

**บทที่ 7**  
**ยาต้านมาเลเรีย**  
**ANTIMARIAL DRUGS**

**จุดประสงค์ :** เมื่อได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. อธิบายสาเหตุของมาเลเรีย และวงจรชีวิตของเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคได้
2. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านมาเลเรีย จำแนกชนิดยาตามลักษณะการออกฤทธิ์ ตามโครงสร้างทางเคมี และยกตัวอย่างได้
3. อธิบายความสำคัญของลักษณะโครงสร้างทางเคมีที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ และยกตัวอย่างได้
4. สามารถเขียนสมการแสดงการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาบางชนิดได้
5. เขียนสมการแสดงการเตรียมสารสังเคราะห์ สารกึ่งสังเคราะห์ บางชนิดได้

บทนำ	
7.1 วงจรชีวิตพลาสติกโมเดียม .....	268
7.2 เป้าหมายในการออกฤทธิ์ .....	269
7.3 การจำแนกชนิด .....	271
7.3.1 การจำแนกตามวงจรชีวิตของพลาสติกโมเดียม.....	272
7.3.2 การจำแนกตามสูตรโครงสร้าง แบ่งได้ดังนี้.....	272
สรุป.....	283
แบบฝึกหัด .....	284

## บทนำ

---

มาเลเรียเป็นโรคที่เก่าแก่ที่สุดโรคหนึ่ง เกิดจากเชื้อโปรโตซัวที่เป็นปรสิต 4 ชนิด โดยมียุงตัวเมีย genus *Anopheles* เป็นพาหะ ชนิดที่ร้ายที่สุดคือ *Plasmodium falciparum* วงจรชีวิตของเชื้อมีขั้นตอนซับซ้อนเพราะต้องมีช่วงที่เจริญในคนและในยุง เมื่อเชื้อเข้าไปในกระแสเลือด จะตรงเข้าไปที่ตับและเพิ่มจำนวน เมื่อเซลล์แตกและเข้าไปแบ่งตัวต่อในเม็ดเลือดแดงจะอาศัยฮีโมโกลบินเป็นแหล่งอาหาร การป้องกันอาจทำได้โดยกำจัดยุงที่เป็นพาหะหรือการใช้ยาซึ่งมีทั้งสารจากธรรมชาติที่เป็นที่รู้จักกันมานาน และสารสังเคราะห์

ปัญหาในปัจจุบันส่วนใหญ่เกิดจากการที่เชื้อ *falciparum* ตื้อต่อยาที่ให้ผลดีและราคาไม่แพง เช่น chloroquine และ pyrimethamine ซึ่งโดยทั่วไปการค้นคว้าและทดลองยาชนิดใหม่ๆ ส่วนใหญ่กระทำโดยอุตสาหกรรมยา แต่สำหรับยาด้านมาเลเรียนั้นส่วนหนึ่งมาจากสถาบันวิจัยทางทหารของสหรัฐ (Walter Reed Army Institute of Research) ที่ได้มีส่วนอย่างมาก ซึ่งจากผลสืบเนื่องของปัญหาการดื้อยา ทางสถาบันได้มีการทดสอบสารประกอบกว่า 300,000 ชนิด ระหว่างปี ค.ศ. 1965-1986 และ mefloquine กับ halofantrine ก็เป็นสารที่ได้จากแผนการทำงานครั้งนี้

Artemisinin เป็นสารที่พบไม่นานมานี้จากพืชสมุนไพรที่ใช้เป็นยาพื้นบ้านในประเทศจีน นอกจากนี้มี atovaquone และยาอื่นๆ จากปัญหาของการดื้อยาเช่นกัน ได้มีการใช้ตัวยาร่วมกันเพื่อให้ช่วยเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน เช่น sulfadoxine-pyrimethamine, atovaquone-proguanil รวมทั้ง artemisinin และสารอนุพันธ์ที่ใช้ร่วมกับยาด้านมาเลเรียอื่นๆ เป็นต้น

---

## 7.1 วงจรชีวิตพลาสโมเดียม

มาเลเรีย หรือไข้จับสั่น เกิดจากเชื้อพลาสโมเดียม (plasmodium) ซึ่งเป็นโปรโตซัว (protozoa) ที่เป็นปรสิต (parasite) มาเลเรียในคนอาศัยองค์ประกอบ 3 อย่าง คือ ปรสิตแมลงที่เป็นพาหะ และร่างกายคน อุณหภูมิและความชื้นเป็นปัจจัยแวดล้อมที่ควบคุมยุงที่เป็นพาหะและเชื้อพลาสโมเดียม ยุงที่เป็นพาหะเป็นยุงตัวเมียสกุล *Anopheline* ส่วนเชื้อที่ทำให้เกิดโรคนีมี 4 ชนิด คือ *Plasmodium ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* และ *P. falciparum* ที่เป็นอันตรายที่สุดคืออาการที่เกิดจาก *P. falciparum* ซึ่งได้แก่ มาเลเรียขึ้นสมอง ระบบปอดและไตล้มเหลว เป็นต้น

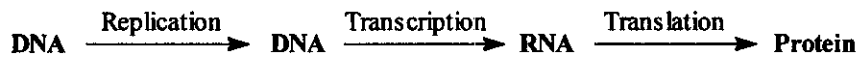
พลาสโมเดียมมีวงจรชีวิต 2 ระยะ คือ intrinsic phase เป็นระยะที่เจริญในคนหลังจากได้รับเชื้อจากน้ำลายยุงที่เป็นพาหะ การขยายพันธุ์เป็นแบบไม่มีเพศโดยอาศัยการแบ่งเซลล์ และ extrinsic phase เป็นระยะที่เชื้อเติบโตในยุง การขยายพันธุ์เป็นแบบมีเพศ ทั้ง 2 ระยะแบ่งดังนี้

1. **Exoerythrocytic phase** เมื่อยุงที่มีเชื้อกัดคนจะปล่อยน้ำลายที่มีเชื้อระยะ sporozoites เข้ากระแสเลือด เชื้อจะหนีระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในกระแสเลือด ไปที่ตับอย่างรวดเร็ว หลังจากเข้าไปในร่างกายภายใน 2 สัปดาห์ เชื้อระยะ sporozoites จะแบ่งตัวให้ merozoites และออกมาสู่กระแสเลือดจำนวนมาก
2. **Hypnozoite phase** เชื้อ *P. vivax* และ *P. ovale* จะมี 2 ลักษณะ คือ แบบแรกหลังจากแบ่งตัวแล้วทำให้เซลล์ตับแตกปล่อยเชื้อระยะ merozoites ออกมาสู่กระแสเลือด เช่นเดียวกับ *P. malariae* และ *P. falciparum* อีกลักษณะหนึ่งที่เกิดไปพร้อมกันคือ sporozoites ที่เข้าไปในเซลล์ตับจะเปลี่ยนเป็น hypnozoite ซึ่งจะฝังตัวเป็นสัปดาห์ เดือน หรือเป็นปี โดยจะกลับมาแสดงอาการไข้กลับใหม่ภายหลัง
3. **Erythrocytic phase** เชื้อระยะ merozoites ที่ถูกปล่อยออกมาจะเข้าเม็ดเลือดแดง (erythrocyte) การเพิ่มจำนวนเชื้อทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงขยายใหญ่และแตก ปล่อยเชื้อออกมาพร้อมกับสารพิษที่เกิดจากการติดเชื้อในเซลล์เม็ดเลือดแดง อาการของโรคจะปรากฏในระยะนี้ เช่น ไข้สูง หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อ เชื้อจะเริ่มวงจรใหม่ในเม็ดเลือดแดง ช่วงเวลาของวงจรประมาณ 2-3 วัน ขึ้นกับชนิดของพลาสโมเดียม

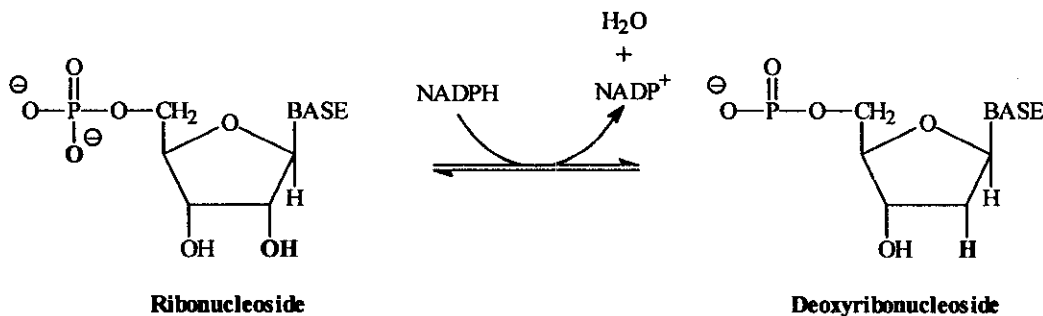
4. **Vector phase** วงจรชีวิตของพลาสโมเดียมจะสมบูรณ์เมื่อไปเจริญต่อในยุง เชื้อระยะ merozoites บางส่วนในเลือดเปลี่ยนเป็น gametocytes เมื่อยุงที่เป็นพาหะตัวใหม่กัดคนที่มเชื้อ gametocytes เชื้อจะขยายพันธุ์ในยุงแบบมีเพศให้ sporozoites ซึ่งถูกเก็บไว้ที่ต่อมหน้าลายของยุงต่อมาเป็นวงจรเช่นนี้ไปเรื่อย

## 7.2 เป้าหมายในการออกฤทธิ์

### (1) Nucleotide metabolism



ในช่วงที่มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ ปริมาณของ RNA และ DNA จะมากขึ้น ยาบางชนิดขัดขวางการสังเคราะห์ DNA ได้โดยยับยั้ง ribonucleotide reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสังเคราะห์ DNA โดยเร่งการรีดิวส์ purine และ pyrimidine ribonucleosides เป็น deoxyribonucleosides (DNA precursor) ดังนี้



### (2) Folate metabolism

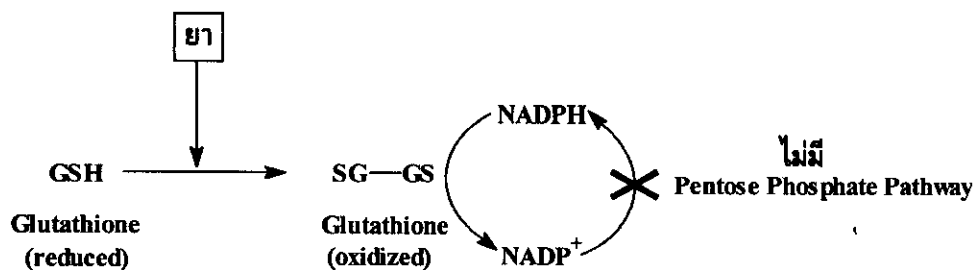
โฟเลตและอนุพันธ์เป็นปัจจัยร่วมสำคัญในการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์และกรดอะมิโน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสังเคราะห์ไพริมิดีน (C, T, U) ซึ่งใช้ใน DNA replication ทำให้ต้องใช้โฟเลตเพิ่มขึ้น เชื้อมาเลเรียจะขาดระบบการลำเลียงกรดโฟลิกเข้ามา จึงต้องสังเคราะห์ขึ้นเอง (รูปที่ 6.2) ยาที่ขัดขวางกระบวนการนี้เป็นตัวยับยั้งการทำงานของ dihydropteroate synthetase และ dihydrofolate reductase ซึ่งได้แก่ sulfadoxine และกลุ่มยาซัลฟา ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย PABA ยับยั้งเอนไซม์ชนิดแรก สำหรับ cycloguanil, proguanil และ pyrimethamine ยับยั้งเอนไซม์ชนิดหลัง

### (3) NADPH oxidation

การเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วของเชื้อมาเลเรียต้องใช้สารอาหารที่จำเป็นในการดำรงชีพและขยายพันธุ์ แหล่งสำคัญของกรดอะมิโนคือย้อยฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง หรือสังเคราะห์ขึ้นมาใช้ ในส่วนของ pentose phosphate pathway มีการออกซิไดส์ glucose-6-phosphate (G6P) ซึ่งมีเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) เป็นตัวเร่ง ให้น้ำตาลไรโบส (ซึ่งใช้ในการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์) และให้ 2 NADPH ต่อ G6P 1 โมเลกุลด้วย

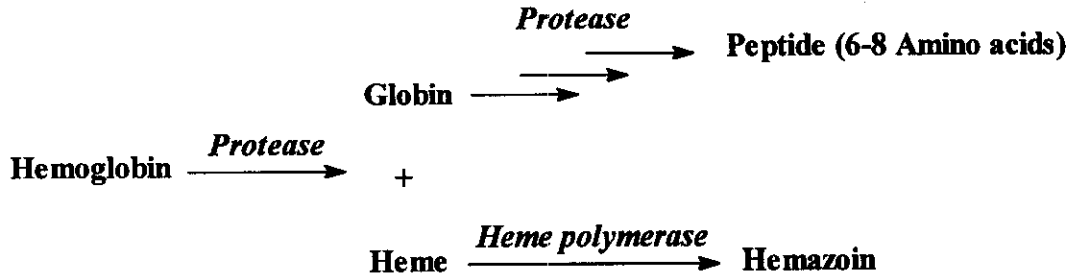
NADPH จำเป็นสำหรับปฏิกิริยาถ่ายโอนไฮโดรเจนในเซลล์ (H-transfer) และใช้ในปฏิกิริยาเชิงชีวเคมีอื่นๆ หรือใช้ป้องกันอันตรายจาก reactive oxygen intermediates เช่น superoxides และ  $H_2O_2$  การย้อยฮีโมโกลบินเพื่อเอากรดอะมิโนไปใช้จะได้สารเหล่านี้ซึ่งจะไปทำลายโปรตีนและกรดนิวคลีอิก

Primaquine และสารจำพวก 8-aminoquinoline อื่นๆจะทำให้กลูตาไทโอน (GSH) เปลี่ยนไปอยู่ในรูปออกซิไดส์ (SG-GS) ซึ่งจะทำให้ NADPH ถูกออกซิไดส์เป็น  $NADP^+$  เชื้อพลาสโมเดียมระยะ exoerythrocytic ที่ดับเปลี่ยน  $NADP^+$  ให้กลับมาเป็น NADPH ไม่ได้ เชื้อระยะนี้จึงถูกทำลายได้



### (4) Food vacuoles หรือ lysosome พิเศษ

ประมาณ 95 %ของโปรตีนในเม็ดเลือดแดงคือฮีโมโกลบิน เซลล์ที่เจริญในเม็ดเลือดแดงจึงใช้ฮีโมโกลบินเป็นแหล่งให้กรดอะมิโน การย่อยเกิดภายในถุงสร้างอาหารของเชื้อพลาสโมเดียม ถุงสร้างอาหารคล้ายไลโซโซม (lysosome) คือมี pH เป็นกรด (pH 5.0-5.4) และมีเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส โดยเฉพาะเอนไซม์ย่อยโปรตีน (protease) การย้อยฮีโมโกลบินจะได้โกลบินซึ่งจะถูกย่อยต่อจนได้เปปไทด์ที่มีกรดอะมิโน 6-8 ตัว จากนั้นถูกปล่อยออกนอกถุง และถูกย่อยต่อจนได้กรดอะมิโนอิสระในไซโทพลาซึม



สำหรับฮีมอิสระจะเป็นพิษกับเชื้อเพราะสามารถย่อยเยื่อพลาสมาได้ พิษลดลงได้ เพราะฮีมเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันให้ hemazoin หรือ malaria pigment ซึ่งไม่ละลาย และเป็นตะกอนสีดำภายในไลโซโซม chloroquine และ 4-aminoquinolines อื่นๆ ขัดขวางปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันจึงทำลายเชื้อมาเลเรียได้

### 7.3 การจำแนกชนิด

การรักษามาเลเรียโดยใช้เปลือกต้นชิงโคนาเริ่มกันมานานมาก ชิงโคนาแต่ละชนิดมีความสามารถในการรักษาไม่เท่ากัน ในปีค.ศ. 1802 ควินินถูกสกัดจากเปลือกไม้ชนิดนี้ และเป็นสารสำคัญที่ใช้ในการรักษามาเลเรียตลอดมาจนถึงสมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 ระหว่างที่เกิดสงคราม แหล่งปลูกสำคัญที่อินโดนีเซียซึ่งเป็นอาณานิคมของเนเธอร์แลนด์ (ผู้ค้าควินินรายเดียวในโลกขณะนั้น) ได้ถูกยึดไป จึงเกิดการขาดแคลนควินินอย่างยิ่ง สหรัฐอเมริกาได้มีโครงการค้นคว้ายาต้านมาเลเรียชนิดใหม่ๆ ขึ้น มีสารจำนวนมากถูกทดสอบ และสารชนิดหนึ่งที่ให้ผล คือ 8-aminoquinoline แม้สารนี้ทำให้ผิวหนังมีสีเหลือง มีปัญหาเกี่ยวกับทางเดินอาหาร และบางครั้งทำให้จิตไม่ปกติ แต่ก็ใช้กันในช่วงต้นสงคราม จนปี ค.ศ.1943 ได้มีการดัดแปลงโครงสร้างสารกลุ่ม 4-aminoquinoline หรือ sontochin (เยอรมันพบเมื่อ ค.ศ. 1934) จนได้สารใหม่คือ chloroquine ซึ่งต่อมากลายเป็นสารสำคัญในการรักษามาเลเรีย

ยาอื่นๆ ที่พบสมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 ได้แก่ primaquine, sulfonamides และ antifolates เช่น proguanil และ pyrimethamine สารปฏิชีวนะบางชนิด เช่น tetracyclines และ erythromycin ก็ใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษามาเลเรียที่เกิดจากเชื้อ falciparum ในปัจจุบันสารกลุ่มใหม่ที่มีทำที่ น่าจะดีได้แก่ quinghaosu สกัดได้จากต้น artemisia จากจีน และสารอนุพันธ์ ซึ่งได้ผลดีกับมาเลเรียหลายชนิด

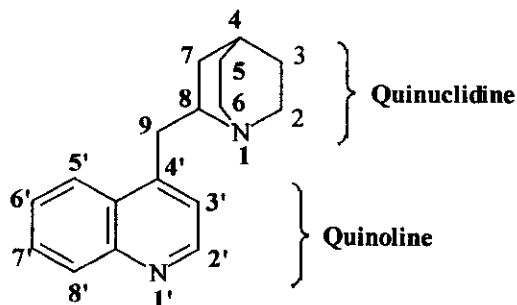
ในการจำแนกชนิดอาจแบ่งตามวงจรการออกฤทธิ์ของเชื้อหรือตามสูตรโครงสร้าง ดังนี้

### 7.3.1 การจำแนกตามวงจรชีวิตของพลาสโมเดียม

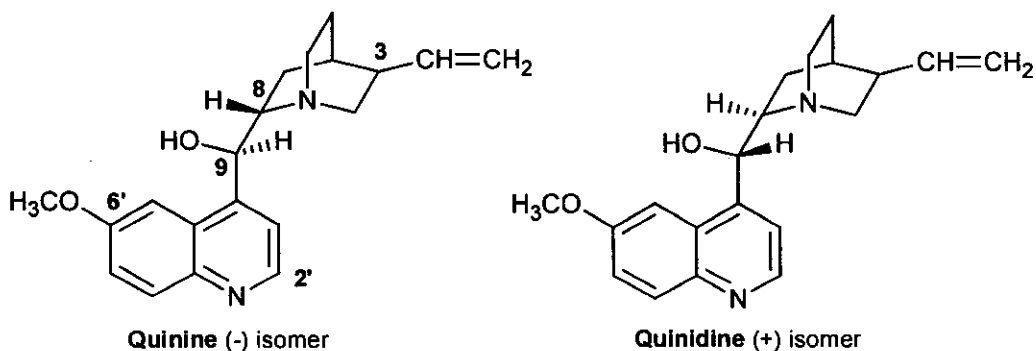
- 1) **Exoerythrocytic schizontocides** หรือ **tissue schizontocides** สามารถทำลายเชื้อซึ่งอยู่ในระยะการขยายพันธ์ที่ตับ แต่เนื่องจากการติดเชื้อและการเพิ่มจำนวนที่ตับเกิดก่อนที่อาการของโรคจะแสดงออก ดังนั้นรูปแบบการใช้จึงเป็นไปในทางทฤษฎีมากกว่าปฏิบัติ หรือไม่ก็เป็นยาที่ใช้ป้องกันไขกลับจากเชื้อระยะ hypnozoites ที่เกิดจาก *P.vivax* และ *P.ovale* ตัวอย่างเช่น primaquine, pyrimethamine และ proguanil
- 2) **Erythrocytic schizontocides** หรือ **blood schizontocides** เป็นยาที่ระงับอาการไขจับสั้นโดยการทำลายเชื้อที่เจริญในเม็ดเลือดแดง เป็นยากลุ่มสำคัญที่สุด ได้แก่ chloroquine, quinine, mefloquine, halofantrine, pyrimethamine, sulfadoxine, sulfones และ tetracyclines เป็นต้น
- 3) **Gametocytocides** เป็นยาที่ทำลายเชื้อระยะ gametocyte ในเลือด ดังนั้นจึงป้องกันการขยายพันธ์ต่อในยุง เช่น chloroquine และ quinine ซึ่งมีผลต่อเชื้อ *P.vivax* และ *P. malariae* แต่ไม่มีผลกับ *P. falciparum* สำหรับ primaquine จะทำลายเชื้อระยะ gamete ทุกชนิดรวมทั้ง *P. falciparum*
- 4) **Sporontocides** เป็นยาที่ป้องกันการเกิด sporozoites ในยุง จึงหยุดการแพร่เชื้อได้ เช่น chloroquine และ primaquine

### 7.3.2 การจำแนกตามสูตรโครงสร้าง แบ่งได้ดังนี้

- 1) **Arylamino alcohols** เช่น quinine และ quinidine (cinchona alkaloids), mefloquine และ halofantrine
  - **Quinine** และ **quinidine** เป็นแอลคาลอยด์ที่สกัดได้จากเปลือกต้นชิงโคนา เป็นสเตอริโอไอโซเมอร์ซึ่งกันและกันที่ C8 และ C9

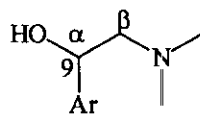






**ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ เมื่อเทียบกับควินิน**

- ◆ เปลี่ยนแปลงทางสเตอริโอเคมีที่ C<sub>3</sub> และ C<sub>8</sub> (inversion) ไม่เปลี่ยนแปลงผลการออกฤทธิ์
- ◆ เปลี่ยนแปลงทางสเตอริโอเคมีที่ C<sub>9</sub> (เป็น epimer) ทำลายผลการออกฤทธิ์
- ◆ เปลี่ยนแปลงที่หมู่ 2° แอลกอฮอล์ที่ C<sub>9</sub> ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลงมาก
- ◆ วงแหวน quinuclidine ไม่ใช่ส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ แต่ลักษณะโครงสร้างที่เป็น α-aryl-β -tertiaryamino alcohol ที่ C<sub>9</sub> ต้องคงไว้

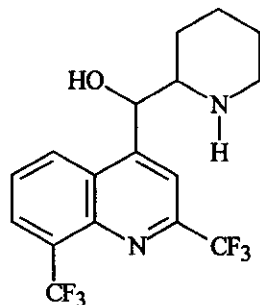


- ◆ พันธะระหว่าง C<sub>8</sub>-N จำเป็นสำหรับโครงสร้าง
- ◆ ถ้าไม่มีหมู่ -OCH<sub>3</sub> ที่ C<sub>6'</sub> ผลการออกฤทธิ์จะลดลงเล็กน้อย
- ◆ ถ้านำหมู่ -CH=CH<sub>2</sub> ออกไป จะทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง แต่ถ้าเป็น -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ผลการออกฤทธิ์จะเพิ่มขึ้น

ควินินทำลายเชื้อในเลือดแต่ไม่ทำลายเชื้อที่ตับ จึงไม่ทำให้โรคหายขาด มักใช้ร่วมกับ pyrimethamine ซึ่งมีผลกับเซลล์นอกเม็ดเลือดแดง ควินินเป็นยาที่มีทั้งในรูปเบสอิสระ เกลือซัลเฟต และเกลือแฮไลด์ เมื่ออยู่ในทางเดินอาหารถูกดูดซึมและกระจายตัวได้เป็นอย่างดี ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยปฏิกิริยา hydroxylation ที่ตำแหน่ง 2' ก่อน ได้ carbostyril ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมาเลเรียต่ำ และถูกขับถ่ายออกไปอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นสาเหตุที่ควินินมีช่วงการออกฤทธิ์ไม่นาน การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้าง

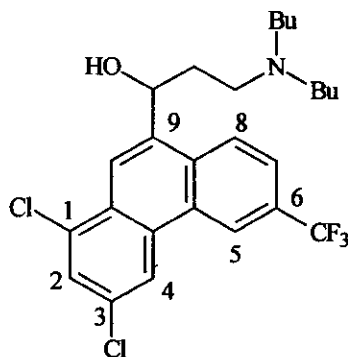
โดยให้มีหมู่แทนที่ที่ 2' เป็นอัลคิลหรือเอริล จะได้สารที่มีการออกฤทธิ์นานขึ้น แต่ไม่ถูกนำมาใช้ทางการแพทย์

- **Mefloquine** คล้ายกับควินิน คือเป็น quinolinemethanol วงแหวน quinuclidine ในควินินถูกแทนด้วยวง piperidine และหมู่  $-CF_3$  ช่วยเพิ่มการละลายในไขมัน และป้องกัน phototoxicity<sup>1</sup> ที่เกิดจากโครงสร้างที่เป็น 2-substituted quinoline ด้วย สารนี้ต่างจากควินินซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงทางสเตอริโอเคมี กล่าวคือ diastereomer ของยานี้แสดงผลการออกฤทธิ์ด้วย mefloquine มีผลกับเชื้อในเม็ดเลือดแดง แต่ไม่มีผลกับเชื้อที่ตับหรือเชื้อระยะ gamete



Mefloquine

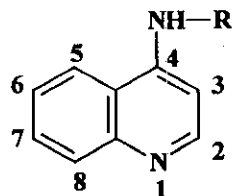
- **Halofantrine** โครงสร้างเป็นแบบ phenanthrene methanol ด้วย ละลายในไขมันได้ดีมาก เป็นยาด้านมาเลเรียที่ใช้กับเชื้อ *falciparum* ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด



Halofantrine

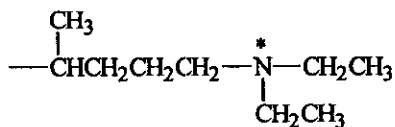
<sup>1</sup> Phototoxicity เป็นปฏิกิริยารุนแรงที่เกิดเมื่อสารเคมีบางชนิดในผิวหนังได้รับแสงแดด จะแสดงอาการผิวหนังเกรียมอย่างรวดเร็ว สารเคมีที่ทำให้เกิด phototoxicity มักเป็นยา ได้แก่ quinolines, sulfonamides, tetracyclines, tranquilizers, ยาต้านมะเร็ง และยาที่เกี่ยวข้องกับผิวหนังบางชนิด เป็นต้น

- 2) **4-Aminoquinolines** เช่น chloroquine, hydroxychloroquine และ amodiaquine สารกลุ่มนี้ใช้แก้รูมาติซั่มด้วย

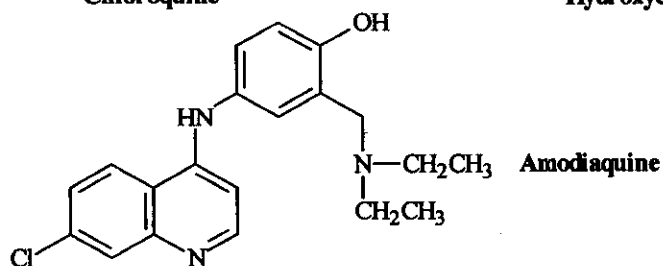
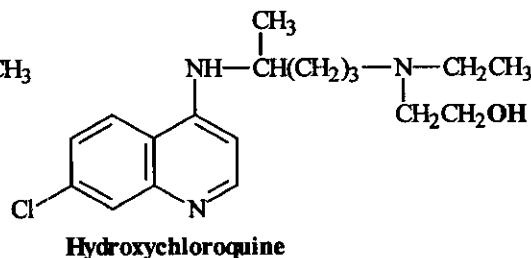
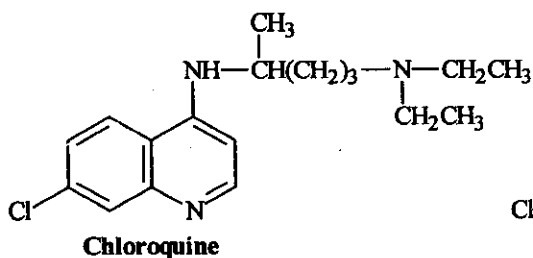


**ลักษณะทางสูตรโครงสร้าง**

1. ควรมี Cl ที่ C7 หรือ  $-OCH_3$  ที่ C6 สูตรโครงสร้างที่มี 7-Cl จะออกฤทธิ์ดีกว่า
2. หมู่  $CH_3$  ที่ C3 ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง และการแทนที่ที่ C8 จะทำลายผลการออกฤทธิ์
3. ทำนองเดียวกับสารกลุ่ม acridines ปฏิกริยาออกซิเดชันที่ N เป็น  $N \rightarrow O$  ทำให้ผลการออกฤทธิ์ดีขึ้น
4. หมู่อัลคิลในโครงสร้าง ถ้าเป็น 4-diethylamino-1-methylbutyl ผลการออกฤทธิ์จะดี และถ้ามีหมู่  $-OH$  ที่หมู่เอทิลของ  $N^*$  จะทำให้พิษยาลดลงและทำให้ยาอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น

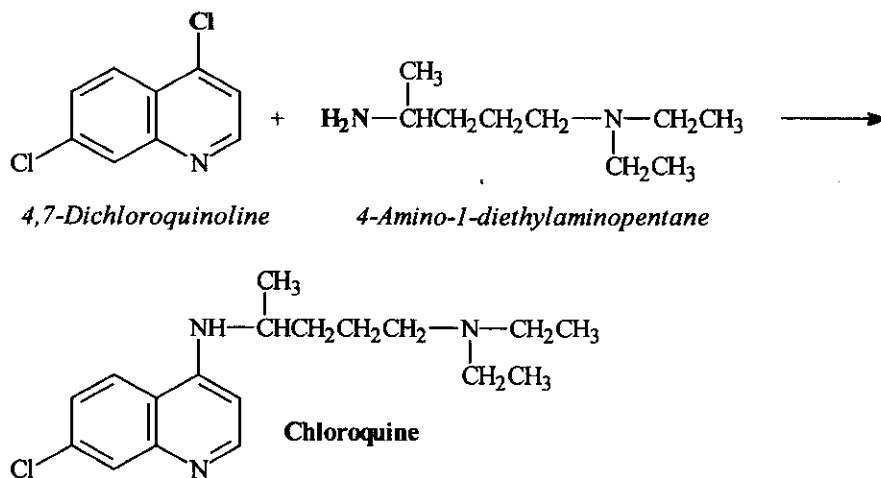


5. หมู่อัลคิลในโครงสร้างอาจเป็นเอริลที่มีหมู่  $-OH$  อยู่ด้วย เช่น amodiaquine

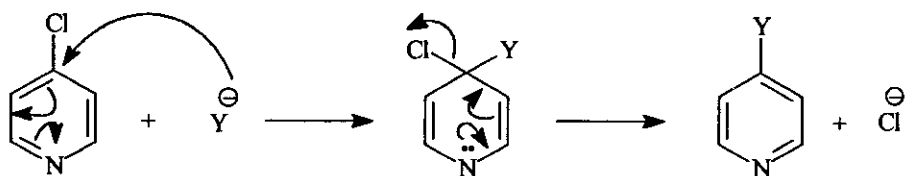


**Chloroquine** เป็น lysosomotropic drug เป็นเบสอ่อน ที่ pH ที่เป็นกลาง ไม่มีประจุ ถ้าเป็นกรดจะมีประจุบวก จากคุณสมบัตินี้ chloroquine จึงสะสมอยู่ในไลโซโซม โครงสร้างที่ไม่มีประจุจะแพร่อย่างรวดเร็วผ่านพลาสมาและเยื่อไลโซโซมหรือถุงอาหาร เมื่อเข้าไปในถุงจะเป็นประจุและถูกกักอยู่ในนั้น สำหรับลักษณะการออกฤทธิ์ของ hydroxychloroquine จะคล้ายกับ chloroquine

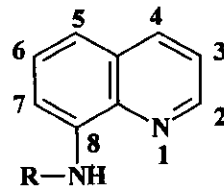
Chloroquine เตรียมได้จาก 4,7-dichloroquinoline ดังนี้



ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาแทนที่แอสโลเจนในเอริลแฮไลด์ด้วยนิวคลีโอไฟล์ เมื่อมีหมู่แทนที่ชนิดดึงอิเล็กตรอนที่วงแหวนอะโรเมติกที่ตำแหน่งออร์โทและ/หรือพารา ในกรณีนี้ในส่วนของวง pyrimidine มี Cl ที่ตำแหน่ง 2 และ 4 เช่นในการเตรียม chloroquine นั้น มีการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนทำให้ปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์เกิดได้ ดังนี้



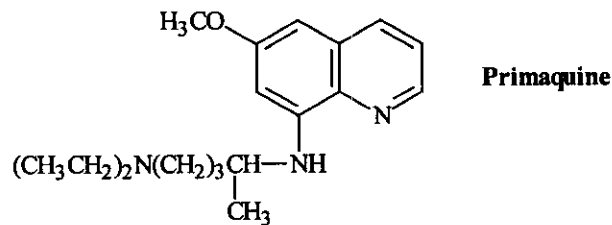
### 3) 8-Aminoquinolines



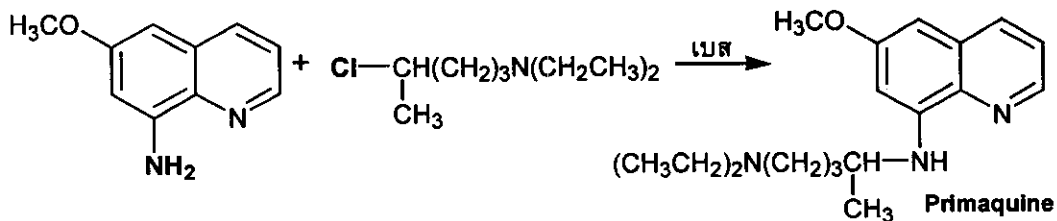
สารกลุ่มนี้ ได้แก่ primaquine เชื่อว่ายามีผลกับการสร้าง DNA ของพลาสโมเดียม โดยมีผลกับเชื้อระยะ exoerythrocyte ของ พลาสโมเดียมทั้ง 4 ชนิด นอกจากนี้ มีผลกับเชื้อระยะ gametocyte ของ *P. falciparum* ซึ่งทำลายการแพร่พันธุ์เชื้อได้

#### ลักษณะทางสูตรโครงสร้าง

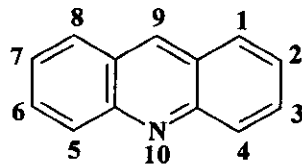
- ♦ ถ้ามีหมู่  $-OCH_3$  ที่ตำแหน่ง 6 จะออกฤทธิ์ได้ดี อาจแทนด้วย  $-OH$  หรือ  $H$  ได้ ถ้าเป็น  $-OCH_2CH_3$  จะมีฤทธิ์เพียงเล็กน้อย แต่ถ้าเป็น  $-CH_3$  จะไม่มีฤทธิ์
- ♦ หมู่แทนที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากนี้ผลการออกฤทธิ์และพิษลดลง
- ♦ การรีดิวส์วงแหวน quinoline เป็น 1,2,3,4-tetrahydro จะได้สารที่ยังมีฤทธิ์ ด้านมาเลเรียอยู่ แต่ความแรงในการออกฤทธิ์และพิษลดลง
- ♦ หมู่ alkylamino ที่ N จะมีคาร์บอนระหว่าง 4-6 อะตอม N ที่อยู่ตอนปลายโซ่ อาจเป็น  $1^\circ$ ,  $2^\circ$  หรือ  $3^\circ$  อะมีน



**Primaquine** กระจายได้ทั่วร่างกาย ต่างจาก chloroquine และ hydroxychloroquine ตรงที่ไม่สะสมในเม็ดเลือดแดง ถูกเปลี่ยนสภาพได้เร็ว ส่วนใหญ่ให้ carboxyprimaquine ซึ่งถูกขับถ่ายออกช้ากว่า primaquine  
Primaquine เตรียมได้จาก 6-methoxy-8-aminoquinoline ดังนี้

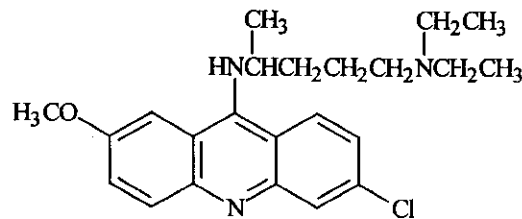


#### 4) 9-Aminoacridines



Acridines

สารกลุ่มนี้ได้แก่ quinacrine ซึ่งเป็นยาต้านมาเลเรียสังเคราะห์ชนิดแรก ได้จากการค้นคว้ายาต้านมาเลเรียสังเคราะห์ในเยอรมนี ถูกนำมาใช้ในปี ค.ศ. 1930 ปัจจุบันถูกแทนด้วยอนุพันธ์อื่นๆที่ดีกว่าและพิษต่ำกว่าสารกลุ่มนี้ สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ต้านมาเลเรียไม่แน่ชัด เชื่อว่ายับยั้งการย่อยฮีโมโกลบิน หรืออาจแทรกเข้าไปในคู่เบสของ DNA ทำให้ขัดขวางเมตาบอลิซึมของ DNA ของเชื้อ



Quinacrine

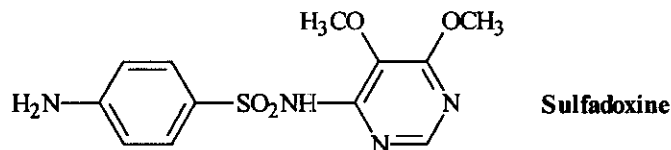
#### ลักษณะทางสูตรโครงสร้าง

- ♦ ต้องมีหมู่ 1,4-diaminoalkyl ที่ C9, Cl ที่ C3 และ  $-OCH_3$  ที่ C7
- ♦ ถ้านำหมู่  $-OCH_3$  ที่ C7 ออกไป ผลการออกฤทธิ์จะลดลง
- ♦ ถ้าไม่มี Cl ที่ C3 ย่าจะไม่มีผลการออกฤทธิ์
- ♦ การออกซิไดส์  $N_{10}$  เป็น  $N \rightarrow O$  ทำให้ผลการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น

5) **Folate synthesis inhibitors** เนื่องจากเชื้อพลาสโมเดียมต้องสร้างกรดโฟลิกขึ้นเองเช่นเดียวกับแบคทีเรีย ดังนั้นยากลุ่มนี้ขัดขวางการสังเคราะห์กรดโฟลิกโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydropteroate synthetase และ dihydrofolate reductase (รูปที่ 6.2 และ 6.4) แบ่งเป็น

- **Dihydrofolate (dihydropteroate) synthase inhibitors** ได้แก่ sulfonamides และ sulfones สารกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยขัดขวาง PABA ซึ่งจำเป็นในการสร้างอินเตอร์มีเดียตสำคัญ ทำให้การสังเคราะห์กรดโฟลิกลดลง ตัวอย่าง

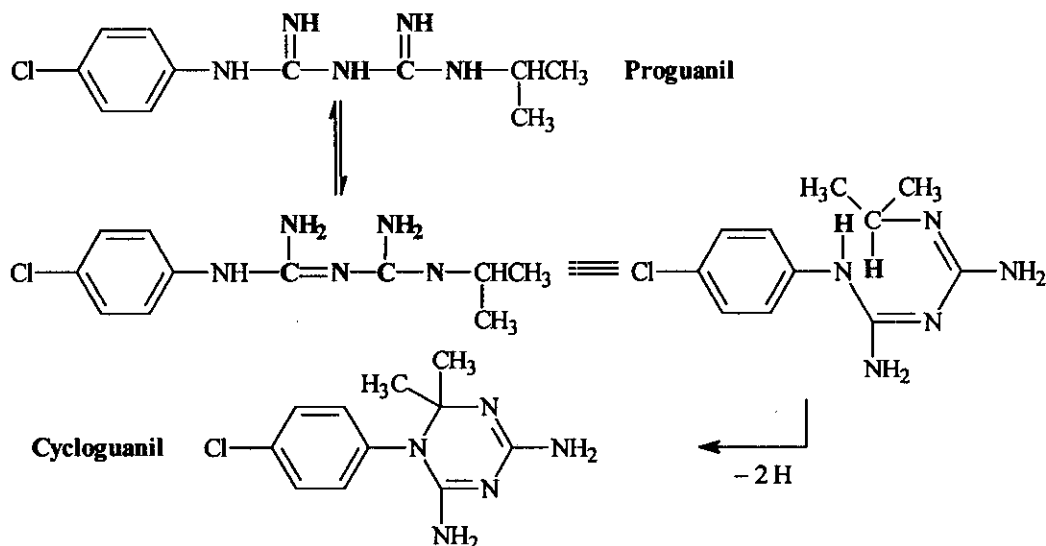
เช่น sulfadoxine มักใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น ร่วมกับ dihydrofolate reductase inhibitor เช่น pyrimethamine (Fansidar<sup>®</sup>) เพื่อเสริมฤทธิ์กันในการขัดขวางการสังเคราะห์กรดโฟลิกของเชื้อมาเลเรีย



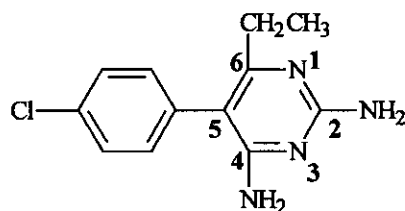
สำหรับ sulfones ถูกใช้เป็นยารักษาโรคเรื้อนมาก่อน การพัฒนายากลุ่มนี้ เนื่องจากมีโครงสร้างคล้ายยากลุ่มซัลฟา sulfones ทุกชนิดเป็นอนุพันธ์ของ dapsone ในปีค.ศ.1943 พบว่า dapsone มีผลกับ *P. falciparum* ปัจจุบันใช้ร่วมกับควินิน หรือ pyrimethamine กับเชื้อ *falciparum* ที่ดื้อต่อยา chloroquine

- **Dihydrofolate reductase inhibitors** ได้แก่ biguanides (เช่น proguanil, chloroguanil) และ diaminopyrimidines (เช่น pyrimethamine)

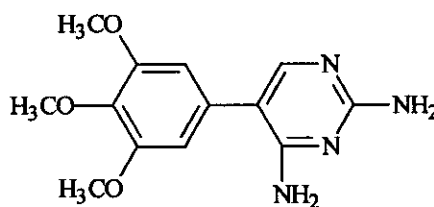
**Biguanides** ได้แก่ proguanil ซึ่งเป็น prodrug เมื่ออยู่ในร่างกายจะเปลี่ยนแปลงให้ cycloguanil โดยเกิดปฏิกิริยา cyclization ให้วง dihydrotriazine ทำให้มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับวงไพริมิดีนใน pyrimethamine สารลักษณะนี้จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase ของเชื้อ มีผลกับเชื้อที่เจริญในเม็ดเลือดแดง ไม่มีผลกับเชื้อระยะ gamete



**Diaminopyrimidines** ได้แก่ pyrimethamine และ trimethoprim สารกลุ่มนี้ ได้ถูกพัฒนาขึ้นเมื่อพบว่า diaminopyrimidines หลายชนิดขัดขวางการสร้าง กรดโฟลิก โดยที่สารชนิดแรกได้รับการออกแบบเพื่อเป็นยาต้านมาเลเรีย ขณะที่ trimethoprim เป็นยาต้านแบคทีเรียซึ่งพบต่อมาว่ามีฤทธิ์ต้านมาเลเรีย



Pyrimethamine



Trimethoprim

### ลักษณะทางสูตรโครงสร้าง

- 1) หมู่  $-NH_2$  ที่ C2 และ C4 ควรมีในสูตรโครงสร้าง
  - 2) ความแรงในการออกฤทธิ์ตามหมู่แทนที่ที่ C5 มีดังนี้  
Phenyl > Benzyl > Phenoxy
  - 3) การแทนที่  $-CH_2CH_3$  ด้วย  $-CH_3$  หรือ  $-CH_2CH_2CH_3$  ทำให้ความแรงในการออกฤทธิ์ลดลง
  - 4) หมู่แทนที่ชนิดดึงอิเล็กตรอนที่วงเบนซีน เช่น  $-Cl$ ,  $-NO_2$  ทำให้ความแรงในการออกฤทธิ์ดีขึ้น ( $Cl > NO_2$ )
- 6) **Peroxides** เช่น artemisinin (qinghaosu) derivatives และสารที่คล้ายกัน

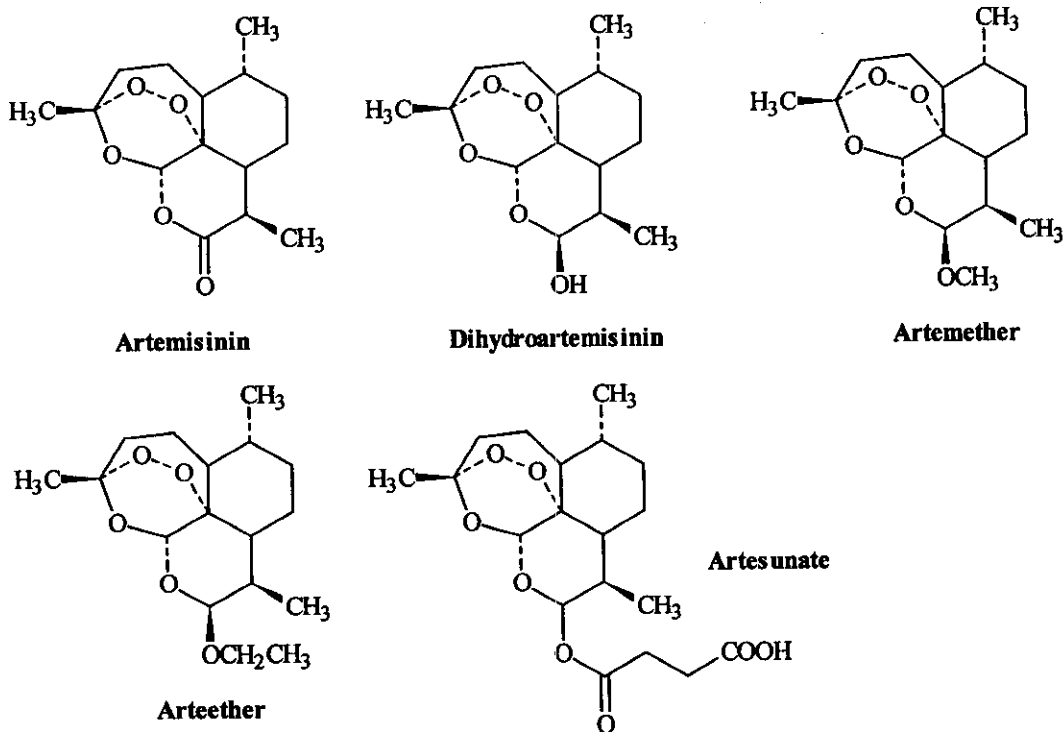
**Artemisinin** หรือ qinghaosu เป็นสารสกัดจากต้น *Artemisia annua* L. (sweet wormwood) พบในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนโดย Chinese Institute of material medicine ในปี ค.ศ. 1972 เป็นสารหลักจากพืชสมุนไพร qinghao ซึ่งจีนใช้รักษาไข้สูงที่เกิดจากเชื้อมาเลเรียมาเป็นเวลานาน พืชนี้ขึ้นในป่าในประเทศจีน แต่พบในส่วนอื่นของโลกด้วยเช่นกัน

Artemisinin ละลายน้ำได้น้อยมาก จะสลายตัวในตัวทำละลายอื่นที่ให้โปรตอน โดยการเปิดวง lactone ส่วนใหญ่สลายได้ในตัวทำละลายที่ไม่ให้โปรตอน ทนความร้อนได้ดี



Artemisinin เป็นสารจำพวก sesquiterpene lactone endoperoxide ( $C_{15}H_{22}O_5$ ) ต่างจากยาต้านมาเลเรียส่วนใหญ่โดยที่ไม่มีวงแหวนที่มีในโครงแกน ส่วนของเปอร์ออกไซด์ (-O-O-) ในโครงสร้าง จำเป็นสำหรับการออกฤทธิ์ เมื่อให้ทำปฏิกิริยารีดักชันจะเกิดปฏิกิริยาที่หมู่คาร์บอนิลของเอสเทอร์ให้สารประเภท lactol (dihydroartemisinin) โดยยังคงมี -O-O- ในโครงสร้าง และมีความสามารถในการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นหลายเท่า

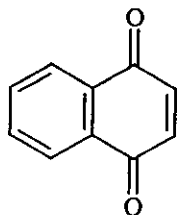
ได้มีการพัฒนาให้ได้อนุพันธ์ที่มีความสามารถเชิงชีวภาพเพิ่มขึ้น ขณะนี้ใช้กันในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในการรักษามาเลเรียที่จากเชื้อ *falciparum* ที่ดื้อยาหลายชนิด สำหรับ artemisinin และอนุพันธ์ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในพลาสมาให้ dihydroartemisinin



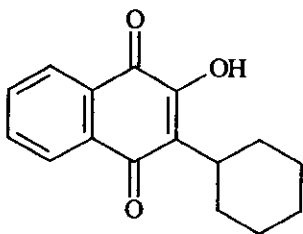
Artemisinin และอนุพันธ์ทำลายเชื้อที่เจริญในเม็ดเลือดแดง ในการออกฤทธิ์ เชื่อว่าสารกลุ่มนี้เกี่ยวข้องกับการย่อยฮีโมโกลบิน ยับยั้งการเกิด hemozoin จากฮีมอิสระได้ดีกว่ายาในกลุ่ม quinoline ด้วย นอกจากนี้ส่วนของ -O-O- ในโครงสร้างยังจำเป็นในการออกฤทธิ์ จะถูกฮีมกระตุ้นให้เกิดอนุมูลอิสระซึ่งจะ

alkylate และออกซิไดส์โปรตีนและลิพิด ทำให้เยื่อพลาสมาของพลาสโมเดียม ถูกทำลายด้วย

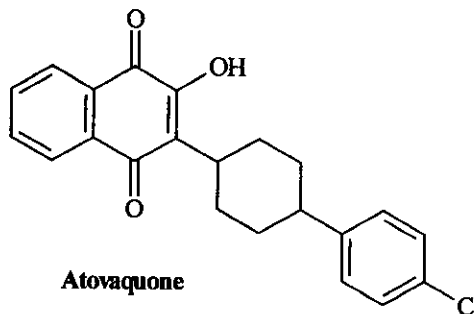
### 7) Naphthoquinones



เช่น atovaquone มีโครงสร้างคล้ายยาต้านมาเลเรียรุ่นเก่า (parvaquone) การออกฤทธิ์ของสารนี้อาจเกิดจากเลือกยับยั้ง electron transport ในไมโทคอนเดรียของโปรโตซัว ทำให้การสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก และ ATP ถูกขัดขวาง ในการต้านมาเลียใช้ร่วมกับยาต้านมาเลเรียชนิดอื่น เช่น Malarone<sup>®</sup> มีตัวยา atovacone ร่วมกับ proguanil



Parvaquone



Atovaquone

## สรุป

มาเลเรียหรือไข้จับสั่นเกิดจากเชื้อพลาสโมเดียม ซึ่งเป็นปรสิต อาศัยแมลงที่เป็นพาหะ และร่างกายคน เชื้อที่ทำให้เกิดโรคนี้มี 4 ชนิด คือ *Plasmodium ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* และ *P. falciparum* ที่เป็นอันตรายที่สุดคือชนิดสุดท้าย สำหรับการออกฤทธิ์อาจเกี่ยวข้องกับ nucleotide metabolism, folate metabolism, NADPH oxidation และ food vacuoles หรือ lysosome พิเศษ

การจำแนกตามวงจรการออกฤทธิ์ แบ่งเป็น ยาที่ทำลายเชื้อซึ่งอยู่ในระยะการขยายพันธ์ที่ตับ, ยาที่ระงับอาการไข้จับสั่นโดยทำลายเชื้อที่เจริญในเม็ดเลือดแดง, ยาที่ทำลายเชื้อระยะ gametocyte ในเลือด และยาที่ป้องกันการเกิด sporozoites ในยุง สำหรับการจำแนกตามสูตรโครงสร้าง แบ่งเป็น arylamino alcohols, 4-aminoquinolines, 8-aminoquinolines, 9-aminoacridines, กลุ่ม folate synthesis inhibitors และ peroxides เป็นต้น ซึ่งอาจสรุปได้ดังนี้

ชื่อ	ชื่อสามัญ	ฤทธิ์ต้านมาเลเรีย	
		Plasmodium falciparum	Plasmodium vivax
4-Aminoquinolines	Chloroquine	++	0
Artemisinin & derivs	Artemisinin	++	0
	Artemether	++	0
	Artesunate	++	0
	Diartemisinin	++	0
Amphotericins	Proguanil	0	0
	Exylnalimamino	0	0
	Sulfadoxine	0	0
	Dapsone	0	0
8-Aminoquinolines	Primaquine	0	+
Antitoxins	Tetracyclines	0	0

## แบบฝึกหัด

(1) เลือกคำตอบที่ดีที่สุด

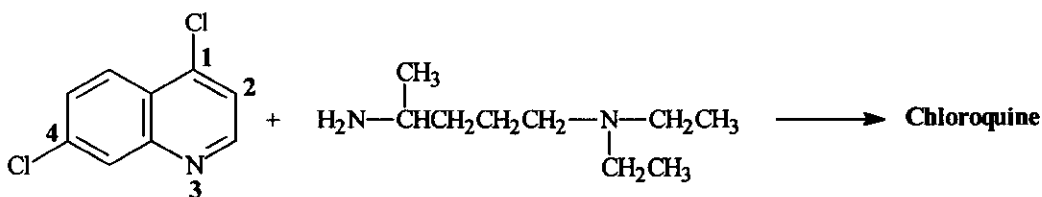
1. ปรสิตที่เป็นสาเหตุของมาเลเรียคือ

- |                |               |
|----------------|---------------|
| 1) Schistosome | 2) Plasmodium |
| 3) Trypanosome | 4) Cestode    |

2. เมื่อเชื้อเข้าไปในร่างกายจะไปรวมตัวกันที่ใดก่อน

- |                 |              |
|-----------------|--------------|
| 1) ต่อม้ำลาย    | 2) ลำไส้เล็ก |
| 3) เม็ดเลือดแดง | 4) ตับ       |

3. ปฏิกิริยาต่อไปนี้เป็นปฏิกิริยาชนิดใด



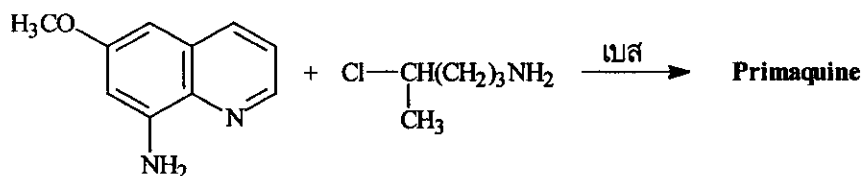
- 1) SN1
- 2) SN2
- 3) Nucleophilic aromatic substitution
- 4) Electrophilic aromatic substitution

4. ปฏิกิริยาในข้อ 3 เกิดที่ใด

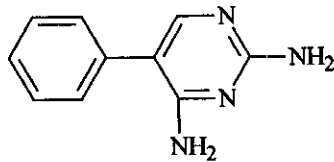
5. ยาต้านมาเลเรียที่เป็น dihydrofolate reductase inhibitor (มีคำตอบที่ถูกมากกว่า 1 ข้อ)

- |                  |                  |
|------------------|------------------|
| 1) Chloroquine   | 2) Chloroguanide |
| 3) Pyrimethamine | 4) Trimethoprim  |

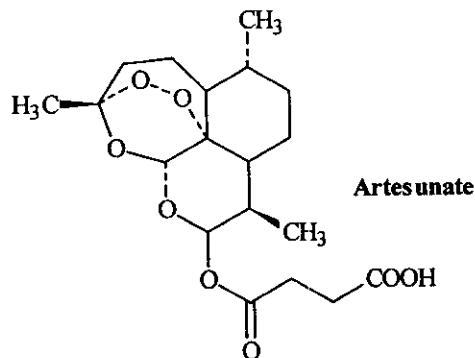
6. ปฏิกิริยาต่อไปนี้เป็นปฏิกิริยาชนิดใด (ตัวเลือกเดียวกับข้อ 3)



7. ยาชนิดใดต่อไปนี้จะทำลายเชื้อที่เจริญเติบโตที่จับได้
- 1) Chloroquine
  - 2) Quinine
  - 3) Proguanil
  - 4) Artemisinin
8. สารในข้อใดต่อไปนี้อาจจะออกฤทธิ์โดยการเข้าไปแทรกจับกับคู่เบสของ DNA
- 1) Primaquine
  - 2) Quinidine
  - 3) Pyrimethamine
  - 4) Sulfadoxine
9. จากสูตรโครงสร้างต่อไปนี้จะการเปลี่ยนแปลงแบบใดที่ทำให้ผลการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น



- 1) นำหมู่ -NH<sub>2</sub> ทั้ง 2 หมู่ออกไป
  - 2) เปลี่ยนหมู่ phenyl เป็น phenoxy
  - 3) หมู่แทนที่ที่วงเบนซีนเป็น -OCH<sub>3</sub>
  - 4) มีหมู่ -NO<sub>2</sub> แทนที่ที่วงเบนซีน
10. ส่วนใดในสูตรโครงสร้างของ artesunate ที่ควรมีไว้เพื่อการออกฤทธิ์



- 1) หมู่เอสเทอร์
- 2) หมู่คาร์บอกซิล
- 3) ส่วนที่เป็นเปอร์ออกไซด์
- 4) ส่วนที่เป็นอีเทอร์

- (2) อธิบายวงจรชีวิตของพลาสโมเดียมที่เป็นสาเหตุของมาเลเรีย จำแนกยาด้านมาเลเรียตามวงจรชีวิตของพลาสโมเดียม พร้อมตัวอย่างที่เหมาะสม
- (3) สารประกอบต่อไปนี้ มีสูตรโครงสร้างเป็นอย่างไร อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ด้านมาเลเรียของสารเหล่านี้ด้วย

4-Aminoquinoline

8-Aminoquinoline

9-Aminoacridine

---