

บทที่ 12

ฮิสตามีน และยาต้านฮิสตามีน HISTAMINE AND ANTIHISTAMINES

จุดประสงค์ : เมื่อได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. อธิบายเรื่องที่เกี่ยวข้องกับฮิสตามีนได้ตามหัวข้อ เช่น แหล่งที่พบ การสังเคราะห์ การหลั่ง การเปลี่ยนแปลง และผลที่เนื่องมาจากฮิสตามีนได้
2. จำแนกประเภทยาต้านฮิสตามีนตามลักษณะการออกฤทธิ์ และสูตรโครงสร้าง พร้อมทั้งยกตัวอย่างได้
3. เปรียบเทียบกลไกการออกฤทธิ์ ผลทางเภสัชวิทยา และลักษณะทางเคมีได้
4. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ได้
5. เขียนสมการแสดงการเตรียมฮิสตามีน และยาต้านฮิสตามีน และปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงของสารบางชนิดในร่างกายได้

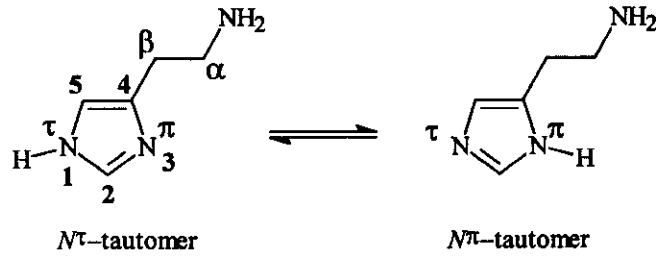
บทนำ	
12.1 ฮิสตามีนในร่างกาย	495
12.1.1 กระบวนการทางชีวภาพของฮิสตามีน.....	496
12.1.2 ตัวจับสารฮิสตามีน (Histamine receptors).....	498
12.1.3 สารที่ยับยั้งการหลั่งฮิสตามีน (Histamine release inhibitors)	500
12.2 ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H1 (H1-Receptor Antagonists)	501
12.2.1 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างทั่วไป.....	501
12.2.2 ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H1 (รุ่นที่ 1).....	503
12.2.3 ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2.....	508
12.3 ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H2 (H2-Receptor Antagonists)	511
12.3.1 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างทั่วไป.....	512
12.4 การสังเคราะห์ยาด้านฮิสตามีน.....	514
12.4.1 ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H1.....	514
12.4.2 ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H2.....	517
สรุป.....	519
แบบฝึกหัด	521

ฮิสตามีน (Histamine) เป็นสารประเภทอะมีน พบได้ในเซลล์แทบทุกชนิด เป็นสารเคมีในร่างกายที่มีบทบาทหลายอย่าง ได้แก่ เป็นสารส่งกระแสประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง เป็นสื่อสัญญาณในปฏิกิริยาเชิงชีวเคมี มีส่วนในการอักเสบ เกี่ยวข้องอาการแพ้ชนิดต่างๆที่เกิดขึ้น การปวดศีรษะอย่างแรง รวมทั้งมีส่วนในการควบคุมการหลั่งน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ผลทั่วไปที่เกิดจากฮิสตามีนคือ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว ขยายหลอดเลือด ความดันเลือดต่ำ หลอดลมหดตัว หายใจไม่ออก กระตุ้นต่อมน้ำลายน้ำมูก และน้ำย่อยในกระเพาะอาหารมาก การตอบสนองของร่างกายต่อฮิสตามีนจะมากหรือน้อยขึ้นกับสภาพร่างกายของแต่ละคน อาการที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย ได้แก่ ผื่นคัน บวมแดง แต่ถ้าอาการตอบสนองต่อฮิสตามีนเกิดขึ้นมากอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ โดยที่ฮิสตามีนมีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานของร่างกายหลายอย่าง จึงนำไปสู่การสร้างกลุ่มสารที่สามารถขัดขวางผลของฮิสตามีน ซึ่งมีประโยชน์ในการรักษาอาการภูมิแพ้ต่างๆ และอาการที่เกิดจากการหลั่งน้ำย่อยออกมามากเกินไปได้

12.1 ฮิสตามีนในร่างกาย

ฮิสตามีน เป็นอนุพันธ์ของ β -imidazolylethylamine โครงสร้างประกอบด้วยวงแหวน imidazole และส่วนที่เป็นเอทิลอะมีนเกาะที่ตำแหน่ง 4 ของวง ในสูตรโครงสร้างมีในโครเจน 3 อะตอม N ตำแหน่งที่ 3 ในวง (ใกล้โซ่ข้างวง) เรียกเป็น pros (π) ตำแหน่งที่ 1 เรียกเป็น tele (τ) N และที่โซ่ข้างวงเรียกเป็น $N\alpha$

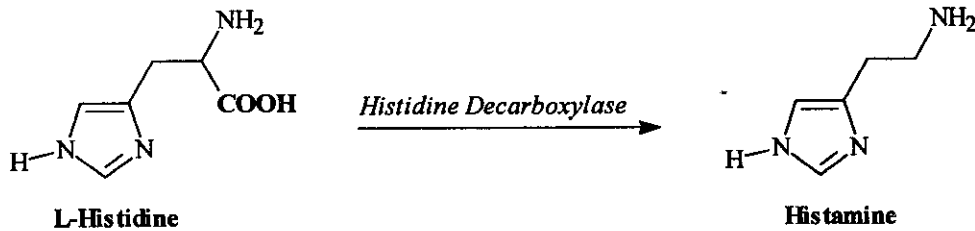
โดยธรรมชาติฮิสตามีนเป็นโมเลกุลที่มีขั้ว ชอบน้ำ เกิดพันธะไฮโดรเจน เป็นไอออนแบบต่างๆ และเกิดทอโทเมอร์ได้ มีโครงสร้างหลายแบบ การตัดแปลงสูตรโครงสร้างอาจเปลี่ยนแปลงสิ่งต่างๆ ได้แก่ คุณสมบัติของการแตกตัว เช่น การเปลี่ยนวงแหวน เพิ่มหมู่แทนที่ที่ชอบไขมันเพื่อเพิ่มความสามารถในการรวมกับส่วนที่ไม่มีขั้วของตัวจับสาร และการเปลี่ยนลักษณะของโซ่ข้างวง



โครงสร้างของฮิสตามีนมี 2 ทอโทเมอร์ คือ N^τ -H และ N^π -H ส่วนใหญ่เป็นแบบแรก ฮิสตามีนเป็นเบส มีอยู่ทั้งในรูปเป็นประจุที่ N ตำแหน่งต่างๆ และไม่เป็นประจุ ที่ pH ของร่างกาย (7.4) ส่วนใหญ่อยู่ในรูปประจุบวกที่ N^α (NH_3^+) ซึ่งมีส่วนสำคัญในการรวมกับตัวจับสาร

12.1.1 กระบวนการทางชีวภาพของฮิสตามีน

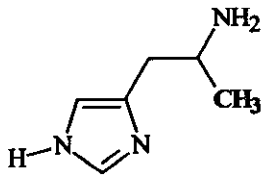
ฮิสตามีนพบทั่วไปในเนื้อเยื่อแทบทุกชนิดรวมทั้งพลาสมาและของเหลวตามส่วนต่างๆ ในร่างกาย (1-100 มิลลิกรัม/กรัม) ส่วนใหญ่ถูกสังเคราะห์และเก็บไว้ในมาสต์เซลล์ (mast cell) และเซลล์เม็ดเลือดขาว basophils โดยเริ่มจากกรดอะมิโนฮิสติดีน (histidine) อาศัยปฏิกิริยาของเอนไซม์คาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งมีเอนไซม์ decarboxylase เป็นตัวเร่ง



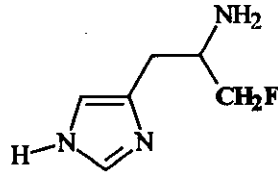
ปฏิกิริยานี้เกิดได้โดยมีเอนไซม์ 2 ประเภท ที่เป็นตัวเร่ง คือ histidine decarboxylase ซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงต่อฮิสติดีน หรือ L-aromatic amino acid decarboxylase ที่เป็นชนิดเดียวกับ dopa decarboxylase ซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงน้อยกว่า เอนไซม์ชนิดหลังนี้สามารถเร่งปฏิกิริยาของกรดอะมิโนชนิดอะโรมาติกอื่นๆ ได้ด้วย

ตัวยับยั้งการสังเคราะห์ฮิสตามีน

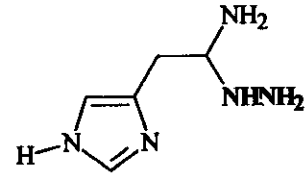
Histidine decarboxylase ถูกยับยั้งแบบแย่งชิงได้ด้วยสารประกอบที่มีโครงสร้างคล้ายฮิสติดีน ซึ่งมีหมู่อะตอม เช่น $-CH_3$, $-CH_2F$ และ $-NHNH_2$ แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา ตัวยับยั้งเหล่านี้ไม่มีผลต่อ dopa decarboxylase ในทำนองเดียวกันตัวยับยั้งของ dopa decarboxylase ก็จะมีผลต่อ histidine decarboxylase น้อยมาก



α -Methylhistidine



α -Fluoromethylhistidine

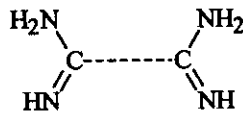


α -Hydrazinohistidine

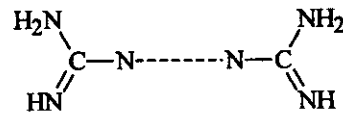
การหลั่งฮิสตามีน

การหลั่งฮิสตามีนเป็นกระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อน อาจเกิดจากสาเหตุต่างๆ เช่น

1. สาเหตุทางกายภาพ ได้แก่ พลังงานจากแสง ความร้อน หรือการกระทบจนบาดเจ็บ
2. อาการที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี เมื่อร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอม (antigen) เข้าไปทำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน (antibody) เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมนั้นเข้ามาอีกภายหลังร่างกายจะแสดงปฏิกิริยาต่อต้านเกิดขึ้น
3. ยา หรือ *histamine releaser* สิ่งเหล่านี้ทำให้มีการปล่อยฮิสตามีนออกมา เช่น
 - ทำให้มาสต์เซลล์แตก และฮิสตามีนจะถูกปล่อยออกมาสู่เนื้อเยื่อบริเวณนั้น ได้แก่ เอนไซม์บางชนิด เช่น trypsin และเอนไซม์ที่ย่อยโปรตีนอื่นๆ สารที่เร่งการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ และพิษงูซึ่งมีเอนไซม์ดังกล่าว
 - โดยการไล่ฮิสตามีนออกจากที่เก็บสะสม วิธีนี้ฮิสตามีนถูกปล่อยออกมาโดยการแลกเปลี่ยนไอออน กับสารประเภทเบสอื่นๆที่เป็นประจุบวกได้ง่าย เช่น diamidines และ diguanides



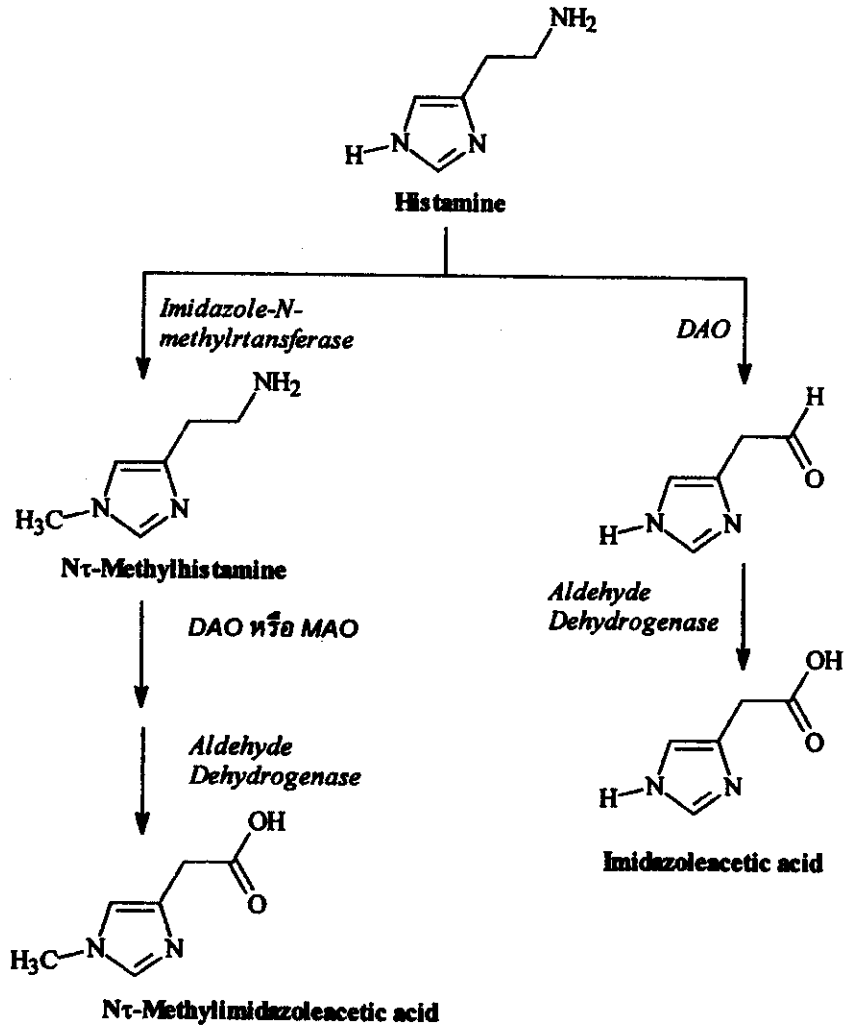
Diamidines



Diguanides

การเปลี่ยนสภาพฮิสตามีนในร่างกาย

การเปลี่ยนสภาพฮิสตามีนในคนเกิดโดยปฏิกิริยา methylation และออกซิเดชันเป็นส่วนใหญ่ มีเอนไซม์ histamine-N-methyltransferase ซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงในการเร่งปฏิกิริยา methylation ที่ N ϵ -H และ diamine oxidase (DAO) ซึ่งเร่งปฏิกิริยา oxidative deamination ที่หมู่ NH₂ ของโซ่ข้างวง (ทำนองเดียวกันหมู่อะมิโนที่ข้างวงของ N ϵ -methylhistamine ก็ถูกออกซิไดส์โดยมีเอนไซม์ DAO หรือ MAO เป็นตัวเร่งด้วยเช่นกัน)



12.1.2 ตัวจับสารฮิสตามีน (Histamine receptors)

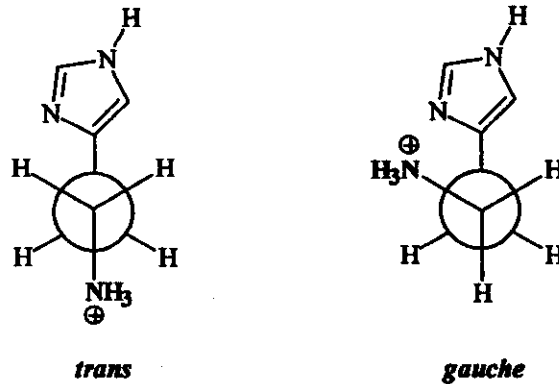
เมื่อฮิสตามีนถูกปล่อยออกมา ผลที่เกิดขึ้นมาจากการรวมตัวกับตัวจับสารเฉพาะที่เยื่อเซลล์ ซึ่งแบ่งเป็นชนิดต่างๆ ได้แก่ H1, H2 และ ชนิดอื่น

ตัวจับสารชนิด H1 ทำให้เกิดการตอบสนองของฮิสตามีนซึ่งส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ การหดตัวของลำไส้ หลอดลม เส้นเลือดขนาดใหญ่หดตัว ความสามารถในการซึมผ่านเข้าเส้นเลือดเพิ่มขึ้น เกิดการคัน มีการสร้างพรอสตาแกลนดิน เป็นต้น อาการเหล่านี้ถูกยับยั้งได้ด้วยยาต้านฮิสตามีนทั่วไป

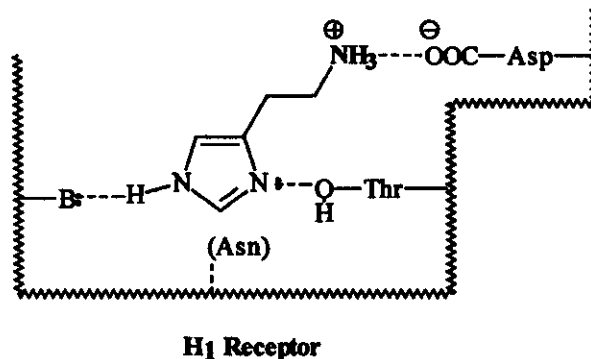
ตัวจับสารชนิด H2 พบในเซลล์กระเพาะอาหาร หัวใจ เซลล์สร้างภูมิคุ้มกัน เป็นตัวจับยาที่ทำให้เกิดการหลั่งน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และทำให้หลอดเลือดขนาดเล็กขยายตัว

ตัวจับสารชนิดอื่น ได้แก่ ชนิด H3 ซึ่งพบที่ปลายเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง เกี่ยวข้องกับการควบคุมการหลั่งสารส่งกระแสประสาทชนิดต่างๆ รวมทั้งฮิสตามีนด้วย สำหรับตัวจับสารชนิด H4 มีลักษณะใกล้เคียงชนิด H3 แต่พบในบริเวณที่ต่างออกไป เช่น เม็ดเลือดขาว ม้าม ต่อมไทมัส และลำไส้ใหญ่

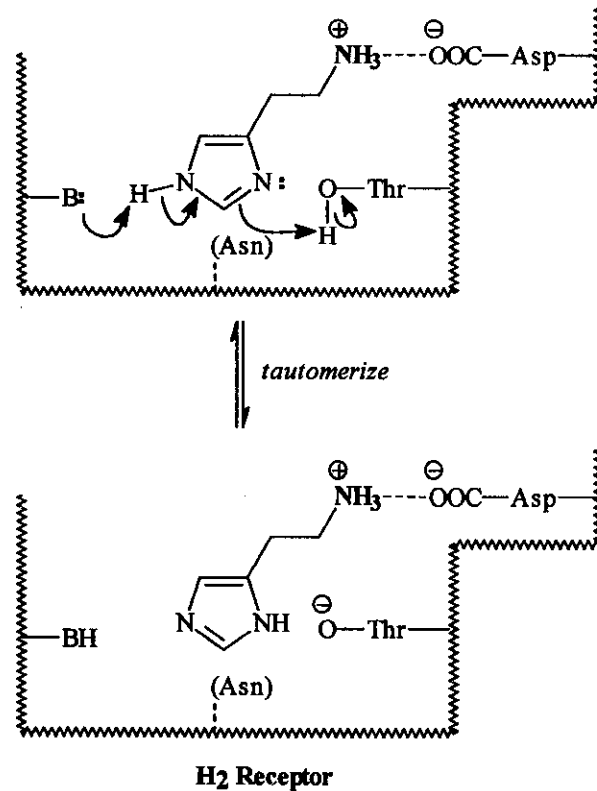
โมเลกุลของฮิสตามีนเป็นชนิดอะไร์ล (achiral molecule) ขนาดของวง imidazole และหมู่อะมิโนทำให้เกิดไอโซเมอร์ทางคอนฟอร์เมชัน ซึ่งมีส่วนสำคัญในการรวมกับตัวจับสาร โดยที่คอนฟอร์เมอร์แบบทรานส์ รวมตัวได้กับทั้งชนิด H1 และ H2 ขณะที่แบบ gauche ไม่รวมกับชนิด H2



โครงสร้างของตัวจับสารชนิด H1 จะมีบริเวณสำคัญประกอบด้วยกรดอะมิโน threonine และ asparagine ที่คาดว่าเป็นบริเวณรวมตัวกับวง imidazole และกรดอะมิโน aspartic acid ซึ่งรวมกับประจุบวกของหมู่ NH_3^+ ที่ตำแหน่งแอลฟา



ลักษณะของตัวจับสารชนิด H2 คล้ายกับ H1 ในการรวมตัวคาดว่าเกี่ยวข้องกับการเกิด tautomerism ในวง imidazole ด้วย

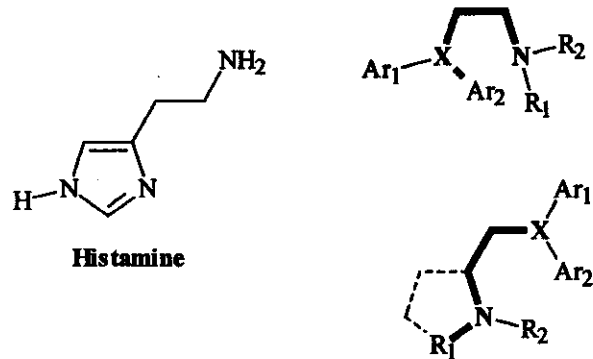


12.1.3 สารที่ยับยั้งการหลั่งฮิสตามีน (Histamine release inhibitors)

การออกฤทธิ์ของสารที่สามารถต้านอาการที่เกิดจากฮิสตามีน อาจแบ่งได้ ดังนี้

- 1) แสดงผลต่อร่างกายตรงข้ามกับผลที่เกิดจากฮิสตามีน เช่น ฮิสตามีนทำให้หลอดเลือดขยายตัว หลอดลมหดตัว สารที่สามารถลดอาการเหล่านี้ (เช่น ทำให้หลอดลมขยาย) ได้แก่ สารกลุ่ม adrenergic stimulants
- 2) เร่งการเปลี่ยนสภาพฮิสตามีน
- 3) ยับยั้งการหลั่งฮิสตามีนจากมาสต์เซลล์
- 4) ปิดกั้นการรวมตัวของฮิสตามีนที่ตัวจับยา สารกลุ่มนี้จะไปแย่งฮิสตามีนในการรวมกับตัวจับยา ทำให้ฮิสตามีนไม่สามารถแสดงผลได้

โครงสร้างลักษณะนี้คล้ายคลึงวงแหวน imidazole ของฮิสตามีน ดังนี้



ลักษณะทางสูตรโครงสร้างทั่วไป ประกอบด้วยส่วนต่างๆ ดังนี้

- 1) Ar คือ หมู่เอริล ซึ่งรวมทั้ง เฟนิล และวง heterocyclic aromatic รูปแบบโครงสร้างที่มีการแทนที่ของหมู่เอริล 2 หมู่แบบนี้ พบทั้งในยาต้านฮิสตามีนทั้งรุ่น 1 และรุ่น 2 และเป็นส่วนสำคัญของยา รุ่นที่ 1 โครงรูปของโมเลกุลควรอยู่ในลักษณะที่หมู่เอริลทั้งสองไม่อยู่ในแนวระนาบร่วมกัน และหมู่เอริลทั้งสองอาจเชื่อมต่อกันแบบ tricyclic ก็ได้ (เช่น phenothiazines) ยาต้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H₁ ส่วนใหญ่ ควรมีการแทนที่ที่หมู่เอริลวงใดวงหนึ่งด้วย
- 2) ส่วนที่เป็นเบส ยาต้านฮิสตามีนทั้งรุ่น 1 และ 2 มี N อยู่ด้วย ในยาแบบเดิมส่วนใหญ่ N อยู่ในรูป -N(CH₃)₂ อย่างไรก็ตาม N อาจเป็นส่วนหนึ่งของวงเฮเทอโรไซคลิกก็ได้ ส่วนที่เป็นเบสนี้มีค่า pKa อยู่ระหว่าง 8.5-10 และเชื่อว่าอยู่ในรูปประจุบวกเมื่อรวมกับตัวจับสาร โดยทั่วไปยาต้านฮิสตามีน H₁ ทั้งสองกลุ่มละลายในไขมันดีกว่าฮิสตามีน ซึ่งเป็นเพราะวงเอริลทั้งสอง และหมู่แทนที่ที่ไนโตรเจน
- 3) ส่วนเชื่อม X จะมีอะตอมของ O, C หรือ N อยู่ในนี้ กรณีที่เป็น C ที่อะตอมนี้มักจะเป็นไครัลคาร์บอน เฉพาะโครงสร้างทางสเตอริโอเคมีที่เหมาะสมที่คาร์บอนนี้จะเข้าร่วมกับตัวจับสาร
- 4) ส่วนที่เป็นไฮโดรคาร์บอน หรือหมู่เมทิลีน (CH₂)_n ในยาต้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H₁ จะมีช่วงคาร์บอน 2-3 อะตอม ซึ่งให้คอนฟอร์เมชันที่อะตอมเชื่อมหมู่เอริลและ N ห่างกันในระยะที่พอเหมาะ

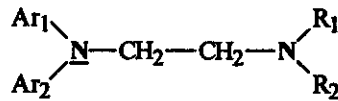
12.2.2 ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H1 (รุ่นที่ 1)

ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H1 แบบเดิมส่วนใหญ่มีวงอะโรมาติก 1 หรือ 2 วงต่อกับ X ซึ่งอาจจะเป็น N, C หรือ O ซึ่งเชื่อมกับส่วนที่เป็น ethylamine ซึ่ง 3°N ของส่วนนี้มีหมู่แทนที่ 2 หมู่ (R₁, R₂) หรืออาจอยู่ในส่วนของวง piperazine หรือ piperidine ก็ได้

หมู่เอريل หรือวงเฮเทอโรไซคลิกที่มีอยู่หลายวงในยาด้านฮิสตามีนแบบเก่า ช่วยในการละลายในไขมัน ลักษณะเช่นนี้ร่วมกับคุณสมบัติอื่นๆ เช่น น้ำหนักโมเลกุลค่อนข้างต่ำ มีประจุบวก และบางตัวไม่เป็นที่รู้จักของซีวโมเลกุลซึ่งทำหน้าที่เสมือนยามเฝ้าตรงสิ่งขวางกั้นระหว่างเลือดและสมอง (drug efflux pump) จึงสามารถผ่านเข้าสู่สมอง ทำให้วังงและมีผลอื่นๆกับระบบประสาทส่วนกลางได้

ชนิดของอะตอม X ทำให้จำแนกยาด้านฮิสตามีนแบบเดิมได้ ดังนี้

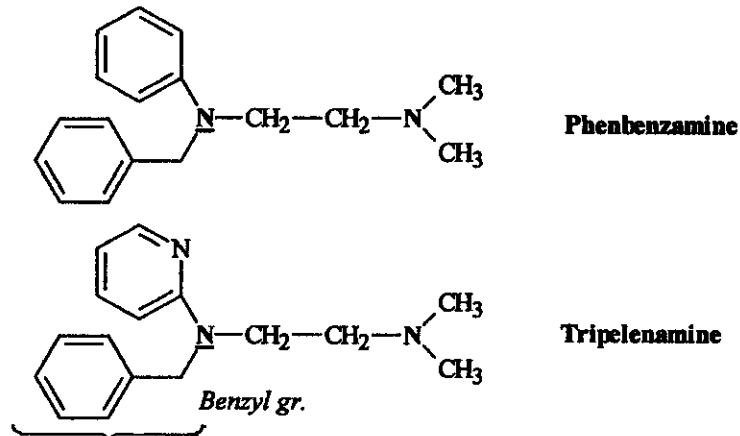
- 1) **Ethylenediamines** (เมื่อ X = N) สารกลุ่มนี้เป็นยาด้านฮิสตามีนพวกแรกๆ มีโครงสร้างเป็น diarylethylenediamines ซึ่งมี N และไซคาร์บอน (2 อะตอม) เชื่อมระหว่างหมู่เอريلทั้งสองกับ N

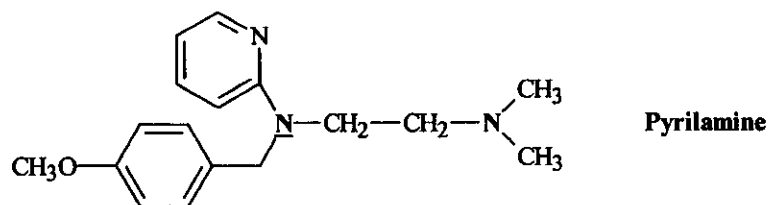


โครงสร้างทั่วไป

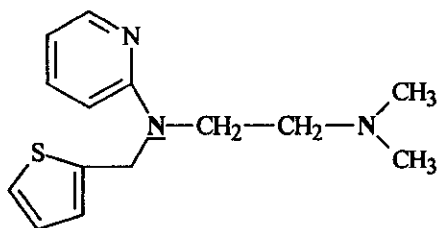
Phenbenzamine จัดเป็นยาชนิดแรกๆ ในกลุ่ม เป็นสารต้นแบบในการตัดแปลงสูตรโครงสร้างเพื่อให้ได้อนุพันธ์ที่มีคุณสมบัติดีขึ้น เช่น

- การแทนที่หมู่เฟนิลด้วย 2-pyridyl (ได้ tripelenamine) และ การแทนที่ที่ตำแหน่งพาราในหมู่ benzyl ด้วยหมู่ CH₃O-, Cl หรือ Br

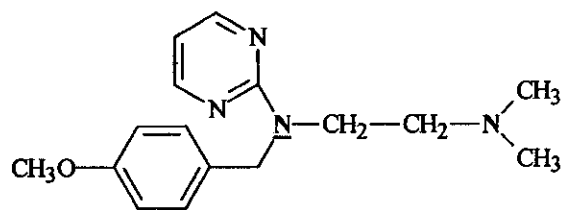




- ใน tripelemine การแทนที่หมู่ benzyl ด้วย 2-thienylmethyl หรือแทนที่หมู่ pyridyl ด้วยวง pyrimidine (โดยที่ยังมี CH₃O- ที่ตำแหน่งพาราของหมู่ benzyl) จะได้ยาต้านฮิสตามีนที่ออกฤทธิ์แรงของกลุ่มนี้ ดังเช่น

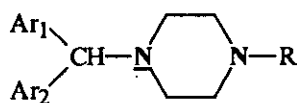


Methapyrilene



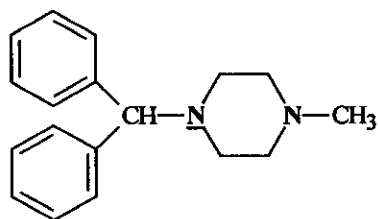
Thonzylamine

- 2) **Piperazines** (เมื่อ X = N) สารกลุ่มนี้จัดเป็นอนุพันธ์ของ ethylenediamine หรือ cyclic ethylenediamines (cyclizines) เนื่องจากมีส่วนของไฮโดรคาร์บอน และ X อยู่ในวงแหวน

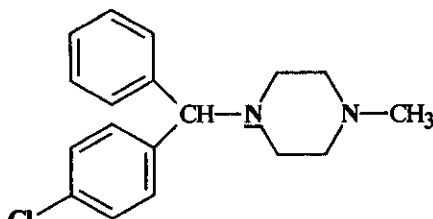


โครงสร้างทั่วไป

ตัวอย่าง เช่น cyclizine และ chlorcyclizine



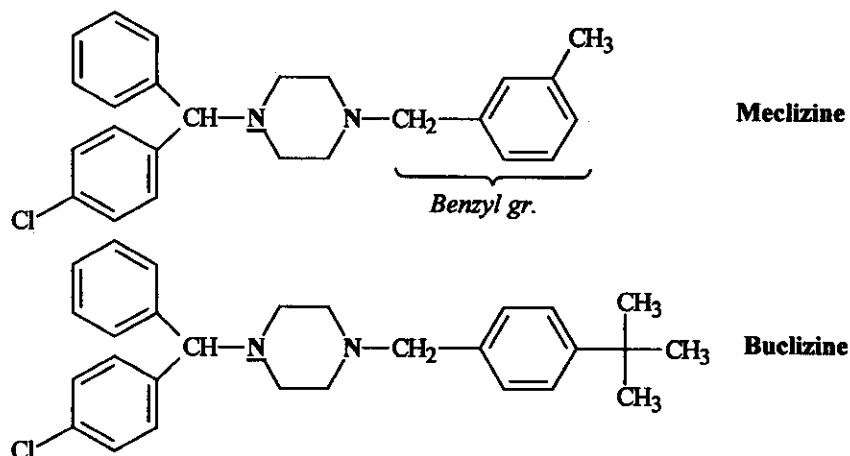
Cyclizine



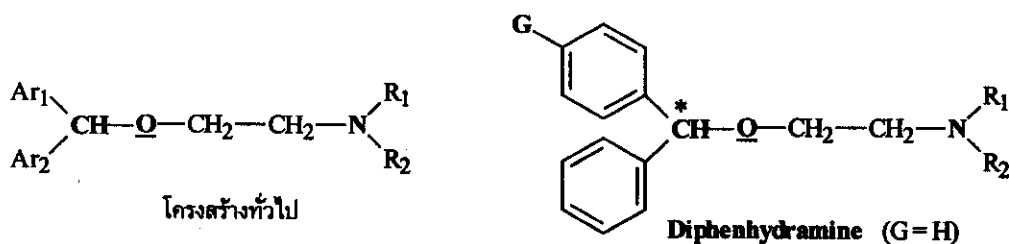
Chlorcyclizine

ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

- Cl ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง เช่น chlorcyclizine < cyclizine
- เมื่อหมู่ R เป็นหมู่ benzyl เช่น meclizine และ buclizine การละลายในไขมันจะเพิ่มขึ้น สารทั้งคู่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากการเมาเรือ

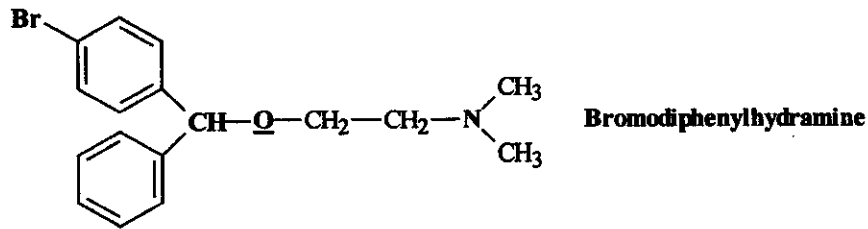


- 3) **Aminoalkyl Ethers** (เมื่อ X = O) สารกลุ่มนี้มี CH-O เป็นส่วนที่เชื่อมระหว่างหมู่เอิร์ลกับหมู่เมทิลีน จัดเป็นอนุพันธ์ของ ethanolamine โดยมีโครงสร้างหลักของคือ diphenhydramine

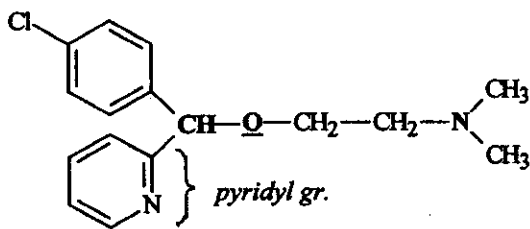


ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

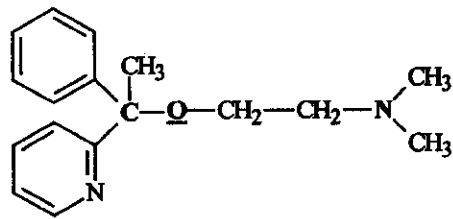
- การแทนที่ด้วยหมู่อะตอมต่อไปนี้ที่ตำแหน่งพารา (G) ที่หมู่ฟีนิลวงใดวงหนึ่งทำให้ผลการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น และอาการข้างเคียงลดลงด้วย (G = CH₃, CH₃O, Cl หรือ Br)



- การแทนที่หมู่ฟีนิลวงใดวงหนึ่งด้วยวงแหวน heterocyclic aromatic (เช่น หมู่ pyridyl) ทำให้การออกฤทธิ์ดีขึ้น



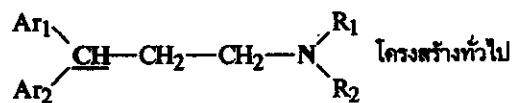
Carbinoxamine



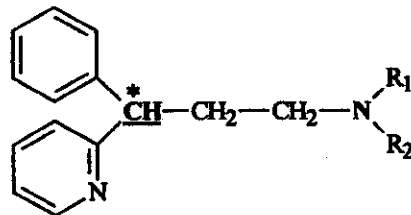
Doxylamine

- กรณีที่คาร์บอน ที่ CH-O ไม่สมมาตร (chiral carbon) จะเป็นสารประกอบ optically active อินแนนทิโอเมอร์แต่ละแบบจะออกฤทธิ์ไม่เท่ากัน และส่วนใหญ่แบบ S มักจะออกฤทธิ์ดีกว่า

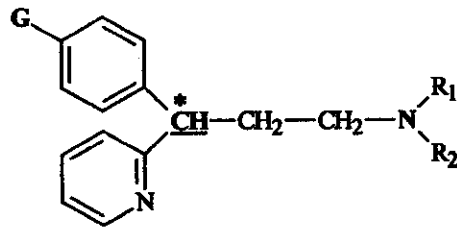
4) **Propylamines** (เมื่อ X = C) ซึ่ง C อาจเป็น sp^3 หรือ sp^2 ก็ได้ ส่วนนี้เป็นตัวเชื่อมหมู่เอริลทั้งสองเข้ากับ $3^\circ N$ ดังนี้



สารในกลุ่มนี้จัดเป็นยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับยาชนิด H1 ที่ออกฤทธิ์แรง ได้แก่ พวก pheniramines ซึ่งมีหมู่ฟีนิล และ pyridyl ในส่วนที่เป็นเอริล และ $3^\circ N$ เป็น $-N(CH_3)_2$ โครงสร้างต่างกันที่การแทนที่ด้วยแฮโลเจนที่ตำแหน่งพาราของหมู่ฟีนิล

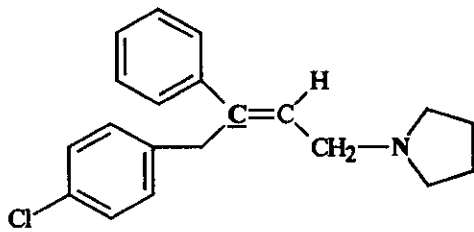


Pheniramine

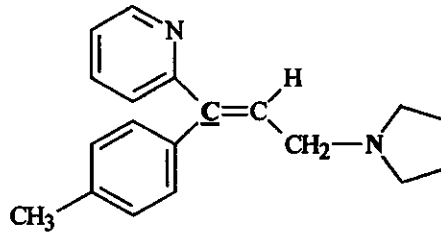


Brompheniramine (G=Br)
Chlorpheniramine (G=Cl)

สำหรับโครงสร้างที่มีคาร์บอนที่ใช้ sp^2 ส่วนที่เป็นพันธะคู่ทำให้มีโครงรูปตายตัว ทำให้ทราบระยะระหว่างส่วนของเอริลกับ $3^\circ N$ ได้แก่ pyrrolbutamine และ tripolidine ซึ่งจีโอเมตริกไอโซเมอร์แบบ E จะมีความสามารถในการออกฤทธิ์

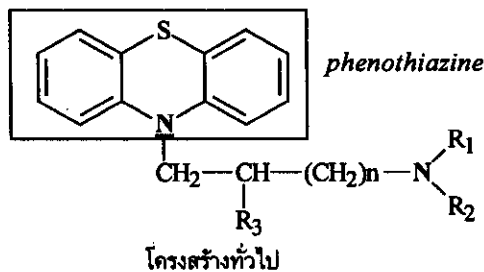


Pyrrolbutamine

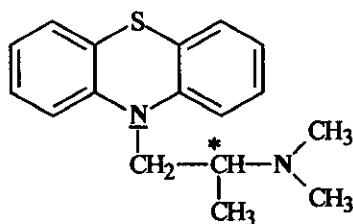


Tripolidine

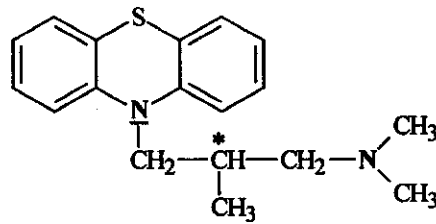
5) **Phenothiazines** อนุพันธ์ของฟีนโธอะซีน มี $X = N$ โดยไนโตรเจนอยู่ในวงแหวนฟีนโธอะซีน โครงสร้างที่มีวงฟีนโธอะซีนไม่ได้มีผลต้านฤทธิ์ของฮิสตามีนเท่านั้น แต่ยังมีผลอย่างอื่นซึ่งการพบสารกลุ่มนี้เป็นจุดเริ่มของการพบสารที่ใช้ในจิตบำบัด



อนุพันธ์ฟีนโธอะซีนที่บรรเทาอาการทางจิตจะมีไฮคาร์บอน 3 อะตอมที่ไม่มีแขน ซึ่งต่างจากยาด้านฮิสตามีนที่มีคาร์บอน 2 หรือ 3 อะตอมที่มีแขนเชื่อมระหว่างวงแหวนกับไนโตรเจน และไม่มีการแทนที่ที่วงของฟีนโธอะซีน



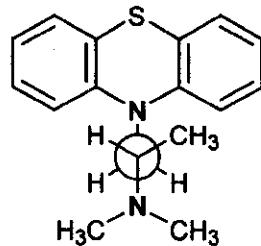
Promethazine



Trimeprazine

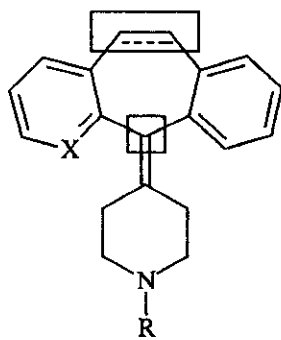
Promethazine แสดงผลต้านฮิสตามีนได้ดีที่สุดเมื่ออยู่ในโครงรูปแบบ staggered และอีแนนทิโอเมอร์ของสารนี้ออกฤทธิ์ได้พอกัน ซึ่งต่างจาก

pheniramines และ carbinoxamine ที่แบบใดแบบหนึ่งจะออกฤทธิ์ดีกว่า เพราะ ไครัลคาร์บอนอยู่ใกล้กับหมู่เอริลในโมเลกุลมากกว่า แต่ถ้าไครัลคาร์บอนอยู่ใกล้กับประจุบวกของ N ที่โซ่ข้าง ความสำคัญของไครัลคาร์บอนจะส่งผลน้อยลง

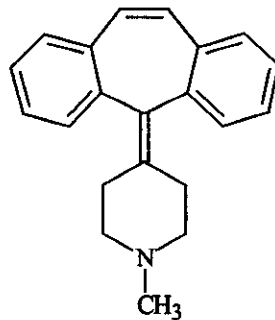


Promethazine (staggered form)

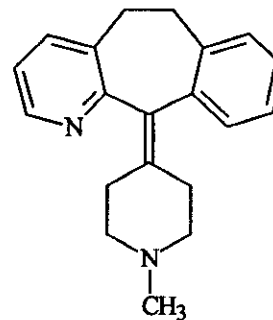
- 6) **Dibenzocycloheptenes/heptanes** สารกลุ่มนี้อาจจัดอยู่ในสารที่คล้ายกลุ่มพีโนไซอะซีน โดยอะตอม S ถูกแทนด้วยไอโซสเตียร์คือหมู่ไวนิล (-CH=CH-) หรือคาร์บอนที่อิ่มตัว (-CH₂-CH₂-) และอะตอมของ N ด้านล่างแทนด้วย C ที่ใช้ sp²



โครงสร้างทั่วไป



Cyproheptadine



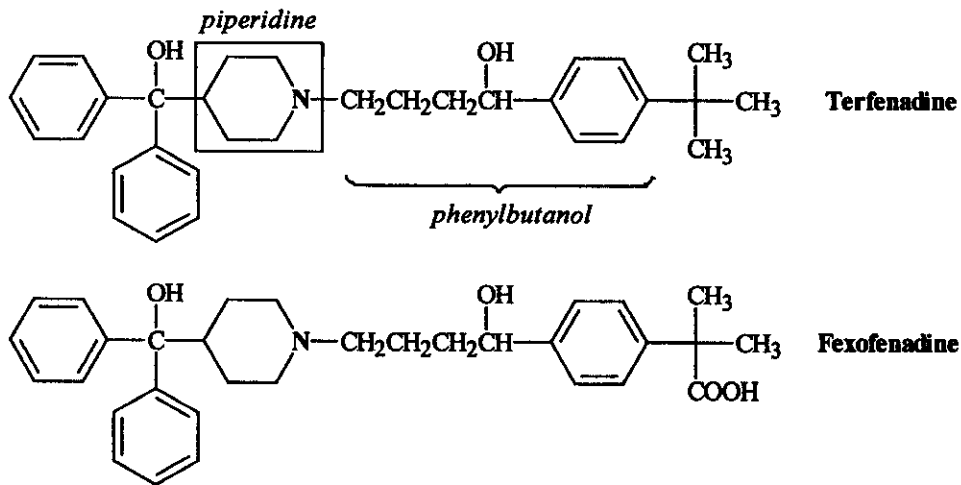
Azatadine

12.2.3 ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2

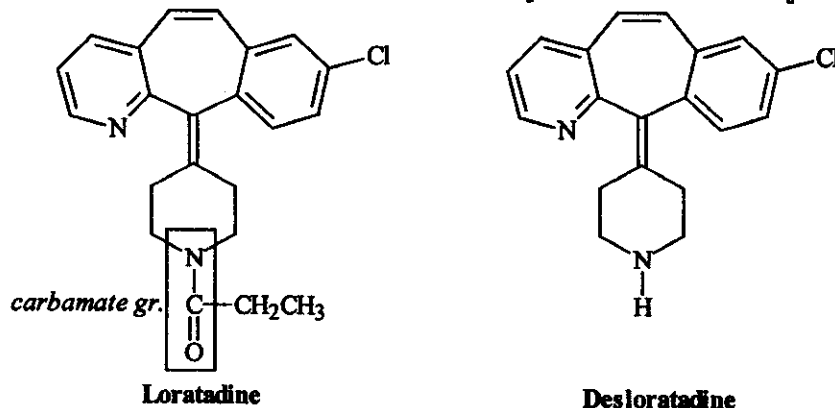
ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับยาชนิด H₁ ซึ่งเป็นยา รุ่นที่ 2 เริ่มใช้เมื่อ ค.ศ.1981 เช่น cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, loratadine และ desloratadine มีความเฉพาะเจาะจงสูงต่อตัวจับฮิสตามีนชนิด H₁ เขาสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้น้อยมาก เนื่องจากไม่ชอบไขมัน น้ำหนักโมเลกุลค่อนข้างสูง และเป็นที่ยูักของชีวโมเลกุลที่ทำหน้าที่เสมือนยามเฝ้าในสิ่งขวางกั้นระหว่างเลือดและสมอง (drug efflux pump) จึงผ่านเข้าสมองได้ยาก เลยไม่ทำให้ง่วง

โครงสร้างของสารกลุ่มนี้คล้ายยาด้านฮิสตามีนแบบเดิม คือ มีวง piperazine, piperidine หรือ pyrrolidine ซึ่งมีหมู่เอริล 2 หมู่ ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์นานเพราะหลุดจากตัวจับฮิสตามีนได้ช้ากว่า และเมแทบอไลต์ที่ได้มักรวมตัวกับตัวจับฮิสตามีนในลักษณะเดียวกัน โดยทั่วไปหมู่ aralkyl ขนาดใหญ่ หรือหมู่แทนที่ชนิดมีขั้วที่ N ของวงมักทำให้การรวมกับตัวจับสารชนิดมัสคารีน และชนิดอะดรีเนอร์จิกในระบบประสาทอัตโนมัติลดลง อาการข้างเคียงที่เกิดเพราะการต้านฤทธิ์ที่ตัวจับสารเหล่านี้จึงน้อยลงด้วย

- 1) ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ที่มีวง piperidine ได้แก่ terfenadine, fexofenadine, loratadine และ desloratadine

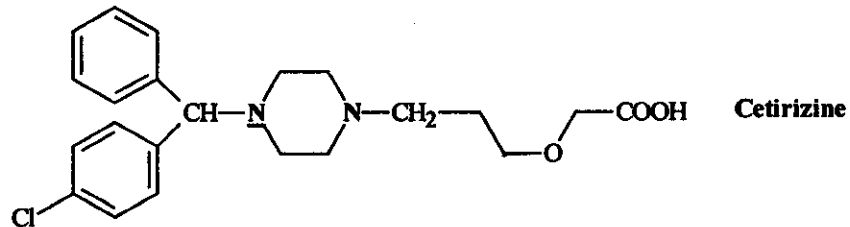


ในโครงสร้างของสารทั้งคู่นี้มีส่วนที่เป็น diphenylmethylpiperidine ทำให้คล้ายยาด้านฮิสตามีนกลุ่ม piperazine (หัวข้อ 12.2.2 ข้อ 2) เชื่อว่าการรวมตัวกับตัวจับฮิสตามีนขึ้นกับโครงสร้างในส่วนนี้ และการรวมกับตัวจับสารชนิดมัสคารีน หรือ อะดรีเนอร์จิกยากขึ้นคาดว่าเป็นเพราะหมู่ phenylbutanol ซึ่งอยู่ที่ N ด้วย

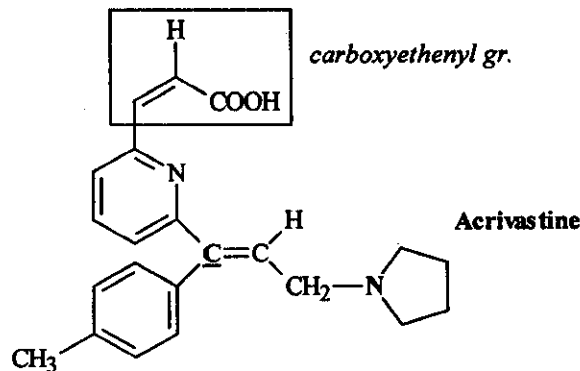


Loratadine และ desloratadine มีโครงสร้างใกล้เคียงกับ cyproheptadine และ azatadine (หัวข้อ 12.2.2 ข้อ 6) แต่ไม่ทำให้วง loratadine มีหมู่คาร์บาเมตที่ N และมี Cl แทนที่หมู่เฟนิล คาดว่าการเปลี่ยนแปลงสภาพเบสของ N ในวงให้เป็นกลางจะคงความสามารถในการต้านฮิสตามีนไว้ และทำให้ผลต่อระบบประสาทส่วนกลางลดลง สำหรับ desloratadine ไม่มีหมู่คาร์บาเมต มีผลการออกฤทธิ์สูงกว่า loratadine และเป็น active metabolite หลักของ loratadine ด้วย

- 2) ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ที่มีวง piperazine เช่น cetirizine สารนี้อยู่ในรูปของ zwitterion และเป็นสารที่ค่อนข้างมีขั้วจึงไม่ผ่านสิ่งขวางกั้นระหว่างเลือดและสมองเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้อย่างรวดเร็ว

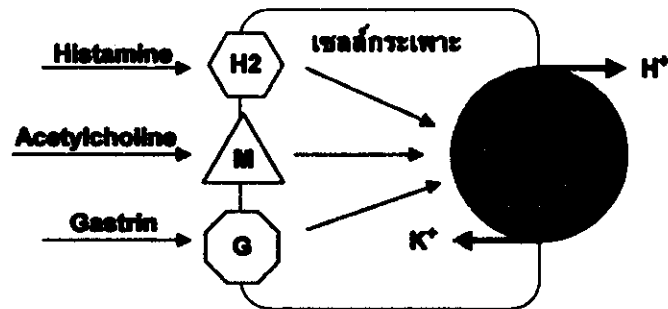


- 3) ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ที่มีวง pyrrolidine เช่น acrivastine สารนี้มีโครงสร้างคล้าย tripolidine (หัวข้อ 12.2.2 ข้อ 4) ความแรงการออกฤทธิ์และช่วงการออกฤทธิ์ก็ใกล้เคียงเช่นกัน แต่ต่างกันที่ไม่มีอาการข้างเคียงที่เกิดเพราะการต้านฤทธิ์ที่ตัวจับสารมัสคารีนในระบบประสาทอัตโนมัติ และสภาพขั้วของโมเลกุลที่เกิดจากหมู่ carboxyethenyl ทำให้ผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางได้ยากขึ้น จึงง่วงน้อยกว่า tripolidine



12.3 ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H2 (H2-Receptor Antagonists)

ยาด้านฮิสตามีนกลุ่มนี้ยับยั้งฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H2 มีผลยับยั้งการหลั่งของกรดในกระเพาะอาหาร จึงนำมาใช้ในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร กรดและเอนไซม์เพปซิน (pepsin) ซึ่งหลั่งออกมาจะทำหน้าที่ย่อยโปรตีนและอาหารอื่นๆ เพื่อให้ดูดซึมง่ายขึ้น เซลล์กระเพาะหลั่งกรดโดยแลกเปลี่ยนกับ K^+ โดยระบบการทำงานของระบบเอนไซม์ H^+-K^+ ATPase ซึ่งควบคุมโดยสารสื่อปฏิกิริยาที่ทำงานผ่านตัวจับสารบนเซลล์เหล่านี้ ได้แก่ ฮิสตามีนกับตัวจับสารชนิด H2, ACh และ gastrin กับตัวจับสารเฉพาะ เป็นต้น



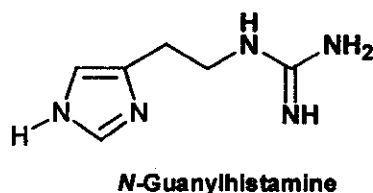
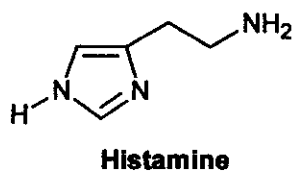
การค้นพบยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H2 คือ cimetidine ในช่วงทศวรรษ 1970 ซึ่งเป็นหนึ่งในยาที่มีประโยชน์ที่สุด (ออกมาในชื่อทางการค้า tagamet ปี ค.ศ. 1976) เป็นยาที่ให้ผลดีในการรักษาโรคกระเพาะอาหารซึ่งเกิดจากสาเหตุใหญ่ คือ การหลั่งกรดออกมามากไป ซึ่งนำไปสู่การทำลายเยื่อบุลำไส้เล็กด้วย กลยุทธ์ในการพัฒนาขั้นตอนนี้เพื่อให้ได้ยานี้เป็นเรื่องใหม่ในช่วงนั้น cimetidine เป็นหนึ่งในยารุ่นแรกๆ ที่ถูกออกแบบโครงสร้างมาอย่างมีหลักการ โดยอาศัยความรู้เรื่องการปิดกั้นการทำงานของโมเลกุลที่ไปกระตุ้นที่ตัวจับสารเฉพาะ (agonist) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค โดยใช้สารที่มีลักษณะคล้ายกัน แต่ไม่ออกฤทธิ์ (antagonist) ซึ่งบริษัทผู้คิดค้นพบว่าฮิสตามีนเป็นตัวการที่ทำให้มีการหลั่งกรดเมื่อรวมตัวกับตัวจับสารเฉพาะ (H2) จึงมีการหาโมเลกุลที่สามารถแย่งฮิสตามีนในการรวมที่ตัวจับสาร และสามารถปิดกั้นหรือขัดขวางการทำงานของฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิดนี้

ฮิสตามีนเป็นสารที่พบทั่วร่างกาย ถูกหลั่งออกมาเมื่อมีอาการภูมิแพ้ ฮิสตามีนแสดงผลอื่นๆด้วย เช่น หลั่งกรดในกระเพาะ และเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ จากการศึกษาแสดงว่ามีตัวจับสารเฉพาะของฮิสตามีนอย่างน้อย 2 ชนิด ซึ่งหนึ่งในนั้น (H2) ไม่ตอบสนองกับยาด้านฮิสตามีนทั่วไป และพบในกระเพาะอาหาร การค้นคว้ายาด้านฮิสตามีนที่เลือกยับยั้งการหลั่งกรดจึงเป็นเป้าหมายในเวลาต่อมา โดยมีโครงสร้างของฮิสตามีนเป็นสารต้นแบบ

12.3.1 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างทั่วไป

โมเลกุลของฮิสตามีนประกอบด้วย วง imidazole ที่มีโซ่ข้างวงสั้น การดัดแปลงสูตรโครงสร้างโดยการแทนที่ในวงด้วยหมู่เมทิล (5-methylhistamine) ได้สารที่ออกฤทธิ์แบบฮิสตามีนที่ตัวจับยาชนิด H₂ แรงการหลั่งกรดโดยไม่มีการตอบสนองของฮิสตามีนแบบอื่น ซึ่งเป็นสิ่งที่สนับสนุนว่ามีตัวจับสารอีกชนิดหนึ่งจริง

เมื่อเปรียบเทียบกับโครงสร้างของฮิสตามีน จะมีการแทนที่ N ที่โซ่ข้างวงของฮิสตามีนด้วยหมู่ guanidine ซึ่งเป็นเบส มีอะตอมอยู่ในระนาบเดียวกัน และประจุบวกไม่อยู่กับที่ ได้สารซึ่งเป็น partial agonist ที่ตัวจับสารชนิด H₂ คือ N-guanylhistamine ซึ่งเป็นสารต้นแบบต้านฤทธิ์ฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H₂

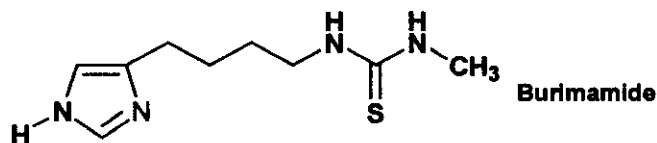


ลักษณะทางสูตรโครงสร้างทั่วไป ยาต้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H₂ มีลักษณะ ดังนี้

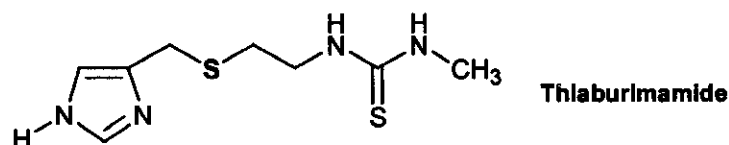
- มีบริเวณที่เกิดพันธะไฮโดรเจน 2 แห่ง
- หมู่แทนที่ที่โซ่ข้างวงไม่เป็นเบส ไม่ควรมีประจุเกิดขึ้น
- วงแหวนและ หมู่ N ที่ข้างวงควรห่างกันในระยะที่มีโซ่คาร์บอนคั่น 4 อะตอม จะให้ผลการออกฤทธิ์ดีที่สุด
- ในกรณีที่มีวง imidazole โครงสร้างควรอยู่ในทอโทเมอร์แบบ N π -H จะให้ผลการออกฤทธิ์สูงสุด ซึ่งผลจากอิเล็กตรอนของหมู่แทนที่ในวง และลักษณะของโซ่ข้างวงจะเป็นตัวกำหนดชนิดของทอโทเมอร์
- หมู่แทนที่ตอนปลายโซ่ที่มี N ควรเป็นชนิดมีขั้ว ไม่เป็นหมู่แทนที่ชนิดเป็นเบส เพื่อให้การออกฤทธิ์ดีที่สุด (ประจุบวกที่ pH ของร่างกายตรง N บริเวณนี้ทำให้สารที่ได้ออกฤทธิ์เป็นอะโกนิสต์แบบฮิสตามีน)

การเพิ่มความยาวโซ่ พร้อมการแทนที่หมู่ guanidine ซึ่งเป็นเบสแก่ ด้วยหมู่ thiourea ซึ่งเป็นกลาง ได้ burimamide ซึ่งเป็นยาต้านฤทธิ์ชนิดแรกที่ไม่มียุทธวิธีแบบ agonist แต่คาดว่าเป็นเพราะหมู่แทนที่ที่โซ่ข้างวงทำให้โครงสร้างอยู่ในรูปทอโทเมอร์แบบ N π -H

เมื่อเปรียบเทียบกับฮิสตามีนซึ่งโซ่ข้างที่มีความเป็นเบสและมีส่วนที่ดึงอิเล็กตรอน ทำให้อยู่ในรูปทอโทเมอร์แบบ N π -H ซึ่งรวมตัวกับตัวจับสารดีกว่า

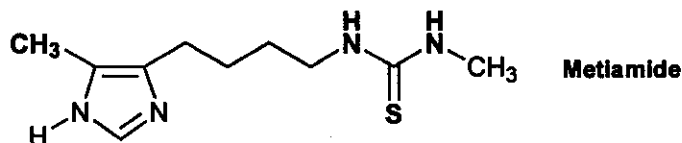


- การแทนที่หมู่ CH₂ ในโซ่ข้างวง ด้วยด้วยไอโซสเทียร์ S ซึ่งมีอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูงกว่า ช่วยให้โครงสร้างอยู่ในรูปทอโทเมอร์แบบ N π -H (เช่น thiaburimamide)

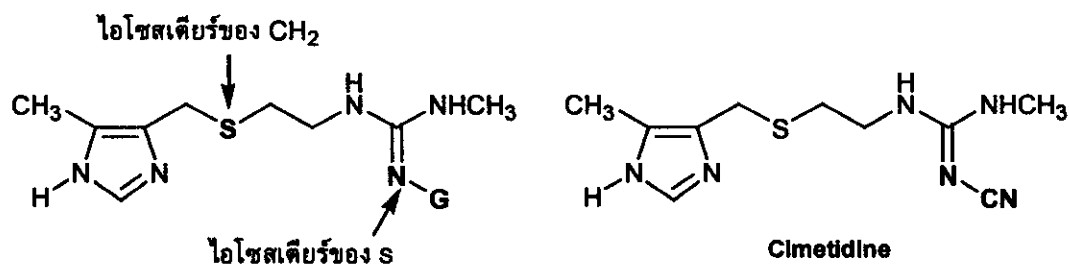


- เมื่อมีหมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง 5 ของ วง ทำให้ความเป็นกรดลดลง และความแรงของการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น (เช่น หมู่ CH₃ ใน metiamide ซึ่งผลการออกฤทธิ์ดีกว่า burimamide)

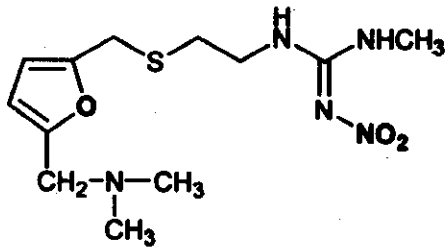
อย่างไรก็ดี ทั้ง burimamide และ metiamide มีหมู่ thiourea อยู่ที่โซ่ข้าง ซึ่งหมู่อะตอมชนิดนี้ทำให้สารเป็นพิษต่อเลือด (agranulocytosis)



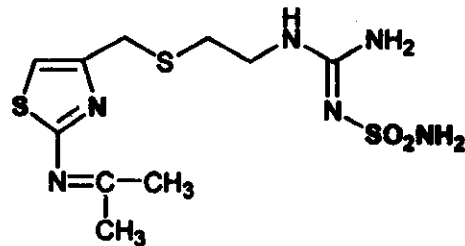
- โดยอาศัยหลักการแทนที่ด้วยไอโซสเทียร์ ได้มีการแทนหมู่ thiourea ด้วย guanidine เช่นเดิม แต่เพิ่มหมู่ดึงอิเล็กตรอนเข้าที่ N เพื่อลดความเป็นเบส ทำให้พิษที่เกิดจากส่วนนี้ลดลง เช่น หมู่ CN ได้ cimetidine ซึ่งเป็นยาลดการหลั่งกรดที่ให้ผลดี และปลอดภัยกว่า แต่มีข้อจำกัด คือ ช่วงการออกฤทธิ์สั้น และไม่ค่อยเลือกในการทำปฏิกิริยา



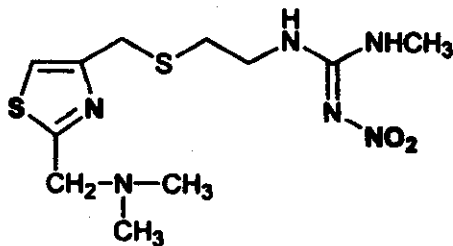
- วงแหวนเฮเทอโรไซคลิกอื่นๆ เช่น วง furan (ranitidine) และวง thiazole (famotidine และ nizatidine) เป็นไอโซสแตอ์แทน imidazole ในการต้านฤทธิ์ได้ ได้ยาที่แรงกว่า และเลือกออกฤทธิ์มากกว่าด้วย



Ranitidine



Famotidine

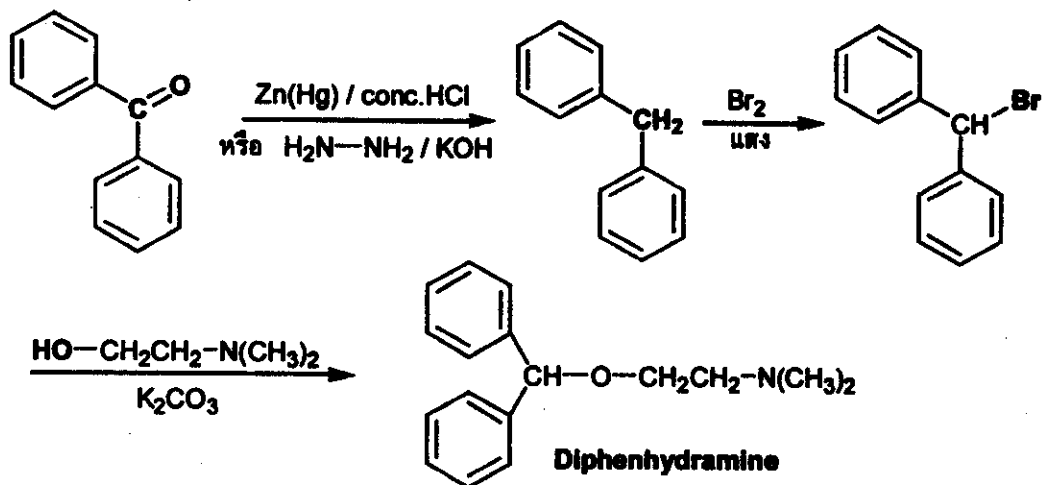


Nizatidine

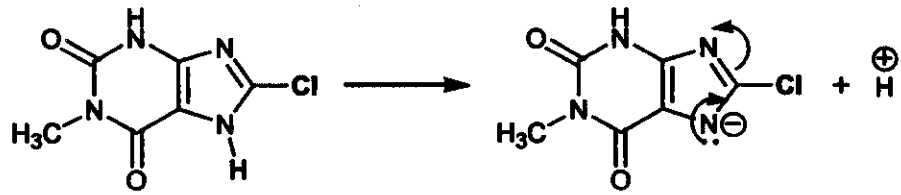
12.4 การสังเคราะห์ยาต้านฮิสตามีน

12.4.1 ยาต้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H1

- 1) อนุพันธ์ของ ethanolamine เช่น diphenhydramine ซึ่งเริ่มจาก benzophenone โดยใช้ปฏิกิริยา Clemmenson หรือ Wolf-Kishner reduction ดังนี้

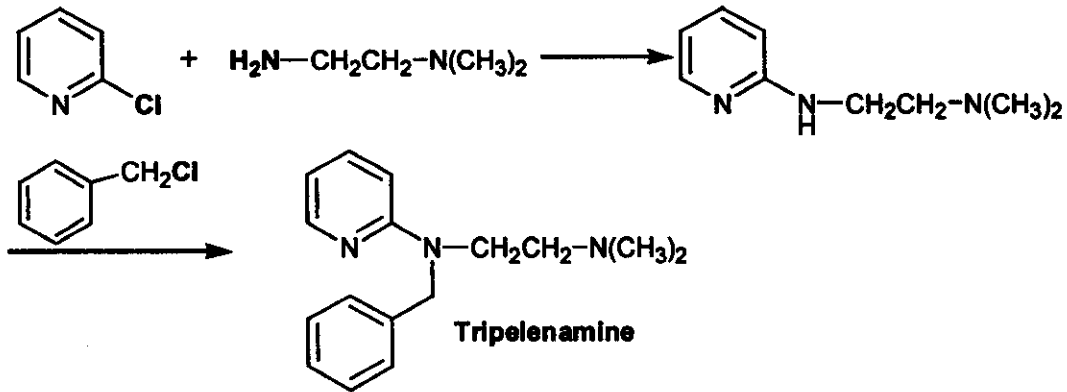


Dimenhydrinate เป็นเกลือของ diphenhydramine กับ 8-chlorotheophylline ซึ่งมี Cl ที่ช่วยทำให้ H ที่ N เป็นกรด เมื่อโปรตอนถูกดึงออก จะได้แอนไอออนที่เสถียร เนื่องจากผลของเรโซแนนซ์ ดังนี้

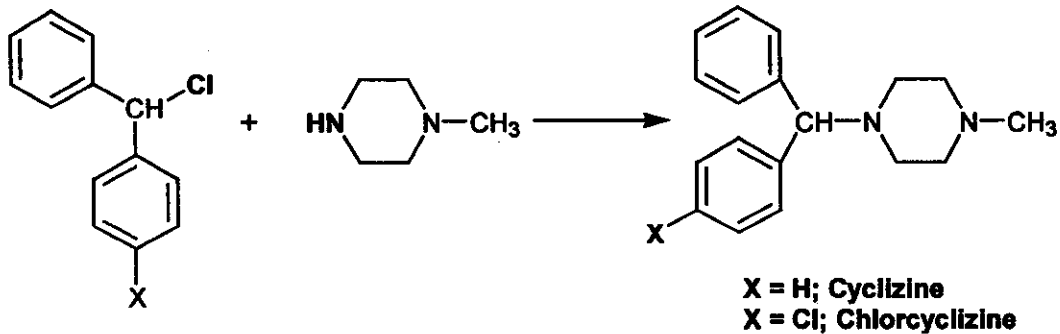


2) อนุพันธ์ของ ethylenediamines และ piperazines เช่น tripelenamine cyclizine และ chlorcyclizine ซึ่งอาศัยปฏิกิริยา alkylation ดังนี้

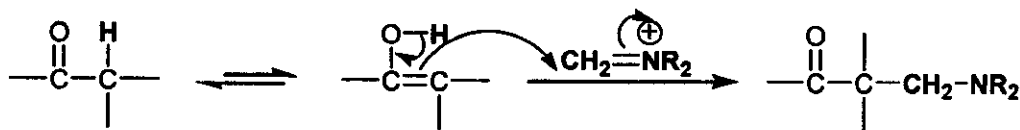
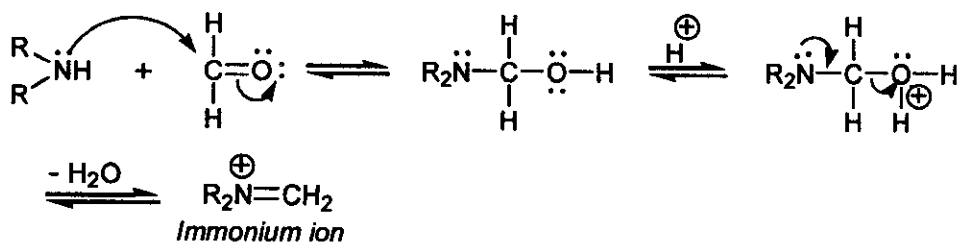
- การเตรียม tripelenamine



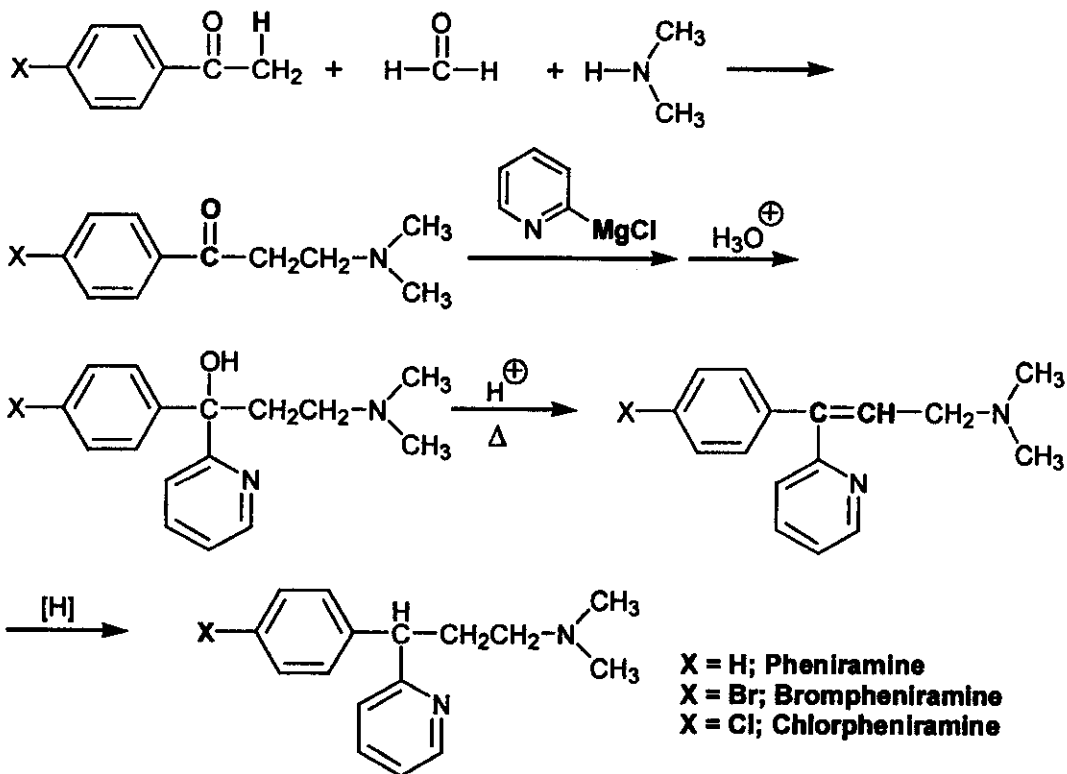
- การเตรียม cyclizine และ chlorcyclizine



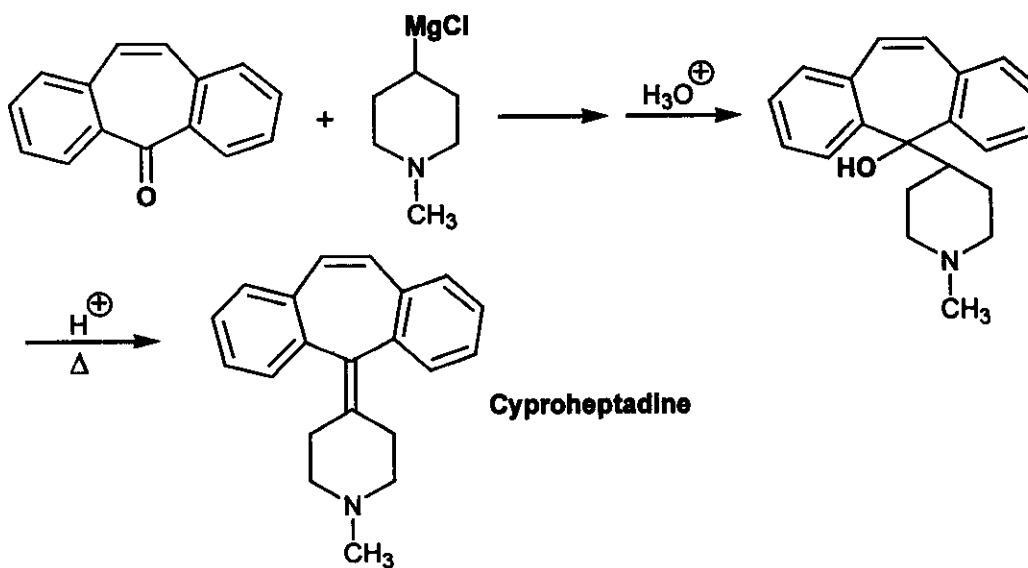
3) อนุพันธ์ของ **propylamines** เช่น pheniramine, chlorpheniramine และ brompheniramine โดยใช้ปฏิกิริยา Mannich ซึ่งเป็นปฏิกิริยาระหว่างสารที่มี H ที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา เช่น α -H ของคีโตน กับ ฟอรัมาลดีไฮด์ และ 1° หรือ 2° อะมีน กลไกปฏิกิริยาขึ้นกับสารที่ทำปฏิกิริยาและสภาวะที่ใช้



ดังนั้นในปฏิกิริยานี้จึงคล้ายกับ H ที่ไวต่อปฏิกิริยาถูกแทนด้วย CH_2NR_2

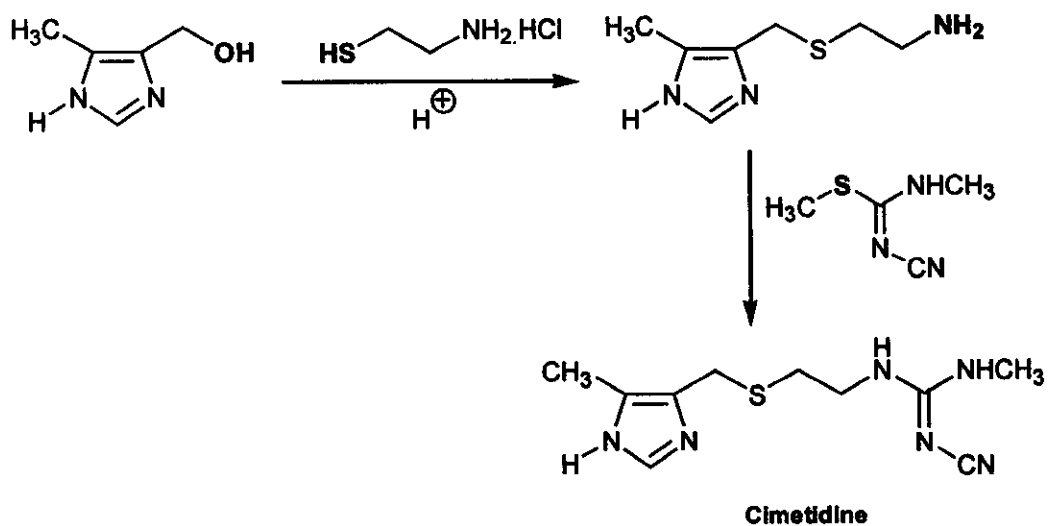


4) อนุพันธ์ของ dibenzocycloheptenes เช่น cyproheptadines

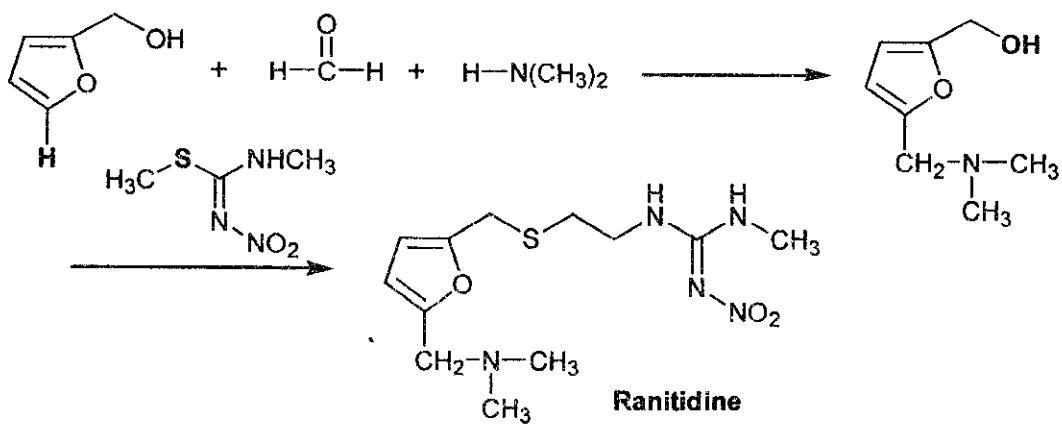


12.4.2 ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับสารชนิด H₂

- การเตรียม Cimetidine



- Ranitidine ใช้ปฏิกิริยา Mannich เช่นเดียวกับอนุพันธ์ของ propylamines



สรุป

ฮิสตามีน เป็นอนุพันธ์ของ β -imidazolylethylamine เป็นโมเลกุลที่มีขั้ว ชอบน้ำ เกิดพันธะไฮโดรเจน เป็นไอออนแบบต่างๆ และเกิดทอโทเมอร์ได้ มีโครงสร้างหลายแบบ การดัดแปลงสูตรโครงสร้างต่างๆ อาจทำให้คุณสมบัติในการแตกตัว ฮิสตามีนพบทั่วไปในเนื้อเยื่อแทบทุกชนิด ส่วนใหญ่พบในมาสต์เซลล์ และเซลล์เม็ดเลือดขาว basophils สังเคราะห์จากกรดอะมิโนฮิสติดีนโดยปฏิกิริยาขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งมีเอนไซม์ decarboxylase เป็นตัวเร่ง

ฮิสตามีนรวมตัวกับตัวจับสารเฉพาะ คือ H1, H2 และ ชนิดอื่นๆ ชนิด H1 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบ ลำไส้ หลอดลม และเส้นเลือดขนาดใหญ่ หดตัว ความสามารถในการซึมผ่านเข้าเส้นเลือดเพิ่มขึ้น เกิดอาการคัน มีการสร้างพรอสตาแกลนดิน เป็นต้น อาการเหล่านี้ถูกยับยั้งได้ด้วยยาด้านฮิสตามีนทั่วไป ตัวจับสารชนิด H2 พบในเซลล์กระเพาะอาหาร หัวใจ เซลล์สร้างภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดการหลั่งน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และทำให้หลอดเลือดขนาดเล็กขยายตัว

ตัวจับสารชนิดอื่น ได้แก่ ชนิด H3 พบในระบบประสาทส่วนกลาง เกี่ยวข้องกับการควบคุมการหลั่งสารส่งกระแสประสาทชนิดต่างๆ รวมทั้งฮิสตามีน และชนิด H4 มีลักษณะใกล้เคียงชนิด H3 แต่พบในเม็ดเลือดขาว ม้าม ต่อมไทมัส และลำไส้ใหญ่

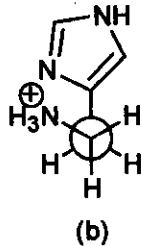
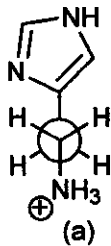
ยาด้านฮิสตามีน หมายถึง สารที่ปิดกั้นการรวมตัวของฮิสตามีนที่ตัวจับยา จะแย่งฮิสตามีนในการรวมกับตัวจับยา ทำให้ฮิสตามีนไม่สามารถแสดงผล ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับยาชนิด H1 ใช้บรรเทาอาการภูมิแพ้ แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ยาด้านฮิสตามีนแบบเดิม หรือรุ่นที่ 1 และยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 หรือ ยาด้านฮิสตามีนที่ไม่ทำให้ง่วง ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 มีโครงสร้างพื้นฐานเป็น diarylalkylamine แบ่งเป็น อนุพันธ์ของ Ethylenediamines, Piperazines, Aminoalkyl Ethers, Propylamines, Phenothiazines และ Dibenzocycloheptenes หรือ heptanes

ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับยาชนิด H1 ซึ่งเป็นยารุ่นที่ 2 มีความเฉพะเจาะจงสูงต่อตัวจับฮิสตามีนชนิด H1 เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้น้อยมาก เลยไม่ทำให้ง่วง มีโครงสร้างคล้ายยาด้านฮิสตามีนแบบเดิม คือมีวง piperazine, piperidine หรือ pyrrolidine ซึ่งมีหมู่เอريل 2 หมู่ ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์นานเพราะหลุดจากตัวจับฮิสตามีนได้ช้ากว่า

ยาด้านฮิสตามีนที่ตัวจับยาชนิด H₂ ชัดขวางการทำงานของฮิสตามีนที่ตัวจับยาชนิด H₂ มีผลยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร จึงใช้รักษาโรคแผลในทางเดินอาหาร ลักษณะทางสูตรโครงสร้างทั่วไปจะมีโซ่ข้างวงยาวกว่าฮิสตามีน หมู่แทนที่ที่โซ่ข้างวงไม่เป็นเบส ไม่ควรเป็นประจุ อาจมีวงเฮเทอโรไซคลิกอื่นแทนวง imidazole เช่น cimetidine, ranitidine และ famotidine

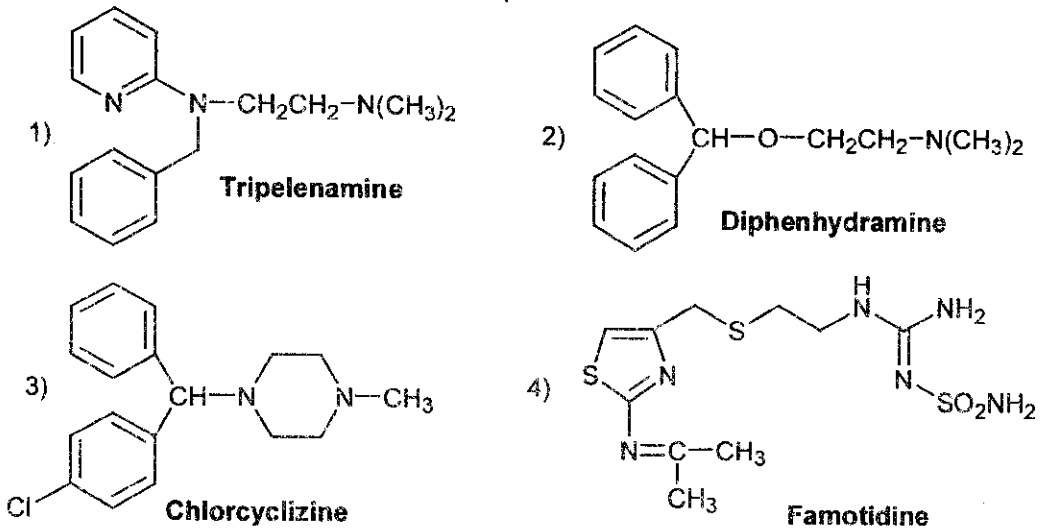
แบบฝึกหัด

- (1) เลือกคำตอบที่ถูกต้องเหมาะสมที่สุด
- โมเลกุลของฮิสตามีนประกอบด้วยส่วนสำคัญตามข้อใด
 - Histidine ring + Methylamine
 - Imidazole ring + Ethylamine
 - Thiazolidine ring + Propylamine
 - β -Lactam ring + Ethanolamine
 - เอนไซม์ชนิดใดที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ฮิสตามีน
 - Imidazole-*N*-methyltransferase
 - Aldehyde dehydrogenase
 - Histidine decarboxylase
 - Diamine oxidase
 - H1 receptor site
 - หลอดลม
 - กระเพาะอาหาร
 - มาสต์เซลล์
 - ปลายเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง
 - ตัวจับยาที่เกี่ยวข้องกับอาการภูมิแพ้ คือ
 - H1 receptor
 - H2 receptor
 - Opioid receptor
 - Muscarinic receptor
 - คอนฟอร์เมชันแบบใดที่รวมกับตัวจับสารทั้งชนิด H1 และ H2



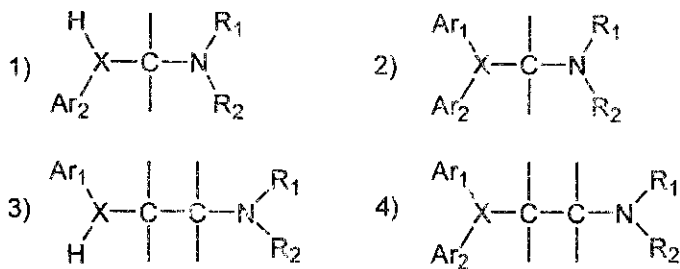
- a
- b
- ทั้ง a และ b
- ไม่รวมทั้ง a และ b

6. ยาด้านฮิสตามีนตัวต่อไปนี้เป็นอนุพันธ์ของ ethanolamines

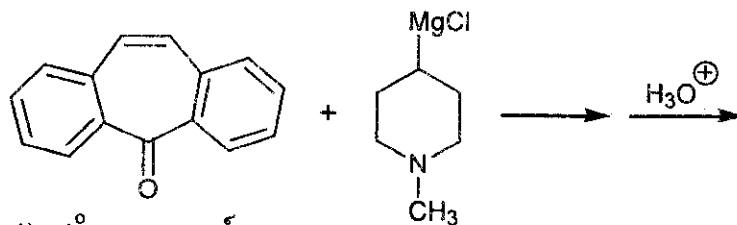


7. จากตัวเลือกในข้อ 6 โครงสร้างใดเป็น H2 blocker

8. ลักษณะทางโครงสร้างแบบใดต่อไปนี้มีผลต่ออาการภูมิแพ้ดีที่สุด

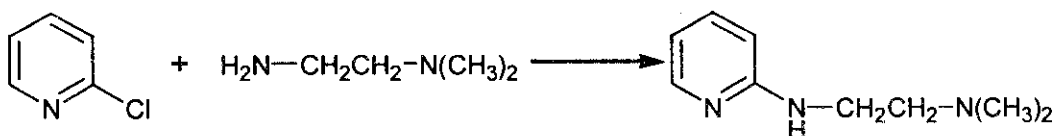


9. ปฏิกิริยาต่อไปนี้ได้สารประเภทใด



- 1) 1° แอลกอฮอล์
- 2) 2° แอลกอฮอล์
- 3) 3° แอลกอฮอล์
- 4) อัลดีน

10. ปฏิกริยาต่อไปนี้เป็นปฏิกริยาชนิดใด

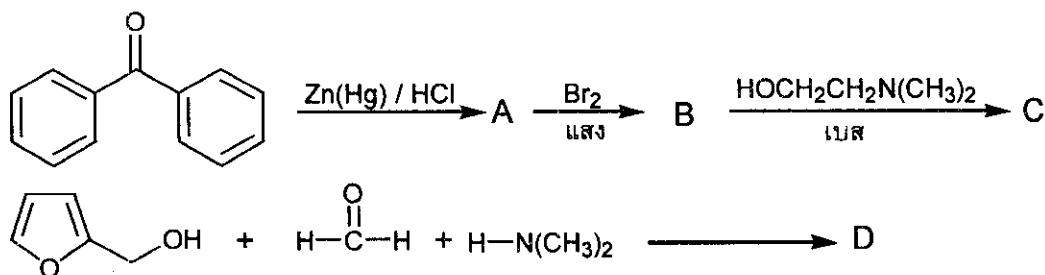


- 1) Electrophilic aromatic substitution
- 2) Nucleophilic aromatic substitution
- 3) S_N2 Reaction
- 4) S_N1 Reaction

(2) จงตอบคำถามต่อไปนี้

- 1) จงอธิบายลักษณะทางเคมีของฮิสตามีน แหล่งที่พบ และผลทางเภสัชวิทยา
- 2) ตัวจับสารเฉพาะของฮิสตามีนแบ่งเป็นกี่ประเภท มีความแตกต่างกันหรือไม่
- 3) โดยทั่วไปสารที่ต้านฤทธิ์ที่ตัวจับสารชนิดหนึ่งจะไปแสดงผลที่ตัวจับสารอีกชนิดหนึ่งหรือไม่ เพราะเหตุใด
- 4) ให้ความหมายของ ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 โครงสร้างสารต้นแบบเป็นเช่นใด สารประเภทนี้มีลักษณะโครงสร้างทั่วไป
- 5) ยาด้านฮิสตามีนรุ่นที่ 1 และ รุ่นที่ 2 แตกต่างกันอย่างไ
- 6) Diphenhydramine และ ranitidine ออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาประเภทใด และจะแสดงผลการออกฤทธิ์อย่างไร

(3) จงเขียนสูตรโครงสร้างของ A, B, C และ D จากปฏิกริยาต่อไปนี้



(4) จงเขียนกลไกปฏิกริยาต่อไปนี้

