่งให้พรอสตาแกลนดิน และ thromboxanes

COXs เป็นเอนไซม์สำคัญที่เร่งปฏิกิริยาชีวสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน COXs มี 2 ชนิด ซึ่งมีความคล้ายคลึงกันในเรื่องขนาด ความเฉพาะเจาะจงต่อสับสเตรท และ จลนศาสตร์ แต่ต่างกันในเรื่องการทำงานและแหล่งที่พบ

COX-1 เป็นเอนไซม์ที่ดูแลกระบวนการทำงานปกติของร่างกาย พบในเซลล์และเนื้อเยื่อทั่วไปในร่างกาย ที่เห็นได้ชัดคือเกล็ดเลือดและทางเดินอาหาร ในกระเพาะอาหารจะมีส่วนในการสร้างเยื่อเมือกบุกระเพาะเพื่อป้องกันการย่อยตนเอง ในเกล็ดเลือดช่วยการแข็งตัวของเลือด ช่วยในการทำหน้าที่ปกติของไต เป็นต้น เอนไซม์ COX ประเภทนี้เป็นส่วนประกอบปกติของเซลล์ จึงจัดเป็น constitutive enzyme



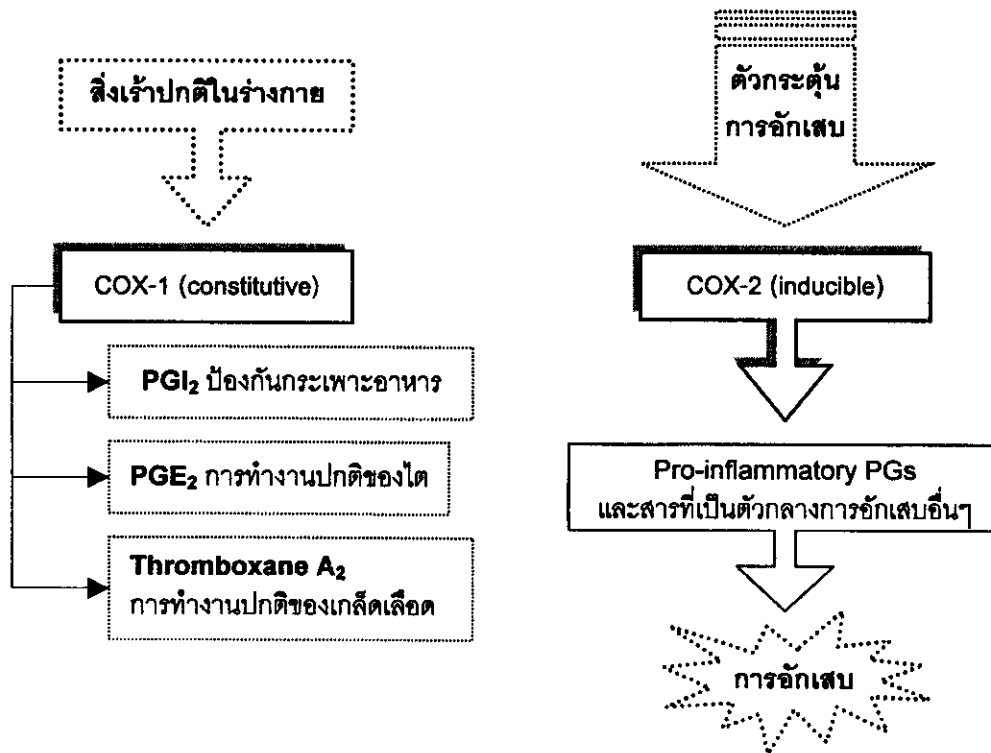
รูปที่ 11.1 แผนภาพแสดง metabolic pathway ของ arachidonic acid

เอนไซม์ COX-2 พบได้ในบางแห่ง เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการมีไข้และการส่งสัญญาณประสาทความปวด COX-2 ที่เกี่ยวข้องกับการปวด โรคข้ออักเสบอักเสบทั่วไป ซึ่งปกติไม่มีในเซลล์ แต่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นได้โดยตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการอักเสบ จึงจัดเป็น inducible enzyme

จากรูป 11.2 จะเห็นหน้าที่ของ COX-1 และ COX-2 ยากลุ่ม NSAIDs ทั่วไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองชนิด การยับยั้ง COX-1 จะส่งผลเสียต่อระบบทางเดินอาหารและการทำงานของไต ความปลอดภัยของยาแต่ละชนิดตามปริมาณที่ใช้รักษาขึ้นกับความสามารถในการยับยั้ง COX-1 ซึ่งอาจดูได้จากค่า IC_{50} ² ถ้ามีค่าต่ำจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ดี ยาที่ดีก็ควรจะมีค่า IC_{50} ของ COX-2 ต่ำ ซึ่งหมายถึงเลือกยับยั้ง COX-2 ได้ดี และมีค่า IC_{50} ของ COX-1 สูง ซึ่งการรวมตัวกับ COX-1 ไม่แข็งแรง อัตราส่วนระหว่าง

² Inhibition Concentration (IC) ความเข้มข้นของยา (micromoles/L; μ M) ที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ 50%

IC₅₀ ของ COX-2/COX-1 ของยาใดๆ แสดงนัยถึงความสามารถสัมพัทธ์ในการเลือกยับยั้งของยานั้นๆ ดังนั้นยาที่เลือกยับยั้ง COX-1 ได้ดีกว่า อัตราส่วนจะมีค่ามากกว่า 1 ในทางกลับกันยาที่เลือกยับยั้ง COX-2 ได้ดีกว่า อัตราส่วนจะมีค่าน้อยกว่า 1 มาก อย่างไรก็ตามวิธีที่ค่าอัตราส่วนเหล่านี้ผันแปรไปตามชนิดเอนไซม์ เนื้อเยื่อ วิธีการ และสภาพแวดล้อมของแต่ละการทดลอง

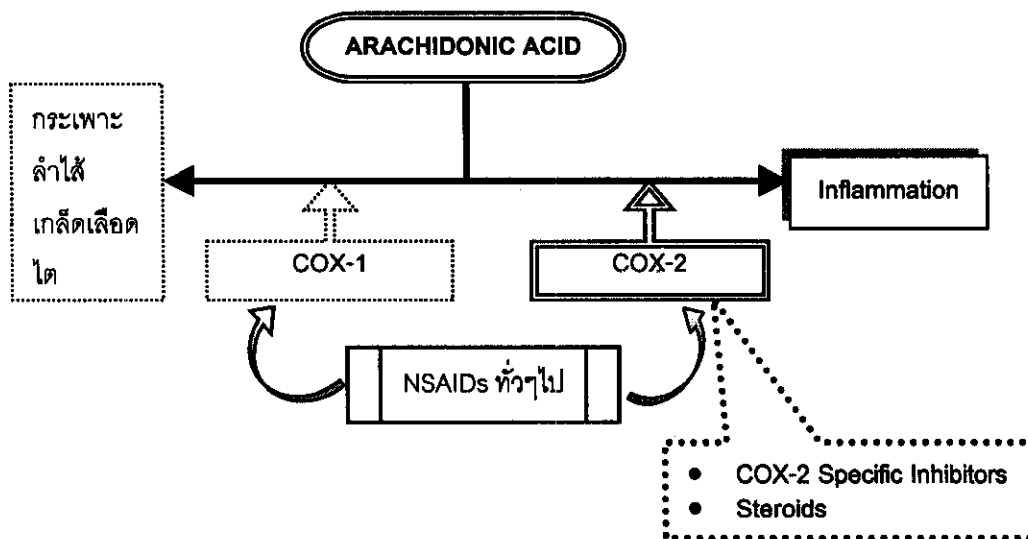


รูปที่ 11.2 แผนภาพแสดงหน้าที่ของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2

ปัจจุบันมียาที่ได้รับการยอมรับว่าเลือกยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ COX-2 เช่น celecoxib (celebrex®) และ rofecoxib (vioxx®) เมื่อเปรียบเทียบกับ NSAIDs ทั่วไป ความสามารถในการออกฤทธิ์ไม่ได้ดีไปกว่ายาดีๆในกลุ่ม NSAIDs ทั่วไปบางชนิด แต่ที่ดีกว่าคือปลอดภัยต่อทางเดินอาหารมากกว่า

ยา	IC ₅₀ (μM)		COX-2/COX-1
	COX-1	COX-2	
Aspirin	1.67	278	166
Indomethacin	0.028	1.68	60
Sulindac sulfide			31
Ibuprofen			0.7-50
Diclofenac	1.57	1.1	0.7
Meloxicam	4.8	0.43	0.09
Celecoxib	15	0.04	0.003
Rofecoxib	19	0.5	0.026

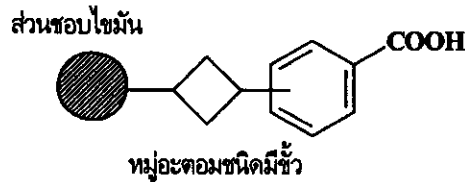
ตารางที่ 11.1 เปรียบเทียบการเลือกยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ของ NSAIDs ชนิดต่างๆ



รูปที่ 11.3 แผนภาพแสดงเมแทบอลิซึมของกรด arachidonic ซึ่งถูกเร่งโดย COX-1 และ COX-2 หากกลุ่ม NSAIDs ทั่วไปยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองชนิด ส่วน COX-2 specific inhibitors และสารสเตียรอยด์ เลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2

11.3 ประเภทของยากลุ่ม NSAIDs

โดยทั่วไปโครงสร้างทางเคมีของยากลุ่ม NSAIDs ประกอบด้วยส่วนที่เป็นกรด (เช่น กรดคาร์บอกซิลิก, enols) ต่อกับโครงสร้างที่เป็นอะโรเมติก สารบางชนิดอาจมีหมู่อะตอมชนิดมีขั้วที่เชื่อมโครงสร้างส่วนอะโรเมติกเข้ากับส่วนที่ชอบไขมันในโมเลกุล



ดังนั้น NSAIDs โดยทั่วไปจึงมีลักษณะทางเคมีและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ดังนี้

1. เป็นกรดอินทรีย์ที่ค่อนข้างแตกตัวได้ดี ค่า pKa อยู่ในช่วง 3-5 ส่วนใหญ่เป็นกรดคาร์บอกซิลิก เมื่อทำปฏิกิริยากับเบสได้เกลือซึ่งแตกตัวได้ดีที่ pH ของร่างกาย หมู่กรดที่มีอยู่มีส่วนสำคัญในการยับยั้ง COX
2. NSAIDs แต่ละชนิดแตกต่างกันที่ความสามารถในการละลายในไขมัน ซึ่งขึ้นกับหมู่เอริล หมู่อะตอมที่ชอบไขมัน และหมู่แทนที่อื่น ในสูตรโครงสร้าง
3. หมู่กรดในโครงสร้างเป็นส่วนที่รวมตัวกับโปรตีนในพลาสมา โดยพันธะไอออนิก ทำให้รวมตัวกับโปรตีนในพลาสมาได้ดี จึงอาจเกิดปฏิกิริยาต่อกันกับยาอื่นได้
4. หมู่กรดที่มีอยู่เป็นส่วนที่จะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยปฏิกิริยากอนจูเกชัน ปฏิกิริยาหลักของสารกลุ่มนี้ส่วนใหญ่คือการคอนจูเกตกับกรดกลูคูโรนิก

NSAIDs ส่วนใหญ่แบ่งได้ดังนี้

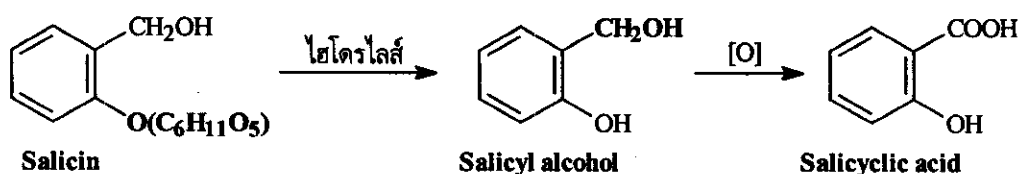
- Benzoic acids เช่น อนุพันธ์ของ salicylic acids และ anthranilic acids
- Acetic acids เช่น อนุพันธ์ของ arylacetic acids และ heteroarylacetic acids
- Propionic acids
- Aniline และสารอนุพันธ์
- Enolic Acids
- อนุพันธ์ของ Pyrazole
- สารที่เลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2 (COX-2 Selective Inhibitors)

11.4 Benzoic Acids

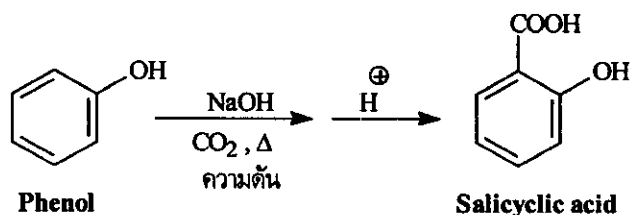
11.4.1 Salicylic acid และสารอนุพันธ์

1) โครงสร้างและลักษณะทางเคมี

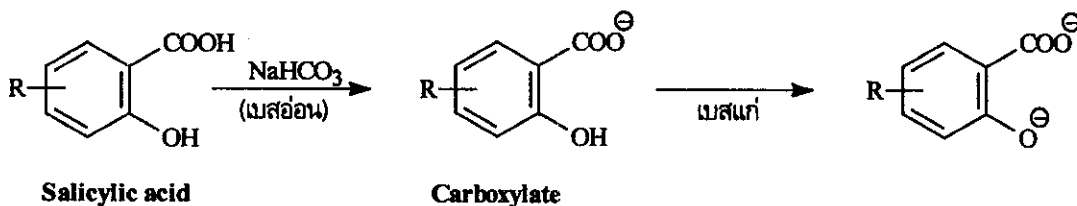
ใบและเปลือกต้นวิลโลว์ (White willow) ใช้ระงับปวด และลดไข้ มาตั้งแต่สมัยโบราณ เมื่อสกัดแยกสารจากเปลือกวิลโลว์ได้ผลึกรูปเข็มของ salicin (Johann Buchner, ค.ศ. 1828) ซึ่งเป็นสารประเภทกลัยโคไซด์ (glycoside) การไฮโดรไลส์ salicin (Raffaele Piria, ค.ศ. 1838) ให้กลูโคส และ salicyl alcohol ซึ่งถูกออกซิไดส์ให้กรดซาลิไซลิก (salicylic acid) การหาสูตรโครงสร้างของกรดซาลิไซลิก ทำให้ทราบว่าประกอบด้วยวงเบนซีนที่มีหมู่ COOH และ OH (Charles Gerhardt, ค.ศ. 1853)



เมื่อความต้องการใช้กรดซาลิไซลิก และโซเดียมซาลิไซเลต ซึ่งมีฤทธิ์ระงับปวด และลดไข้ เริ่มมีมากขึ้น และการสกัดจากแหล่งธรรมชาติใช้เวลา ราคาสูง และให้ปริมาณต่ำ การสังเคราะห์จึงเข้ามาแทน (Herman Kolbe, ค.ศ. 1860) ในช่วงทศวรรษ 1870s มีการนำ salicin กรดซาลิไซลิก และโซเดียมซาลิไซเลต มาใช้ในการรักษาโรครูมาติกและข้ออักเสบอื่นๆ

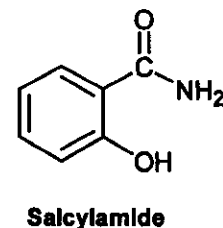
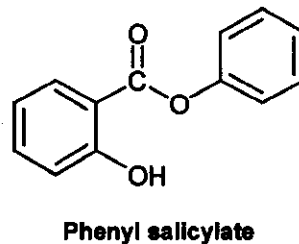
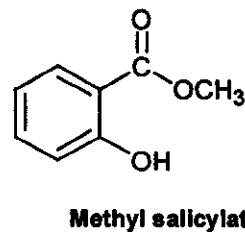
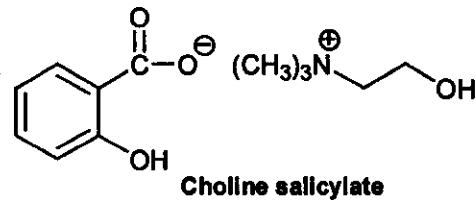
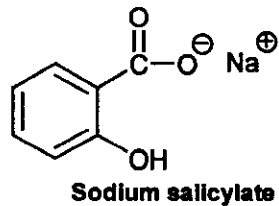


หมู่ COOH ของกรดซาลิไซลิก หรือ 2-hydroxybenzoic acid มีความเป็นกรดมากกว่า และแตกตัวที่ pH ของร่างกายเร็วกว่า phenolic OH จึงทำให้เกิดการระคายเคืองเมื่อใช้



2) การตัดแปลงสูตรโครงสร้าง

1. อนุพันธ์ที่ได้จากการเปลี่ยนหมู่ COOH ได้แก่ เกลือ เอสเทอร์ และอะไมด์ เกลือโซเดียมไม่ค่อยเสถียร, methyl salicylate (น้ำมันระกำ) ใช้ภายนอก, phenyl salicylate (salol³) ถูกไฮโดรไลสในทางเดินอาหารให้กรดซาลิไซลิก และฟีนอล ซึ่งเป็นสารระงับเชื้อ, ส่วน salicylamide ถูกไฮโดรไลสช้ากว่าเอสเทอร์

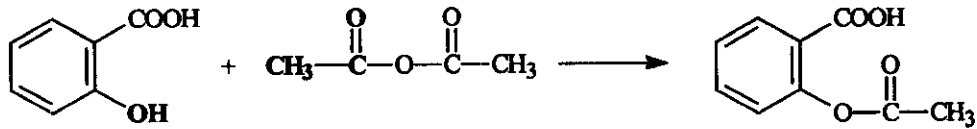


2. อนุพันธ์ที่มาจากเปลี่ยนหมู่ phenolic OH

บริษัท Bayer ทำการค้นคว้าเพื่อให้ได้อนุพันธ์ของกรดซาลิไซลิกที่ดีกว่าเดิม กรดซาลิไซลิกจึงถูกแทนด้วย acetylsalicylic acid (ASA) หรือ แอสไพริน (Felix Hoffmann⁴ อาศัยความรู้จากการ acetylation ที่หมู่ NH₂ ของ aniline (ได้ acetanilide ซึ่งมีอันตรายน้อยกว่า) นำมาใช้เตรียมแอสไพรินจากกรดซาลิไซลิก และ acetic anhydride) ซึ่งความสามารถในการออกฤทธิ์ดีขึ้น เพราะการเปลี่ยนหมู่ phenolic OH เป็นเอสเทอร์ ดังนี้

³ salol ได้จากยา 2 ชนิด ที่มีข้อเสีย (เช่น รสไม่ดี ระคายเคืองทางเดินอาหาร) มารวมกันโดยอาศัยพันธะโคเวเลนต์ เมื่อรวมกัน ข้อเสียเหล่านั้นจะหายไป

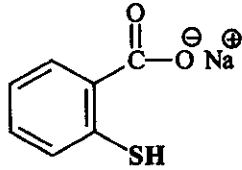
⁴ มีข้อโต้แย้งที่เกี่ยวกับการค้นพบแอสไพรินว่า การค้นคว้าของ Felix Hoffmann เกิดจากแรงบันดาลใจจากอาการป่วยโรคข้อของบิดา ซึ่งไม่สามารถใช้โซเดียมซาลิไซเลตได้อีก หรือเป็นเพราะมาจากการแนะนำของ Arthur Eichengrün)



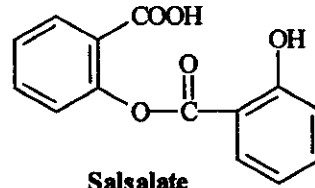
Salicylic acid

Acetylsalicylic acid
(Aspirin)

การเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ที่หมู่ phenolic-OH ได้แก่ sodium thiosalicylate และ salsalate (เอสเทอร์ของกรดซาลิไซลิก)

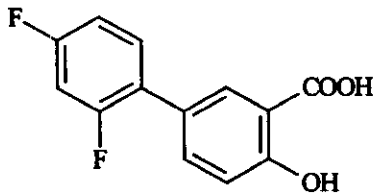


Sodium thiosalicylate

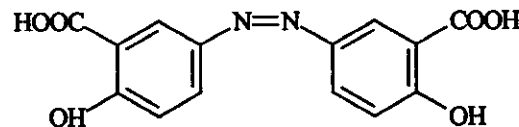


Salsalate

3. การแทนที่ที่วงเบนซีน เช่น



Diflunisal
(3 เท่าของแอสไพริน)



Olsalazine

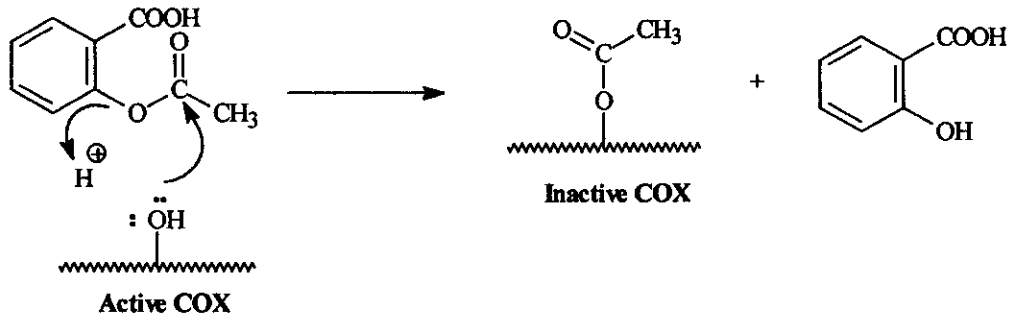
3) ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

- โดยทั่วไปออกฤทธิ์ในรูปแบบที่เป็นกรดซาลิไซลิก
- หมู่ COO⁻ มีความจำเป็นในการต้านอักเสบ
- การแทนที่หมู่ COOH หรือ OH จะเปลี่ยนแปลงความแรงในการออกฤทธิ์หรือพิษของซาลิไซเลต
- Salicylamide บรรเทาปวดได้ แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านอักเสบ

4) การออกฤทธิ์

ซาลิไซเลตมีฤทธิ์ต้านอักเสบสูง โดยที่มีฤทธิ์ระงับปวดลดไข้ปานกลาง สารเหล่านี้เลือกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 มากกว่า ส่วนใหญ่ยับยั้งเอนไซม์แบบทวนกลับได้ แต่แอสไพรินยับยั้งแบบถาวร ความสามารถในการออกฤทธิ์และพิษของแอสไพรินขึ้น

กับความสามารถในการยับยั้ง COXs โดยปฏิกิริยา trans-acetylation ที่หมู่ OH ของกรดอะมิโน serine ตรงบริเวณแรงของเอนไซม์ COXs



5) อาการข้างเคียง

NSAIDs ทั่วไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 ซึ่งส่งผลต่อระบบทางเดินอาหาร เกิดเลือด และการทำงานของไต สำหรับแอสไพรินเป็นสารที่มีประโยชน์มาก แต่เกิดอาการข้างเคียงมากเช่นกันด้วย เช่น ที่ระบบทางเดินอาหาร อาจเกิดอาการจุกเสียดที่หลอดอาหาร และอาการระคายเคืองอื่นๆ เช่น อาหารไม่ย่อย ปวดกระเพาะ คลื่นไส้ อาเจียน

แอสไพรินเพิ่มการใช้ออกซิเจน ทำให้มีการสร้างคาร์บอนไดออกไซด์เพิ่มขึ้น และเร่งการหายใจ ถ้าได้รับแอสไพรินมากเกินไปอัตราการหายใจจะถี่ขึ้น นอกจากนี้แอสไพรินที่ปริมาณสูงทำให้มีเสียงในหู หูอื้อ

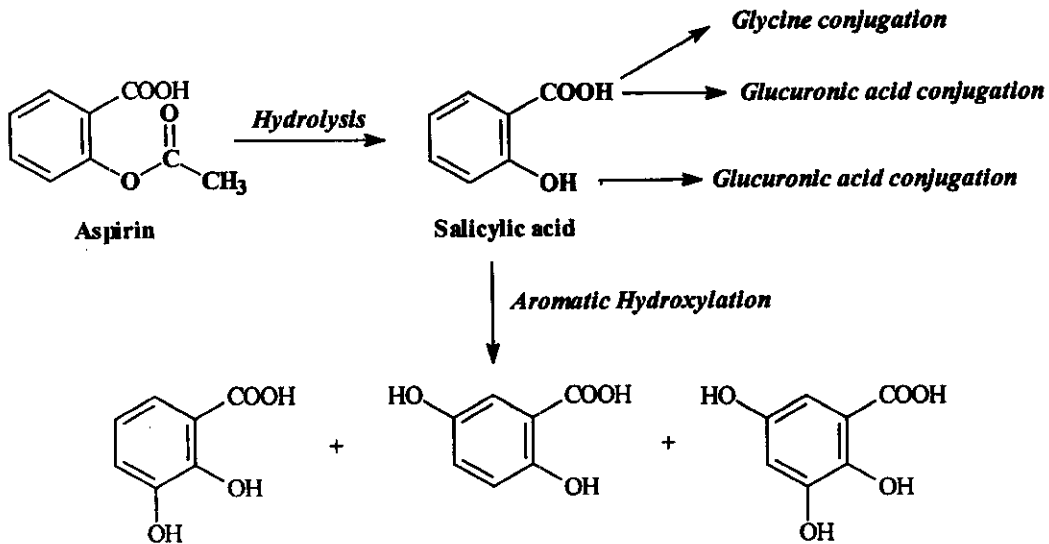
แอสไพรินและยาอื่นที่คล้ายแอสไพรินอาจมีผลต่อหน้าที่ปกติของไต อาจมีการคั่งเกลือและน้ำ เนื่องจากการทำงานของพรอสตาแกลนดินในการยับยั้งการดูดซึมกลับของ Cl^- และการทำงานของ antidiuretic hormone ลดลง ซึ่งทำให้เกิดอาการบวมในบางคนที่ใช้ยาที่คล้ายแอสไพรินในการรักษาโรคข้ออักเสบ

ผลต่อเกล็ดเลือด การยับยั้งการทำงานของ COXs มีผลต่อการสร้างพรอสตาแกลนดิน เนื่องจากเกล็ดเลือดสร้างโปรตีนไม่ได้ จึงไม่สามารถสร้างเอนไซม์นี้ขึ้นมาได้ใหม่ การสร้างพรอสตาแกลนดินจึงถูกขัดขวาง และการสร้าง Thromboxane (TXA₂) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกล็ดเลือดมารวมตัวกันก็ถูกขัดขวางด้วย

6) การเปลี่ยนแปลงสภาพ

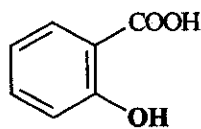
กรดซาลิไซลิก และเอสเทอร์ซึ่งถูกไฮโดรไลสให้กรดซาลิไซลิก (เช่น แอสไพริน) ถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาหลายแบบ เช่น

- ปฏิกิริยาออกซิเดชัน ที่หมู่ COOH, phenolic OH
- ปฏิกิริยา hydroxylation ที่วงอะโรมาติก

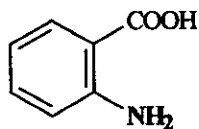


11.4.2 อนุพันธ์ของ N-Arylanthranilic acid (Fenamates)

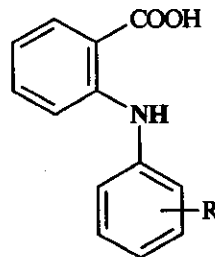
สารกลุ่มนี้ยังคงมีหมู่กรดซึ่งเป็นลักษณะทั่วไปของยาในกลุ่ม NSAIDs ที่โครงสร้างของ anthranilic acid มีหมู่ NH_2 ซึ่งเป็นไอโซสเตอริ์ของหมู่ OH ในกรดซาลิไซลิก อนุพันธ์ของกรด anthranilic มีการแทนที่ด้วยหมู่เอริลที่ N เช่น flufenamic acid, mefenamic acid, และ meclofenamic acid ส่วน diclofenac มีโครงสร้างคล้ายกัน แต่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มอนุพันธ์ของ arylacetic acid



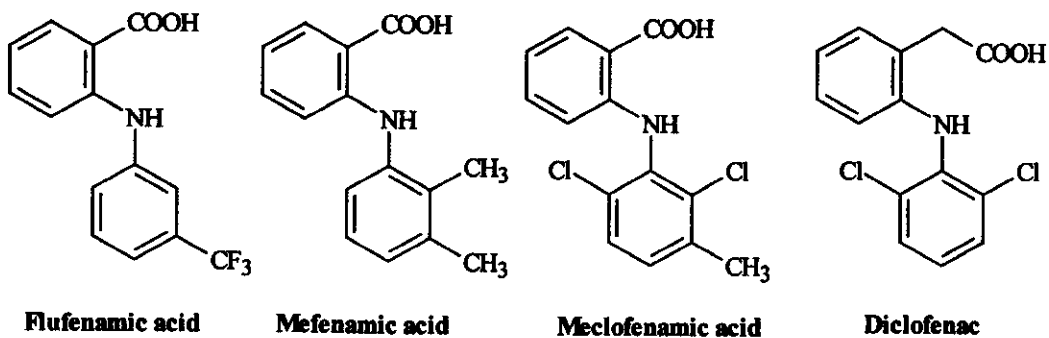
Salicylic acid



Anthranilic acid

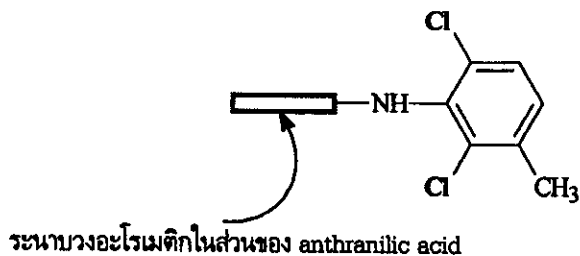


โครงสร้างทั่วไปของ Anthranilates



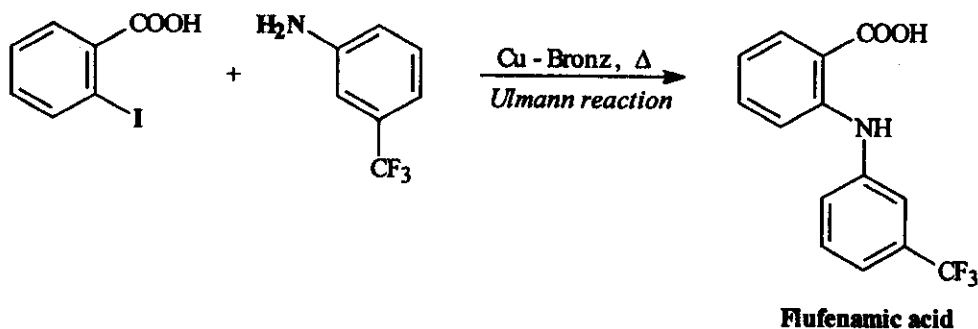
1) ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

- ถ้า NH ถูกแทนที่ด้วย O, S หรือ CH₂ ผลการออกฤทธิ์จะลดลง
- การแทนที่ด้วยหมู่แอลคิลขนาดเล็ก หรือแฮโลเจน ที่ตำแหน่ง 2, 3 และ/หรือ 6 ของหมู่อะโรมาติก N ทำให้ผลการออกฤทธิ์ดีขึ้น คาดว่าแฮโลเจนทั้งสองแห่งทำให้เกิดความเกะกะ วงอะโรมาติกสองวงไม่สามารถหมุนได้อย่างอิสระ ทำให้ไม่อยู่ในระนาบเดียวกัน สารนี้เข้าได้ดีกับบริเวณแรงของเอนไซม์ จึงมีผลการออกฤทธิ์ดี

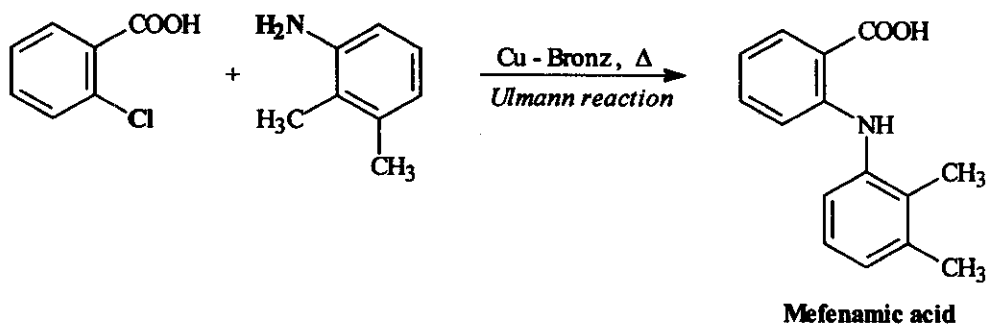


2) ปฏิกิริยาการสังเคราะห์

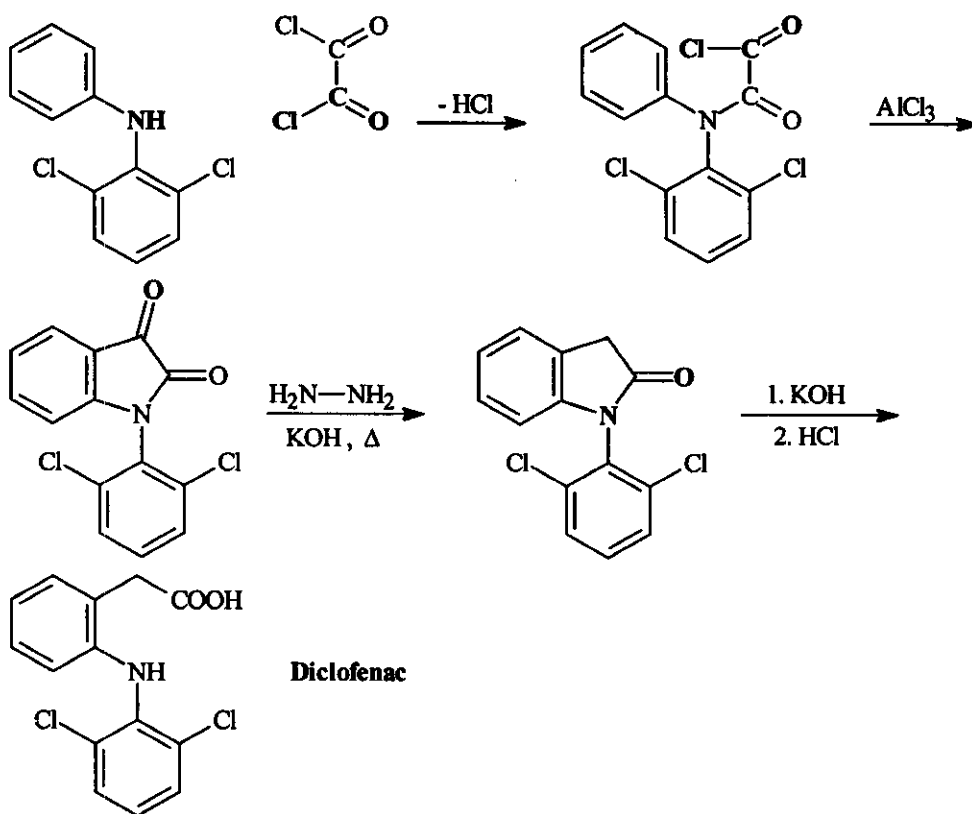
- Flufenamic acid



• **Mefenamic acid**

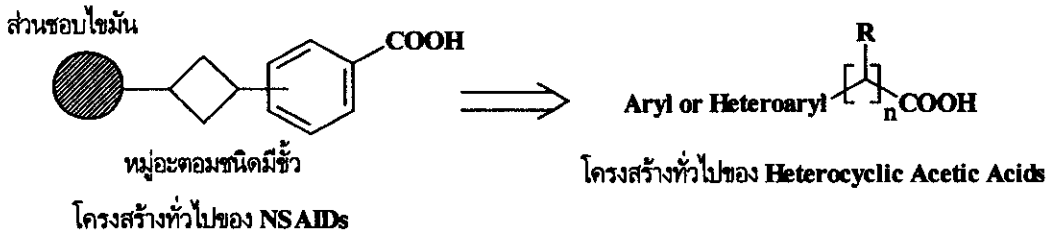


• **Diclofenac**



11.5 Acetic Acids (Arylacetic acids และ Heteroarylacetic acids)

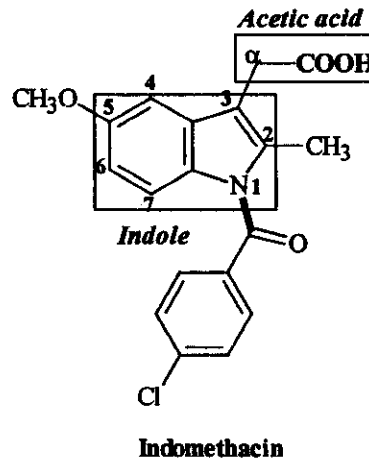
สารประกอบกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของกรดอะซิติก มีวงอะโรมาติก หรือไฮโซสเตียร์ แทนที่ตำแหน่งที่ 2 เช่น วง indole และ pyrrole โครงสร้างทั่วไปอาจมีลักษณะต่อไปนี้ โดยที่ $n = 1$ หรือ 2 ถ้าเป็น 3 ความแรงในการออกฤทธิ์จะลดลง



11.5.1 อนุพันธ์ของ Indole Acetic Acid และ Indene Acetic Acid

1) อนุพันธ์ของ Indole acetic acid

สารต้นแบบที่เป็นอนุพันธ์ของ indole acetic acid คือ Indomethacin ซึ่งเป็น NSAIDs ที่ให้ผลต้านอักเสบสูง และลดไข้ได้ดี มีส่วนของกรดอะซิติกในตำแหน่งที่ 3 ของวง indole ซึ่งหมู่ COOH มีค่า pKa 4.5

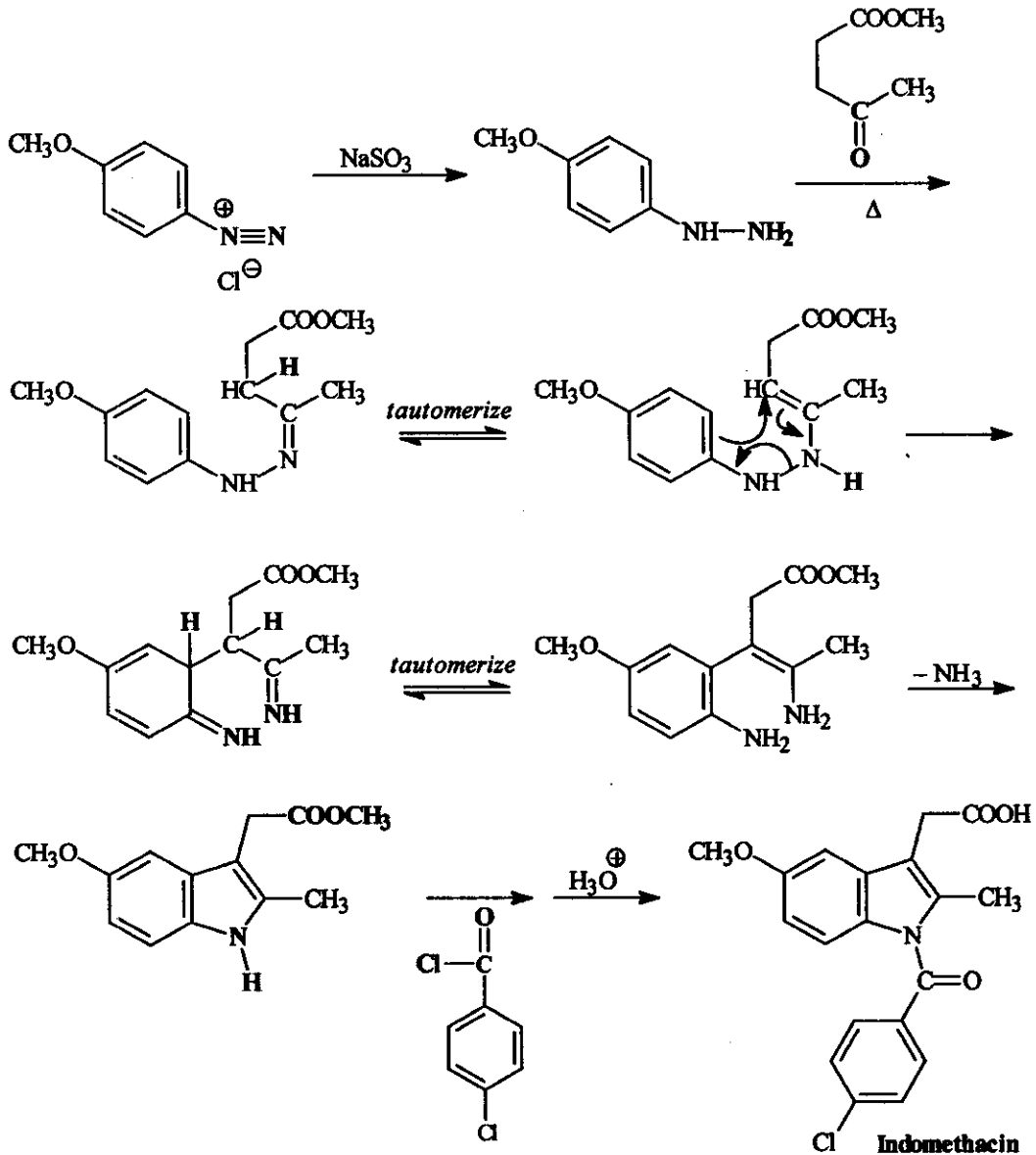


ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

- หมู่แทนที่ตำแหน่ง 1 ต้องเป็น aracyl (หมู่ arylacyl) เช่น benzoyl ถ้าเป็น aralkyl ผลการออกฤทธิ์จะลดลง
- ถ้ามีหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง *para* ของหมู่ aracyl การออกฤทธิ์จะดีที่สุด
- หมู่ CH₃ ที่ตำแหน่ง 2 ให้ผลดีที่สุด เนื่องจากจำกัดการหมุนของพันธะ C-N ตรงส่วนที่เป็น aracyl ทำให้ส่วนนี้ไม่อยู่ในระนาบเดียวกับวง indole หมู่ aracyl จะอยู่แบบ *cis* (ด้านล่างวงเบนซีนของ indole) การรวมตัวกับ COX จึงดียิ่งขึ้น
- หมู่แทนที่ตำแหน่ง 3 อาจเป็น acetyl หรือ propionyl โดยมีการแทนที่ที่ α -C ของส่วนกรด

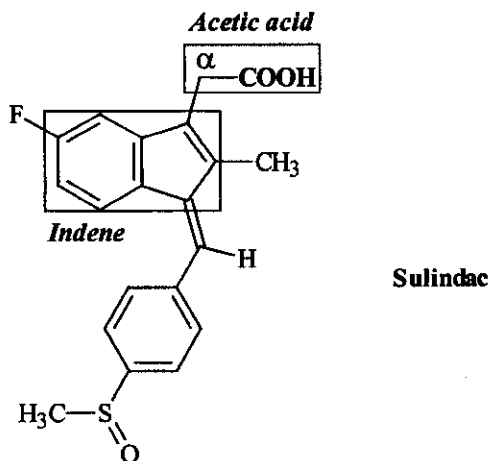
- การแทนที่ในตำแหน่ง 5 ด้วยหมู่ตะตอม เช่น หมู่ธาตุแฮโลเจน อีเทอร์ อัลคิล และ อัลคิลอะมิโน (RNH-) จะให้ผลดีขึ้น

ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ indomethacin

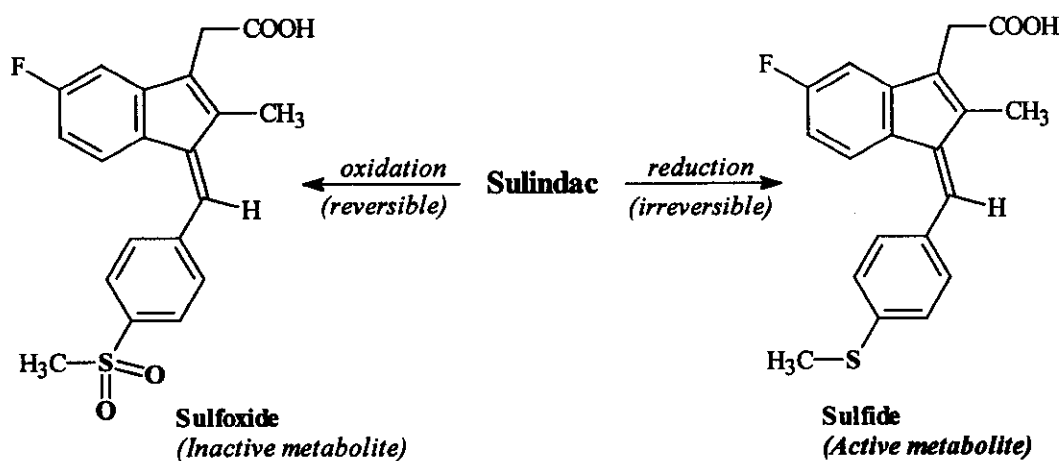


2) Indene isostere

Sulindac เป็นยาที่มีโครงสร้างคล้าย indomethacin แต่อะตอมของ N ในวง indole ถูกแทนด้วยพันธะคู่ ซึ่งมี π -อิเล็กตรอน เช่นเดียวกับที่ N ใน indole มีคู่อิเล็กตรอน พันธะคู่นี้บังคับให้ส่วนของหมู่ aryl อยู่ในลักษณะที่เป็น cis เพื่อช่วยการรวมตัวกับ COX และหมู่ดึงอิเล็กตรอน methylsulfoxide ที่ตำแหน่งพาราช่วยให้ความสามารถในการออกฤทธิ์และการละลายเพิ่มขึ้น

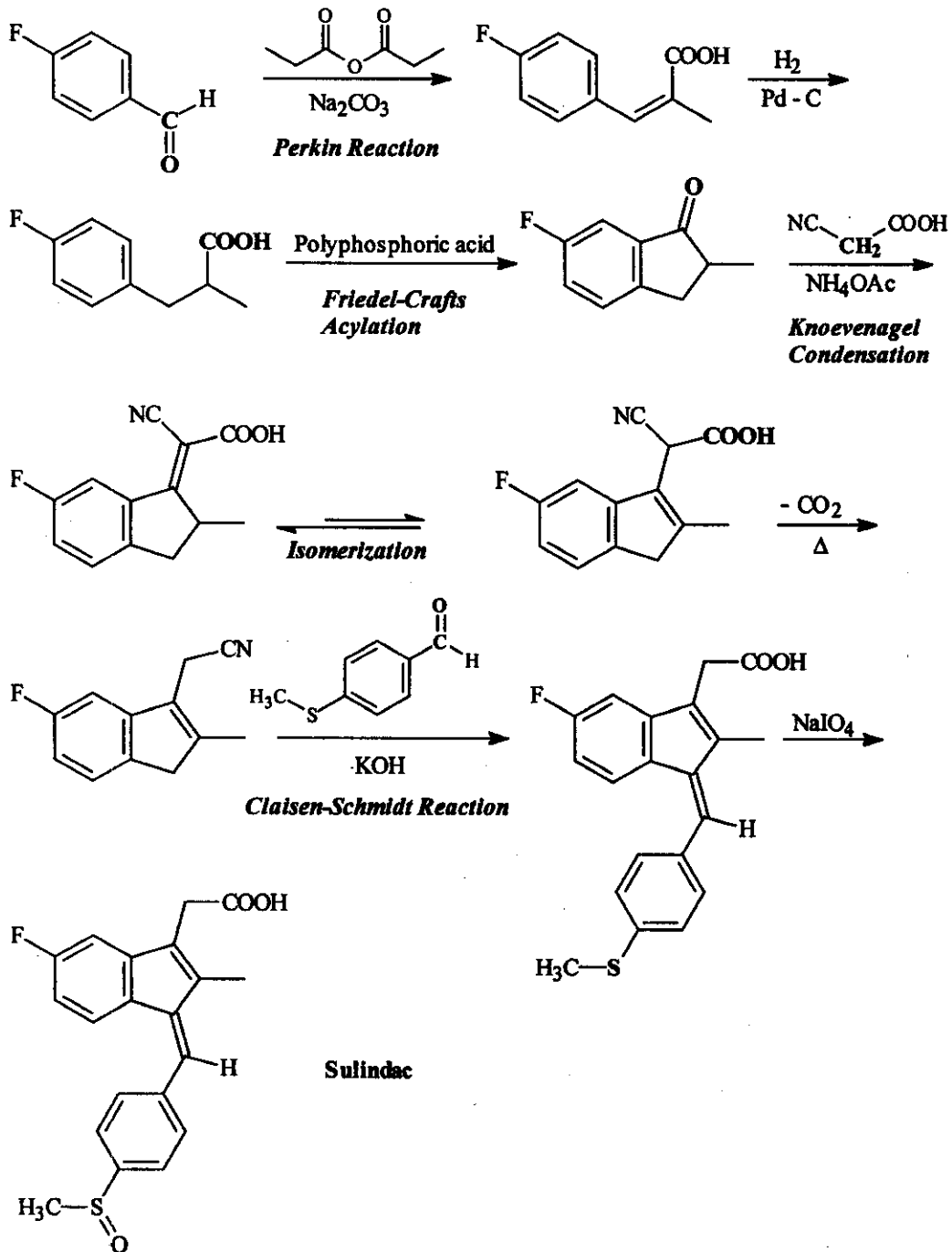


Sulindac อาจจัดเป็น prodrug เนื่องจากเมื่อถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยารีดักชันที่หมู่ sulfoxide จะให้สารประเภทซัลไฟด์ซึ่งยับยั้ง COX ได้ดีกว่าประมาณ 50 เท่า ในทางกลับกัน sulindac อาจถูกออกซิไดส์ให้สารประเภท sulfone ซึ่งไม่มีความสามารถในการออกฤทธิ์



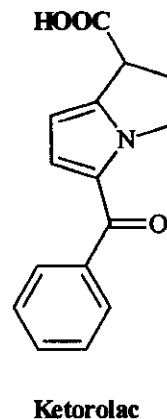
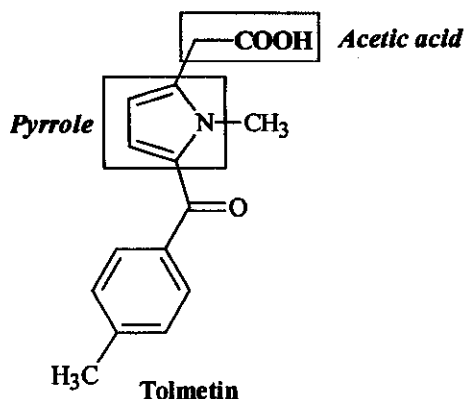
ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ Sulindac

โดยวิธีเตรียมทางอุตสาหกรรม (บริษัท Merck) เริ่มจากปฏิกิริยาระหว่าง 4-fluorobenzaldehyde และ propionic anhydride ดังนี้



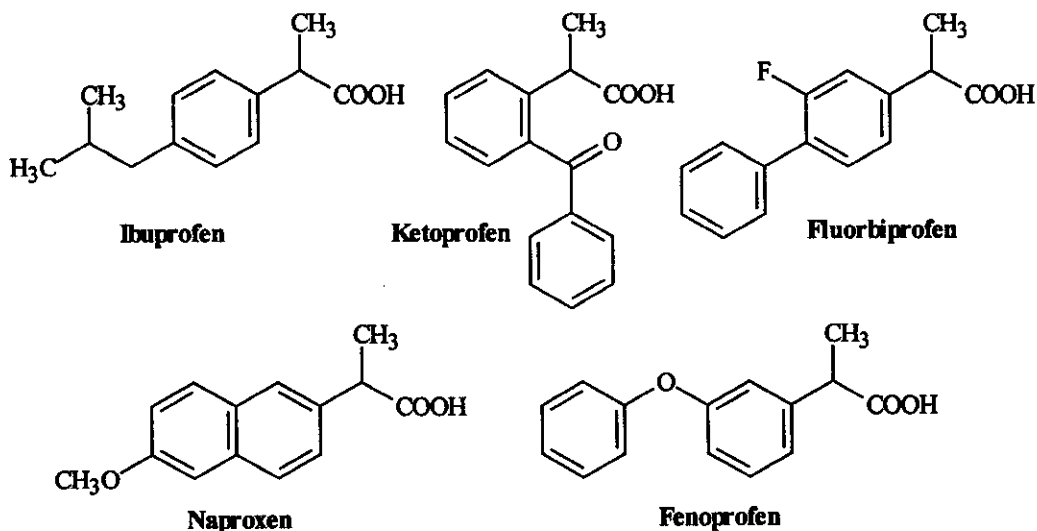
11.5.2 อนุพันธ์ของ Pyrrole Acetic Acid

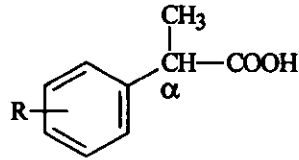
ได้แก่ tolmetin และ ketorolac สารชนิดแรกใช้ด้านอักเสบ มีช่วงการออกฤทธิ์สั้น เนื่องจากถูกออกซิไดส์ที่หมู่ $p\text{-CH}_3$ ให้หมู่ COOH ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยากอนจูเกชันและถูกขับถ่ายออกไป สำหรับ ketorolac บรรเทาความปวดได้ดี ช่วงการออกฤทธิ์นานกว่าเพราะไม่มีหมู่ CH_3 ที่ตำแหน่ง *para*



11.6 อนุพันธ์ของ Propionic Acid ("Profens")

อนุพันธ์ของกรด propionic เป็น NSAIDs ที่มีผลการรักษาดี สารกลุ่มนี้อยู่ในพวก "profens" ตามชื่อลงท้ายของสารต้นแบบ (Ibuprofen) เป็นกรดแก่ ($\text{pK}_a = 3.5$) ทำปฏิกิริยากับเบสให้เกลือที่ละลายน้ำ แดกตัวได้ดีที่ pH ของร่างกาย และละลายในไขมันได้ดีกว่า แอสไพรินและกรดซาลิไซลิก เช่น fenoprofen, ketoprofen, fluorbiprofen และ naproxen

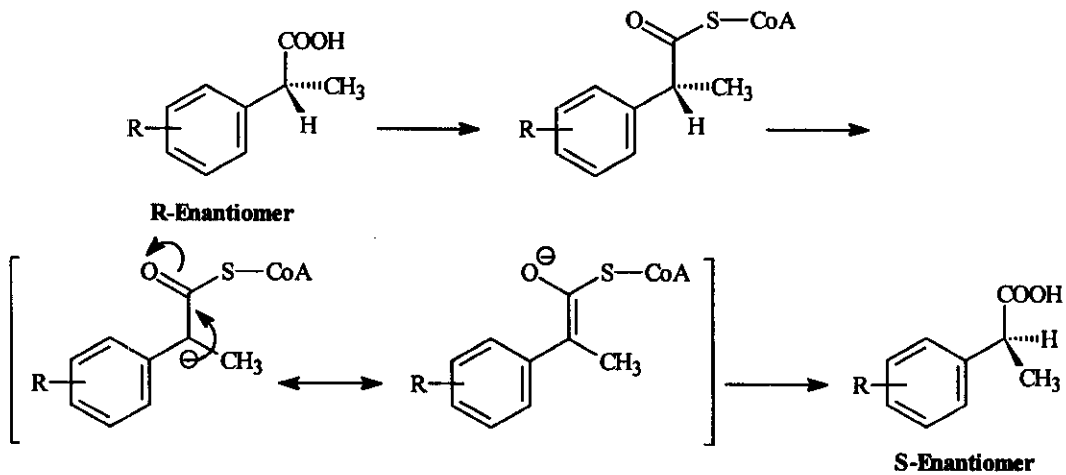




สูตรโครงสร้างทั่วไปของ NSAIDs
ที่เป็นอนุพันธ์ของ Propionic Acid

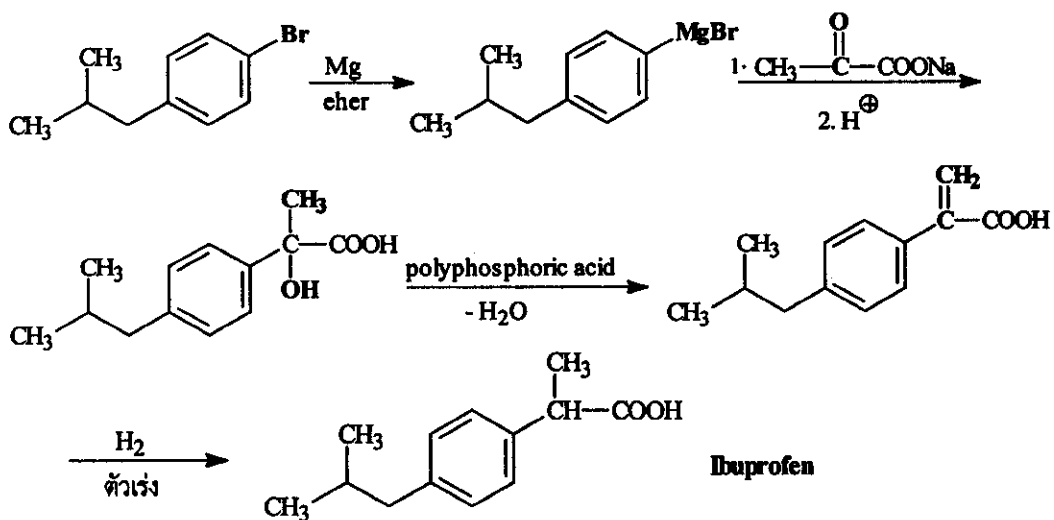
11.6.1 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

- หมู่ CH₃ ที่ตำแหน่งแอลฟาของโครงสร้างใน profen เพิ่มความสามารถในการยับยั้ง COX และทำให้พิษน้อยลง
- α-C เป็นไครัลคาร์บอน อิแนนทิโอเมอร์แบบ S-(+) ยับยั้งการทำงานของ COX ดีกว่า
- Profens ส่วนใหญ่ ใช้ในรูปของสารผสมราเซมิก ยกเว้น naproxen ซึ่งใช้ในรูป optically active ปกติจะพบ profens เฉพาะไอโซเมอร์แบบ S ในพลาสมา คาดว่ามีการเปลี่ยนแปลงทาง สเตอริโอเคมีที่ α-C จากแบบ R เป็น S โดยผ่านอินเทอร์มีเดียต thioester ดังนี้



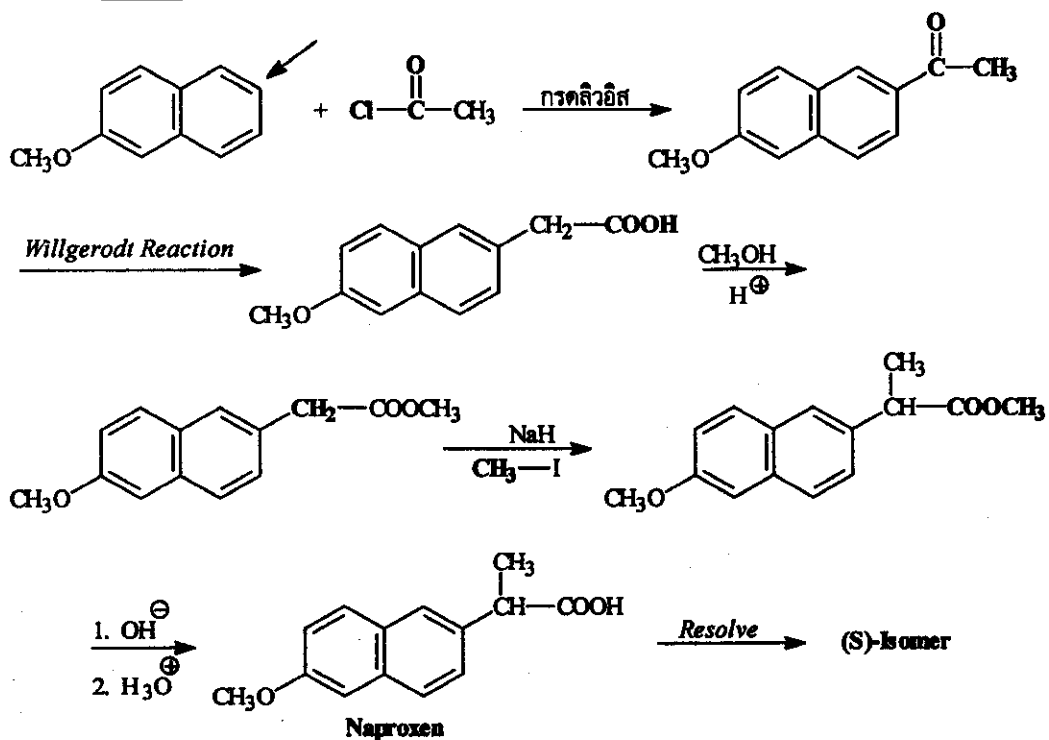
11.6.2 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ "profens" บางชนิด

1) Ibuprofen

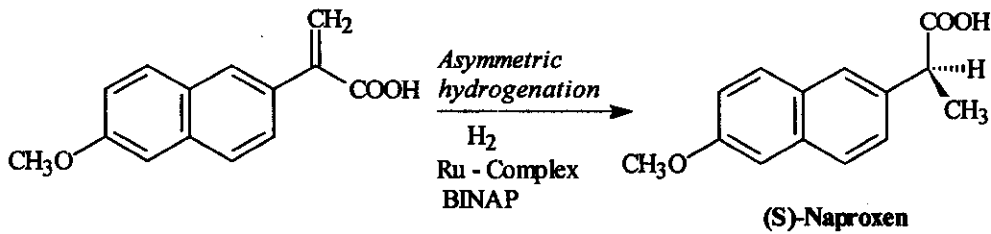


2) Naproxen อาจเตรียมได้ 2 วิธี ดังนี้

วิธีที่ 1

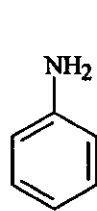


วิธีที่ 2 ใช้ปฏิกิริยา hydrogenation ที่มีความเฉพาะเจาะจงทางสเตอริโอเคมี

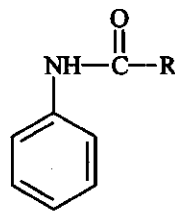


11.7 Aniline และสารอนุพันธ์

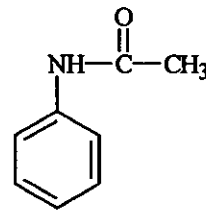
อะนิลีน (Aniline) เป็นสารประกอบที่มีฤทธิ์ระงับปวดและลดไข้ แต่มีพิษเพราะทำให้เกิด methemoglobinemia เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงที่หมู่อะมิโน ได้สารประเภท phenylhydroxyamine ซึ่งเปลี่ยนฮีโมโกลบินให้เป็น methemoglobin⁵ ทำให้ขาดฮีโมโกลบินซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวพาออกซิเจน หรือคาร์บอนไดออกไซด์ การแทนที่ที่ N ในอะนิลีนเพื่อลดความเป็นเบสของไนโตรเจนจะช่วยให้พิษลดลงด้วย เช่น อะนิไลด์ (anilides) ซึ่งเป็นอนุพันธ์อะไมด์ที่มาจากอะนิลีน สารประเภทนี้เป็นกลาง เพราะไม่มีหมู่ COOH ในโครงสร้าง จึงยับยั้งการทำงานของ COXs ได้เพียงเล็กน้อย



Aniline



Anilides



Acetanilide

11.7.1 ลักษณะการออกฤทธิ์

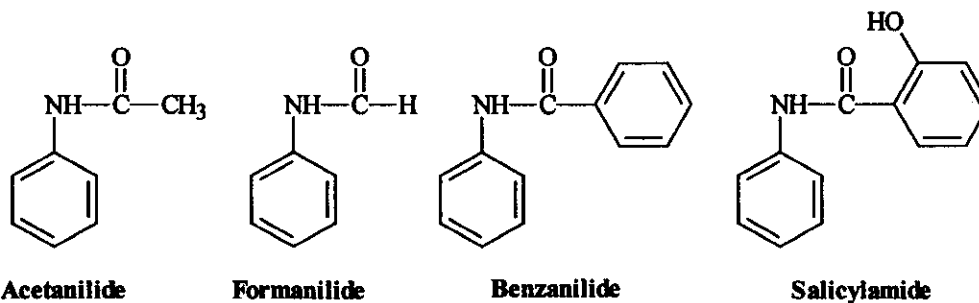
อะนิไลด์ต่างจาก NSAIDs อื่นๆในเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ เชื่อว่าอะนิไลด์เป็นตัวดักอนุมูลไฮโดรเปอร์ออกไซด์ (hydroperoxide) ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อมีการเจ็บป่วย อนุมูลไฮโดรเปอร์ออกไซด์เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของ COXs ในบริเวณที่มีการอักเสบจะมีอนุมูลชนิดนี้เกิดขึ้นจำนวนมาก อะนิไลด์ไม่สามารถจัดการอนุมูลเหล่านี้ได้ ทำให้มีการสร้างพรอสตาแกลนดินขึ้น อะนิไลด์จึงไม่มีผลต้านอักเสบ เนื่องจากยับยั้งการทำงานของ COXs ได้เฉพาะ

⁵ methemoglobin เป็นฮีโมโกลบินที่ไม่ปกติ ซึ่งมี Fe อยู่ในรูป ferric (Fe³⁺) แทนที่จะเป็น Fe²⁺

บริเวณที่ไม่เกิดการอักเสบ การที่อะนิไลด์ไม่มีหมู่กรด และไม่ค่อยมีผลต่อ COXs เป็นข้อดีอย่างหนึ่งเพราะไม่ทำให้เกิดผลเสียกับกระเพาะอาหาร การหายใจ และการทำงานของเกล็ดเลือด

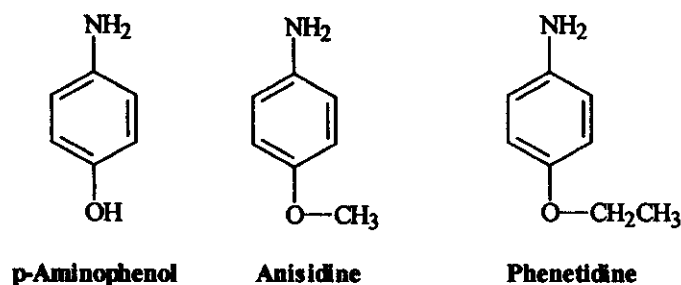
11.7.2 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์

- 1) จากสูตรโครงสร้างของอะนิลีน ถ้ามีการแทนที่ H ของหมู่อะมิโน ด้วยหมู่แทนที่ที่ทำให้ความเป็นเบสของ N ลดลง จะทำให้ผลการออกฤทธิ์และพิษลดลง เช่น การใช้ปฏิกิริยา acylation



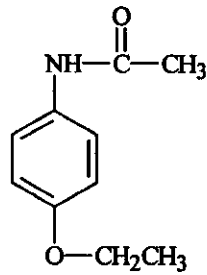
Acetanilide เป็นอนุพันธ์ที่มีผลการออกฤทธิ์ที่ดีที่สุด formanilide ถูกไฮโดรไลส์ได้ง่ายและทำให้เกิดการระคายเคือง ส่วนอะนิไลด์จากกรดอะโรมาติก คุณสมบัติในการระงับปวดลดไข้จะหายไป เช่น benzanilide และ salicylamide

- 2) ถ้ามีหมู่ OH ในวงอะโรมาติกของอะนิลีน ทำให้พิษน้อยลง โดยเฉพาะที่ตำแหน่งพารา (*p*-aminophenol) จะมีพิษน้อยที่สุด และระงับปวดลดไข้ดีที่สุด
- 3) การเปลี่ยน phenolic -OH เป็น OR จะได้สารที่แม้จะมีผลการออกฤทธิ์ดี แต่ยังคงมีข้อเสียเนื่องจากมีหมู่ NH_2 ซึ่งทำให้เกิด methemoglobin ได้ เช่น anisidine และ phenetidide

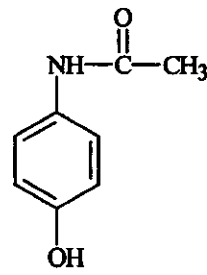


การทำปฏิกิริยา acetylation ที่หมู่ NH₂ ของ phenetidine จะได้ phenacetin ซึ่งนำมาใช้ระงับปวดลดไข้อยู่ระยะหนึ่ง (แต่ข้อเสียคือการเปลี่ยนสภาพ phenacetin ด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสจะได้ phenetidine เป็นเมแทบอไลต์)

- 4) จากโครงสร้างของ *p*-aminophenol ซึ่งมีหมู่ NH₂ เมื่อทำปฏิกิริยา acetylation จะได้ acetaminophen หรือ paracetamol ซึ่งพิษลดลง และมีการออกฤทธิ์ที่สูงสุดในกลุ่ม



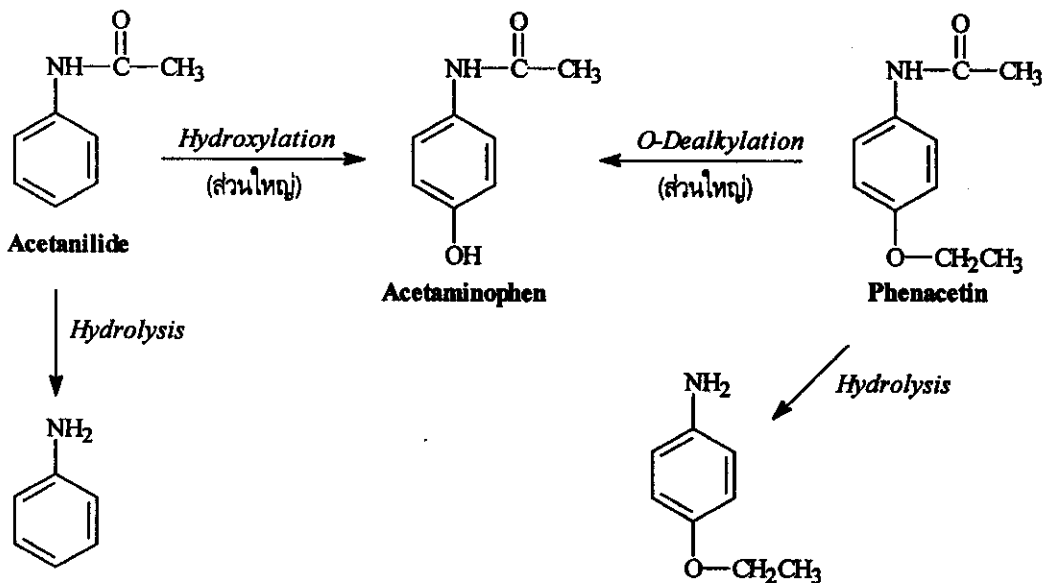
Phenacetin



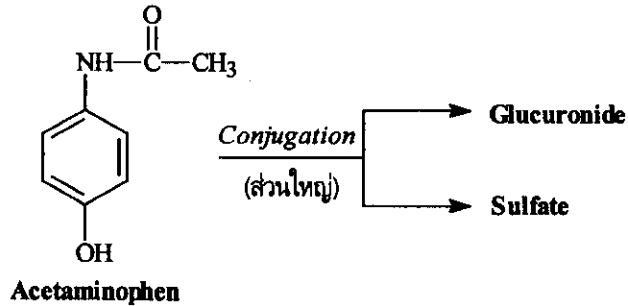
N-Acetyl-*p*-aminophenol
(Acetaminophen หรือ Paracetamol)

11.7.3 การเปลี่ยนสภาพและการขจัดพิษ

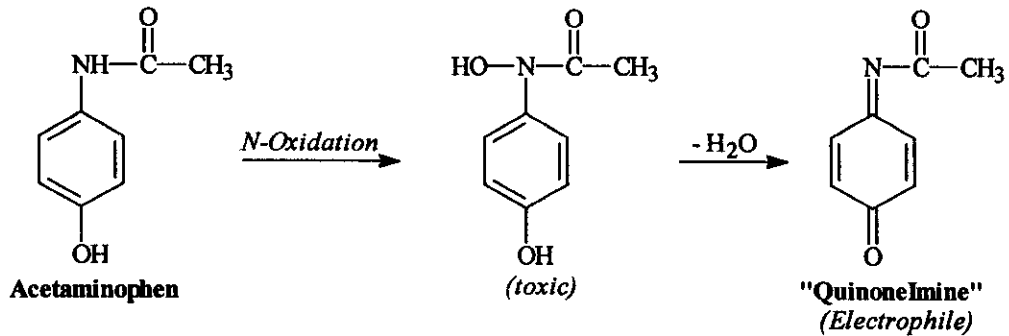
อะนิไลด์ทั่วไป เช่น acetanilide และ phenacetin ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนสภาพผ่าน acetaminophen บางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ได้ 1° อะโรเมติกอะมีน ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิด methemoglobin



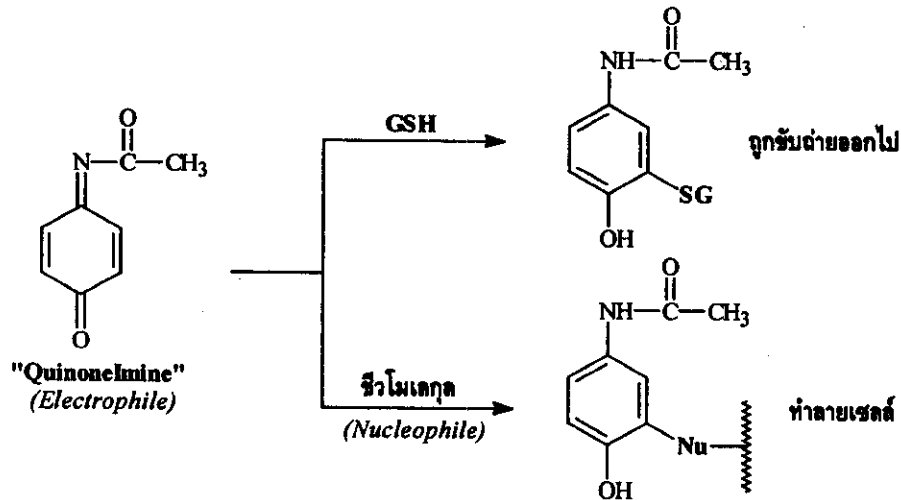
ปฏิกิริยาหลักของการเปลี่ยนแปลงสภาพ acetaminophen คือ การคอนจูเกตที่หมู่ -OH ในผู้ใหญ่เป็นการคอนจูเกตกับกรดกลูคูโรนิก และในเด็กเป็นปฏิกิริยา sulfate conjugation ปกติ acetaminophen ในปริมาณที่ใช้รักษาไม่เป็นพิษต่อดับ จะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยปฏิกิริยาคอนจูเกชัน และถูกขับถ่ายออกจากร่างกาย



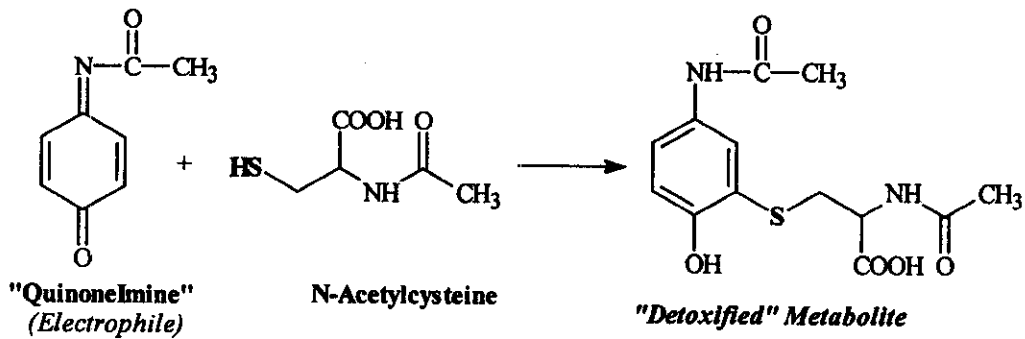
ในกรณีทีอะนิโลด์ หรือ acetaminophen มีปริมาณมาก เพราะได้รับยาเกินขนาด ทำให้เอนไซม์ที่ใช้ในปฏิกิริยาคอนจูเกชันไม่พอ จะเกิดปฏิกิริยาที่หมู่อะไมด์แทน ไดอินเตอร์มีเดียต (quinone-imine) ซึ่งเป็นอันตราย ว่องไวในการทำปฏิกิริยามาก



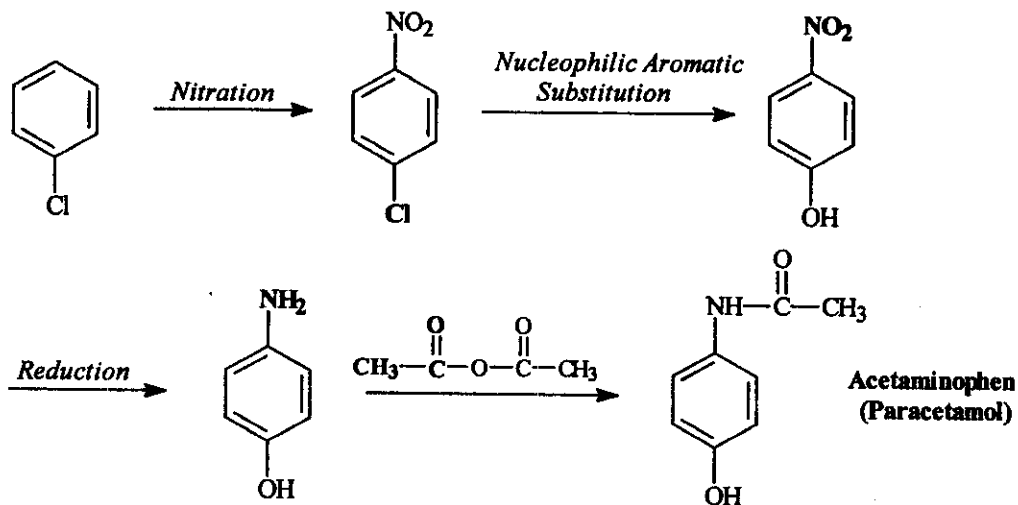
Quinone-imine จะทำปฏิกิริยากับ GSH โดยไม่ต้องมีเอนไซม์เป็นตัวเร่ง ให้เมแทบอลไลต์ที่ไม่มีพิษ และถูกขับถ่ายออกไป เมื่อไม่มี GSH อินเตอร์มีเดียตนี้จะทำปฏิกิริยากับชีวโมเลกุลในเซลล์ ทำให้เซลล์ดับถูกทำลาย อาจทำให้ตับวายและถึงแก่ชีวิตได้



การแก้พิษทำได้โดยใช้สารที่มีหมู่ -SH เช่น N-acetylcysteine ซึ่งเกิดปฏิกิริยาเลียนแบบ GSH ทำให้แก้พิษของ "quinone-imine" ได้ดังนี้



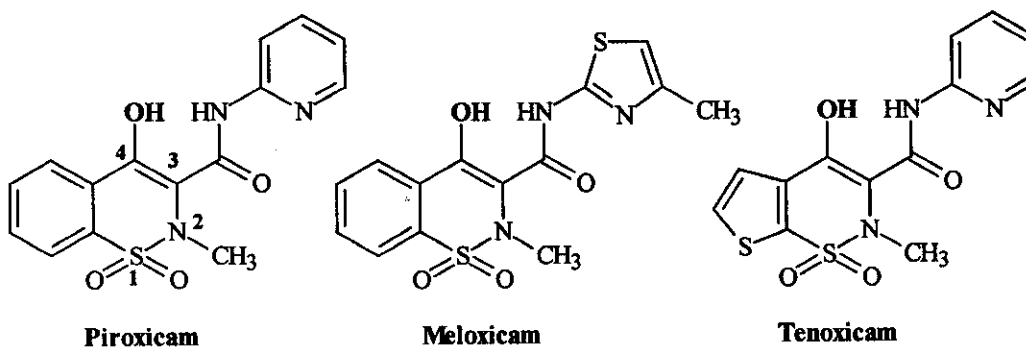
11.7.4 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ Acetaminophen



11.8 Enolic Acids (Oxicams)

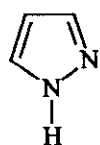
ลักษณะทางเคมี

Oxicams เช่น piroxicam, meloxicam และ tenoxicam มีโครงสร้างจัดอยู่ในพวก 4-hydroxybenzothiazine ความเป็นกรดของ oxicams มาจากหมู่ 4-OH ที่อยู่ในรูป enol ปรจุลบที่ได้จากการแตกตัวจะมีเสถียรภาพเนื่องจากการเรโซแนนซ์ได้ นอกจากนี้ยังเกิดพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุลได้กับหมู่ N-H (อะไมด์) ในโครงสร้าง สารกลุ่มนี้แตกตัวได้ที่ pH ของร่างกายแม้จะมีความเป็นกรดน้อยกว่าหมู่ COOH ใน NSAIDs ทั่วไปก็ตาม

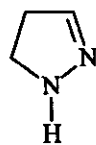


11.9 อนุพันธ์ของ Pyrazole

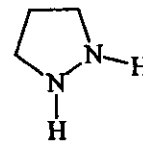
สารในกลุ่มนี้มีโครงสร้างพื้นฐานที่สัมพันธ์กับวงอะโรมาติก pyrazole ถ้าพันธะคู่ในวงมี 1 พันธะ โครงสร้างจะเป็น pyrazoline และถ้าเป็นพันธะอิมตัวทั้งหมดโครงสร้างจะเป็น pyrazolidine



Pyrazole



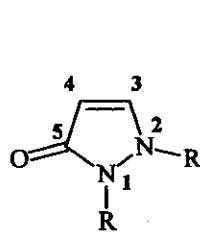
Pyrazoline



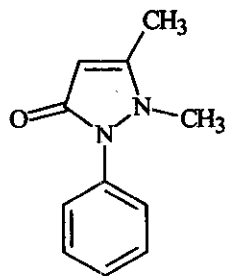
Pyrazolidine

11.9.1 อนุพันธ์ของ Pyrazolinone

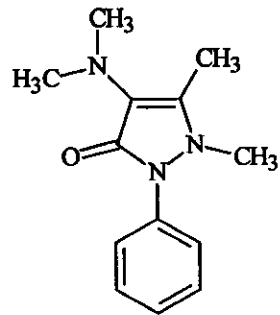
สารประกอบในกลุ่มนี้มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 5 ตัวอย่าง เช่น antipyrine ระบุปวดได้ และลดไข้ได้ดี ไม่ต้านอักเสบ สารอีกชนิดหนึ่งคือ aminopyrine คล้ายสารชนิดแรก แต่แรงกว่า และมีข้อเสียคือทำให้เม็ดเลือดขาว granulocyte ลดลง



โครงสร้างทั่วไป



Antipyrine



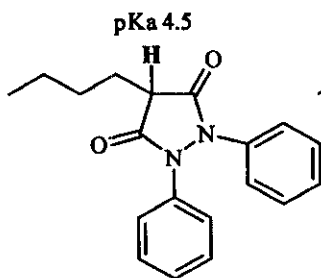
Aminopyrine

11.9.2 อนุพันธ์ของ Pyrazolidine

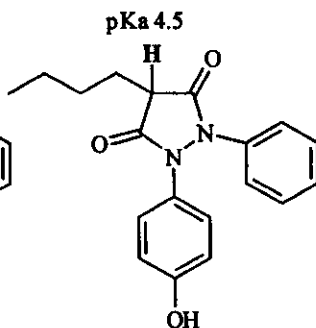
สารกลุ่มนี้ได้แก่ phenylbutazone และ oxyphenbutazone มีโครงสร้างพื้นฐานเป็น 3,5-pyrazolidinedione สามารถระงับปวด ลดไข้ และต้านอักเสบ รวมทั้งลดกรดยูริกได้ ความเป็นกรดเกิดจาก H ที่ตำแหน่ง 4 ซึ่งอยู่ระหว่างหมู่คีโตนี้อิเล็กตรอน 2 หมู่ เมื่อแตกตัวจะได้ประจุลบที่มีเสถียรภาพเนื่องจากผลของเรโซแนนซ์ H ที่ตำแหน่งนี้อยู่ในรูป enol ได้กับหมู่คาร์บอนิลที่คาร์บอนข้างๆ มีค่า pKa ประมาณ 4.5 ถ้ามีความเป็นกรดสูงขึ้น (ค่า pKa ลดลง) จะมีความสามารถในการลดกรดยูริกเพิ่มขึ้น เช่น sulfinpyrazone



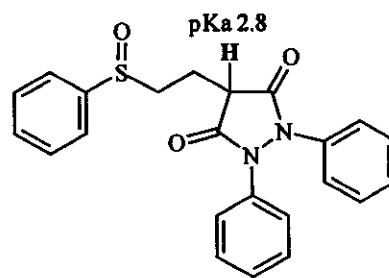
โครงสร้างทั่วไป



Phenylbutazone



Oxyphenbutazone

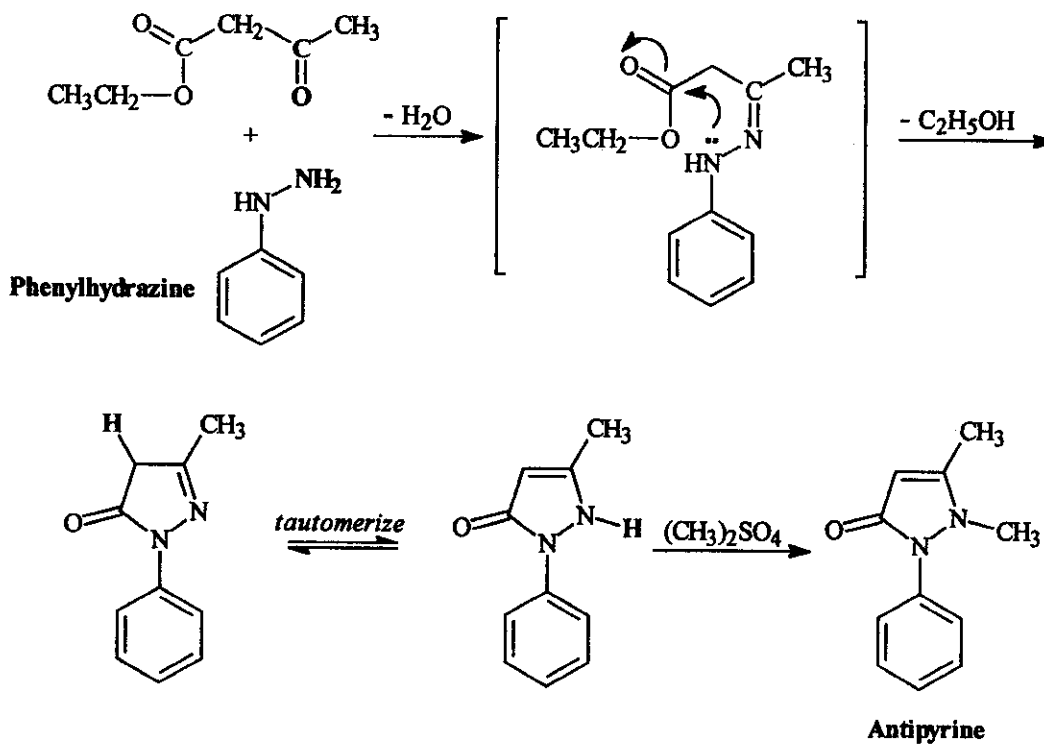


Sulfinpyrazone

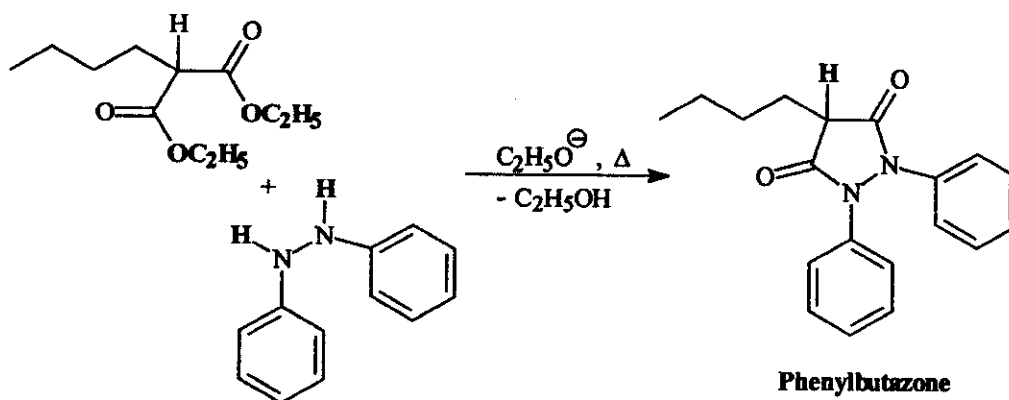
11.9.3 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์

อนุพันธ์ของ pyrazolinone และ pyrazolidine เตรียมจากปฏิกิริยา condensation ระหว่างอนุพันธ์ของ hydrazine กับเอสเทอร์ต่างๆ ดังนี้

1) Antipyrine



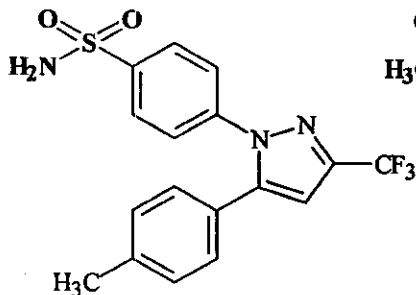
2) Phenylbutazone



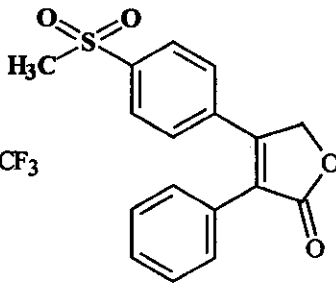
11.10 สารที่เลือกยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ COX-2

ความแตกต่างที่สำคัญของ COX-1 และ COX-2 คือ กรดอะมิโนลำดับที่ 523 ซึ่งใน COX-1 เป็น isoleucine ส่วน COX-2 เป็น valine ซึ่งมีขนาดเล็กกว่า ทำให้ไม่บดบังบริเวณรวมตัวสำคัญที่อยู่ใกล้ๆ ที่คาดว่าเป็นบริเวณเฉพาะของยาบางชนิดเข้าไปเลือกรวมตัว ขณะที่ isoleucine ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า บดบังการเข้าถึงบริเวณนี้

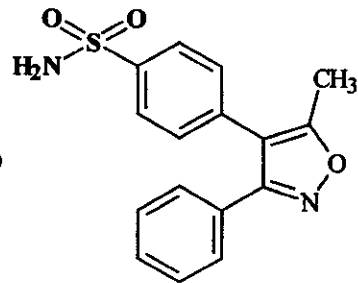
สารที่เลือกยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ที่มีในเวลานี้มีโครงสร้างเป็นวงเฮเทอโรไซคลิก 5 อะตอมที่มีหมู่เอริลแทนที่ 2 หมู่ เช่น celecoxib มีวง pyrazole และ rofecoxib มี furanone ส่วนสำคัญในโครงสร้างคือหมู่แทนที่ซึ่งมี S อยู่ที่หมู่เอริล เช่น หมู่ซัลโฟนาไมด์ (-SO₂NH₂) และ methylsulfone (-SO₂CH₃) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในสูตรโครงสร้างที่รวมเข้ากับบริเวณพิเศษของ COX-2 ซึ่งไม่มีใน COX-1



Celecoxib (Celebrex)



Rofecoxib (Vioxx)

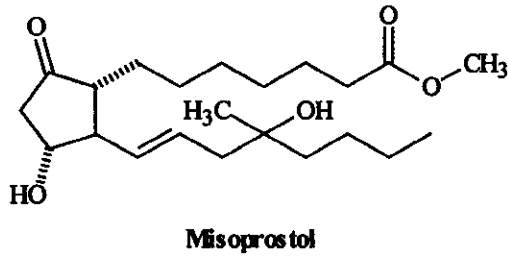
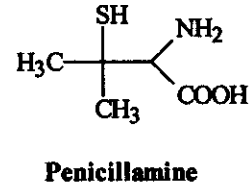
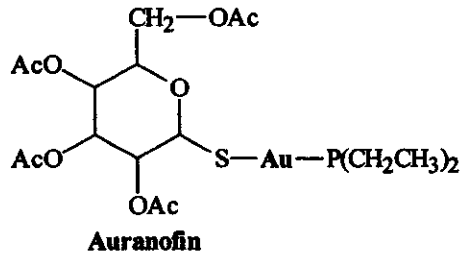


Valdecoxib (Bextra)

11.11 สารอื่น ๆ

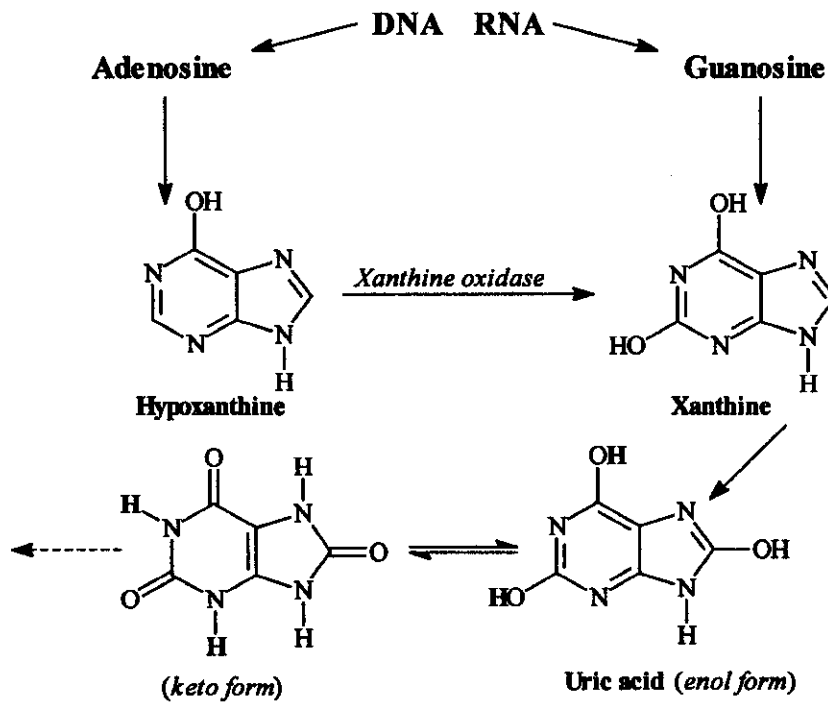
มีสารบางชนิดที่ใช้บรรเทาอาการอักเสบในบางกรณี ได้แก่ สารประกอบอินทรีย์ของทองคำ (เช่น gold sodium thiomalte, aurothioglucose และ auranofin) penicillamine (โครงสร้างคล้ายกรดอะมิโน cysteine) รวมทั้ง misoprostol⁶ ซึ่งคล้ายพวอสตาแกลนดิน

⁶ เลียนแบบผลของ PGE₁ ที่เพิ่มการหลั่งไบคาร์บอเนต และเมือกในกระเพาะ พร้อมกับเร่งการไหลเวียนโลหิตบริเวณกระเพาะอาหาร ซึ่งช่วยป้องกันผลเสียเนื่องจากการได้รับสารกลุ่ม NSAIDs ติดต่อกันนานๆ



11.12 สารที่มีผลกับกรดยูริก

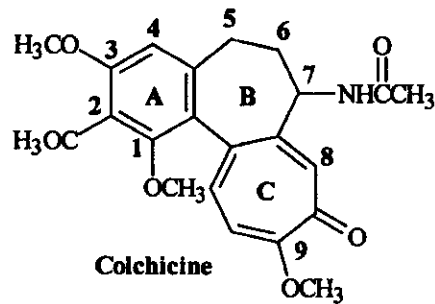
เกาต์ (Gout) เป็นอาการอักเสบที่เกิดจากการสะสมผลึกเกลือของกรดยูริกตามข้อ ซึ่งทำให้ปวดและอักเสบ กรดยูริกเป็นเมแทบอไลต์ที่เกิดจาก DNA และ RNA การแตกหักโมเลกุลของกรดนิวคลีอิกจะให้เบสพิวรีน คือ adenosine และ guanosine ดังนี้



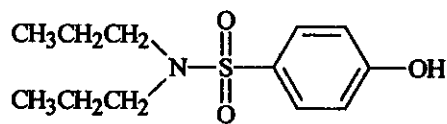
เกาต์ เกิดจากการที่มีปริมาณกรดยูริกมากเกินไป ซึ่งเป็นเพราะมีการสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้นหรือขับถ่ายกรดยูริกลดลง เนื่องจากสาเหตุต่างๆต่อไปนี้ที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งได้แก่ การสร้างกรดยูริกจากกรดนิวคลีอิกจากอาหาร การแตกหักโมเลกุลของเบสพิวรีนในร่างกาย ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase และการดูดซึมกรดยูริกกลับจากของเหลวในท่อไต

สารประกอบที่ใช้รักษาเกาต์ ช่วยลดระดับกรดยูริกในพลาสมา ลดการดูดซึมกรดยูริกกลับจากของเหลวในท่อไต และเพิ่มการขับถ่ายกรดยูริก เช่น colchicine, probenecid, sulfipyrazole และ allopurinol

- Colchicine เป็นแอลคาลอยด์สกัดได้จากพืช *Colchicum autumnale* โครงสร้างประกอบด้วยวงแหวน 3 วงเชื่อมกัน colchicine ไม่มีผลต่อการขับถ่ายกรดยูริกหรือปริมาณกรดยูริกในเลือด แต่จะไปรวมกับโปรตีน tubulin ส่งผลให้ขัดขวางการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว granulocyte ไปยังบริเวณอักเสบ และลดการสร้างกรดแลคติกของเม็ดเลือดขาว ทำให้การสะสมเกลือของกรดยูริกลดลง

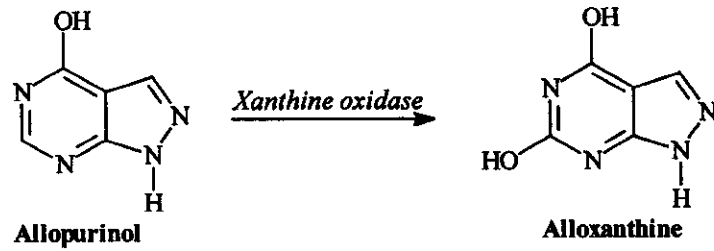


- Probenecid และ sulfipyrazone (หัวข้อ 11.9.2) เพิ่มการขับถ่ายกรดยูริกโดยลดการดูดซึมกลับกรดยูริกจากของเหลวในท่อไตย่อย



Probenecid

- Allopurinol และสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงสภาพโดยเอนไซม์ xanthine oxidase คือ oxypurinol หรือ alloxanthine มีสูตรโครงสร้างคล้าย hypoxanthine จึงเป็นตัวยับยั้งการทำงานของ xanthine oxidase และขัดขวางการสร้างกรดยูริก



สรุป

สารกลุ่มนี้สามารถบรรเทาความปวด ลดไข้ ต้านอักเสบ บางชนิดลดการอักเสบได้ ในการระงับปวดจะบรรเทาความปวดโดยไม่ทำให้หมดความรู้สึกตัว ไม่ทำให้เสพติด ใช้ระงับอาการปวดที่ไม่รุนแรง สารส่วนใหญ่ต้านการอักเสบได้ดี ลักษณะของการอักเสบ คือ ร้อน บวม แดง และปวด เป็นยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroid Anti-inflammatory Drugs; NSAIDs) ใช้เมื่อมีการบวม และเนื้อเยื่อถูกทำลายซึ่งเกิดจากการอักเสบตามข้อ

พรอสตาแกลนดิน เป็นอนุพันธ์ของกรดไขมันที่มีทั่วไป ถูกสร้างโดยเซลล์ชนิดต่างๆในร่างกาย เป็นตัวควบคุมการตอบสนองของเซลล์และเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆ เช่น การอักเสบ การตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกัน การรวมตัวของเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด การทำงานของไต การสมานแผล และการตกไข่ เมื่อเนื้อเยื่อเสียหาย จะได้กรด arachidonic ซึ่งเกิดการเปลี่ยนแปลงที่อาศัยการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenases (COXs) ได้พรอสตาแกลนดิน และ thromboxanes

กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่มนี้เป็นการขัดขวางการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินชนิดต่างๆ โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COXs

COXs เป็นเอนไซม์สำคัญที่เร่งปฏิกิริยาชีวสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน มี 2 ชนิด คือ COX-1 ซึ่งดูแลกระบวนการทำงานปกติของร่างกาย พบได้ในเซลล์และเนื้อเยื่อทั่วไปในร่างกาย เช่น เกล็ดเลือดและทางเดินอาหาร มีส่วนในการสร้างเยื่อเมือกบุกระเพาะเพื่อป้องกันการย่อยตนเอง ในเกล็ดเลือดช่วยการแข็งตัวของเลือด ช่วยในการทำหน้าที่ปกติของไต

เอนไซม์ COX-2 พบได้ในบางแห่ง อาจเกี่ยวข้องกับการมีไข้ และการส่งสัญญาณประสาทความปวด COX-2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการปวด โรคข้อ อาการอักเสบทั่วไป ปกติไม่มีในเซลล์ จะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นในเซลล์ได้โดยตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการอักเสบ

ยากกลุ่ม NSAIDs ทั่วไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองชนิด การยับยั้ง COX-1 จะส่งผลเสียต่อระบบทางเดินอาหาร การแข็งตัวของเลือด และการทำงานของไต ปัจจุบันมียาที่เลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2 ซึ่งปลอดภัยต่อทางเดินอาหารมากกว่า

NSAIDs ส่วนใหญ่มีคุณสมบัติเป็นกรด แบ่งได้ดังนี้

- Benzoic acids เช่น อนุพันธ์ของ salicylic acids และ anthranilic acids
- Acetic acids เช่น อนุพันธ์ของ arylacetic Acids และ heteroarylacetic Acids

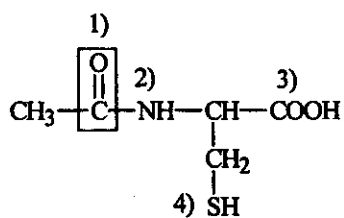
- Propionic acids
- Aniline และอนุพันธ์
- Enolic Acids
- อนุพันธ์ของ Pyrazole
- สารที่เลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2 (COX-2 Selective Inhibitors)
- สารอื่นๆ

สำหรับคุณสมบัติในการลดปริมาณกรดยูริกในเลือดได้นำมาใช้รักษาโรคเกาต์ ซึ่งเป็นอาการข้ออักเสบที่เกิดจากการสะสมผลึกเกลือโซเดียมของกรดยูริกบริเวณข้อหรือเอ็น ซึ่งเป็นเพราะการสร้างกรดยูริกจากกรดนิวคลีอิกที่ได้จากอาหาร การแตกหักโมเลกุลของเบสพิวรีนในร่างกาย ความสามารถในการทำงานของ xanthine oxidase และการดูดซึมกรดยูริกกลับจากของเหลวในท่อไตเพิ่มขึ้น

แบบฝึกหัด

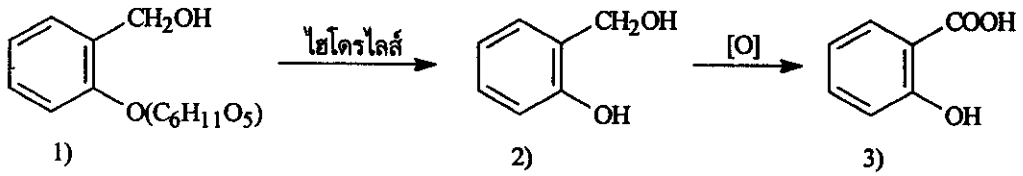
(1) เลือกคำตอบที่ถูกต้องเหมาะสมที่สุด

1. ยากลุ่ม NSAIDs ชนิดใดต่อไปนี้ที่เป็นตัวยับยั้งชนิดถาวรของเอนไซม์ COX
 - 1) Ibuprofen
 - 2) Piroxicam
 - 3) Paracetamol
 - 4) Aspirin
2. บริเวณแรงของ COX-2 มีขนาดใหญ่กว่า COX-1
 - 1) จริง
 - 2) ไม่จริง
3. ถ้าอัตราส่วน IC_{50} ระหว่าง COX-2/COX-1 ของ NSAIDs ชนิดใดชนิดหนึ่งมีค่าสูง แสดงว่าสารนั้นเลือกเข้ายับยั้ง COX-2 มากกว่า
 - 1) จริง
 - 2) ไม่จริง
4. การออกฤทธิ์ของ acetaminophen คล้ายแอสไพริน แต่ขาดคุณสมบัติของแอสไพรินข้อใด
 - 1) การระงับปวด
 - 2) การลดไข้
 - 3) การต้านอักเสบ
 - 4) ไม่มีคำตอบที่ถูกต้อง
5. Acetaminophen ที่ปริมาณสูงแก้พิษได้โดยให้ acetylcysteine (*mucomyst*) เพื่อลดอันตรายต่อ
 - 1) ตับ
 - 2) กระเพาะอาหาร
 - 3) ไต
 - 4) ลำไส้เล็ก
6. *N*-Acetylcysteine จากข้อ 5 มีส่วนใดในสูตรโครงสร้างที่ช่วยแก้พิษได้

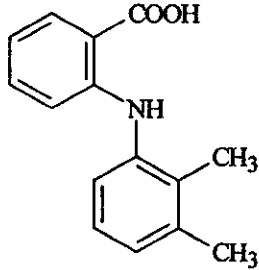


7. ความแตกต่างสำคัญของสารยับยั้ง COX-1 และ COX-2 คือ สารที่ยับยั้ง COX-2 จะ
 - 1) ระงับอาการอักเสบให้น้อยที่สุด
 - 2) ระงับความปวดได้น้อยกว่า
 - 3) ลดความเสี่ยงของการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร
 - 4) ช่วยให้เลือดจับตัว

8. สารใดคือกรดซาลิไซลิก



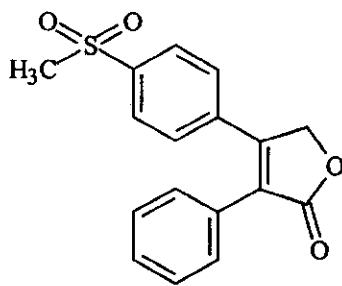
9. Mefenamic acid จัดเป็นอนุพันธ์ของ



Mefenamic acid

- 1) Anthranilic acid 2) Acetic acid
3) Salicylic acid 4) Acetanilide

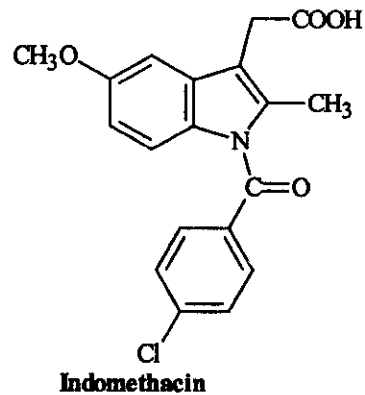
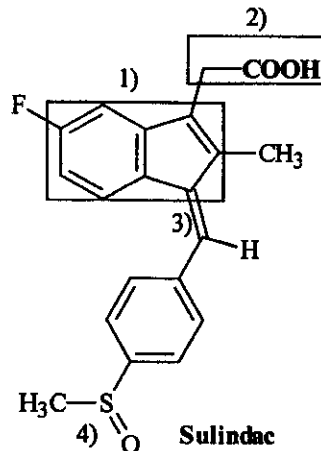
10. ส่วนใดในสูตรโครงสร้างของ rofecoxib ที่ทำให้สารนี้เลือกยับยั้งเฉพาะ COX-2



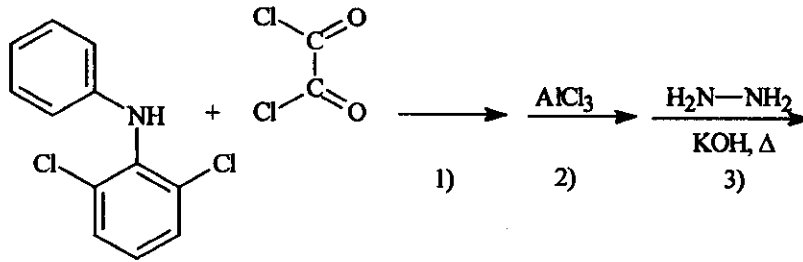
Rofecoxib (Vioxx)

- 1) วง furan 2) วงเบนซีนทั้งสองวง
3) หมู่คาร์บอนิล 4) หมู่ SO₂CH₃

11. ส่วนใดในสูตรโครงสร้างของ sulindac ที่ทำให้วงเบนซีนวงล่างอยู่ในลักษณะเดียวกับ indomethacin



12. ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ diclofenac ต่อไปนี้ ขั้นตอนแรกให้สารประเภทใด



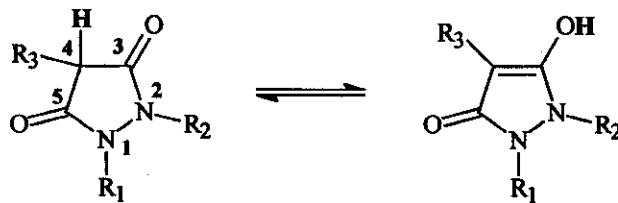
- 1) Amide 2) Ketone 3) Acid chloride 4) Ester

13. สมการในข้อ 12 ขั้นตอนใดเป็น Friedel-Crafts acylation

14. กลไกหลักของ allopurinol ในการบรรเทาโรคเกาต์ คือ

- 1) ลดอาการอักเสบ 2) เร่งการสร้างกรดยูริก
3) ยับยั้งการสร้างกรดยูริก 4) เร่งการขับถ่ายกรดยูริก

15. จากสูตรโครงสร้างทั่วไปของอนุพันธ์ของ pyrazolidine โครงสร้าง 1 และ 2 ต่างก็เป็น ____



- 1) Enantiomer 2) Tautomer
3) Resonance structure 4) Geometrical isomer

(2) จงตอบคำถามต่อไปนี้

- 1) โดยทั่วไปยาในบทนี้มีผลทางเภสัชวิทยาอย่างไร และตามลักษณะทางเคมี อาจแบ่งได้เป็นกี่ประเภท แบบใดบ้าง
- 2) จงเปรียบเทียบผลทางเภสัชวิทยาของยาระงับปวดคลอไซด์ และยาระงับปวดชนิดเสพติดมาพอเข้าใจ
- 3) เขียนสมการแสดงการเปลี่ยนแปลงสภาพของแอสไพริน
- 4) เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงสภาพของ phenacetin และ acetaminophen

- 5) เพราะเหตุใด acetanilide และ phenacetin จึงมีพิษสูงกว่า acetaminophen และเพราะเหตุใด acetaminophen ในปริมาณสูงจึงอันตราย (เขียนสมการเพื่อประกอบคำอธิบายด้วย)
- 6) กลไกการออกฤทธิ์ของแอสไพรินเป็นอย่างไร เมื่อเปรียบเทียบกับ acetaminophen จะมีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกัน หรือแตกต่างกันอย่างไร
- 7) เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางโครงสร้างแล้ว แอสไพริน และอนุพันธ์ของกรด anthranilic มีความคล้ายคลึงกันหรือไม่ อย่างไร
- 8) จงเขียนสมการเตรียมสารต่อไปนี้จากสารที่กำหนดให้
 - แอสไพริน จากฟีนอล
 - Acetaminophen จาก chlorobenzene

(3) จงเขียนสูตรโครงสร้างที่ได้จากสมการต่อไปนี้

