

**บทที่ 8**  
**ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ**  
**AUTONOMIC DRUGS**

**จุดประสงค์ :** เมื่อได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. อธิบายลักษณะการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติได้
2. บอกลักษณะทางเคมี กระบวนการชีวสังเคราะห์ การหมดฤทธิ์ของสารส่งกระแสประสาท Acetylcholine และ Norepinephrine ได้
3. จำแนกประเภทตัวจับสารสำหรับ Acetylcholine และ Norepinephrine ได้
4. อธิบายความสำคัญของลักษณะโครงสร้างทางเคมี ความสำคัญที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ และยกตัวอย่างได้
5. เขียนสมการแสดงการเตรียมสารสังเคราะห์ สารกึ่งสังเคราะห์บางชนิดได้

บทนำ

8.1 สารส่งกระแสประสาท และความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการส่งกระแสประสาท .....	290
8.1.1 ลักษณะของเซลล์ประสาท.....	291
8.1.2 การทำงานของเซลล์ประสาท.....	291
8.1.3 สารส่งกระแสประสาท (Neurotransmitter) และการส่งกระแสประสาท.....	292
8.1.4 ระบบประสาท.....	294
8.2 ระบบประสาทอัตโนมัติ.....	297
8.2.1 ระบบประสาทซิมพาเทติก และระบบประสาทพาราซิมพาเทติก .....	297
8.2.2 สารส่งกระแสประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ.....	299
8.2.3 เซลล์ประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ.....	299
8.3 Acetylcholine และตัวจับสารเฉพาะ .....	301
8.3.1 การสังเคราะห์ Acetylcholine และการทำงานขณะถ่ายทอดสัญญาณ.....	303
8.3.2 สารประกอบที่มีผลต่อการสังเคราะห์ ACh .....	303
8.4 Cholinergic Agents .....	305
8.4.1 Direct Cholinergic Agents.....	305
8.4.2 Indirect Cholinergic Agents .....	308
8.5 Cholinergic Blocking Agents .....	314
8.5.1 Antimuscarinic Drugs.....	315
8.5.2 Ganglion Blocking Agents .....	318
8.5.3 Neuromuscular Blocking Agents .....	319
8.5.4 การสังเคราะห์ Cholinergic และ Anticholinergic Agents บางชนิด.....	322
8.6 Norepinephrine และตัวจับสารเฉพาะ.....	325
8.6.1 ซิวสังเคราะห์ของคาทีคอลอะมีน และการทำงานขณะส่งสัญญาณ.....	326
8.6.2 Adrenergic Receptor.....	332
8.6.3 ปฏิกริยาต่อกันระหว่าง NE กับตัวจับยา .....	334
8.7 ยาที่มีผลต่อเซลล์ประสาท presynaptic (Presynaptic Adrenergic Drugs).....	336
8.7.1 สารที่รบกวนการสังเคราะห์และการเปลี่ยนสภาพคาทีคอลอะมีน.....	336
8.7.2 สารที่รบกวนการเก็บและการดูดซึมกลับของคาทีคอลอะมีน .....	337
8.8 Adrenergic Agonists .....	339

8.8.1 Catecholamines .....	342
8.8.2 Non-Catecholamines .....	343
8.9 Adrenergic Antagonists .....	345
8.9.1 สารที่ปิดกั้นตัวจับยาชนิดแอลฟา ( $\alpha$ -Adrenergic antagonists).....	345
8.9.2 สารที่ปิดกั้นตัวจับยาชนิดบีตา ( $\beta$ -Adrenergic antagonists) .....	347
8.9.3 สารที่ปิดกั้นตัวจับยาทั้งตัวจับยาชนิดแอลฟาและชนิดบีตา .....	348
8.10 การสังเคราะห์ Adrenergic agonists และ antagonists บางชนิด .....	349
8.10.1 Adrenergic agonists .....	349
8.10.2 Adrenergic antagonists .....	356
สรุป.....	359
แบบฝึกหัด .....	363

---

อวัยวะต่างๆที่สำคัญในร่างกาย เช่น หัวใจ ตา ผิวหนัง กระเพาะ ลำไส้ กระเพาะ บัสดาวะ กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และต่อมต่างๆ ถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนที่เป็นระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งแบ่งเป็น 2 ระบบ โดยทั่วไปผลที่เนื่องมาจากการทำงานของระบบประสาททั้ง 2 ระบบในระบบประสาทอัตโนมัติจะให้ผลตรงข้ามกัน แต่บางครั้งก็ให้ผลเสริมกัน ผลของสารส่งกระแสประสาทที่หลั่งออกมา และมีต่อตัวจับสารเฉพาะที่เยื่อเซลล์ประสาทและเซลล์ของอวัยวะตอบสนอง ซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นหรือการยับยั้ง จะขึ้นกับลักษณะทางโครงสร้างของสารส่งกระแสประสาท ทำให้มีการคิดค้นยาต่างๆขึ้นมาเพื่อเสริมหรือยับยั้งการทำงานที่สัมผัสประสาทหรือปลายประสาทที่ไปยังอวัยวะตอบสนองที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ได้

---

## 8.1 สารส่งกระแสประสาท และความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการส่งกระแสประสาท

เนื้อเยื่อประสาทประกอบด้วยเซลล์กลุ่มใหญ่ 2 ประเภท คือ เซลล์ประสาท (nerve cell หรือ neuron) ซึ่งเป็นเซลล์พิเศษ ถูกกระตุ้นหรือให้การตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้ ทำหน้าที่รับส่งสัญญาณจากเซลล์หนึ่งไปอีกเซลล์หนึ่ง หรือไปเซลล์ของอวัยวะตอบสนองในส่วนต่างๆของร่างกายและต่อมไร้ท่อต่างๆ ซึ่งจะแสดงผลที่ขึ้นกับคุณสมบัติของเซลล์เหล่านี้ออกมา เช่น หลั่งสารเคมี น้ำย่อย กล้ามเนื้อหดตัวหรือขยายตัว กลุ่มเซลล์อีกกลุ่มหนึ่งไม่ทำหน้าที่รับส่งสัญญาณ แต่จะช่วยเหลือกระบวนการทางชีวเคมีและสรีรวิทยาแก่เซลล์ประสาท และเชื่อมให้เซลล์ประสาทต่างรวมเป็นเนื้อเยื่อประสาท เรียกรวมๆเป็น *accessory cells* หรือ *glial cells*

### 8.1.1 ลักษณะของเซลล์ประสาท

เซลล์ประสาทมีรูปร่างต่างๆกัน ขึ้นกับหน้าที่และบริเวณที่เซลล์นั้นๆอยู่ แต่มีลักษณะทั่วไปคล้ายกัน คือ มีตัวเซลล์ (cell body) ส่วนที่เป็นใยประสาท (nerve fiber) ยื่นออกมาและแยกเป็นแขนงจากตัวเซลล์ ไม่มีเยื่อไมอีลิน (myelin) หุ้ม ซึ่งเรียก เดนไดรต์ (dendrite) ทำหน้าที่รับกระแสประสาทที่มาจากเซลล์อื่น และส่วนใยประสาทที่ยื่นจากตัวเซลล์ มักจะเป็นเส้นยาวและมีเยื่อไมอีลินหุ้ม ทำหน้าที่ส่งกระแสประสาทไปเซลล์อื่นหรือไปเซลล์อวัยวะตอบสนองเรียกว่า แอกซอน (axon)

เซลล์ประสาทเซลล์หนึ่งๆ อาจรับสัญญาณจากปลายประสาทหลายๆอันในขณะเดียวกันได้มากกว่า 10,000 แห่ง บริเวณที่มีการส่ง-รับสัญญาณเรียก ซินแนปส์ (synapse) หรือสัมผัสประสาท เซลล์ที่เป็นตัวส่งคือ presynaptic cell และเซลล์ที่เป็นตัวรับคือ postsynaptic cell สัมผัสประสาทมีทั้งชนิดกระตุ้น (excitatory synapse) และชนิดยับยั้ง (inhibitory synapse) ในกรณีที่ผลของการกระตุ้นมากกว่าการยับยั้ง ผลรวมที่ได้ทำให้เกิดการส่งกระแสประสาทไปตามแอกซอนไปเซลล์ประสาทอื่น หรือไปเซลล์อวัยวะตอบสนอง

### 8.1.2 การทำงานของเซลล์ประสาท

เซลล์ทุกชนิดจะแสดงศักย์ไฟฟ้าระหว่างภายในและภายนอกเยื่อเซลล์ต่างกัน ถ้าศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์สมดุลแสดงว่าไม่มีการเคลื่อนที่ของไอออนโดยรวม ซึ่งเซลล์ๆจริงจะไม่มีศักย์ไฟฟ้าที่สมดุล โดยภายในเซลล์จะมีค่าเป็นลบประมาณ 50-80 mV มากกว่าภายนอกเซลล์ ซึ่งเป็นเพราะความเข้มข้นของไอออนชนิดต่างๆภายนอกเซลล์จะไม่เท่ากับภายในเซลล์ ภายในเซลล์จะมี  $K^+$  สูงกว่า (ประมาณ 120 mM) และมี  $Na^+$  เล็กน้อย (ประมาณ 20 mM) ส่วนภายนอกเซลล์จะมีลักษณะกลับกันคือมี  $Na^+$  มากกว่า และ  $K^+$  มีน้อย เนื่องจากขนาดไอออนที่มีน้ำล้อมรอบของ  $K^+$  เล็กกว่าของ  $Na^+$  จึงทำให้  $K^+$  แพร่จากภายในเซลล์ออกมาภายนอกง่ายกว่า  $Na^+$  ทำให้ความเป็นบวกภายในเซลล์ลดลง และประจุลบที่เกิดจากโปรตีนภายในเซลล์ที่ไม่สามารถผ่านเยื่อเซลล์ออกมาได้ ความเป็นลบเกิดขึ้นจนในที่สุดจะไม่มีการเสีย  $K^+$  ออกมาอีก เซลล์จะเป็นขั้ว และศักย์ไฟฟ้าระหว่างเยื่อเซลล์จะคงที่ (resting potential) สำหรับ  $Cl^-$  ซึ่งมีอยู่ที่ของเหลวภายนอกเซลล์มากกว่านั้น ขนาดของ  $Cl^-$  สามารถผ่านรูเยื่อเซลล์ได้ แต่เนื่องจากภายในเซลล์เป็นลบเมื่อเทียบกับภายนอก ดังนั้นจึงถูกผลักออกมา

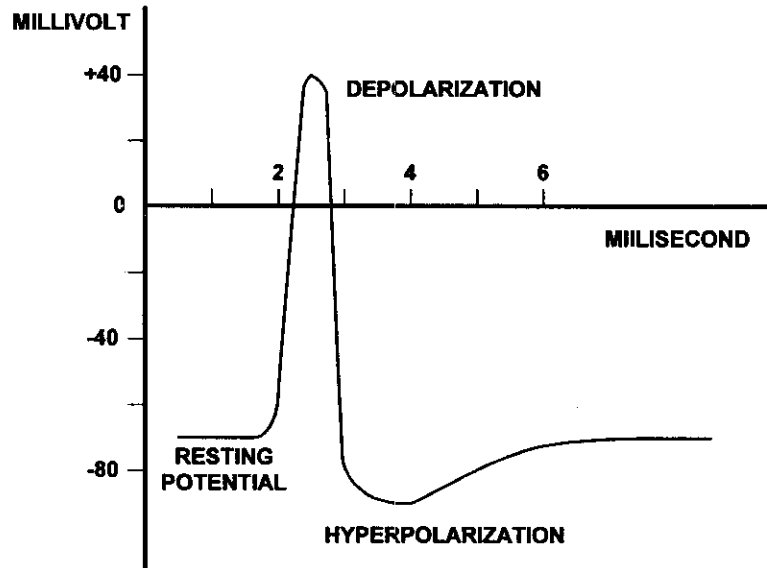
เมื่อมีการกระตุ้นจะมีการเปิด-ปิดช่องผ่านของไอออน (ion channels) การเคลื่อนที่ของไอออนทำให้ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อเปลี่ยนแปลง ความแตกต่างระหว่างเซลล์ทั่วไปกับเซลล์ที่ถูกกระตุ้นได้จะเห็นได้เมื่อให้กระแสเข้าไป ศักย์ไฟฟ้าของเซลล์ธรรมดา เช่น เซลล์เม็ดเลือดแดง จะเปลี่ยนจากลบเป็นศูนย์ แต่ในเซลล์ประสาทนั้นความต่างศักย์จะพุ่งผ่านศูนย์ขึ้นไปเป็นบวกเมื่อเทียบกับภายนอก เกิดการเปลี่ยนขั้วหรือ depolarization ซึ่งเรียกว่า action potential ขึ้น

### 8.1.3 สารส่งกระแสประสาท (Neurotransmitter) และการส่งกระแสประสาท

สัมผัสประสาทที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ไม่ได้เป็นการส่งกระแสประสาทโดยใช้คลื่นไฟฟ้าผ่านบริเวณสัมผัสประสาทไปยังเซลล์อื่นโดยตรง แต่เป็นการส่งสัญญาณโดยใช้สารเคมี หรือ สารส่งกระแสประสาท ซึ่งมีลักษณะ คือ ถูกสังเคราะห์ในเซลล์ประสาทโดยระบบเอนไซม์ในเซลล์ประสาท เมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้นจะถูกปล่อยออกมา และการตอบสนองทางชีวภาพที่เกิดจากสารส่งกระแสประสาทถูกขัดขวางโดยสารต้านฤทธิ์ได้

สารส่งกระแสประสาทเป็นสารเคมีโมเลกุลเล็กๆ ทำหน้าที่เป็นตัวกลางส่งข้อมูลจากปลายประสาทอันหนึ่งไปยังเซลล์ประสาทใหม่ สารเหล่านี้จะถูกสังเคราะห์และเก็บไว้ในถุงสะสม (synaptic vesicle) ที่ปลายประสาท สัมผัสประสาทเกิดจากการที่มี action potential มาตามแอกซอนมายังปลายประสาท ทำให้มี  $Ca^{2+}$  ผ่านเยื่อเข้ามาในเซลล์และช่วยให้มีการปล่อยสารส่งกระแสประสาทจากถุงสะสม ออกมายังที่ว่างระหว่างสัมผัสประสาท (synaptic gap) สารที่ถูกปล่อยออกมาจะรวมตัวชั่วคราวกับตัวจับสารเฉพาะที่เยื่อเซลล์ฝ่ายรับ ทำให้เกิดการกระตุ้นหรือยับยั้ง จากนั้นอาจถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยเอนไซม์หรือถูกดูดซึมกลับเก็บสะสมในเซลล์เดิมที่ออกมา เพื่อนำกลับมาใช้ใหม่ภายหลัง

เมื่อสารส่งกระแสประสาทรวมกับตัวจับสารเฉพาะบนเยื่อของเซลล์ฝ่ายรับ จะทำให้ความสามารถในการผ่านเยื่อเซลล์ของไอออนต่างๆเปลี่ยนแปลง สัมผัสประสาทชนิดกระตุ้นจะทำให้ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อเซลล์เปลี่ยนจากปกติ หรือที่ resting potential เป็นมีค่าลบน้อยลง ในช่วงแรกของสภาวะที่ถูกกระตุ้น เกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการผ่านเยื่อเซลล์ของ  $Na^+$  โดยจะแพร่เข้าเซลล์ตามเกรเดียนต์ของความเข้มข้นจากภายนอก เข้ามาในเซลล์ ทำให้ค่าศักย์ไฟฟ้าซึ่งมีค่าเป็นลบอยู่ มีความเป็นลบน้อยลง ในสัมผัสประสาทแบบยับยั้งนั้น เมื่อสารส่งกระแสประสาทชนิดยับยั้งรวมกับตัวจับสารเฉพาะจะทำให้  $K^+$  ออกจากเซลล์ และ  $Cl^-$  เข้ามาในเซลล์ ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อเซลล์จะเป็นลบมากขึ้น (hyperpolarization) ห่างจากระดับ threshold ออกไปอีก ทำให้เกิด action potential ยากขึ้น



รูปที่ 8.1 Action potential ในเซลล์ประสาท

เซลล์ประสาทเซลล์หนึ่งๆ อาจมีสัมผัสประสาทชนิดกระตุ้น และชนิดยับยั้งหลายๆ อันในขณะเดียวกัน ปริมาณศักย์ไฟฟ้ารวมของเยื่อเซลล์จะขึ้นกับระยะเวลาที่สารส่งกระแสประสาทจับกับตัวจับสารเฉพาะ และจำนวนสัมผัสประสาทชนิดกระตุ้นและยับยั้ง ถ้าผลรวมของศักย์ไฟฟ้ามากจนถึงระดับ threshold ซึ่งเป็นระดับที่ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อเซลล์ใช้สัญญาณกระตุ้นที่มีความเข้มข้นน้อยที่สุดเพื่อให้เกิดการเปลี่ยนขั้ว (ประมาณ  $-55\text{mV}$ ) ก็จะพุ่งเลยระดับศักย์ไฟฟ้า  $0\text{ mV}$  ไปเป็นบวกประมาณ  $+30\text{ mV}$  เกิด การเปลี่ยนขั้ว (depolarization) ศักย์ไฟฟ้าที่เปลี่ยนไปเรียก *action potential* ซึ่งจะเกิดขึ้นที่ตอนต้นของแอกซอน (axon hillock)

ช่วงหลังของสภาวะกระตุ้นจะเกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการผ่านเยื่อเซลล์ของ  $\text{K}^+$  ซึ่งจะแพร่ผ่านเยื่อเซลล์ออกมาภายนอก เมื่อประจุบวกวิ่งออกจากเซลล์ทำให้ค่าศักย์ไฟฟ้าของเยื่อเซลล์กลับเป็นลบอีกครั้ง จากนั้นจะกลับสู่สภาวะปกติโดยใช้กระบวนการแบบแอกทีฟที่ดึง  $\text{Na}^+$  ออกนอกเซลล์ และ  $\text{K}^+$  เข้ามาในเซลล์ประสาท ทวนเกรเดียนต์ของความเข้มข้น การเคลื่อนที่ของไอออนจะทำให้เกิดวงจรไฟฟ้าเฉพาะที่ (local circuit current) ทำให้บริเวณถัดไปถูกกระตุ้นให้เกิด action potential ติดต่อไปเรื่อยๆ ตามความยาวของแอกซอนโดยไม่ย้อนกลับมากกระตุ้นบริเวณที่เกิดแล้วให้ถูกกระตุ้นอีก

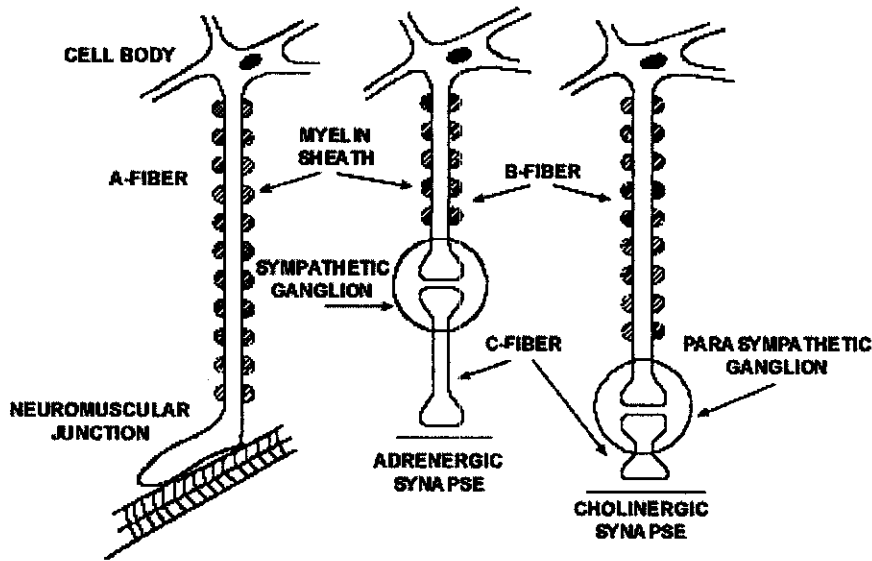
#### 8.1.4 ระบบประสาท

ระบบประสาทในสัตว์ที่มีกระดูกสันหลังแบ่งเป็น ระบบประสาทส่วนกลาง (*Central nervous system, CNS*) ซึ่งประกอบด้วยสมองกับไขสันหลัง และระบบประสาทส่วนปลาย หรือ ระบบประสาทรอบนอก (*Peripheral nervous system*) ระบบประสาทส่วนปลายมีความซับซ้อนน้อยกว่าระบบประสาทส่วนกลาง ประกอบด้วยประสาทสัมผัส (*sensory nerve*) และประสาทที่ควบคุมการเคลื่อนไหว (*motor nerve*) ส่วนหลังนี้แบ่งเป็นระบบที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อที่อยู่ใต้อำนาจจิตใจในระบบประสาทโซมาติก (*Somatic nervous system*) ซึ่งควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อลาย และระบบประสาทอัตโนมัติ (*Autonomic nervous system*)

เส้นประสาทสัมผัสเริ่มจากตัวรับความรู้สึกที่ผิวหนัง ซึ่งรับความรู้สึกร้อน เย็น แร้ง กัด และความเจ็บปวด ส่งไปยังไขสันหลัง ข้อมูลจะถูกส่งต่อไปยังบริเวณเฉพาะในสมอง สำหรับประสาทที่อยู่ใต้อำนาจจิตใจจะทำงานในทิศทางกลับกัน เช่น ส่งจากไขสันหลังไปยังกล้ามเนื้อที่เคลื่อนไหว การเคลื่อนไหวที่สั่งการด้วยความรู้สึกตัว จะถูกควบคุมผ่านทางเส้นประสาทใต้อำนาจจิตใจ ขณะที่เส้นประสาทเหล่านี้ถูกควบคุมผ่านสมอง จะมีกลไกที่การตอบสนองเกิดอย่างรวดเร็วและไม่อยู่ใต้อำนาจจิตใจ เป็นการตอบสนองฉับพลันของระบบประสาทส่วนกลางโดยเฉพาะไขสันหลัง เรียก *ปฏิกิริยารีเฟล็กซ์ (Reflex action)* ซึ่งเกิดอย่างรวดเร็วเพราะมีเซลล์ประสาทประสานงานในไขสันหลัง เรียก *Internuncial neuron* ถ่ายทอดสัญญาณโดยตรงระหว่าง เซลล์ประสาทนำความรู้สึก กับเซลล์ประสาทควบคุมการเคลื่อนไหว

สมองเป็นส่วนที่มีความพิเศษอย่างยิ่ง คำสั่งจากสมองไปยังประสาทส่วนปลายและอวัยวะต่างๆจะผ่านทางระบบประสาทอัตโนมัติ ส่วนคำสั่งในระบบประสาทโซมาติกที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อลายผ่านทาง *skeleto-motor system* ซึ่งเริ่มจาก *ventral horn* ในไขสันหลังส่งใยประสาทช่วงเดียว (*A-fiber*) ไปยังกล้ามเนื้อลาย สำหรับระบบประสาทอัตโนมัติจะมีปมประสาท (*ganglion*) เป็นสถานีเชื่อมระหว่าง CNS กับเซลล์ของอวัยวะ เซลล์ประสาทจากไขสันหลังส่งใยประสาท (*B-fiber*) ออกไปเกิดสัมผัสประสาทกับเซลล์ประสาทที่ปมประสาท เซลล์ประสาทช่วงหลังนี้ส่งใยประสาทที่ไม่มีเยื่อไมอีลินหุ้ม (*C-fiber*) ไปยังเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะ และ ต่อมต่างๆ





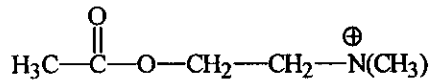
รูปที่ 8.2 แสดงเซลล์ประสาทที่ปกคลุมเนื้อลาย และระบบประสาทอัตโนมัติ

การควบคุมหน้าที่ของระบบประสาทโดยผ่านการทำงานที่พร้อมกัน และเป็นระบบของเซลล์ประสาทซึ่งใช้สารส่งกระแสประสาทชนิดต่างกันเป็นเรื่องซับซ้อน บางครั้งสารชนิดเดียวกันอาจเป็นตัวกระตุ้นที่ปลายประสาทชนิดหนึ่ง และเป็นตัวยับยั้งที่ปลายประสาทอีกชนิดหนึ่งได้ โดยปกติที่บริเวณเดียวกันสารส่งกระแสประสาทชนิดกระตุ้นและชนิดยับยั้งมักจะเป็นสารคนละชนิดกัน สารที่มีคุณสมบัติส่งสัญญาณประสาทมีจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ ข้อบ่งชี้ซึ่งกำหนดว่าโมเลกุลใด ๆ ถูกจัดเป็นสารส่งกระแสประสาทมีดังนี้

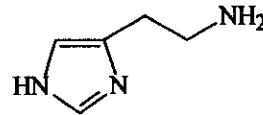
1. สารที่เป็นสารส่งกระแสประสาทจะถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาทหลังจากที่เซลล์ประสาทถูกกระตุ้นจนเกิด action potential
2. ในเซลล์ประสาทที่ปล่อยสารส่งกระแสประสาทและบริเวณที่เกิดสัมผัสประสาท จะมีระบบควบคุมปริมาณที่จำเป็นของสารส่งกระแสประสาทที่ใช้ในการส่งสัญญาณประสาท เป็นระบบเอนไซม์ที่ใช้สังเคราะห์ และเปลี่ยนสภาพทำให้สารส่งกระแสประสาทหมดฤทธิ์ ไม่เช่นนั้นการกระตุ้นที่ตัวจับสารจะเกิดโดยไม่มี การสิ้นสุด
3. ทั้งสารส่งกระแสประสาทที่ให้เข้าไป และสารส่งกระแสประสาทตามธรรมชาติ จะมีปฏิกริยาต่อกันกับตัวจับสารในลักษณะเดียวกัน กล่าวคือ
  - การตอบสนองเชิงชีวภาพที่ตัวจับสาร ซึ่งเกิดโดยการกระตุ้นเซลล์ประสาทตามปกติ และเกิดจากให้สารส่งกระแสประสาทเข้าไป สามารถถูกขัดขวางได้ด้วยสารที่เป็นแอนตาโกนิสต์ของสารส่งกระแสประสาทนั้นๆ เช่นเดียวกัน

- ถ้าให้สารส่งกระแสประสาทเข้าไปที่เนื้อเยื่อซึ่งมีตัวจับสารสำหรับสารส่งกระแสประสาทนั้นๆ ซึ่งถูกเตรียมในระบบทดลอง ต้องได้ผลตอบสนองเชิงชีวภาพที่เหมาะสมเกิดเหมือนกัน

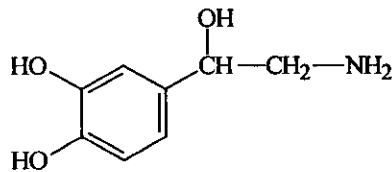
สารส่งกระแสประสาทในร่างกาย ได้แก่ acetylcholine, สาร biogenic amines (เช่น norepinephrine, serotonin, dopamine และ histamine) และกรดอะมิโน (เช่น  $\gamma$ -aminobutyric acid, glutamic acid และ glycine) เป็นสารส่งกระแสประสาทสำคัญ



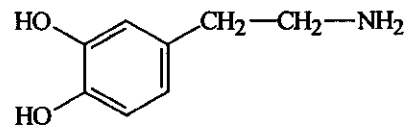
Acetylcholine



Histamine

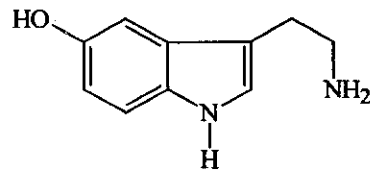


Norepinephrine



Dopamine

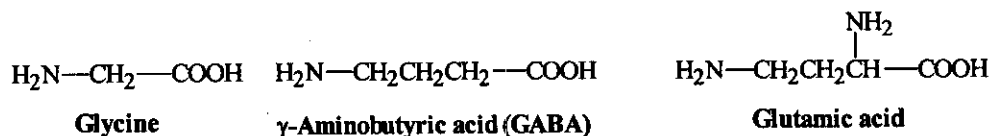
**Serotonin** (5-hydroxytryptamine หรือ 5HT) ได้จากกรดอะมิโน tryptophan โดยปฏิกิริยา hydroxylation และขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ ตามลำดับ ปริมาณร้อยละ 90 ของ 5-HT พบในโครมาฟินเซลล์ของทางเดินอาหาร ที่เหลือพบในเกล็ดเลือดและระบบประสาท ส่วนกลาง 5-HT จะรวมกับตัวจับสารเฉพาะและมีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ และลำไส้เล็ก เซลล์ที่ปล่อย 5-HT เป็นสารส่งกระแสประสาทเรียกเซลล์ประสาท serotonergic



Serotonin (5-HT)

กรดอะมิโนหลายชนิดมีส่วนในการยับยั้งหรือกระตุ้นระบบประสาท เช่น  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) เป็นสารส่งกระแสประสาทชนิดยับยั้งในสมอง เซลล์ประสาทที่ปล่อย GABA เรียก GABAergic เกี่ยวข้องกับการลดความวิตกกังวล ตัวจับสารเฉพาะของ GABA มี 2 ชนิด คือ GABA-A และ GABA-B ชนิดแรกเมื่อรวมกับ GABA ทำให้  $\text{Cl}^-$  เข้าสู่เซลล์

ประสาท และชนิดหลังทำให้  $K^+$  ออกมาภายนอกเซลล์ประสาท ทั้งสองกรณีทำให้ศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์มีความเป็นลบมากขึ้น



ยากลายกังวลกลุ่ม benzodiazepine เช่น valium ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการตอบสนองของ GABA ที่สัมผัสประสาท สมองสามารถสร้างทั้งสารที่เพิ่มความกังวล เช่น  $\beta$ -carbolines และสารที่ลดความกังวล เช่น allopregnanolone สารทั้งคู่มีผลกับตัวจับสารเฉพาะของ GABA ในสมองเช่นกัน

สำหรับ กลูตาเมต (glutamate, GLU) เป็นสารส่งกระแสประสาทชนิดกระตุ้นในสมอง เป็นสารสื่อที่ตัวจับสารบริเวณตัวจับสาร 2 ชนิด คือ NMDA และ AMPA ซึ่งเกี่ยวข้องกับความทรงจำในสมอง

## 8.2 ระบบประสาทอัตโนมัติ

**ระบบประสาทอัตโนมัติ** เป็นระบบประสาทที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบและอวัยวะที่อยู่นอกอำนาจจิตใจ ได้แก่ หัวใจ กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะภายใน กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ต่อมต่างๆ รวมทั้งระบบอวัยวะในร่างกาย ระบบประสาทอัตโนมัติมีลักษณะเป็นเซลล์ประสาท 2 ช่วง คือ เซลล์ประสาทช่วงก่อนถึงปมประสาท (preganglionic neuron) ซึ่งออกจากระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ก้านสมอง และไขสันหลัง มายังปมประสาท และเซลล์จากปมประสาทที่ไปอวัยวะตอบสนอง (postganglionic neuron)

ระบบประสาทอัตโนมัติแบ่งเป็น 2 ระบบ คือ ระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic nervous system) และระบบซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) อวัยวะชนิดหนึ่งจะถูกควบคุมโดยระบบประสาททั้ง 2 ชนิด ซึ่งมักจะให้ผลตรงข้ามกัน หรือระบบหนึ่งแสดงผลอีกระบบหนึ่งไม่แสดงผล ผลของระบบประสาททั้ง 2 ชนิดที่มีต่ออวัยวะต่างๆในร่างกาย (ตาราง 8.1)

### 8.2.1 ระบบประสาทซิมพาเทติก และระบบประสาทพาราซิมพาเทติก

**ระบบประสาทซิมพาเทติก** ประกอบด้วยเส้นประสาทที่ออกจากไขสันหลังที่ Thoracic cord และ Lumbar cord ระบบซิมพาเทติกเป็นระบบที่อวัยวะทำงานมากขึ้น เร็ว

ขึ้น ร่างกายมีการใช้พลังงานมากขึ้น รวมถึงความโกรธและความตกใจ เป็นผลให้หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูงขึ้น หลอดลมขยาย ม่านตาขยาย ยับยั้งการเคลื่อนไหว-การหดตัวของกระเพาะและลำไส้ ยับยั้งการหลั่งน้ำย่อย ระดับน้ำตาลในเลือดและกรดไขมันสูงขึ้น การใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น ท่อน้ำเชื้อในอวัยวะเพศชายหดตัว มีการขับเหงื่อและขนลุกเกิดขึ้น ในสภาวะตกใจ การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกทำให้เกิดการหลั่ง adrenaline หรือ epinephrine จากต่อมหมวกไตด้วย

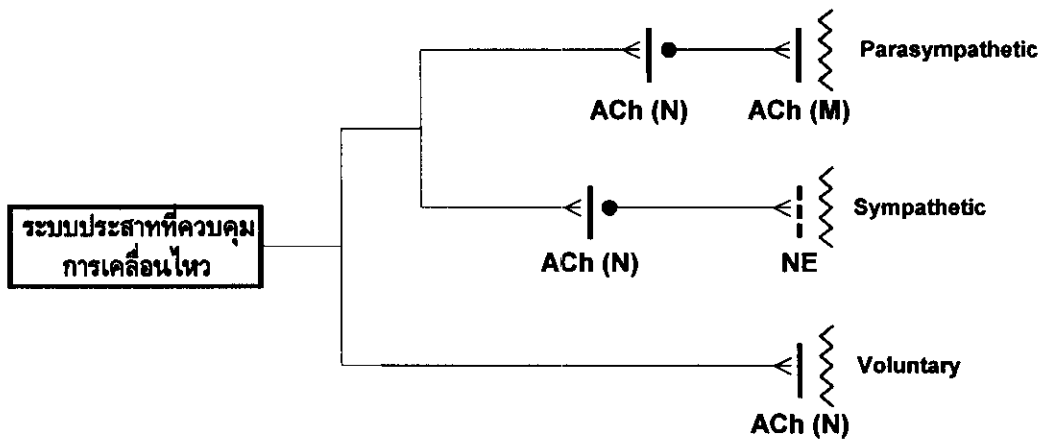
อวัยวะ	ระบบซิมพาเทติก	ระบบพาราซิมพาเทติก (M)
เส้นเลือดแดง	หดตัว $\alpha_1$	ขยายตัว
	ขยายตัว $\beta_2$	
เส้นเลือดดำ	หดตัว $\alpha_1$	
	ขยายตัว $\beta_2$	
หัวใจ	เต้นเร็วขึ้น $\beta_1$ (& $\beta_2$ )	ความเร็วและการบีบตัวลดลง
	การบีบตัวแรงขึ้น $\beta_1$ (& $\beta_2$ )	
หลอดลม	กล้ามเนื้อคลายตัว $\beta_2$	กล้ามเนื้อหดตัว
		การขับเมือกจากต่อมเพิ่มขึ้น
ตา	ม่านตาขยาย $\alpha$	ม่านตาหดตัว
ผิวหนัง	การหลั่งเหงื่อ-ขนลุกเพิ่มขึ้น	
ต่อมน้ำลาย	เล็กน้อย	หลังปกติ และเส้นเลือดขยายตัว
ทางเดินอาหาร		การหลั่งน้ำย่อยเพิ่มขึ้น
	การเคลื่อนไหวลดลง $\beta_2$	การเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้น
	กล้ามเนื้อผนังคลายตัว $\alpha$	กล้ามเนื้อผนังหดตัว
ถุงน้ำดี	คลายตัว	หดตัว
ตับ	ใช้ไกลโคเจน $\beta_2$ และ $\alpha$	สร้างไกลโคเจน
กระเพาะปัสสาวะ	คลายตัว	หดตัว

ตารางที่ 8.1 ผลการกระตุ้นระบบซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติกที่มีต่ออวัยวะในร่างกาย

**ระบบพาราซิมพาเทติก** เกี่ยวกับการรักษาหรือสร้างพลังงาน ปกติทำหน้าที่ขณะที่ร่างกายพักผ่อน ประกอบด้วยเส้นประสาทที่มาจาก Cranial nerves คู่ที่ 3, 7, 9 และ 10 และจากเส้นประสาทไขสันหลัง Sacral nerves จาก 2-4 ไปยังอวัยวะที่มันจับอยู่ ทำให้ม่านตาหดตัว มีการปรับเลนส์ตา หัวใจเต้นช้าลง ความดันโลหิตลดลง กล้ามเนื้อหลอดลมหดตัว กระตุ้นการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้ และกระเพาะปัสสาวะหดตัว เป็นต้น

### 8.2.2 สารส่งกระแสประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ

ถ้าพิจารณาตามข้อบ่งชี้ของสารส่งกระแสประสาทจะพบว่า acetylcholine (ACh) และ norepinephrine (NE) เป็นสารส่งกระแสประสาทหลักในระบบประสาทส่วนปลาย dopamine, NE, histamine,  $\gamma$ -aminobutyric acid, glutamic acid และ glycine เป็นสารส่งกระแสประสาทสำคัญในระบบประสาทส่วนกลาง จากระบบประสาทที่ควบคุมการเคลื่อนไหวที่อยู่ในระบบประสาทส่วนปลายจะเห็นว่าบริเวณสัมผัสประสาท 4 ใน 5 แห่ง จะมี ACh เป็นสารส่งกระแสประสาท



**รูปที่ 8.3** สารส่งกระแสประสาทในระบบประสาทที่ควบคุมการเคลื่อนไหว  
(N = nicotinic; M = muscarinic)

### 8.2.3 เซลล์ประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ

เซลล์ประสาทที่ปล่อย ACh เป็นสารส่งกระแสประสาทเรียก cholinergic neuron ได้แก่

- (1) เซลล์ประสาทช่วงก่อนถึงปมประสาททั้งหมดของระบบพาราซิมพาเทติกและระบบพาราซิมพาเทติก
- (2) เซลล์ช่วงหลังจากปมประสาทที่ไปยังอวัยวะตอบสนองในระบบพาราซิมพาเทติกทั้งหมด

- (3) เซลล์ประสาทในระบบซิมพาเทติกที่ไปต่อมหมวกไต
- (4) เซลล์ช่วงหลังจากปมประสาทในระบบซิมพาเทติกที่ไปยังต่อมเหงื่อและเส้นโลหิตที่ไปกล้ามเนื้อลาย
- (5) เซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่เลี้ยงและควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อลาย

อย่างไรก็ดี acetylcholine ไม่ได้แสดงผลตอบสนองที่สัมผัสประสาทแต่ละแห่งเหมือนกัน สัมผัสประสาทที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อที่อยู่ใต้อำนาจจิตใจ (neuromuscular junction) และที่ปมประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติให้ผลทันที การตอบสนองสั้น รวดเร็ว ขณะที่เซลล์ช่วงหลังจากปมประสาทที่ไปยังอวัยวะตอบสนองในระบบพาราซิมพาเทติกจะเริ่มช้ากว่า แต่ตอบสนองนานกว่า

เซลล์ประสาทที่ปล่อย norepinephrine เป็นสารส่งกระแสประสาทเรียกเซลล์ประสาทอะดรีเนอร์จิก (adrenergic neuron) ได้แก่เซลล์ช่วงหลังจากปมประสาทในระบบซิมพาเทติกทุกอัน ยกเว้นเซลล์ที่ไปต่อมเหงื่อ เส้นโลหิตที่เลี้ยงกล้ามเนื้อลาย และเซลล์ต่อมหมวกไต

ในการเรียนรู้ส่วนที่เกี่ยวกับยาซึ่งมีผลต่อสารส่งกระแสประสาท ควรทราบกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดสัญญาณ ซึ่งอาจจะสรุปโดยย่อได้ดังนี้

- สังเคราะห์สารส่งกระแสประสาทจากสารเริ่มต้น
- เก็บสารส่งกระแสประสาทไว้ในถุงสะสมที่ปลายประสาท
- เซลล์ประสาท presynaptic ถูกกระตุ้น เยื่อถุงสะสมเชื่อมกับผิวเยื่อเซลล์ประสาท เปิดช่องหลังสารส่งกระแสประสาทออกมาที่สัมผัสประสาท
- สารส่งกระแสประสาทแพร่ทั่วบริเวณที่ว่างระหว่างสัมผัสประสาท และอาจจะรวมกับตัวจับสารที่เยื่อของ postsynaptic cell ซึ่งเป็นตัวรับสัญญาณ
- การรวมตัวระหว่างสารส่งกระแสประสาทกับตัวจับสารทำให้ช่องผ่านของไอออนเปิด หรือมีการกระตุ้นสารสื่อปฏิกิริยา เช่น cAMP หรือ inositol phosphate เกิดการตอบสนอง เช่น การเปลี่ยนซิว
- สารส่งกระแสประสาทที่ไม่ได้ร่วกับตัวจับสารอาจถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ หรือถูกดูดซึมเข้าไปเก็บเพื่อนำกลับมาใช้ใหม่ หรือกระจายอยู่ที่บริเวณสัมผัสประสาท

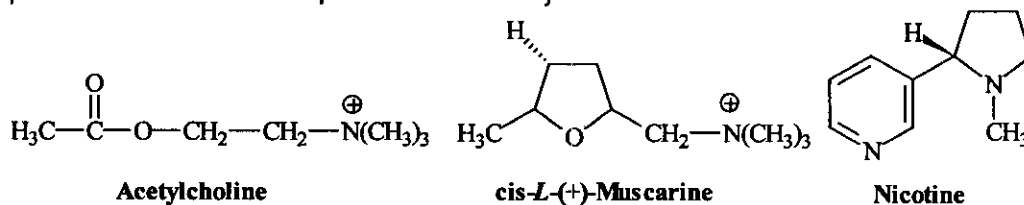
ดังนั้นสารประกอบที่มีประโยชน์ในทางการแพทย์ซึ่งมีผลกับการทำงานของสารส่งกระแสประสาทจึงแบ่งได้เป็น

1. สารที่ส่งเสริมการทำงานของสารส่งกระแสประสาท
  - ▶ สารที่กระตุ้นตัวจับสารที่ postsynaptic cell (receptor agonists)
  - ▶ สารที่ทำให้การหลั่งสารส่งกระแสประสาทเพิ่มขึ้น
  - ▶ สารที่ป้องกันการทำลายสารส่งกระแสประสาท
2. สารที่ระงับการทำงานของสารส่งกระแสประสาท
  - ▶ สารที่ปิดกั้นตัวจับสารที่ postsynaptic cell (receptor antagonists)
  - ▶ สารที่กระตุ้นตัวจับสารที่ presynaptic cell (receptor agonist) ทำให้เกิดการยับยั้งแบบวกกลับ (feedback inhibition) และการหลั่งสารส่งกระแสประสาทลดลง
  - ▶ สารที่ยับยั้งที่ปมประสาท (ganglion blocker)

### 8.3 Acetylcholine และตัวจับสารเฉพาะ

ระบบประสาทที่ใช้ ACh เป็นสารส่งกระแสประสาท พบทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทที่ควบคุมการเคลื่อนไหว ในระบบประสาทอัตโนมัติ ACh เป็นสารส่งกระแสประสาทในระบบพาราซิมพาเทติก ที่ปมประสาทของระบบซิมพาเทติก และที่เซลล์ของอวัยวะตอบสนองบางแห่งในระบบซิมพาเทติกด้วย

ACh เป็นสารส่งกระแสประสาทชนิดกระตุ้น ร่วมกับตัวจับสารเฉพาะซึ่งเรียก Cholinergic receptor หรือ Acetylcholine receptor (AChR) พบว่าแสดงลักษณะ 2 แบบ คือ ตัวจับสารชนิดนิโคติน (nicotinic receptor) และชนิดมัสคารีน (muscarinic receptor) ชนิดแรกพบที่ปมประสาททุกแห่งในระบบประสาทอัตโนมัติ ให้ผลคล้ายผลที่ได้จากนิโคติน คล้ายกับการกระตุ้นสัมผัสประสาทที่ปมประสาททั้งหมด โดยให้ผลเพิ่มฤทธิ์ทั้งระบบประสาทซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติก นอกจากนี้ยังพบที่สัมผัสประสาทที่ไปยังกล้ามเนื้อลายในระบบประสาทโซมาติก (neuromuscular endplate) ด้วย ส่วนตัวจับสารชนิดมัสคารีนพบที่สัมผัสประสาทบริเวณเซลล์อวัยวะตอบสนองในระบบพาราซิมพาเทติกทุกแห่ง ผลที่ได้คล้ายผลของมัสคารีน โดยจะเหมือนกับการกระตุ้นเฉพาะเส้นประสาทพาราซิมพาเทติก ผลการออกฤทธิ์ที่เกิดระงับได้ด้วย atropine ที่ขนาดยาต่ำๆ



มีการศึกษาตัวจับสารชนิดนิโคตินจากเนื้อเยื่อสัตว์ทะเล เช่น ปลาไหลไฟฟ้า (*Electrophorus electricus*) และ ปลากระเบนไฟฟ้า (*Torpedo californica* และ *T. marmorata*) พบว่ามีปริมาณสูงมาก (ตารางที่ 8.2) ตัวจับสารชนิดนิโคตินมี 5 หน่วยย่อย (subunit) ซึ่งอยู่กันเป็นสมมาตรรอบแกนร่วมเดียวกัน พิษซึ่งเป็น antagonist และรวมกับตัวจับสารแบบถาวรจะช่วยในการแยก และศึกษาตัวจับสารชนิดนี้ เช่น  $\alpha$ -bungarotoxin (BTX) จากงูเห่าอินเดีย และพิษจากงูเห่าไทย ความเป็นพิษเป็นเพราะรวมกับตัวจับสารของ ACh แบบถาวร ทำให้ขัดขวางการส่งสัญญาณประสาท สำหรับ agonist ที่ใช้ศึกษาตัวจับสารชนิดนิโคติน ได้แก่ nicotine, cytisine และ anatoxin

เนื้อเยื่อ	ปริมาณ AChR (nM/kg)
<i>Torpedo marmorata</i>	1000
<i>Electrophorus electricus</i>	50–100
Neuromuscular endplate	1–50
Brain	0.1–1

ตารางที่ 8.2 ตัวอย่างตัวจับสารเฉพาะของ acetylcholine ที่ได้จากเยื่อชนิดต่างๆ

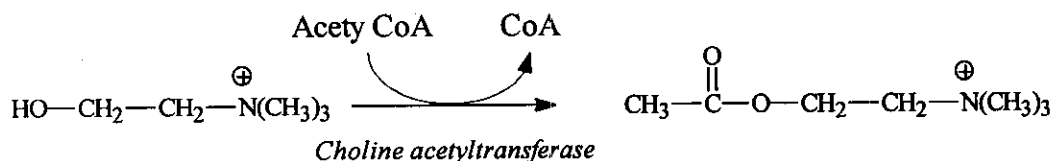
โดยปกติตัวจับสาร AChR ที่แยกออกมาจากเยื่อจะเสียความสามารถในการควบคุมการผ่านเข้า-ออกของไอออนไป อย่างไรก็ตามการรวมของ ACh และ BTX กับตัวจับสารที่แยกออกมายังคงเกิดขึ้น ซึ่งสามารถนำมาใช้ทำให้ตัวจับสารบริสุทธิ์ได้ เช่น อวัยวะไฟฟ้าหนัก 1 kg จากกระเบนไฟฟ้าได้โปรตีนที่เป็นตัวจับสารประมาณ 100-150 mg ส่วนที่ทำให้บริสุทธิ์มีแอกติวิตีอยู่ในช่วง 8–12  $\mu\text{mol}$  ของบริเวณรวมตัวต่อ 1 กรัมโปรตีน ซึ่งมีปริมาณสูงมากเมื่อเทียบกับมาตรฐานทั่วไป

สำหรับตัวจับสารชนิดมัสคารีนมีความเฉพาะเจาะจงทางสเตอริโอเคมี และทางโครงสร้างมากกว่าตัวจับสารชนิดนิโคติน แต่ไม่มีเนื้อเยื่อที่มีตัวจับสารประเภทนี้มากมายเหมือนตัวจับชนิดนิโคตินในปลาไหลไฟฟ้าหรือกระเบนไฟฟ้า อย่างไรก็ตามพบว่ามี 5 ชนิด คือ M1, M2, M3, M4 และ M5 การศึกษาโดยอาศัยวิธีรวมตัวกับสารพิเศษ เช่น ใช้ methacholine เป็น agonist และใช้ *N*-methylscopolamine, pirenzepine เป็น antagonist ในการระบุว่าเป็นตัวจับสารชนิดมัสคารีน เป็นต้น



### 8.3.1 การสังเคราะห์ Acetylcholine และการทำงานขณะถ่ายทอดสัญญาณ

Acetylcholine สังเคราะห์ได้จากโคลีน (choline) และ acetyl coenzyme A โดยมี เอนไซม์ choline acetyltransferase เป็นตัวเร่ง เอนไซม์นี้สร้างที่โรโบโซม แล้วถูกนำมาที่ ปลายประสาทซึ่งการสังเคราะห์ acetylcholine จะเกิดขึ้นเป็นส่วนใหญ่ acetyl coenzyme A มีอยู่ทั่วไป ส่วนโคลีนมาจาก phosphatidylcholine หรือ lecithin และจากการดูดซึมโคลีน ที่ได้จากการไฮโดรไลส์ acetylcholine หลังจากที่ยอมรับกับตัวจับสารกลับเข้าสู่ปลายประสาท



ขั้นตอนซึ่งเกิดที่บริเวณที่มีการถ่ายทอดสัญญาณโดยมี ACh เป็นสารส่งกระแสประสาท มีดังนี้

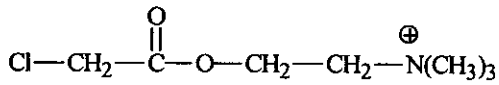
- ACh ถูกสังเคราะห์ที่บริเวณปลายประสาท และเก็บไว้ในถุงเก็บสะสม
- เมื่อเกิดการกระตุ้น ACh ถูกปล่อยจากปลายประสาทไปยังช่องว่างระหว่าง สัมผัสประสาท
- ACh เกิดปฏิกิริยากับตัวจับสารเฉพาะที่เซลล์ประสาทช่วงที่สอง หรือที่เซลล์ของ อวัยวะตอบสนอง การจับกับตัวจับสารเฉพาะเป็นแบบทวนกลับ
- การออกฤทธิ์กระตุ้นของ ACh สิ้นสุดโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส มีเอนไซม์ Acetylcholinesterase เร่งการเปลี่ยน ACh เป็นโคลีน และอะซีเตต โคลีนที่เกิดขึ้นจะกลับเข้าสู่ปลายประสาท และถูกนำไปสังเคราะห์เป็น ACh ต่อไปอีก

### 8.3.2 สารประกอบที่มีผลต่อการสังเคราะห์ ACh

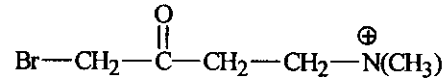
การสังเคราะห์ ACh อาจถูกขัดขวาง หรือยับยั้งโดยสารประกอบบางชนิด เนื่องจาก:

#### 1) ยับยั้งการทำงานของ choline acetyltransferase

สารประกอบหลายชนิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ได้ เช่น chloroacetylcholine และ 3-bromoacetyltrimethylammonium bromide สารชนิดแรกยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์แบบทวนกลับ แต่ถูกไฮโดรไลส์ได้เร็วในสภาวะที่เป็นกลางและเป็นด่าง สารชนิด หลังเป็นตัวยับยั้งชนิดถาวร โดยอาจเกิดปฏิกิริยา alkylation กับเอนไซม์ที่บริเวณรวมตัว



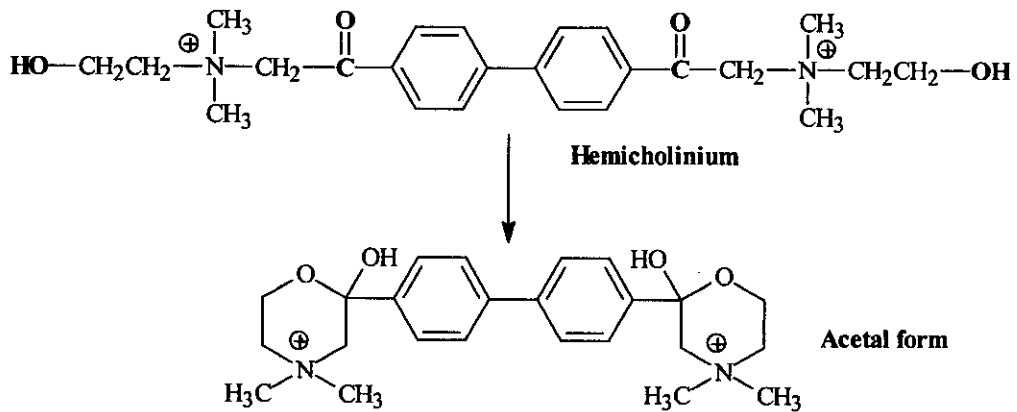
**Chloroacetylcholine**



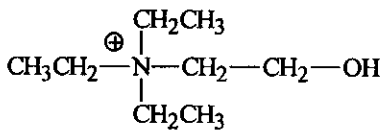
**3-Bromoacetyltrimethylammonium**

**2) ขัดขวางการลำเลียงโคลีนเข้ามายังปลายประสาท**

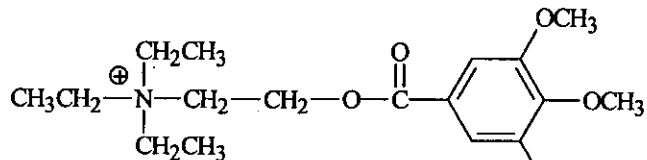
สารที่ยับยั้งการลำเลียงโคลีนเพื่อนำมาสังเคราะห์ ACh ได้แก่ hemicholinium ซึ่งมี ส่วนของ โคลีน 2 แห่งในโมเลกุล เมื่ออยู่ในสารละลายจะอยู่ในรูปที่เป็น hemiacetal



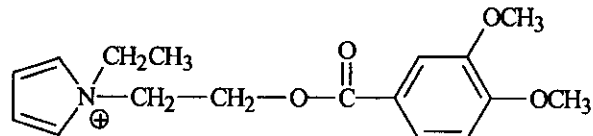
นอกจากนี้ก็มีสารที่รบกวนการสังเคราะห์ ACh โดยวิธีเดียวกัน ซึ่งมีส่วนของสูตร โครงสร้างคล้ายโคลีน เช่น



**Triethylcholine**



**Troxonium**



**Troxypyrronium**

สำหรับสารที่มีผลต่อการหลั่ง ACh ได้แก่ สารห้ามการหลั่ง ACh เช่น botulinum toxin และสารที่เพิ่มการปล่อย ACh เช่น เอทิลแอลกอฮอล์ chloral hydrate และ paraldehyde

## 8.4 Cholinergic Agents

Cholinergic agents เป็นสารที่ให้ผลทั้งโดยตรงและโดยอ้อม คล้ายกับผลที่เกิดจาก ACh เนื่องจาก ACh เป็นสารส่งกระแสประสาททั้งในระบบประสาทอัตโนมัติ และระบบประสาทโซมาติกที่ไปยังกล้ามเนื้อลาย cholinergic agents จึงมีผลต่อระบบประสาททั้งคู่ การกระตุ้นตัวจับสารเฉพาะของ ACh ทำให้เพิ่มขึ้นได้โดยอาศัย direct cholinergic agents และ indirect cholinergic agents

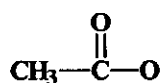
### 8.4.1 Direct Cholinergic Agents

สารกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยรวมกับตัวจับยาโดยตรง ให้ผลตอบสนองเช่นเดียวกับ acetylcholine ดังนั้นจึงเรียก cholinomimetic หรือ parasympathomimetic drugs ด้วย มีความคล้ายคลึงกับ ACh ทั้งในด้านสูตรโครงสร้าง ระยะห่างระหว่างหมู่ฟังก์ชันชนิดมีขั้ว และการกระจายประจุ

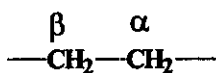
สารบางชนิดแสดงผลการออกฤทธิ์แบบมัสคารีน (muscarinic agent) บางชนิดเป็นแบบนิโคติน (nicotinic agent) การออกฤทธิ์แบบแรกให้ผลคล้ายกับฤทธิ์ที่ได้จากมัสคารีน การกระตุ้นเฉพาะเส้นประสาทพาราซิมพาเทติก และการออกฤทธิ์แบบหลังคล้ายการกระตุ้นที่ปมประสาท ซึ่งเป็นการกระตุ้นทั้งระบบประสาทซิมพาเทติก และพาราซิมพาเทติก ตัวอย่างของสารกลุ่มนี้ได้แก่ เอสเทอร์ของโคลีน ที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย ACh

#### 1) ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ ของ ACh

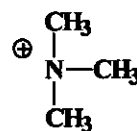
สูตรโครงสร้างของ ACh แบ่งได้ 3 บริเวณ การเปลี่ยนแปลง ACh อาจทำได้ ดังนี้



Acetoxy group



Ethylene bridge



Quaternary ammonium group

#### (1) Quaternary ammonium group (หัวข้อที่ 4.2.2)

- ถ้าเปลี่ยน  $-\text{CH}_3$  1 หมู่ เป็นอัลคิลที่มีขนาดใหญ่ขึ้น จะมีผลการออกฤทธิ์ลดลง ถ้ามากกว่า 1 หมู่ ผลการออกฤทธิ์จะหายไปเกือบหมด
- การเปลี่ยนแปลงที่ N ถ้าเปลี่ยนเป็นหมู่ onium อื่นๆ เช่น phosphonium, arsonium, sulfonium ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลงมาก

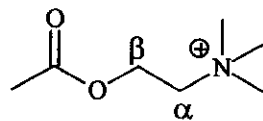
- ถ้าเป็นหมู่  $-NH_2$  ผลการออกฤทธิ์จะหายไป
- muscarinic agonists บางตัวเป็น 3°-อะมีน เช่น pilocarpine และ arecoline เชื่อว่าที่ pH ของร่างกายจะรวมกับโปรตอนและอยู่ในรูปที่เป็นประจุบวก

(2) Ethylene bridge  $-CH_2-CH_2-$

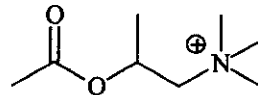
Ethylene bridge เป็นระยะห่างที่พอเหมาะระหว่างหมู่แอมโมเนียม กับหมู่เอสเทอร์ ในการเกิดแรงระหว่างกันในการรวมกับตัวจับยา ไม่ควรมีมากกว่า 4 อะตอมระหว่าง  $N^+$  กับหมู่  $-CH_3$  ที่ปลายด้านตรงข้าม

- การแทนที่ H ด้วยหมู่อัลคิลอื่นมักให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง ยกเว้น  $-CH_3$
- การแทนที่ด้วย  $-CH_3$  ที่ตำแหน่งแอลฟา จะเพิ่มผลการออกฤทธิ์แบบนิโคติน
- การแทนที่ด้วย  $-CH_3$  ที่ตำแหน่งบีตาจะเพิ่มผลการออกฤทธิ์แบบมัสคาริน

เช่น methacholine ไม่มีผลการออกฤทธิ์แบบนิโคติน ถูกไฮโดรไลสได้ช้ากว่า ACh เล็กน้อย เนื่องจากผลของความเกะกะจากหมู่เมทิลที่อยู่ใกล้หมู่เอสเทอร์



ACh

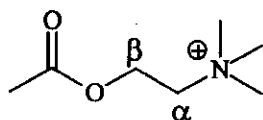


Methacholine

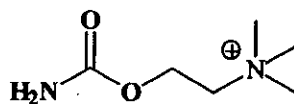
(3) หมู่ acyl

ACh มีช่วงการออกฤทธิ์สั้น เนื่องจากถูกไฮโดรไลสอย่างรวดเร็ว การเปลี่ยนแปลงบริเวณนี้ทำให้ถูกไฮโดรไลสช้าขึ้น และเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์

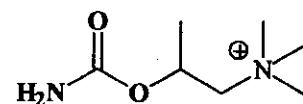
- การเปลี่ยนขนาดของ R จากเมทิล เป็น propyl หรือ butyl หรือเป็นวงอะโรมาติก มักทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง หรือให้ผลเป็น antagonist
- เปลี่ยนเป็นเอสเทอร์ของ carbamic acid จะได้สารที่ถูกไฮโดรไลสได้ช้ากว่า ACh และมีผลทั้งแบบมัสคารินและแบบนิโคติน นอกจากนี้การแทนที่ด้วย  $-CH_3$  ที่คาร์บอนตำแหน่งบีตา เช่น betanechol ทำให้ได้ผลแบบมัสคารินอย่างเดียว ไม่มีผลแบบนิโคติน



ACh



Carbachol

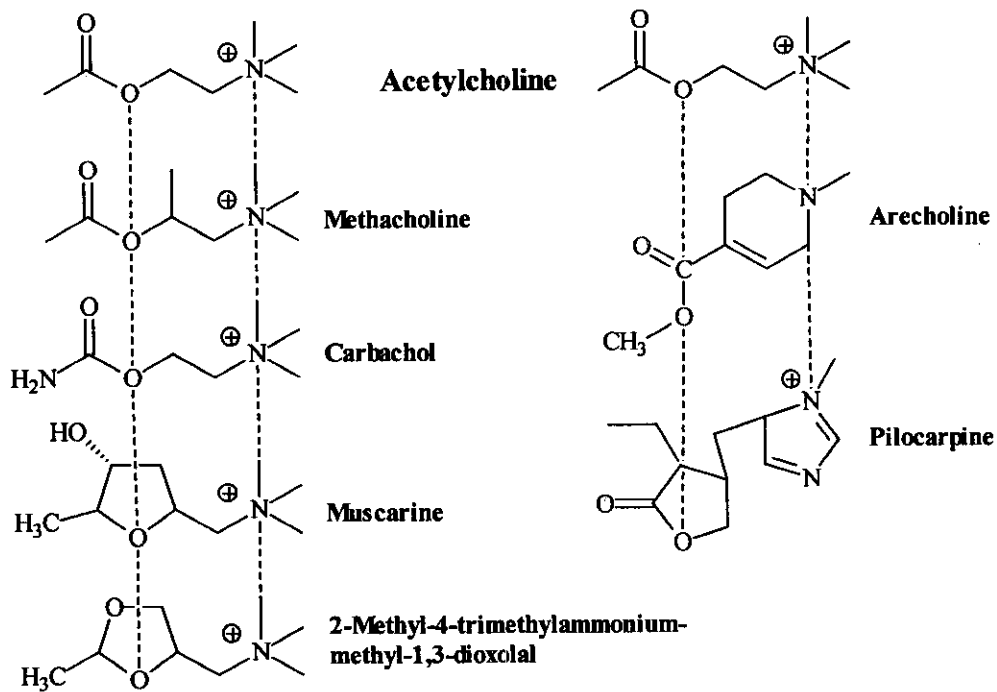


Betanechol

## 2) Cyclic analogues ของ Acetylcholine

Cyclic analogue ได้แก่ muscarine, pilocarpine, arecoline และ dioxolanes ทั้งหมดเป็นสารที่แสดงผลการออกฤทธิ์แบบมัสคาริน สารเหล่านี้มีลักษณะที่คล้ายกันคือ มีอะตอม N ซึ่งมีประจุบวก และ O หรือ เอสเทอร์-O อยู่ห่างกันประมาณ 4.4 Å

Cholinergic agents เหล่านี้ไม่มีประโยชน์ในการรักษา มัสคารินเป็นแอลคาลอยด์จากเห็ด *Amanita muscaria*; pilocarpine เป็นแอลคาลอยด์พบในใบพืชไม้พุ่ม *Pilocarpine jaborandi* หรือ *P. microphyllus* ใช้พื้มีการหลั่งน้ำลายและเหงื่อ; arecoline เป็นแอลคาลอยด์จากหมาก และสาร dioxolan เป็น analogue ของ ACh ที่เป็นสารสังเคราะห์



## 3) สารประกอบที่กระตุ้นปมประสาท

นิโคตินเป็นแอลคาลอยด์จากใบยาสูบ เมื่ออยู่ในรูปแบบเป็นของเหลวไม่มีสี ถ้าถูกอากาศจะเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล ที่ pH ของเนื้อเยื่อจะอยู่ในรูปแตกตัว ซึ่งไวต่อการออกฤทธิ์มากกว่ารูปไม่แตกตัว นิโคตินเป็นสารที่รวมกับตัวจับสารที่ปมประสาททั้งระบบซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติก ทำให้มีการปล่อยสารส่งกระแสประสาทไปยังเซลล์ของอวัยวะตอบสนอง และกระตุ้น chromaffin cell ของต่อมหมวกไตและบริเวณอื่นๆ ดังนั้นการกระตุ้นที่

ปมประสาทจึงทำให้มีการหลั่งทั้ง ACh, norepinephrine และ epinephrine ผลการกระตุ้นทั้งหมดค่อนข้างซับซ้อน ขึ้นกับปริมาณสาร ความสมดุลของระบบซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติก และความไวของระบบซิมพาเทติกที่มีต่อสภาพร่างกายขณะนั้น รวมทั้งการถ่ายทอดสัญญาณที่ปมประสาทด้วย

สารอื่นที่เลือกกระตุ้นเฉพาะตัวจับประเภณีโคติน ได้แก่ anatoxin, cytisine และ DMPP (1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium) สารเหล่านี้แม้จะมีคุณสมบัติเชิงเคมีกายภาพ และมีสูตรโครงสร้างต่าง ๆ กัน แต่มีลักษณะทั่วไปคล้ายกัน 2 อย่าง คือ ส่วนของโมเลกุลซึ่งเป็นประจุบวก และส่วนที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับตัวจับสารชนิดนิโคติน

#### 8.4.2 Indirect Cholinergic Agents

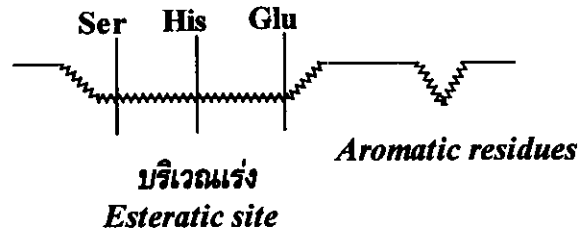
**Cholinesterase** เป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการไฮโดรไลส์เอสเทอร์ของโคลีน แบ่งได้ 2 ชนิด ตามลำดับที่เอนไซม์เร่งปฏิกิริยาได้ดี คือ acetylcholinesterase (AChE) หรือ specific cholinesterase ซึ่งเร่งการไฮโดรไลส์ acetyl ester เช่น ACh และเอนไซม์ที่เร่งการไฮโดรไลส์เอสเทอร์อื่น เช่น butyrylcholine ซึ่งเรียก butyrylcholinesterase (BChE) หรือ pseudocholinesterase หรือ non-specific cholinesterase

AChE พบในเนื้อเยื่อประสาทและกล้ามเนื้อลาย หน้าที่หลักคือไฮโดรไลส์ ACh ที่สัมผัสประสาท นอกจากนี้พบใน noncholinergic neuron และเม็ดเลือดแดง โดยไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด BChE พบในพลาสมา ผิวหนัง ลำไส้เล็ก และเนื้อเยื่ออื่นๆ ACh ถูกไฮโดรไลส์ได้โดยเอนไซม์ทั้งสองชนิด แต่ BChE จะเปลี่ยนสภาพ butyrylcholine ได้เร็วกว่า ACh และไฮโดรไลส์เอสเทอร์อื่นๆ เช่น procaine, succinylcholine และ atropine ได้ด้วย

AChE ทำให้การทำงานของ ACh ที่สัมผัสประสาทสิ้นสุดลง เอนไซม์นี้ที่สกัดได้จากกระเบนไฟฟ้า (*T. californica*) เป็น 75 kD homodimer แต่ละมอนอเมอร์ประกอบด้วย 537 residues รูปร่างโดยรวม มีขนาดประมาณ 45 Å x 60 Å x 65 Å โครงสร้างทุติยภูมิประกอบด้วย 12  $\beta$ -sheet และ 14  $\alpha$ -helix เป็นเอนไซม์ที่ทำงานเร็วมากและมี turnover rate สูงมาก

ลักษณะเดิมของบริเวณเร่งประกอบด้วย 2 บริเวณ คือ บริเวณที่เป็นประจุลบสำหรับการรวมตัวกับไอออนบวกของ ไนโตรเจนจตุตถภูมิ (quaternary N) และบริเวณรวมตัวกับส่วนที่เป็นเอสเทอร์ เรียก esteratic site ปัจจุบันไม่พบว่ามียบริเวณประจุลบที่รวมตัว

กับไอออนบวกของไนโตรเจนจุดดกภูมิ แต่พบว่าลักษณะบริเวณเร่งเป็นร่องยาวประมาณ 20 Å แทรกลึกลงไปไนโครงรูปเอนไซม์ และแผ่กว้างที่ใกล้ฐานบริเวณเร่ง ซึ่งมีส่วนที่เป็นอะโรเมติก 14 เรสิดิวส์ ที่เชื่อว่าเป็นบริเวณให้  $\pi$ -อิเล็กตรอน เพื่อเกิดปฏิกิริยาต่อกันกับส่วนของ N ที่มีประจุบวก นอกจากนี้มีกรดอะมิโนสำคัญ 3 ชนิด คือ Ser (มีหมู่ OH), His (มี N จากวง imidazole) และ Glu (มีหมู่ COOH) ซึ่งเป็นส่วนที่ไปเกิดปฏิกิริยาต่อกันกับส่วนที่เป็นเอสเทอร์ทั้งของสับสเตรทและตัวยับยั้ง



**รูปที่ 8.4** ภาพจำลองลักษณะบริเวณเร่งของ Acetylcholinesterase

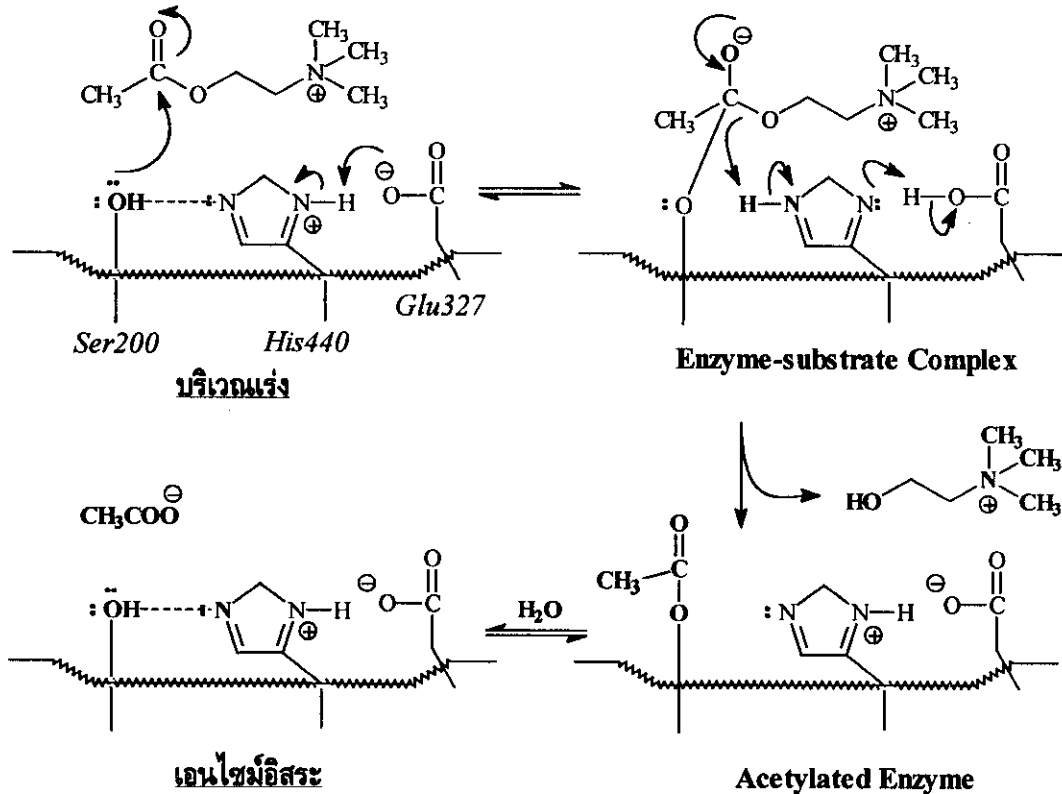
นอกจากนี้ที่บริเวณใกล้เคียงยังมีบริเวณรวมตัวรอบนอก (peripheral site) หรือ choline binding site ซึ่งให้  $\pi$ -อิเล็กตรอน กับส่วนที่มีความเป็นบวกของสาร มีส่วนที่เป็น oxyanion ที่รวมตัวได้กับ O ของหมู่คาร์บอนิล บริเวณเหล่านี้ช่วยให้การรวมตัวเพื่อการเร่งของเอนไซม์เกิดได้ดี

**Indirect cholinergic agent** เป็นสารที่ยับยั้งการทำงานของ AChE ที่สัมผัสประสาท ทำให้การทำลาย ACh ถูกขัดขวาง เกิดการสะสม ACh ตรงบริเวณที่ถูกปล่อยออกมา สารที่ยับยั้งการทำงานของ AChE ใช้รักษาต้อหิน, myasthenia gravis และในการทดลองที่เกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer) อันที่จริงตัวยับยั้ง AChE ออกฤทธิ์ 2 แบบ คือ รวมกับตัวจับสารโดยตรง ผลที่ได้คล้ายของ ACh และ **ออกฤทธิ์โดยอ้อม** คือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน ACh เป็นโคลีนและอะซีเตต จึงมี ACh สะสมที่ปลายประสาทมากกว่าปกติ เหมือนกับเส้นประสาท cholinergic ถูกกระตุ้นอยู่ตลอด สารกลุ่มนี้แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

### 1) Reversible Inhibitors

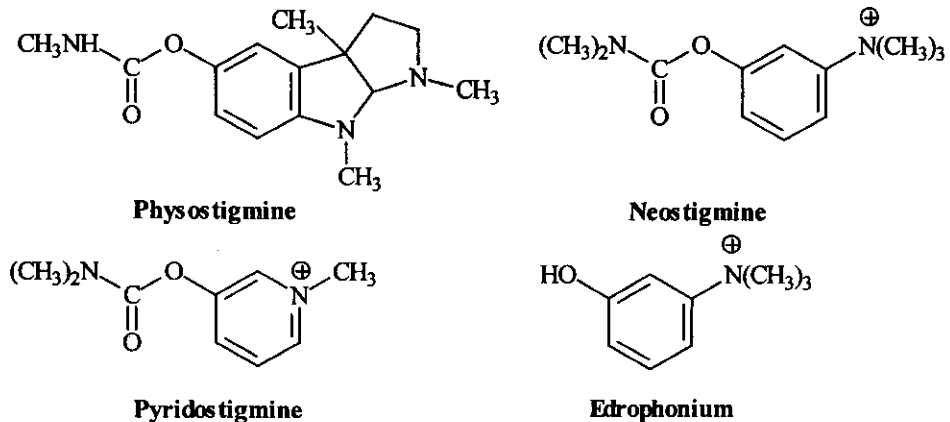
สารกลุ่มนี้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แบบทวนกลับ ไม่มันคงถาวร หลุดจากกันได้ การไฮโดรไลส ACh โดยมีเอนไซม์เป็นตัวเร่ง เป็นตาม รูปที่ 8.5 โดย ACh รวมกับเอนไซม์ที่บริเวณรวมตัวที่ให้  $\pi$ -อิเล็กตรอน อาศัยแรงดึงดูดระหว่างประจุต่างชนิดกัน และที่

บริเวณใกล้เคียงโดยแรงดึงดูดอย่างอ่อนระหว่างหมู่คาร์บอนิลของ ACh กับเอนไซม์ เชื่อว่า  
ตัวยับยั้งกับเอนไซม์จะมีปฏิกริยาต่อกันในลักษณะคล้ายกัน

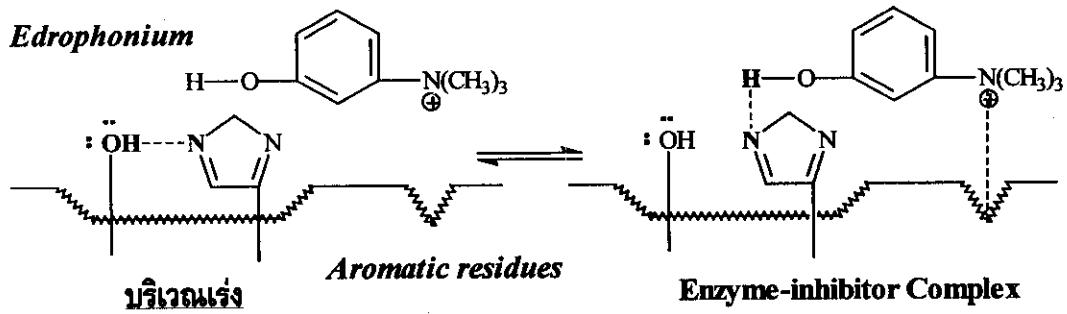


**รูปที่ 8.5** การไฮโดรไลส์ ACh โดย acetylcholinesterase ได้โคลีนและอะซีเตต

ตัวยับยั้ง acetylcholinesterase ชนิดทวนกลับ ได้แก่ physostigmine, neostigmine, edrophonium และ pyridostigmine

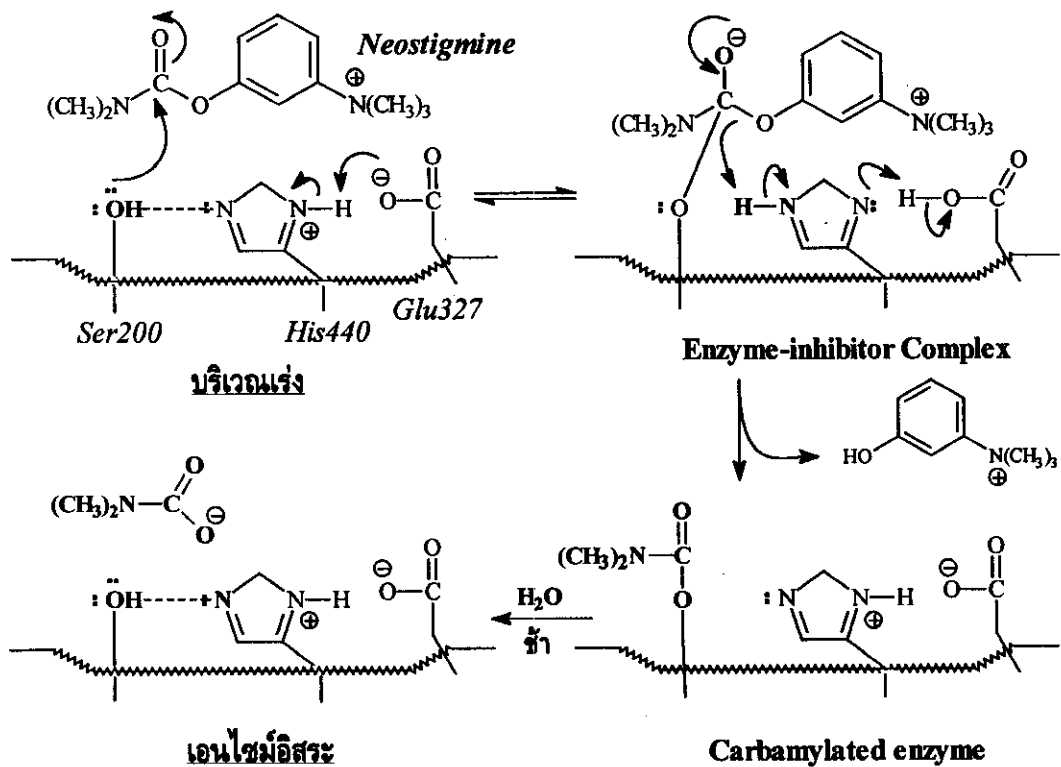






**รูปที่ 8.6** การยับยั้ง acetylcholinesterase โดย edrophonium

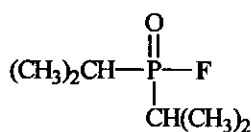
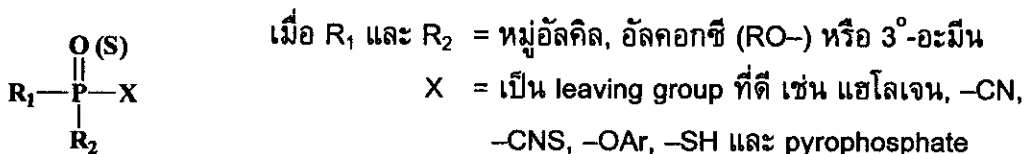
สารเหล่านี้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แบบทวนกลับ การรวมตัวตรงบริเวณเร่งที่ให้  $\pi$ -อิเล็กตรอน ของเอนไซม์ อาศัยแรงดึงดูดระหว่างประจุต่างชนิดกัน ส่วน esteratic site เป็นการทำปฏิกิริยาของนิวคลีโอไฟล์ที่หมู่คาร์บอนิล สำหรับ carbamate เช่น neostigmine ให้ carbamylated enzyme ซึ่งถูกไฮโดรไลสให้เอนไซม์อิสระกลับคืนช้ากว่า acetylated enzyme มาก



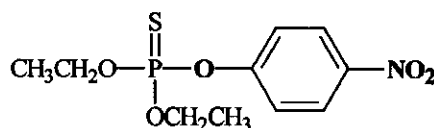
**รูปที่ 8.7** การยับยั้ง acetylcholinesterase โดยตัวยับยั้งชนิดทวนกลับ neostigmine

## 2) Irreversible Inhibitors

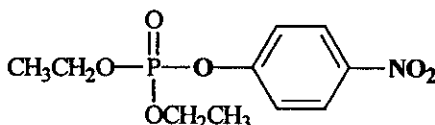
สารกลุ่มนี้รวมตัวกับเอนไซม์แบบถาวร ระยะเวลาการออกฤทธิ์นานมาก ขึ้นกับอัตราการสร้างเอนไซม์ขึ้นใหม่ ได้แก่ สารประกอบฟอสฟอรัสอินทรีย์ (organophosphorus compounds) เป็นสารฆ่าแมลงที่ออกฤทธิ์แรง และสารพิษทำลายประสาท เช่น sarin และ VX สูตรโครงสร้างทั่วไปเป็น



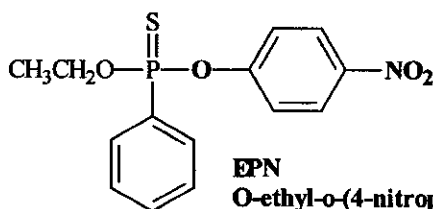
**DFP**  
Di-isopropyl phosphorofluoridate



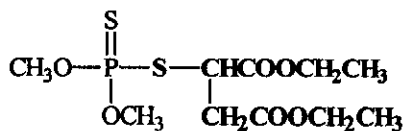
**Parathion**



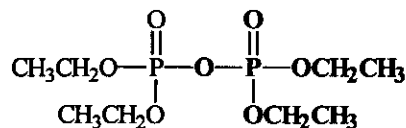
**Paroxon**  
(active metabolite of parathion)



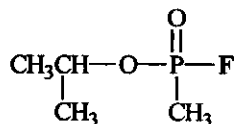
**EPN**  
O-ethyl-o-(4-nitrophenyl)-phenylphosphonothiolate



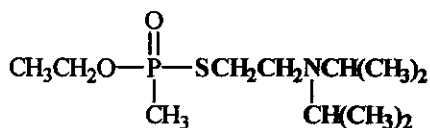
**Malathion**  
มีความปลอดภัยสูงกว่า parathion หรือ EPN  
เพราะถูกเปลี่ยนสภาพได้เร็วกว่า



**TEPP**  
Tetraethylpyrophosphate

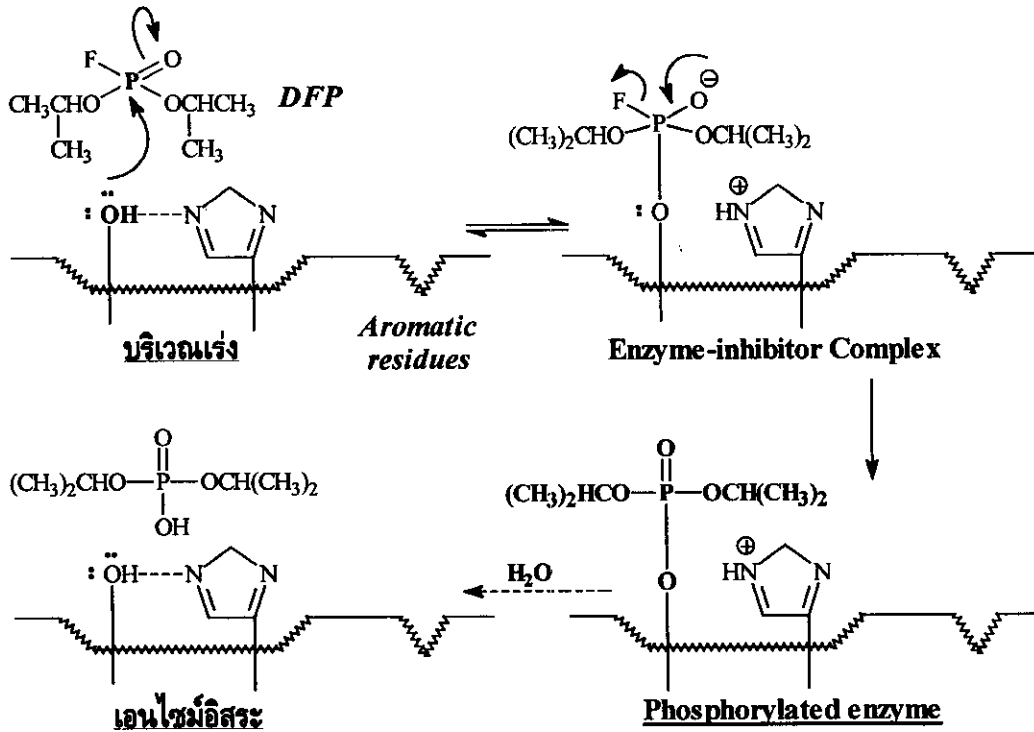


**Sarin (nerve gas)**



**VX (nerve agent)**

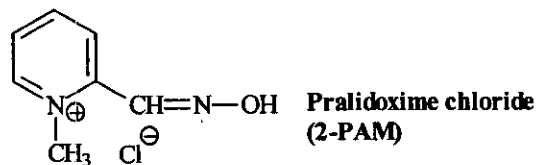
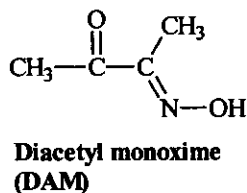
ในการออกฤทธิ์ยับยั้ง สารฟอสฟอรัสอินทรีย์จะรวมตัวเฉพาะบริเวณ esteratic site เช่น การยับยั้งโดย DFP (รูปที่ 8.8)

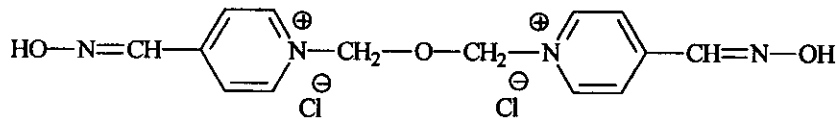


รูปที่ 8.8 การยับยั้ง acetylcholinesterase โดยตัวยับยั้งชนิดถาวร DFP

### Cholinesterase Reactivator

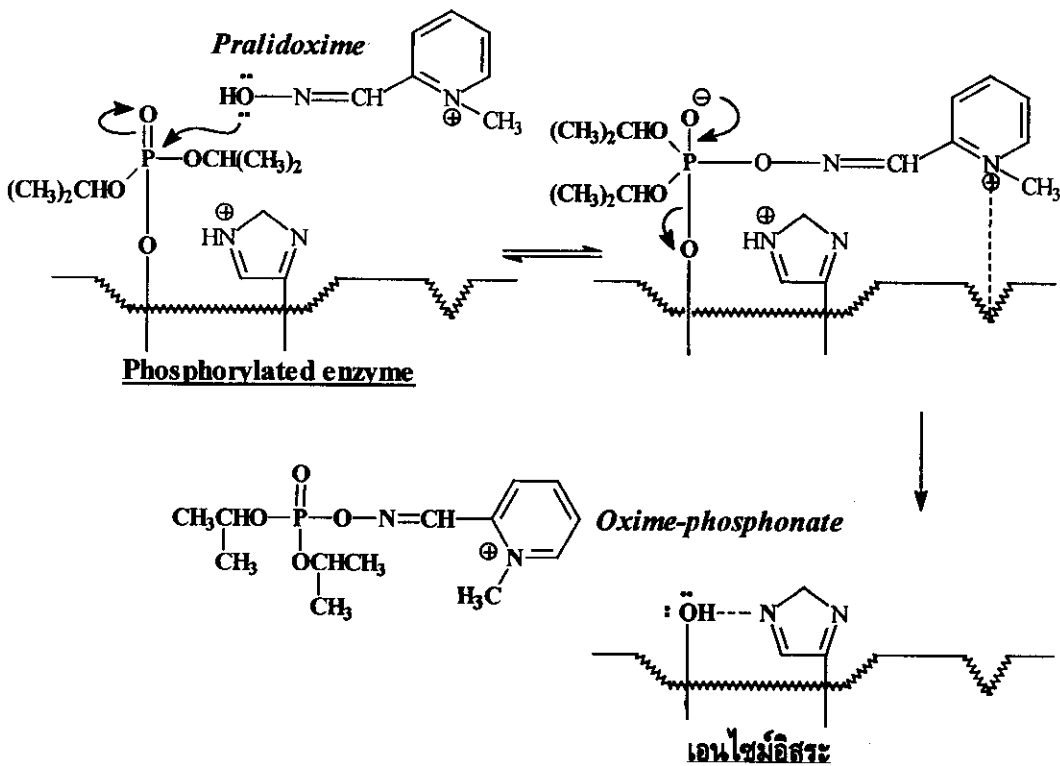
สารฆ่าแมลงฟอสฟอรัสอินทรีย์จะรวมตัวกับเอนไซม์ที่บริเวณ esteratic site อย่างเหนียวแน่น การไฮโดรไลสเพื่อให้ได้เอนไซม์อิสระกลับมา เกิดช้ามาก ถ้าได้รับสารประเภทนี้เข้าไปทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ซึ่งขึ้นกับชนิด ปริมาณสาร และวิธีที่เข้าไปในร่างกาย การแก้พิษทำได้โดยใช้ Cholinesterase reactivator ซึ่งเป็นสารประเภท oxime (R-CH=N-OH) เช่น pralidoxime chloride (2-PAM), diacetyl monoxime (DAM) และ obidoxime chloride ซึ่งจะทำให้ได้เอนไซม์อิสระกลับคืนมา





Obidoxime chloride

สารแก้พิษออกฤทธิ์โดยการรวมกับบริเวณที่ให้  $\pi$ -อิเล็กตรอน ที่บริเวณเร่งของ เอนไซม์ โดยจัดตัวให้หมู่ oxime ซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ ทำปฏิกิริยากับฟอสฟอรัสให้ oxime-phosphonate หลุดออกจาก esteratic site ไป และได้เอนไซม์กลับคืนมา



รูปที่ 8.9 Cholinesterase reactivator (pralidoxime) ทำให้ acetylcholinesterase ซึ่งถูกยับยั้งอย่างถาวรด้วยสารฟอสฟอรัสอินทรีย์ที่ esteratic site ที่บริเวณเร่งกลับเป็นเอนไซม์อิสระดังเดิม

### 8.5 Cholinergic Blocking Agents

สารประกอบที่เป็นแอนตาโกนิสต์ของ ACh จะขัดขวางการรวมตัวของ ACh ที่ตัวจับสารเฉพาะ โดยเกิดปฏิกิริยาต่อต้านกับตัวจับสารของ ACh ได้ดี แต่ไม่ทำให้เกิดการ

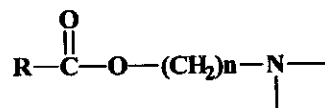
เปลี่ยนแปลงที่นำไปสู่การตอบสนองเชิงชีวภาพ สารเหล่านี้มีลักษณะของโครงสร้างบางอย่างคล้าย ACh จึงรวมกับตัวจับสารเฉพาะได้ เมื่อถูกนำมาใช้จะให้ผลที่ได้ตรงข้ามกับผลตอบสนองที่เกิดจาก ACh หรือ สารที่เป็น cholinergic agonists อื่นๆ อาจแบ่งตามบริเวณออกฤทธิ์ ดังนี้

### 8.5.1 Antimuscarinic Drugs

สารกลุ่มนี้มีชื่อเรียกต่างๆ เช่น antiparasymphathetic และ spasmolytic agents เป็นสารที่ระงับฤทธิ์ของ ACh และสารประกอบที่ให้ผลเช่นเดียวกับ ACh ออกฤทธิ์โดยแยกรวมกับตัวจับสารชนิดมัสคาริน ที่เซลล์อวัยวะตอบสนองในระบบพาราซิมพาเทติก ให้ผลตรงข้ามผลตอบสนองที่เกิดจาก ACh เช่น กล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อหัวใจ และต่อมมีท่อ และให้ผลเช่น ลดการหลั่งของน้ำลาย น้ำย่อย ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ ทางเดินปัสสาวะ ม่านตาขยาย กล้ามเนื้อหลอดลมคลายตัว เป็นต้น

#### 1) ลักษณะทางสูตรโครงสร้างของ Antimuscarinic Drugs

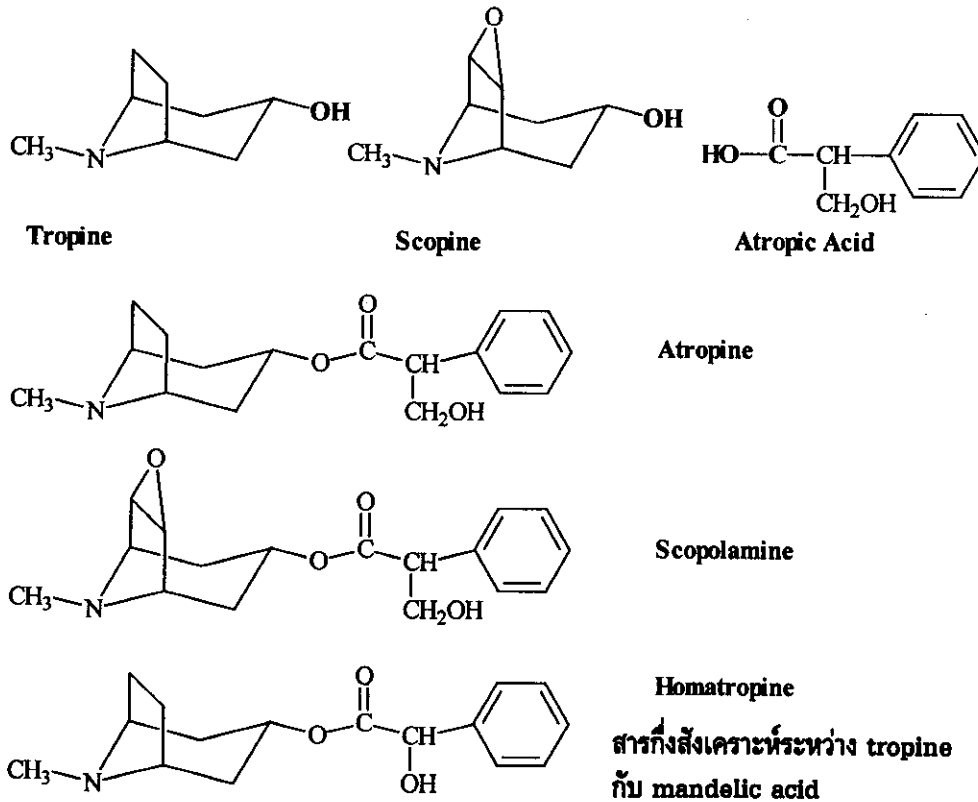
มีสูตรโครงสร้างทั่วไป เรียก spasmolytic formula



- มี R เชื่อมกับ N ผ่าน -COO- หรือ หมู่อะตอมที่เป็นไอโซสแตอริซิ่งซึ่งกันและกัน
- ส่วนใหญ่ n = 1 หรือ 2 ระยะระหว่าง N และ C ของหมู่คาร์บอนิล ประมาณ 5Å
- ส่วนใหญ่เป็น 3°-อะมีน บางชนิดเป็นสารแอมโมเนียมจตุตถภูมิ ซึ่งแตกตัวเป็นประจุ ไม่ผ่านเข้า CNS ส่วน 3°-อะมีน ผ่านเข้าได้

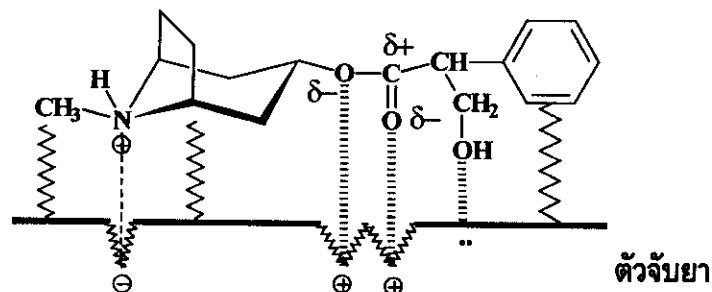
#### 2) ประเภทของ Antimuscarinic Drugs แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

- แอลคาลอยด์และสารกึ่งสังเคราะห์ เช่น แอลคาลอยด์อะโทรปีน (atropine), scopolamine ซึ่งสกัดได้จาก *Atropa belladonna* และ *Scopolia stramonium* ตามลำดับ ทั้งคู่เป็นเอสเทอร์ของกรด atropic กับ tropine หรือ scopine อย่างใดอย่างหนึ่ง สูตรโครงสร้างต่างกันที่ scopolamine มีวงอีพอกไซด์



### ลักษณะทางสูตรโครงสร้างของอะโทรปีน

การจับฤทธิ์ของ ACh ที่ตัวจับสารชนิดมัสคารินด้วยอะโทรปีน เกิดจากส่วนเอสเทอร์ และส่วนที่เป็น aminoalcohol หมู่ OH ในส่วนของกรดมีส่วนสำคัญด้วย การเปลี่ยนกรด atropic เป็นกรดอะโรเมติกอื่นๆทำให้ความแรงการออกฤทธิ์ลดลง ระยะเวลาการออกฤทธิ์ก็สั้นลงด้วย เช่น homatropine เมื่อเปรียบเทียบกับ ACh จะเห็นว่าส่วนของอะโทรปีนมีลักษณะคล้าย ACh และถ้าโมเลกุลอยู่ในโครงรูปที่เหมาะสม ระยะห่างระหว่าง N กับหมู่เอสเทอร์จะใกล้กับระยะระหว่างหมู่ทั้งสองใน ACh เช่นกัน



## ผลทางเภสัชวิทยา

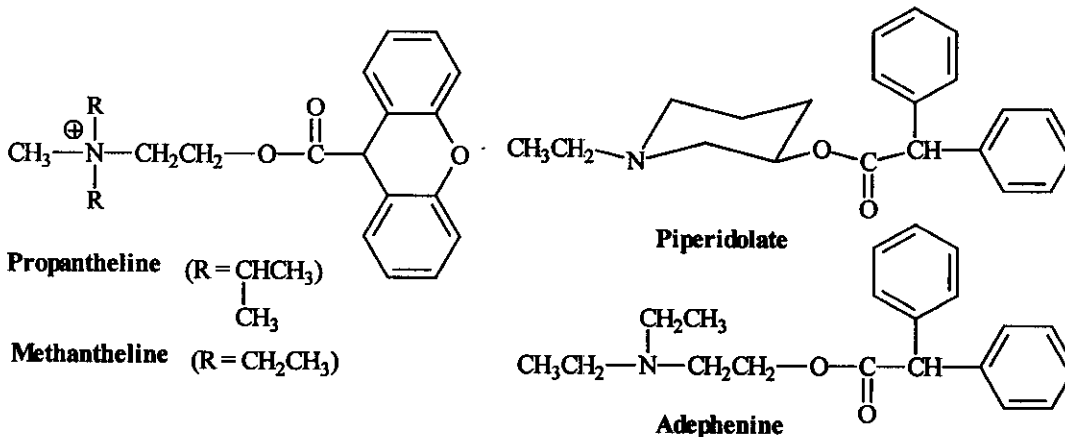
**อะโทรปีน** ลดการหลั่งของต่อมต่างๆ เช่น ต่อมน้ำลาย และลดการขยับเมือกจากต่อมในระบบทางเดินหายใจ เช่น จมูก หลอดลม ในระบบที่เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด ที่ขนาดยาต่ำอาจลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ชั่วคราว ในขนาดสูงขึ้นไปทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น ที่ขนาดสูงๆทำให้เส้นเลือดใต้ผิวหนังขยายตัว อาจทำให้มีการหลั่งฮิสตามีน ซึ่งเป็นอาการพิษที่เกิดจากอะโทรปีน เป็นลักษณะที่เห็นได้ชัด เรียก "atropine blush"

- สารสังเคราะห์ ที่ทั่วไปสารที่ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ ACh ที่ตัวรับยา มักมีส่วนของกรดใหญ่กว่าหมู่ acetyl ของ ACh และหมู่อะตอมที่ N มีขนาดใหญ่ขึ้น สารสังเคราะห์หลายชนิดเป็นเอสเทอร์ของ substituted acetic acid และ aminoalcohol มีสูตรโครงสร้างทั่วไปเป็น



- R มีขนาดต่างๆกัน เช่น  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , cyclohexyl และ เฟนิล
- Ar เป็นหมู่เฟนิล หรือ polycyclic ที่มีหมู่เฟนิล
- X อาจจะเป็น  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  หรือ อัลคิล

สารกลุ่มนี้มี 2 แบบ คือ 3<sup>o</sup>-อะมีน และเกลือแอมโมเนียมจตุตถภูมิ การดูดซึมสารประเภทแรกจากทางเดินอาหารจะเร็วกว่า นอกจากนี้ยังผ่านเข้า CNS ได้เนื่องจากไม่มีประจุ เช่น propantheline, methantheline, adiphenine และ piperidolate

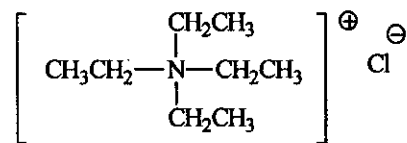


## 8.5.2 Ganglion Blocking Agents

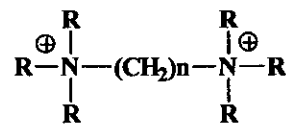
Ganglion blocking agents หมายถึงสารที่ขัดขวางการรวมตัวของ ACh ที่บริเวณปมประสาท ซึ่งจะมีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติทั้ง 2 ระบบ แม้ว่าบริเวณนี้จะมีตัวจับสารชนิดนิโคตินเช่นเดียวกัน แต่ลักษณะต่างจากตัวจับสารที่สัมผัสประสาทที่กล้ามเนื้อลาย (neuromuscular junction) ดังนั้นสารที่ยับยั้งตัวจับสารประเภทนิโคตินทั้งสองบริเวณจึงมีลักษณะทางโครงสร้างต่างกัน

### 1) การจำแนกประเภทสารประกอบ แบ่งได้ดังนี้

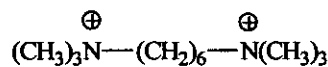
- **Monoquaternary ammonium** ได้แก่ tetraethylammonium (TEA)



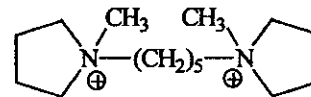
- **Bisquaternary ammonium** สูตรโครงสร้างทั่วไปเป็น



ผลการออกฤทธิ์ดีที่สุดที่สุดเมื่อ  $n = 5-6$  ถ้า  $n = 9-12$  สารจะออกฤทธิ์แบบ neuromuscular blocking agents ซึ่งถูกใช้ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว เช่น



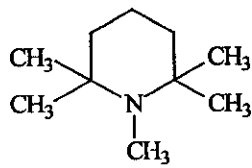
Hexamethonium



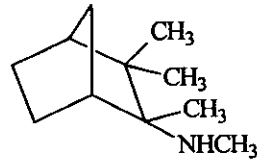
Pentolonium

- **2° และ 3°-อะมีน** เช่น pempidine และ mecamlamine ใช้ควบคุมความดันโลหิตสูงโดยลดการหดตัวของเส้นเลือด ทั้งคู่ระงับการส่งกระแสประสาทที่ปมประสาทได้ดีกว่า และมีช่วงการออกฤทธิ์นานกว่า hexamethonium แต่สารเหล่านี้ไม่สามารถแยกปมประสาทในระบบซิมพาเทติกออกจากระบบพาราซิมพาเทติกได้ จึงมีผลข้างเคียงสูง ภายหลังจึงใช้สารที่เลือกยับยั้งการรวมตัวของ norepinephrine เฉพาะที่ตัวจับยาชนิดบีตาในระบบซิมพาเทติกมากกว่า





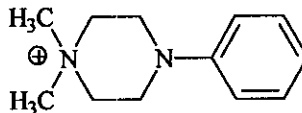
Pempidine



Mecamylamine

## 2) ลักษณะการออกฤทธิ์ แบ่งได้ ดังนี้

- **Nondepolarizing blocking agents** เป็นสารที่ขัดขวางการเกิด depolarization โดยแย่งกับ ACh ในการรวมที่ตัวจับยาที่บริเวณปมประสาท จึงไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนขั้ว ไม่เกิด action potential การรวมตัวเป็นแบบทวนกลับ ดังนั้นถ้าปริมาณ ACh ที่ปมประสาทเพิ่มขึ้นจะมีการส่งสัญญาณประสาทต่อไปได้ สารที่มีกลไกการออกฤทธิ์เช่นนี้ ได้แก่ TEA และกลุ่ม bisquaternary ammonium
- **Depolarizing blocking agents** สารกลุ่มนี้ทำให้ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อเซลล์เปลี่ยนจากลบเป็นบวกติดต่อกันเป็นเวลานานโดยไม่เปลี่ยนกลับ จึงไม่เกิด action potential ดังนั้นการส่งสัญญาณที่ปมประสาทจึงหยุด แต่การออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ขึ้นกับขนาดของยา และระยะเวลาที่ให้ ถ้าระยะเวลาการให้ยาสั้น และปริมาณต่ำ จะออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของปมประสาท (nicotinic effect) สารเหล่านี้ไม่ถูกนำมาใช้ในการรักษา เช่น nicotine และ DMPP



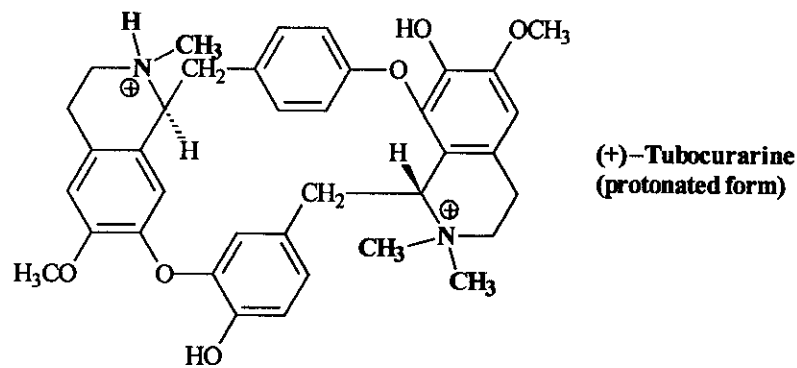
Dimethylphenylpiperazinium (DMPP)

### 8.5.3 Neuromuscular Blocking Agents

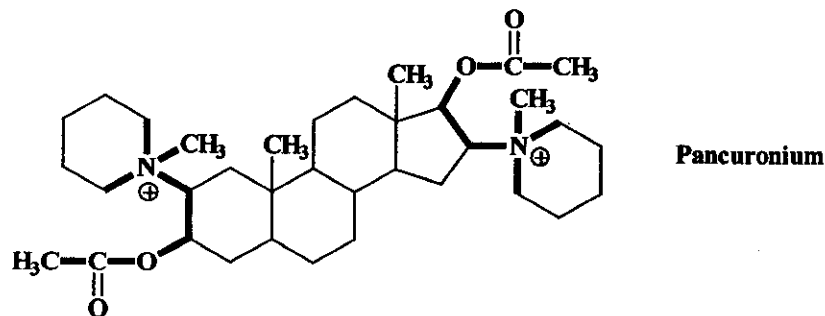
สารประกอบที่กล่าวมาในหัวข้อ 8.5.1 และ 8.5.2 เป็นสารที่ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ ACh ที่ตัวจับสารของ ACh ในระบบประสาทอัตโนมัติ หัวข้อนี้เป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งที่ระบบประสาทโซมาติก เป็นการระงับฤทธิ์ ACh ที่ตัวจับสารชนิดนิโคติน ตรงสัมผัสประสาทบริเวณเซลล์กล้ามเนื้อลาย ทำให้กล้ามเนื้อที่อยู่ได้อำนาจจิตใจคลายตัว ช่วยในการผ่าตัดที่วางยาสลบให้ง่ายขึ้น แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

- 1) **Competitive Blocking Agents** สารกลุ่มนี้ลดการทำงานของกล้ามเนื้อลาย โดยแย่ง ACh ในการรวมที่ตัวจับสารเฉพาะ โดยมีความสามารถในการรวมตัวดีกว่า แต่ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนขั้ว กล้ามเนื้อลายจึงไม่หดตัว ในขนาดยาสูงกว่าที่ให้ผลในบริเวณนี้ จะระงับการส่งสัญญาณที่ปมประสาทได้ นอกจากนี้ทำให้มีการหลั่งฮิสตามีนออกมาด้วย

**Curare** เป็นสารสกัดผสมซึ่งได้จากพืชสาย *Strychnos* และ *Chondodendron* ชาวอินเดียนในอเมริกาใต้ใช้เป็นยาพิษอาบลูกดอก สารสกัดผสมนี้มีแอลคาลอยด์หลายชนิด ที่สำคัญคือ tubocurarine ซึ่งถูกใช้ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว เป็น tertiary-quaternary amine ซึ่งมีระยะห่างระหว่างไอออนทั้ง 2 บริเวณคง ที่ ประมาณ 1.4 nm เรียกระยะ curare หรือ *curarizing distance*



ระยะ curare ได้นำมาสู่การออกแบบ **pancuronium** ซึ่งใช้โครงสร้างสเตียรอยด์เพื่อให้โมเลกุลที่ได้คงรูป สารนี้ถูกสังเคราะห์เมื่อ พ.ศ.2510 ช่วยให้กล้ามเนื้อคลายตัวในการผ่าตัด ขนาดที่ใช้ต่ำกว่า tubocurarine ประมาณ 5 เท่า แต่ระยะเวลาออกฤทธิ์พอกๆกัน

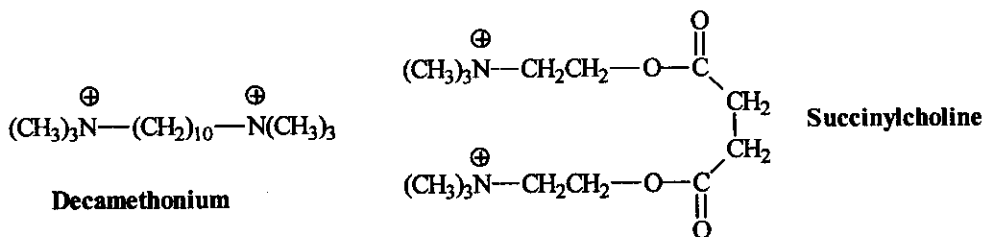


จากสูตรโครงสร้างของ pancuronium ส่วนที่เป็นเส้นหนักแสดงส่วนของโมเลกุลที่คล้าย ACh องค์ประกอบที่นำมาพิจารณาเพื่อวางโครงสร้าง คือ

- ▶ ใช้หมู่แอมโมเนียมจตุคตภูมิ แทนหมู่ onium อื่น เพราะความแรงในการออกฤทธิ์ของสารที่มีหมู่ onium เรียงลำดับ ดังนี้  $N^+ > S^+ > P^+ > As^+$
- ▶ สารต้องมีหมู่แอมโมเนียมจตุคตภูมิ 2 หมู่ในโมเลกุล (bisquaternary ammonium) เพราะประจุบวก 2 แห่งทำให้สารมีความแรงในการออกฤทธิ์มากกว่าสารที่มีประจุบวกแห่งเดียว
- ▶ โครงสร้างแบบสเตียรอยด์ทำให้โมเลกุลแข็งแรงคงรูป ประจุบวกที่ N ทั้งสองจึงห่างกันคงที่ (1.1 nm) ซึ่งเป็นระยะที่ทำให้สารเป็น neuromuscular blocking agent
- ▶ หมู่อัลคิลที่ N มีขนาดใหญ่ ทำให้การออกฤทธิ์เป็นแบบ nondepolarizing มากกว่าแบบ depolarizing
- ▶ มีส่วนของโมเลกุลคล้าย ACh เพื่อให้เปลี่ยนสภาพในร่างกายคล้าย ACh และเพื่อให้ความสามารถในการรวมกับตัวจับสารเพิ่มขึ้นด้วย

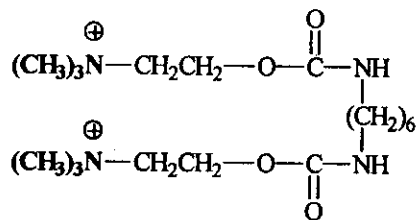
2) **Depolarizing Blocking Agents** ในการดัดแปลงสูตรโครงสร้างโดยอาศัยเฉพาะระยะระหว่างประจุบวกที่ N ทั้งสองแห่ง ทำให้ได้ decamethonium ซึ่งเป็นสารต้นแบบของ depolarizing blocking agents ซึ่งจะรวมกับตัวจับสาร AChR ทำให้เกิดการเปลี่ยนชั่วคราวแต่ไม่เกิด action potential และให้การตอบสนองเช่นเดียวกับ ACh คือกล้ามเนื้อหดตัวช่วงสั้นๆ ตามด้วยการยับยั้งเป็นระยะเวลานานและกล้ามเนื้อเป็นอัมพาตในที่สุด

Succinylcholine หรือ suxamethonium ซึ่งมีระยะระหว่าง N เท่ากัน แม้ว่าอะตอมระหว่าง N ทั้งสองจะไม่ใช้คาร์บอน สารนี้มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น เพราะถูกไฮโดรไลสได้ด้วยเอนไซม์ cholinesterase หรือ BChE ในพลาสมา

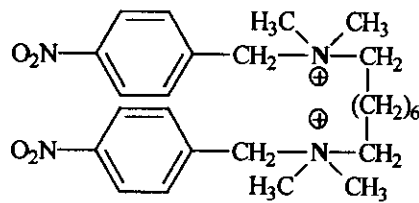


ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์ของ neuromuscular blocking agents เกี่ยวข้องระหว่างบริเวณที่มีประจุบวก และโครงสร้างของตัวจับสารเฉพาะ ดังนี้

- ▶ ถ้าจำนวนอะตอมระหว่าง N เพิ่มขึ้น 10 ผลการออกฤทธิ์จะลดลงและเพิ่มขึ้นสูงสุดอีกครั้งที่ประมาณ 16 อะตอม (ประมาณ 2 nm) เช่น hexacarbacholine และสารที่คล้ายคลึงกัน
- ▶ บางกรณีระยะระหว่างประจุบวกที่ N ไม่ใช่ปัจจัยสำคัญในการรวมตัวกับตัวจับยา อาจจะเป็นประจุบวกอื่นที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นในโมเลกุล เช่น *p*-nitrobenzylhexamethonium ซึ่งเป็นสภาพความเป็นบวกที่หมู่ฟีนิลทั้งสองมากกว่าที่ N เป็นเพราะหมู่ดึงอิเล็กตรอน ( $-\text{NO}_2$ ) และประจุบวกที่หมู่แอมโมเนียม ทำให้ความหนาแน่นของ  $\pi$ -อิเล็กตรอนในหมู่ฟีนิลลดลงอย่างมาก ระยะระหว่างความเป็นบวกที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดในหมู่ฟีนิลนี้ประมาณ 2 nm แม้ว่าสารนี้จะเป็นอนุพันธ์ของ hexamethonium (หัวข้อ 8.5.2) แต่ก็ไม่เป็นสารที่ยับยั้งฤทธิ์ของ ACh ที่ปมประสาท แต่จะยับยั้งที่กล้ามเนื้อละลายมากกว่า



Hexacarbacholine

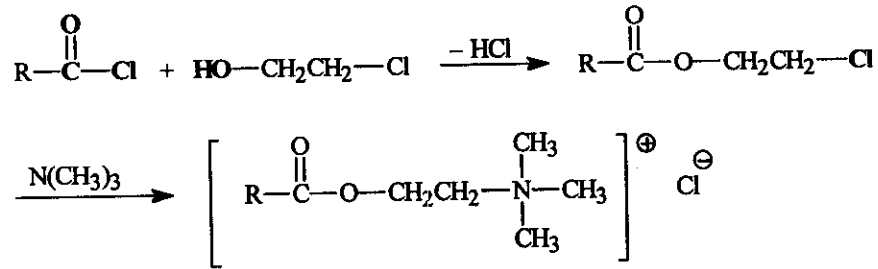


*p*-Nitrophenyl-hexamethonium

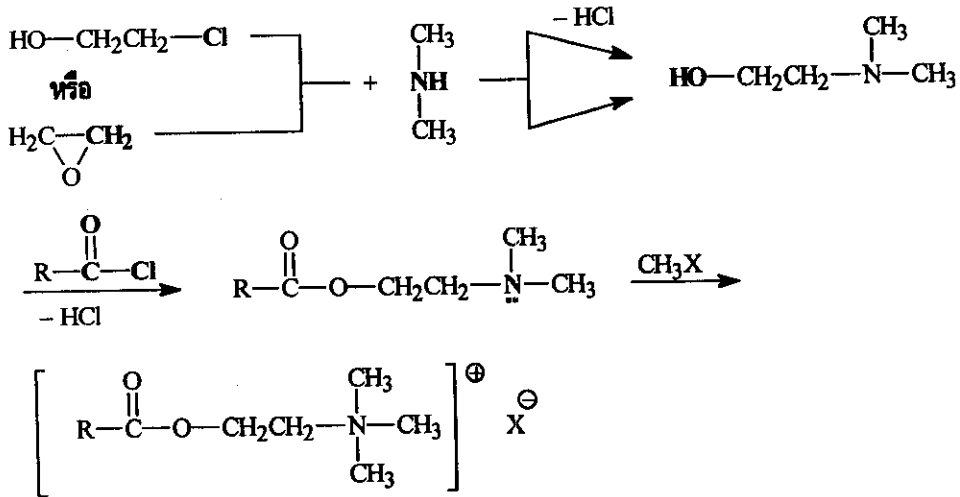
#### 8.5.4 การสังเคราะห์ Cholinergic และ Anticholinergic Agents บางชนิด

1. เอสเทอร์ของโคลีน ซึ่งเป็นทั้งสารที่กระตุ้นและยับยั้งตัวจับสารเฉพาะ เช่น acetylcholine, carbachol และ succinylcholine มีส่วนของโคลีนอยู่ในโมเลกุลเตรียมได้ดังนี้

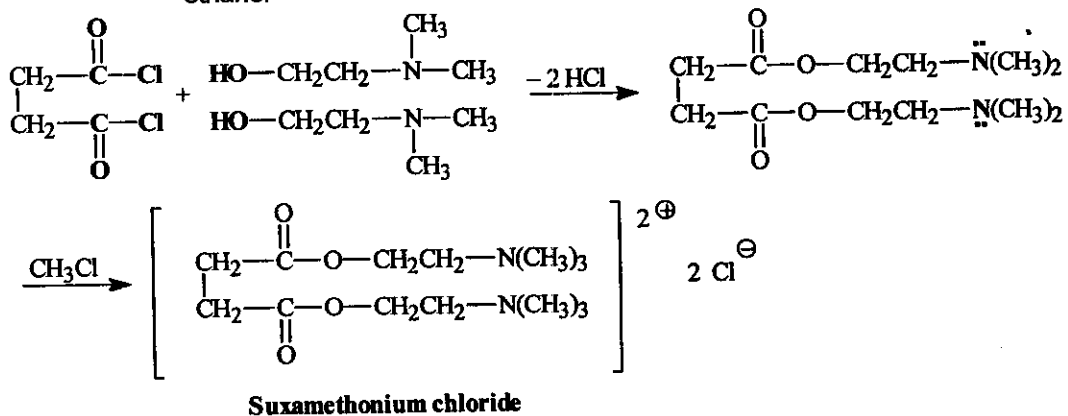
- 2-Chloroethanol ทำปฏิกิริยากับแอซิดคลอไรด์ และทำปฏิกิริยาต่อกับ trimethylamine



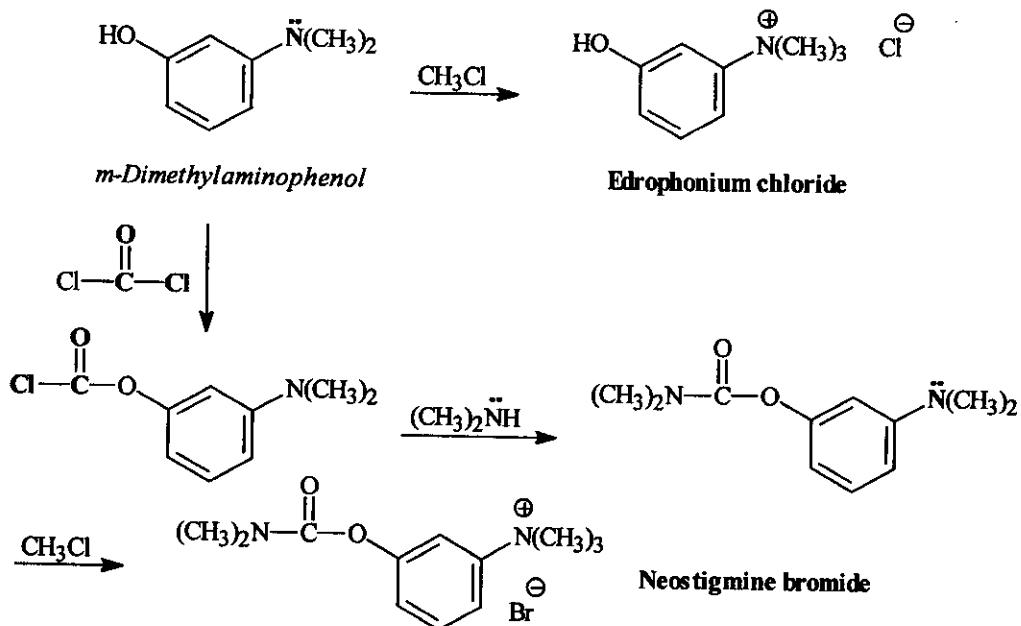
- 2-Chloroethanol หรือ ethylene oxide ทำปฏิกิริยากับ dimethylamine ได้ dimethylaminoethanol แล้วทำปฏิกิริยาต่อกับแอนซิดคลอไรด์ได้เอสเทอร์ ตามด้วยปฏิกิริยากับ methyl halide ได้เกลือแอมโมเนียมจตุคตภูมิในที่สุด



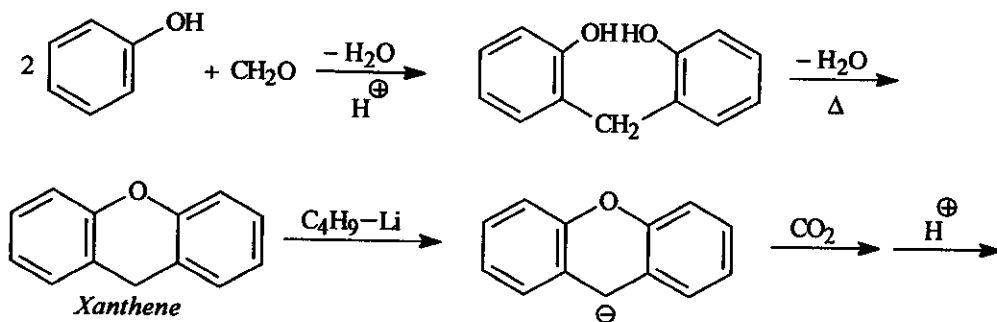
Suxamethonium chloride เป็น antagonist ของ ACh ที่กล้ามเนื้อคลาย ช่วยให้กล้ามเนื้อคลายตัว เตรียมจาก succinyl dichloride กับ dimethylaminoethanol

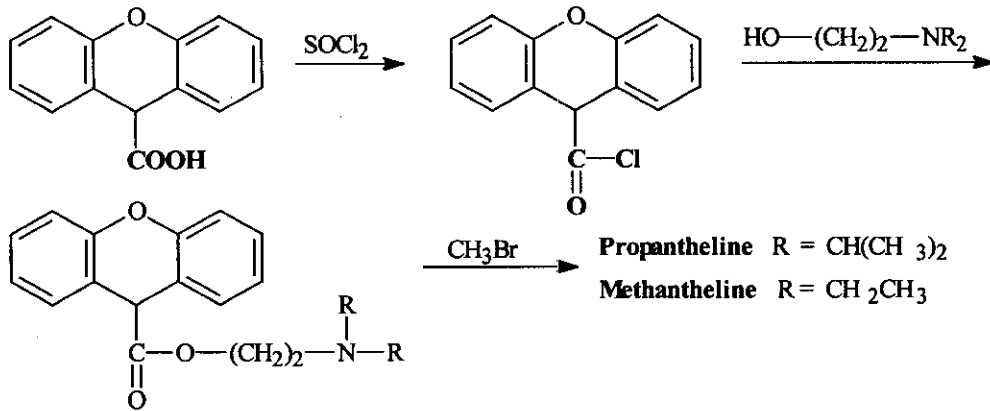


2. เอสเทอร์อื่นๆ ซึ่งเป็นทั้งสารที่กระตุ้นและยับยั้งตัวจับสารเฉพาะ เช่น **edrophonium** และ **neostigmine** ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง acetylcholinesterase ชนิดทวนกลับ ได้จากการดัดแปลงสูตรโครงสร้างของ physostigmine ให้ได้ โครงสร้างที่ง่ายขึ้น



**Proprantheline** และ **methantheline bromide** ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ ACh ที่ตัวจับสารประเภทมัสคาริน ใช้รักษาแผลในกระเพาะอาหาร ลดการบีบตัวของลำไส้ เตรียมจาก xanthene ซึ่งได้จากปฏิกิริยาระหว่าง ฟีนอลและฟอร์มัลดีไฮด์ดังนี้

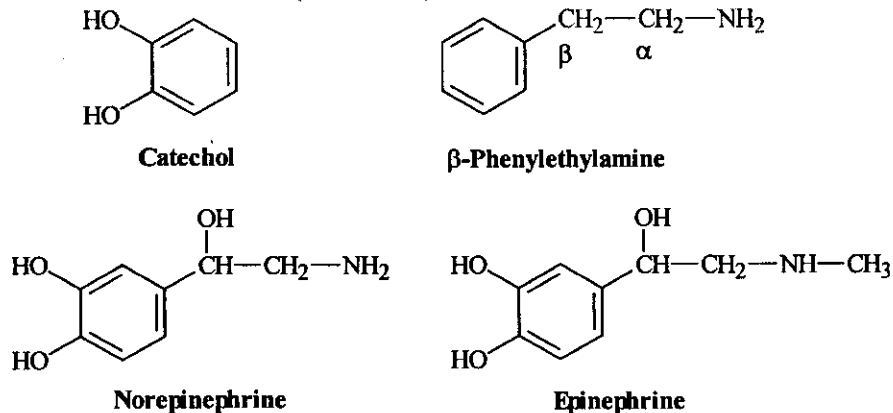




## 8.6 Norepinephrine และตัวจับสารเฉพา

ระบบประสาทซิมพาเทติก หรือระบบประสาทอะดรีเนอร์จิก (adrenergic) เรียกตามชื่อเดิมของอีพิเนฟริน (epinephrine, EPI) คือ sympathin หรือ adrenalin ซึ่งเคยเข้าใจว่าเป็นสารส่งกระแสประสาทที่หลั่งออกมาจากเซลล์ประสาท แต่ภายหลังทราบแน่ชัดว่าเซลล์ประสาทอะดรีเนอร์จิกหลั่ง NE แต่ก็ยังคงชื่อเดิมไว้

สารในระบบอะดรีเนอร์จิกเป็นสารในกลุ่มคาทีคอลอะมีน (catecholamines) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของคาทีคอล (catechol หรือ o-dihydroxybenzene) มีหมู่  $\beta$ -aminoethyl เป็นโซ่ข้างวง ดังนั้นจึงจัดได้ว่าสารกลุ่มนี้มีส่วนของโมเลกุลเป็นคาทีคอล และส่วนที่เป็น  $\beta$ -phenylethylamine ซึ่งเป็นโครงสร้างที่มีผลต่อระบบซิมพาเทติก ลักษณะที่เป็นการกระตุ้นของพวกคาทีคอลอะมีนในระบบประสาทรอบนอก จะมีต่อเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดที่ไปยังผิวหนังและเยื่อเมือก มีผลกับหัวใจซึ่งทำให้เต้นเร็วขึ้นและบีบตัวแรงขึ้น ในทางตรงข้ามที่เป็นการยับยั้ง จะมีผลกับเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของกระเพาะอาหาร หลอดลม และหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลาย (ตาราง 8.1)



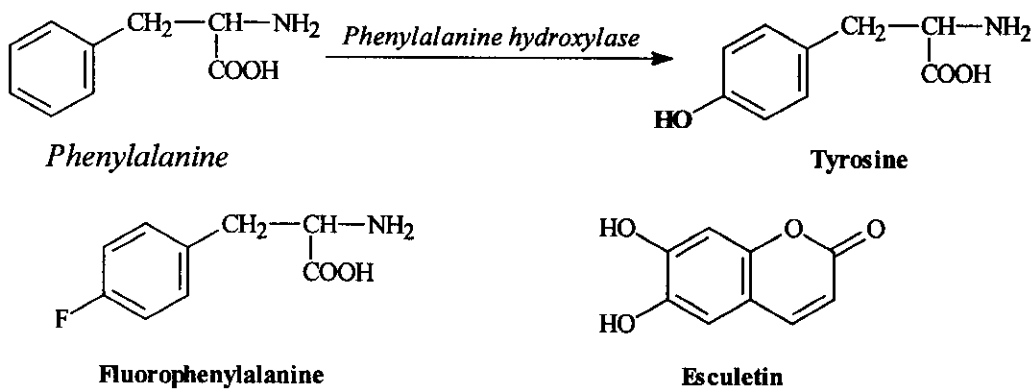
### 8.6.1 ชีวิตสังเคราะห์ของคาทีคอลอะมีน และการทำงานขณะส่งสัญญาณ

ชีวิตสังเคราะห์ของสารคาทีคอลอะมีน เริ่มจากกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine) ผ่าน dihydroxyphenylalanine หรือโดปา (DOPA) , โดปามีน (dopamine, DA), NE และได้ EPI NE เป็นสารส่งกระแสประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) และระบบประสาทซิมพาเทติก โดปามีนเป็นสารส่งกระแสประสาทใน CNS และ EPI เป็นสารที่หลังจากโครมาฟินเซลล์ของต่อมหมวกไตและเนื้อเยื่ออื่นๆ การสังเคราะห์สารเหล่านี้จะสิ้นสุดเมื่อได้ขึ้นกับว่าเซลล์นั้นๆ หลังสารได้ออกมา เช่น เซลล์ประสาทที่หลังโดปามีนจะสิ้นสุดที่โดปามีน เซลล์ในระบบซิมพาเทติกหยุดที่ NE และ ในโครมาฟินเซลล์ก็จะสิ้นสุดที่ EPI เลย

- **กระบวนการชีวิตสังเคราะห์**

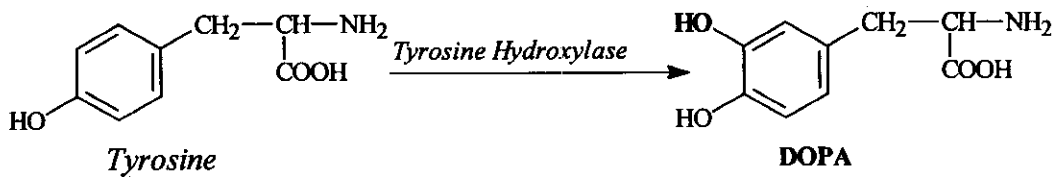
- 1) **การสังเคราะห์โดปา**

กรดอะมิโนไทโรซีนได้จากโปรตีนในอาหาร จะถูกลำเลียงเข้าเซลล์ประสาทโดยกระบวนการแบบแอกทีฟ โดยทั่วไปไทโรซีนจากอาหารมีปริมาณพอเพียง แต่อาจได้จากปฏิกิริยา hydroxylation กรดอะมิโนฟีนิลอะลานีน โดยมีเอนไซม์ phenylalanine hydroxylase เป็นตัวเร่ง เอนไซม์นี้ถูกยับยั้งโดย fluorophenylalanine และ esculetin

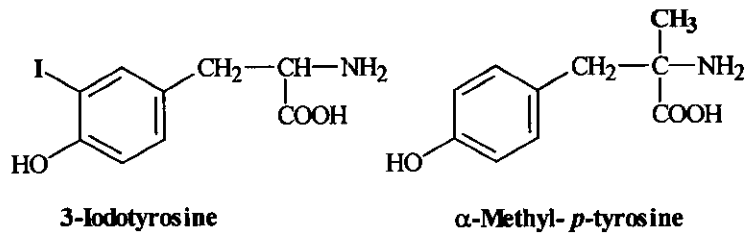


ไทโรซีนถูกเปลี่ยนแปลงให้โดปาโดยมี tyrosine hydroxylase เป็นตัวเร่ง ปฏิกิริยานี้เกิดช้ามากเมื่อเทียบกับขั้นตอนต่างๆ ดังนั้นจึงเป็นเอนไซม์ที่กำหนดอัตราของปฏิกิริยาโดยรวม (rate-limiting enzyme) ขั้นตอนนี้จึงเป็นขั้นกำหนดอัตราของปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารคาทีคอลอะมีนทุกชนิด



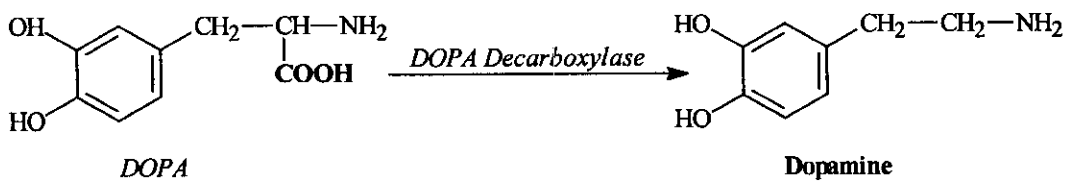


ความสามารถของเอนไซม์ชนิดนี้จะลดลง และหยุดการสร้าง NE เมื่อมีเก็บสะสมไว้มากพอ แต่ถ้า NE ถูกใช้ การสังเคราะห์ก็จะดำเนินต่อ เอนไซม์นี้ถูกขัดขวางด้วยอนุพันธ์ของไทโรซีนที่มีแอสโลเจนตำแหน่ง 3 และสารอื่นที่โครงสร้างคล้ายกัน



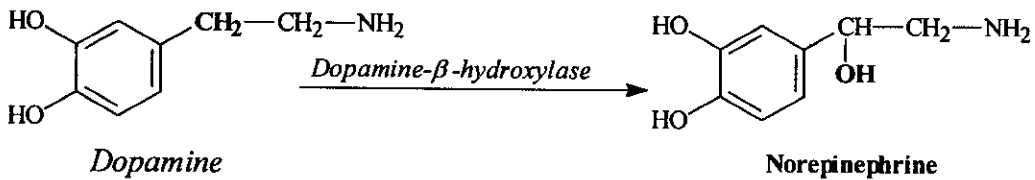
### 2) การสังเคราะห์โดปามีน (DA)

โดปามีนที่ถูกสร้างขึ้นจากไทโรซีนไม่ถูกเก็บสะสม เพราะถูกเปลี่ยนสภาพได้เร็ว โดย DOPA decarboxylase ให้ DA เอนไซม์นี้เร่งการขจัด CO<sub>2</sub> จากกรดอะมิโนอื่น ๆ ได้หลายชนิด โดยเฉพาะกรดอะมิโนชนิดอะโรมาติก เช่น *m*-tyrosine และ 5-hydroxytryptophan ซึ่งเป็นสับสเตรทที่ดี จึงมีชื่ออีกอย่างหนึ่ง คือ aromatic L-amino acid decarboxylase

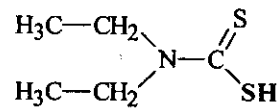
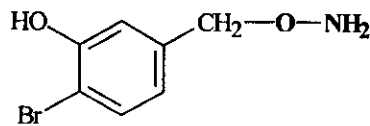


### 3) การสังเคราะห์ NE

เซลล์ประสาทที่ปล่อย DA ไม่มีเอนไซม์ที่เปลี่ยน DA เป็น NE สำหรับ DA ที่สร้างขึ้นในเซลล์ประสาทอะดรีเนอร์จิกและโครมาฟินเซลล์จะถูกเก็บไว้ในถุงสะสม และเปลี่ยนเป็น NE โดยมีหมู่ OH เข้าที่ตำแหน่งบีตา ปฏิกริยานี้มีเอนไซม์ dopamine-β-hydroxylase (DBH) เป็นตัวเร่ง



DBH เร่งปฏิกิริยาของสับสเตรทหลายชนิดที่เป็นอนุพันธ์ของ phenylethylamine เช่น tyramine และ epinine จึงเรียก phenylethylamine-β-hydroxylase ด้วย การทำงานของ DBH ถูกขัดขวางด้วยอนุพันธ์ของ hydrazine และ oxyamine ที่เป็นไอโซสเตียร์ของ phenylethylamine เช่น brocresine และถูกขัดขวางด้วย สารประกอบคีเลต หรือสารที่มีหมู่ SH ซึ่งสามารถเกิดสารเชิงซ้อนกับ  $\text{Cu}^{2+}$  ซึ่งเป็นปัจจัยร่วมของเอนไซม์ได้

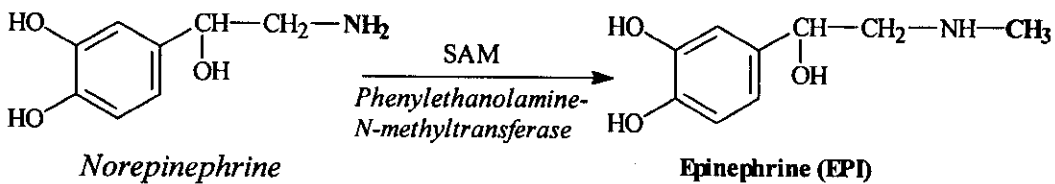


*Brocresine*

*Diethyldithiocarbamic acid*

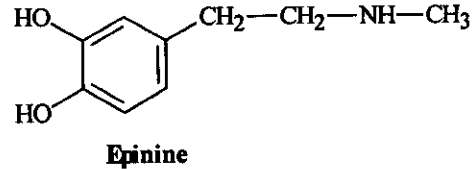
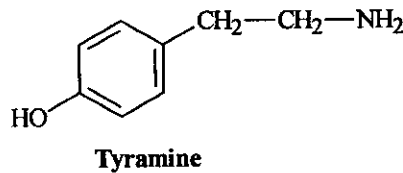
#### 4) การสังเคราะห์ EPI

NE จากโครมาฟินเซลล์ของต่อมหมวกไตและเนื้อเยื่ออื่นจะออกจากถุงสะสม และเกิดปฏิกิริยา methylation โดยมีเอนไซม์ phenylethanolamine-N-methyltransferase เป็นตัวเร่ง และ S-adenosylmethionine (SAM) ให้หมู่  $\text{CH}_3$  ที่ N สำหรับ EPI ที่ได้จะถูกเก็บในถุงสะสมอีก



สารคาทีคอลอะมีนที่หลั่งจากเซลล์ต่อมหมวกไตมี EPI ประมาณ 80% และ NE 20% เนื่องจากสารเหล่านี้ถูกหลั่งออกมาสู่กระแสเลือดและมีปฏิกิริยาต่อกันกับ ตัวจับสารเฉพาะที่เนื้อเยื่อเป้าหมาย ดังนั้นในบางครั้งจึงจัดเป็นสารฮอร์โมนที่ไหลเวียนในกระแสโลหิตด้วย

เนื่องจากเอนไซม์ส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์คอลอะมีนเป็นเอนไซม์ที่ไม่มีความเฉพาะเจาะจงต่อชนิดของสับสเตรท จึงมีอะมีนอื่นๆที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายกันเกิดด้วย เช่น tyramine, synephrine, octopamine, epinine และ dimethylnorepinephrine ซึ่งปกติมีเล็กน้อยในเนื้อเยื่อที่สังเคราะห์คาทีคอลอะมีน ปริมาณสารเหล่านี้อาจเพิ่มขึ้นถ้ามีการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพ หรือมีการเพิ่มปริมาณสารตั้งต้นอย่างทันทีทันใด



- **การเก็บและการหลั่งคาทีคอลอะมีน**

คาทีคอลอะมีนถูกเก็บในถุงสะสมในเซลล์ชนิดต่างๆ โดยมีความเข้มข้นสูงมากเมื่อเทียบกับภายนอก นอกจากนี้จะมีคาทีคอลอะมีน และเอนไซม์ dopamine- $\beta$ -hydroxylase (DBH) แล้ว ในถุงสะสมยังมี ATP, กรดแอสคอร์บิก และโปรตีน chromogranin ด้วย

เมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้นและเกิดการเปลี่ยนชั่วคราว  $Ca^{2+}$  จะเคลื่อนที่เข้ามาในเซลล์ ทำให้ผิวเยื่อโครมาฟินเซลล์เชื่อมรวมกับเซลล์ถุงสะสม และเกิดช่องเปิดสารทั้งหมดในถุงสะสมจะถูกปล่อยออกมาโดยกระบวนการ exocytosis ระดับของ DBH ในพลาสมาจึงเป็นสิ่งวัดปริมาณคาทีคอลอะมีนที่หลั่งออกมาจากเซลล์ประสาท

- **การหมดฤทธิ์ของสารคาทีคอลอะมีน**

การหมดฤทธิ์ของสารคาทีคอลอะมีนเกิดได้ 2 แบบ คือ ถูกดูดซึมกลับ และเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์

- 1) **การดูดซึม หรือ การดูดซึมกลับ (Uptake or Re-uptake)**

การดูดซึมกลับเป็นกระบวนการหลักที่เกิดขึ้นกับสารคาทีคอลอะมีน ซึ่งอาศัยกลไกแบบแอกทีฟในการเคลื่อนที่ผ่านเยื่อ ใช้พลังงาน มีความเฉพาะเจาะจง โดยใช้ amine uptake pump ซึ่งถูกขัดขวางโดยสาร เช่น โคเคน

และสารระงับอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressant เช่น imipramine

การสิ้นสุดการออกฤทธิ์ของ NE ส่วนใหญ่เกิดจากการดูดซึม NE กลับเข้าเซลล์ประสาท เรียก uptake-1 หรือถูกดูดซึมเข้าเซลล์พาราเรนไคมา (parenchyma) ของเนื้อเยื่ออวัยวะตอบสนอง เรียก uptake-2 กรณีหลังนี้ ไม่ถูกขัดขวางโดยโคเคน และ imipramine ถ้ามีสารบางชนิดยับยั้งการดูดซึมกลับจะทำให้การตอบสนองการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ NE ที่ถูกดูดซึมกลับจะถูกเก็บในถุงสะสมซึ่งนำมาใช้ใหม่ได้ ส่วนที่อยู่ในไซโตพลาซึมจะถูกเปลี่ยนสภาพไปโดยเอนไซม์

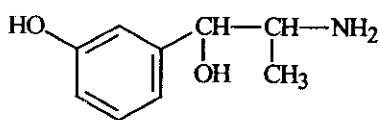
การดูดซึมกลับเข้าปลายประสาทเกิดกับอนุพันธ์อื่นของ phenylethylamine เช่นกัน ได้แก่

1. อนุพันธ์ที่มีหมู่ OH ที่วงอะโรเมติกจะเข้าเซลล์ประสาทได้เร็ว แต่ถ้าเปลี่ยนเป็น OCH<sub>3</sub> จะไม่ถูกดูดซึมเข้าเซลล์ประสาท
2. สารที่มีหมู่มากแทนที่ขนาดใหญ่ที่ N ก็จะไม่เข้าได้เช่นกันด้วย

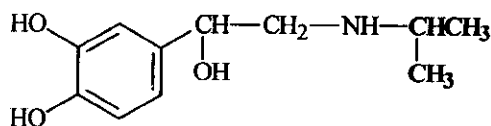
เช่น

**Metaraminol** ถูกดูดซึมเข้าเซลล์ประสาท ขณะเดียวกันแย่งชิง NE ที่กลับเข้าเซลล์ประสาทด้วย

**Isoproterenol** มีหมู่มากแทนที่ขนาดใหญ่ที่ N ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ปลายประสาท



Metaraminol



Isoproterenol

## 2) การเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์

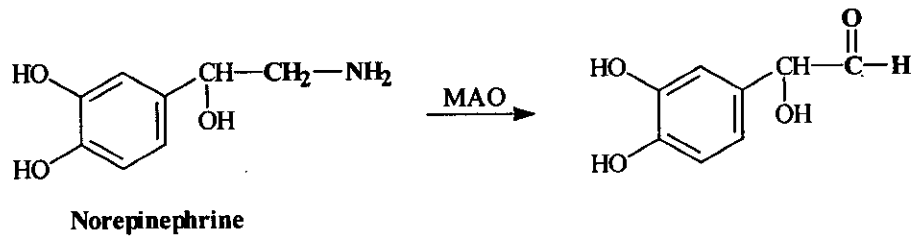
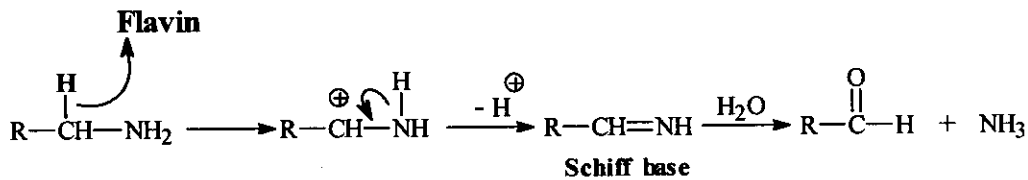
การเปลี่ยนสภาพของคาทีคอลอะมีนเกิดช้ากว่าและยุ่งยากกว่า ACh มาก มีเอนไซม์สำคัญเกี่ยวข้อง 2 ชนิด ดังนี้

### ➤ **Monoamine oxidase (MAO)**

ส่วนใหญ่พบ MAO ที่ผิวด้านนอกของไมโทคอนเดรียในเซลล์เนื้อเยื่อเกือบทุกประเภท ที่บริเวณนี้มี flavin-adenine dinucleotide (FAD) เอนไซม์นี้

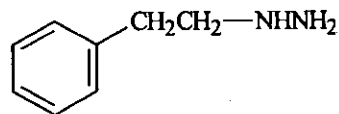
มี 2 ชนิด (isoenzymes) มีบริเวณรวมตัวอย่างน้อย 2 แบบ คือ MAO-A จะเร่ง 5-HT ได้ดีกว่า และ MAO-B สำหรับเฟนิลเอทิลอะมีน ซึ่งอาจอยู่ในเอนไซม์โมเลกุลเดียวกันหรือต่างโมเลกุล ไม่มีผลกับสารที่เก็บในถุงสะสมหรือสารส่งกระแสประสาทที่เพิ่งถูกปล่อยออกมา

MAO เร่งปฏิกิริยา oxidative deamination ของ 1° อะมีน โดยเฉพาะอะโรเมติกอะมีนที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา เพราะสามารถถ่ายโอนประจุ (charge transfer) กับ FAD ที่บริเวณเร่งได้ ปฏิกิริยาเร่งเกิดการขจัดไฮโดรเจนได้ Schiff base และเมื่อไฮโดรไลส์จะได้แอลดีไฮด์ ซึ่งส่วนใหญ่ถูกออกซิไดส์ต่อให้กรดคาร์บอกซิลิก หรือถูกรีดิวส์ให้แอลกอฮอล์

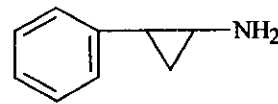


### สารยับยั้งเอนไซม์ MAO (Monoamine oxidase inhibitor, MAOI)

สารเหล่านี้หลายชนิดออกฤทธิ์ระงับอาการซึมเศร้าดีกว่าสารกลุ่ม tricyclic antidepressant ทำให้ความเข้มข้นของสารส่งกระแสประสาททั้ง NE และ 5-HT สูงขึ้น เพราะไม่ถูกเปลี่ยนแปลง จึงสะสมอยู่ในบริเวณที่ว่างระหว่างสัมผัสประสาท ผลตอบสนองของ NE และ 5-HT จึงเพิ่มขึ้น ตัวอย่าง เช่น



Phenelzine

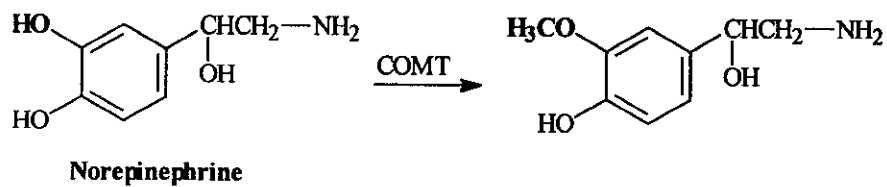


Tranylcypromine

โดยทั่วไป MAOI มีปฏิกิริยาต่อกันกับสารบางชนิดจากอาหารและยา เช่น tyramine ซึ่งพบในอาหาร เช่น เนยแข็ง ไวน์แดง และอาหารหมักอื่นๆ จะออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกโดยอ้อม ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มสูงมากในคนที่ได้รับยาที่เป็น MAOI ปกติเอนไซม์ MAO จากทางเดินอาหารเร่งการเปลี่ยนสภาพ tyramine แต่ถ้ายับยั้งการเปลี่ยนแปลงจะทำให้สารนี้ถูกดูดซึมเข้าเซลล์ประสาท และเซลล์ต่อมหมวกไต และไล่ที่ NE จากและไล่ EPI ออกจากเซลล์ ทำให้ความดันโลหิตขึ้นสูงกว่าที่ควรจะเป็นมาก

➤ **Catecholamine-O-methyl transferase (COMT)**

COMT เป็นเอนไซม์ที่กระจายอยู่ทั่วไป พบใน สมอง ตับ ไต นอกจากนี้มีในกระแสดเลือด เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อหัวใจ และเนื้อเยื่ออื่นๆ ที่ปลายประสาทอะดรีเนอร์จิกควบคุมการทำงาน เอนไซม์นี้เร่งปฏิกิริยาการนำหมู่ CH<sub>3</sub> เข้าไปที่หมู่ 3-OH ของคาทีคอลอะมีน ทำให้สารหมดสภาพและไม่ถูกนำกลับเข้าสู่เซลล์ประสาท



**8.6.2 Adrenergic Receptor**

ตัวจับสารประเภทอะดรีเนอร์จิก (adrenergic receptor หรือ adrenoceptor) เป็นตัวจับสารสำหรับ NE, EPI และ สารในกลุ่ม β-phenylethylamine ที่มีโครงสร้างสัมพันธ์กัน แบ่งเป็น 2 ประเภท ตามการตอบสนองของสารที่เป็นอะโกนิสต์ และแอนทาโกนิสต์ ที่มีต่อเนื้อเยื่อ คือ ตัวจับสารชนิด α และ β ซึ่งแต่ละประเภทยังแบ่งเป็นชนิดย่อยๆได้อีก เช่น α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub> และ β<sub>3</sub> เนื้อเยื่ออวัยวะแต่ละชนิดจะมีตัวจับสารทั้งสองประเภท แม้ว่าจะมีชนิดใดชนิดหนึ่งออกลักษณะเด่นกว่าก็ตาม (ตาราง 8.3) โดยทั่วไปการตอบสนองต่ออะโกนิสต์ของตัวจับสารชนิด α และ β เป็นดังนี้

- α-Adrenoceptor : NE>EPI>Isoproterenol
- β-Adrenoceptor : Isoproterenol>EPI>NE

### 1) ตัวจับสารชนิดแอลฟา

NE และ EPI เป็นอะโกนิสต์ที่มีความสามารถในการรวมกับตัวจับสารชนิด  $\alpha_1$  และ  $\alpha_2$  พอดีกัน ทำนองเดียวกับ phentolamine (หัวข้อ 8.9.1) ซึ่งเป็นแอนตาโกนิสต์ของตัวจับสารชนิดนี้ ตัวจับสารชนิด  $\alpha_1$  ส่วนใหญ่พบที่เซลล์ของเนื้อเยื่อตอบสนอง ชนิด  $\alpha_2$  พบส่วนใหญ่ที่เยื่อเซลล์ประสาทที่หลัง NE (presynaptic cell) ถ้าถูกกระตุ้นทำให้การปล่อย NE ถูกขัดขวาง ซึ่งเป็นการยับยั้งการหลัง NE แบบวกกลับโดยตัว NE เอง การตอบสนองของยาลดความดัน clonidine เป็นเพราะสารนี้เป็นอะโกนิสต์ไปรวมตัวที่  $\alpha_2A$  ใน CNS

อวัยวะตอบสนอง	ผลการตอบสนอง	ประเภทตัวจับยา
หัวใจ	เต้นเร็วขึ้นและแรงขึ้น	$\beta_1$
หลอดเลือด	ขยายตัว	$\beta_2$
	หดตัว	$\alpha_1$
ปอด-หลอดลม	กล้ามเนื้อคลายตัว	$\beta_2$
มดลูก	กล้ามเนื้อคลายตัว	$\beta_2$
ไต	เพิ่มการหลัง renin	$\beta_1$
กระเพาะ ลำไส้	คลายตัว การเคลื่อนไหวลดลง	$\beta$
	หดตัว	$\alpha$
ตา	Ciliary muscle คลายตัว	$\beta$
	Radial muscle หดตัว	$\alpha$
กล้ามเนื้อลาย	เร่งการเปลี่ยนไกลโคเจนเป็นกลูโคส และสร้างแลคเตส	$\beta_2$
เนื้อเยื่อไขมัน	เร่งการสลายไขมัน	$\beta_1$ และ $\beta_3$
ตับอ่อน	เพิ่มการหลังอินซูลิน	$\beta_2$

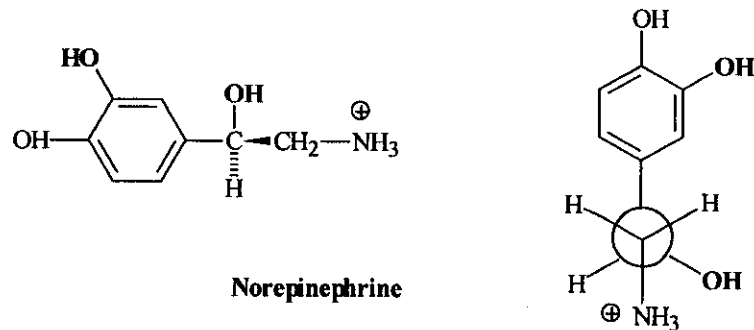
ตารางที่ 8.3 ผลการกระตุ้นระบบซิมพาเทติกที่มีต่ออวัยวะในร่างกาย

## 2) ตัวจับสารชนิดบีตา

Isoproterenol และ propanolol เป็นอะโกนิสต์ และแอนตาโกนิสต์ตัวเด่นของตัวจับสารชนิดบีตา โดยทั่วไปเมื่อกระตุ้นตัวจับสารชนิดบีตา จะเกิดการตอบสนองเชิงยับยั้งที่กล้ามเนื้อเรียบ เช่น หลอดลมและเส้นเลือดบางแห่งขยาย และให้การตอบสนองเชิงกระตุ้น เช่น หัวใจเต้นเร็วและแรงขึ้น ตัวจับสารชนิด  $\beta_1$  พบที่หัวใจและเนื้อเยื่อไขมัน แอนตาโกนิสต์ที่เลือกรวมตัวเฉพาะกับตัวจับสารชนิดนี้ ได้แก่ oxprenolol (หัวข้อ 8.9.2)

ตัวจับสารชนิด  $\beta_2$  พบที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม กระเพาะปัสสาวะ และหลอดเลือด อะโกนิสต์ที่เลือกออกฤทธิ์เฉพาะที่ตัวจับสารชนิดนี้ใช้รักษาโรคหืด เช่น terbutaline (หัวข้อ 8.8) อย่างไรก็ตามตัวจับสารทั้งสองชนิดไวต่อ isoproterenol มากกว่า NE และตัวจับสารชนิด  $\beta_1$  จะไวต่อ NE มากกว่า  $\beta_2$  สำหรับชนิด  $\beta_3$  กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาค้นคว้า จะเร่งการใช้ไขมันในเนื้อเยื่อไขมัน

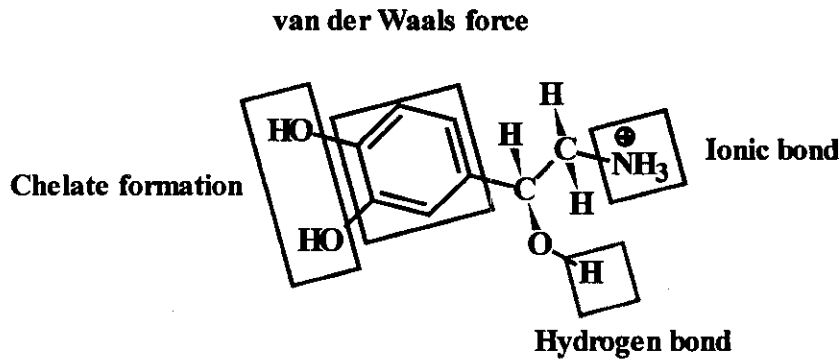
ตัวจับสารชนิดบีตามีความเฉพาะเจาะจงทางสเตอริโอเคมี ขอบสารที่เป็น (-)-ไอโซเมอร์ เช่น NE จะมีโครงรูปที่มีหมู่  $-\text{NH}_3^+$  กับวงแหวนอยู่ในลักษณะ trans ซึ่งกันและกัน ทำให้หมู่  $m\text{-OH}$  และ  $\beta\text{-OH}$  อยู่ด้านเดียวกัน โมเลกุลจึงมีด้านที่มีขั้วและไม่ขั้ว



### 8.6.3 ปฏิกริยาต่อกันระหว่าง NE กับตัวจับยา

NE เป็นสารประกอบที่มีมีไครัลเซ็นเตอร์ พบว่า D-ไอโซเมอร์ ซึ่งมีการจัดตัวในสามมิติแบบ R จะออกฤทธิ์ดีกว่าไอโซเมอร์แบบ L มาก ความแตกต่างระหว่างไอโซเมอร์ทั้งสองอาจแสดงว่าการรวมตัวเป็นดังนี้

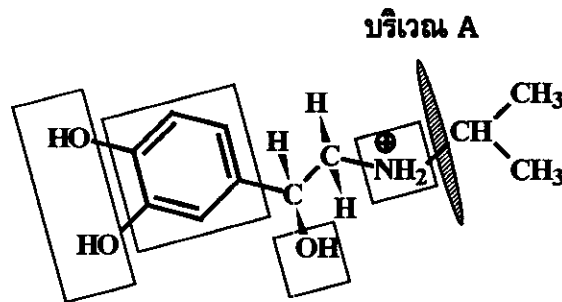




รูปที่ 8.10 แสดงการรวมตัวระหว่าง (-)-R-Norepinephrine กับบริเวณรวมตัว (กรอบสี่เหลี่ยม)

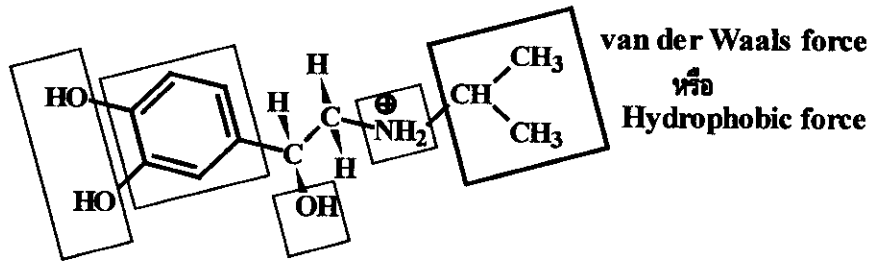
- หมู่  $-NH_2$  มีค่า  $pK_a = 8.6$  ดังนั้นส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปแตกตัวที่ pH ของเนื้อเยื่อ และเกิดพันธะไอออนิกกับส่วนที่เป็นประจุลบบริเวณรวมตัวตัวจับสาร
- หมู่ OH ที่โซ่ข้างวงเกิดพันธะไฮโดรเจนกับส่วนของตัวจับสารที่ให้อิเล็กตรอนได้
- วงแหวนอะโรเมติกเกิดแรงแวนเดอวาลส์กับตัวจับสาร ซึ่งช่วยให้หมู่ OH ของวงแหวนเกิดคอมเพล็กซ์กับ organometallic group ที่บริเวณรวมตัวได้

ความเกะกะ จะมีส่วนในการรวมกับตัวจับสารทั้งชนิด  $\alpha$  และ  $\beta$  จากการตอบสนองของตัวจับสารชนิด  $\alpha$  ที่เป็น NE>EPI>Isoproterenol จะเห็นว่า isoproterenol และคาทีคอลอะมีนที่หมู่แทนที่ขนาดใหญ่ที่ N จะรวมกับตัวจับสารชนิดแอลฟาได้ยาก



รูปที่ 8.11 Isoproterenol กับบริเวณรวมตัวที่ตัวจับสารชนิดแอลฟา มีบริเวณ A เพิ่มขึ้น ซึ่งกั้นการรวมตัวของหมู่แทนที่ที่ N ทำให้แรงระหว่างประจุต่างชนิดกันไม่ได้

ในทางกลับกันการที่ isoproterenol มีผลกับตัวจับสารชนิด  $\beta$  มากกว่า NE อาจเป็นเพราะหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ที่ N มีส่วนในการรวมกับตัวจับสารเพิ่มขึ้นโดยแรงแวนเดอวาลส์หรือแรงไฮโดรโฟบิก ทำให้บริเวณรวมตัวของตัวจับยาชนิด  $\beta$  ต่างจากชนิด  $\alpha$



รูปที่ 8.12 Isoproterenol กับบริเวณรวมตัวที่ตัวจับสารชนิดบีตา (กรอบสี่เหลี่ยม) ซึ่งมีบริเวณรวมตัวเพิ่มขึ้นเพื่อให้หมู่แทนที่ขนาดใหญ่ที่ N เกิดแรงแวนเดอวาลส์ด้วย

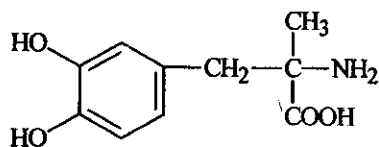
นอกจากนี้ในการศึกษาเชิงชีวเคมีมีการเสนอว่า ถ้าเป็นการรวมตัวที่ตัวจับสารชนิดแอลฟา ส่วนที่เป็นประจุบวกของสารคาคิโคลอะมีนจะเข้าไปที่ตัวจับสาร และเปลี่ยน ATP เป็น ADP กับฟอสเฟต แต่ถ้าเป็นชนิดบีตาจะเปลี่ยน ATP เป็น cyclic AMP กับ pyrophosphate

### 8.7 ยาที่มีผลต่อเซลล์ประสาท presynaptic (Presynaptic Adrenergic Drugs)

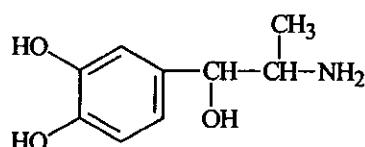
สารกลุ่มนี้รบกวนการสังเคราะห์ การเก็บ และการปล่อยสารส่งกระแสประสาทของเส้นประสาทอะดรีเนอร์จิกตามขั้นตอนต่างๆข้างต้น (หัวข้อ 8.6.1) หลายชนิดใช้เป็นยารักษาความดันโลหิตสูง แบ่งตามลักษณะการออกฤทธิ์ได้ ดังนี้

#### 8.7.1 สารที่รบกวนการสังเคราะห์และการเปลี่ยนสภาพคาคิโคลอะมีน

สารที่มีผลกับการสังเคราะห์คาคิโคลอะมีนมักจะเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ในขั้นตอนต่างๆของการสังเคราะห์ ทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทซิมพาเทติก (หัวข้อ 8.6.1) สำหรับตัวยับยั้ง DOPA-decarboxylase ได้แก่  $\alpha$ -methyl-dopa ซึ่งเป็นตัวยับยั้งชนิดแย่งชิงตอนสังเคราะห์ DA เชื่อว่าสารนี้ลดความดันโลหิตได้เพราะทำให้ปริมาณ NE จากการสังเคราะห์ลดลง นอกจากนี้ยังถูกเปลี่ยนเป็น  $\alpha$ -methylnorepinephrine ซึ่งจะกระตุ้นตัวจับสารชนิด  $\alpha_2$  ที่ presynaptic cell ทำให้การปล่อย NE ลดลงด้วย

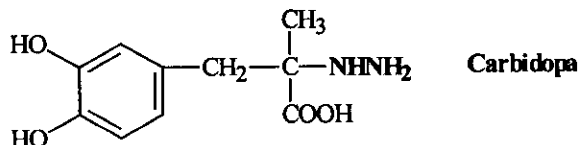


$\alpha$ -Methyl-dopa



$\alpha$ -Methylnorepinephrine

Carbidopa เป็น hydrazine analogue ของ  $\alpha$ -methyldopa เป็นสารยับยั้งตัวสำคัญของ DOPA-decarboxylase ใช้ร่วมกับยา (L)-dopa เพื่อเพิ่มปริมาณ DA ในระบบประสาทส่วนกลางในการรักษาโรคพาร์กินสัน โดยป้องกันการเปลี่ยนแปลงสภาพของ (L)-dopa โดยเอนไซม์นี้ ที่นอกระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ปริมาณของ DOPA ใน CNS เพิ่มขึ้น โดยไม่ต้องใช้ (L)-dopa ในปริมาณสูง เพราะทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่เป็นอันตราย carbidopa ผ่านสิ่งขวางกั้นระหว่างเลือดกับสมองเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางได้ยาก เพราะเป็นแตกตัวเป็นไอออน

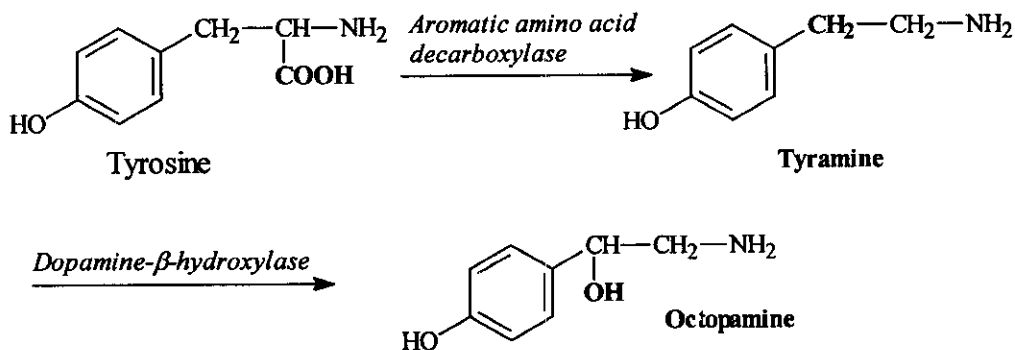


สำหรับสารที่รบกวนการเปลี่ยนแปลงสารคาทีคอลอะมีน ส่วนใหญ่ได้แก่สารประกอบที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MAO (หัวข้อ 8.6.1)

### 8.7.2 สารที่รบกวนการเก็บและการดูดซึมกลับของคาทีคอลอะมีน

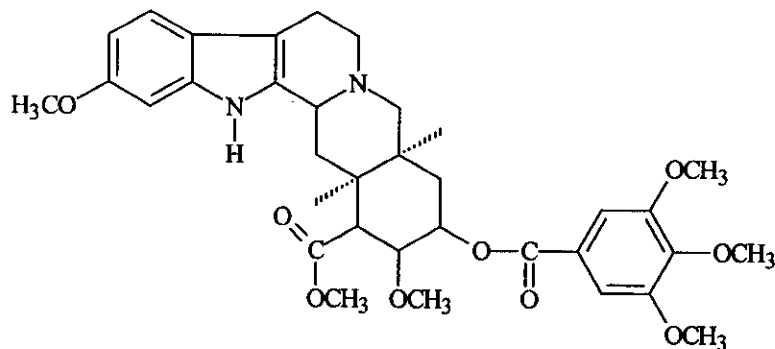
สารเหล่านี้มีผลต่อการเก็บสะสมคาทีคอลอะมีน ทำให้ปริมาณที่หลังจากเซลล์ประสาทลดลง มีการทำงานต่าง ๆ กัน คือ

1. สารส่งประสาทปลอม (false neurotransmitter) เช่น tyramine และ octopamine ซึ่งได้จาก tyrosine สารเหล่านี้ถูกดูดซึมเข้าเก็บแทนที่ NE ในถุงสะสม เมื่อมีสัญญาณประสาท จะถูกปล่อยออกเป็นสารส่งประสาท และมีผลกับ postsynaptic cell แทน NE



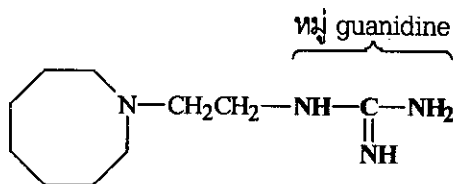
*Octopamine* ซึ่งมีหมู่  $\beta$ -OH จะถูกดูดซึมเข้าถุงสะสมเร็วกว่า *tyramine* เมื่อมีสัญญาณประสาทและถูกปล่อยออกมาแทน จะมีความแรงประมาณ 1 ใน 10 ของ NE เท่านั้น จัดเป็นสารส่งกระแสประสาทที่มีความแรงน้อยมาก

- มีผลกับเยื่อถุงเก็บสะสม ทำให้ NE และ DA ออกจากถุงและถูกเปลี่ยนสภาพโดย MAO ในไซโทพลาซึม ปริมาณสารที่ถูกปล่อยจากปลายประสาทจึงลดลง นอกจากนี้ขัดขวางการดูดซึมกลับของ NE เพื่อนำกลับมาใช้ใหม่ NE จึงถูกทำลาย ทำให้ความดันลด เช่น แอลคาลอยด์ *reserpine* และสารที่คล้ายคลึงกัน

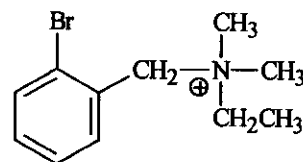


**Reserpine**

- ขัดขวางการปล่อยสารส่งกระแสประสาทจากถุงสะสม สารที่ทำงานลักษณะนี้เป็น adrenergic neurone blocking agents ได้แก่ สารประเภท guanidine (เช่น *guanethidine*) และเกลือแอมโมเนียมจตุตถภูมิ (เช่น *bretylum* และ *xylocholine*) ใช้ลดความดัน โดยทำให้ปริมาณของคาทีคอลอะมีนลดลง



**Guanethidine**



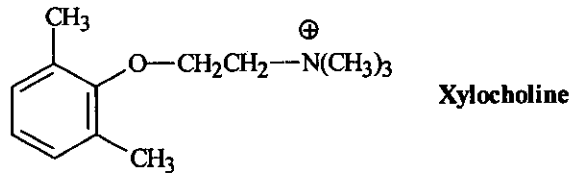
**Bretylum**

*Guanethidine* ถูกลำเลียงเข้าสู่เซลล์ประสาทอะดรีเนอร์จิกโดย amine uptake pump ชนิดเดียวกันกับของสารส่งกระแสประสาท NE สารนี้ต่างจาก *reserpine* ตรงที่ผ่านสิ่งขวางกั้นระหว่างเลือดและสมองไม่ได้ ดังนั้นจึงไม่ทำให้ง่วง

#### ลักษณะทางสูตรโครงสร้าง

- โมเลกุลมีส่วนที่เป็นประจุบวก ที่ pH ของร่างกาย หมู่ guanidine แดกตัว เป็นประจุ ให้ผลพอกๆกับประจุบวกจากเกลือแอมโมเนียมจตุตถภูมิ

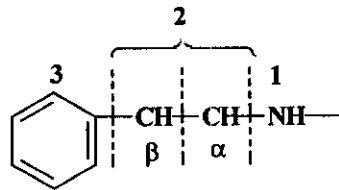
- ▶ หมู่แทนที่ที่ N ควรมีขนาดเล็ก สารที่คล้าย xylocholine แต่แทนด้วยหมู่  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  จะไม่มีผลการออกฤทธิ์



- ▶ ส่วนของโครงสร้างระหว่าง N และหมู่เอริลหรือส่วนอะลิเฟติก เป็นโซ่สั้นๆ
  - ▶ มีอะตอมที่มีคู่อิเล็กตรอน ห่างจากส่วนที่เป็นประจุบวก ประมาณ 0.4 nm เช่น 3°-N ใน guanethidine, -O- ใน xylocholine และ Br ใน bretylium
4. ขัดขวางการดูดซึมกลับเข้าสู่เซลล์ประสาท สารเหล่านี้ปิดกั้น amine uptake pump ของเซลล์ประสาทใน CNS ที่มี NE, DA และ 5-HT เป็นสารส่งกระแสประสาท เช่น ยาระงับอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants

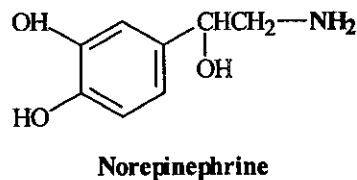
### 8.8 Adrenergic Agonists

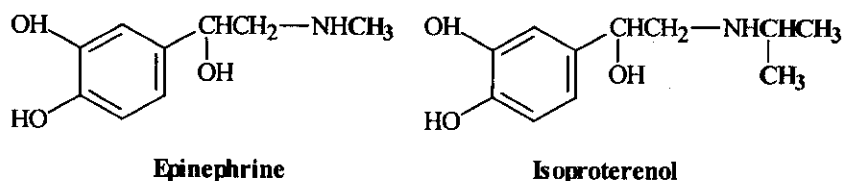
สารประกอบเหล่านี้ออกฤทธิ์โดยรวมกับตัวจับสารชนิดอะดรีเนอร์จิก และให้ผลคล้ายกับผลที่ได้จาก NE จึงเป็น sympathomimetic drugs ด้วย ถ้าดูตามลักษณะทางสูตรโครงสร้าง แบ่งได้เป็น catecholamines และ non-catecholamines จากโครงสร้างพื้นฐานที่เป็น  $\beta$ -phenylethylamine อาจมีการเปลี่ยนแปลงบริเวณต่างๆได้ ดังนี้



#### 1) อะตอมของไนโตรเจน

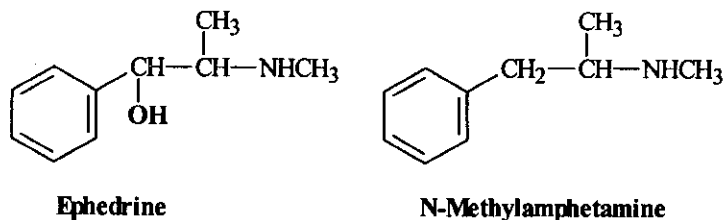
- หมู่อะมิโนอยู่ห่างจากวงแหวนอะโรมาติกโดยมีคาร์บอนคั่น 2 อะตอม
- การแทนที่ด้วยหมู่อัลคิลขนาดใหญ่ เพิ่มการออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาชนิดบีตา





## 2) คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา และบีตา

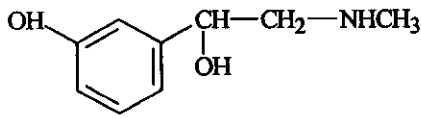
- คาร์บอนที่โซ่ข้างทั้งสองอะตอมมีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ absolute configuration ของ  $\beta$ -C ต้องเป็นแบบ R
- การแทนที่ที่ตำแหน่ง  $\alpha$  ทำให้ถูกออกซิไดส์ หรือเปลี่ยนสภาพด้วย MAO ได้ยาก ทำให้ช่วงการออกฤทธิ์นานขึ้น เช่น methamphetamine
- การแทนที่ด้วยหมู่ -OH ที่ตำแหน่ง  $\beta$  ทำให้สารมีฤทธิ์กระตุ้น CNS น้อยลง และการออกฤทธิ์ที่ตัวจับสารชนิด  $\alpha$  และ  $\beta$  ดีขึ้น  
เช่น ephedrine กระตุ้น CNS น้อยกว่า methamphetamine แต่ขยายหลอดลม ( $\beta$ ) และเพิ่มความดันโลหิต ( $\alpha$ ) ได้มากกว่า



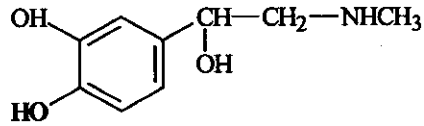
## 3) วงแหวนอะโรเมติก

- หมู่ phenolic-OH มีความสำคัญในยาที่เป็นอะโกนิสต์ การออกฤทธิ์ที่ตัวจับสารชนิดแอลฟาและบีตาจะดี ถ้ามีหมู่ phenolic-OH ที่ตำแหน่ง 3 และ 4
- ถ้าไม่มีหมู่ 4-OH ผลการออกฤทธิ์จะลดลง โดยเฉพาะผลแบบบีตา และจะเลือกออกฤทธิ์ที่  $\alpha_1$  มากขึ้น เช่น

Phenylephrine มีผลต่อตัวจับยาชนิดแอลฟาและบีตาน้อยกว่า EPI โดยเฉพาะผลต่อชนิดบีตาจะน้อยกว่าผลของ EPI มาก จะเห็นจากที่สารนี้เพิ่มความดันโลหิต ( $\alpha_1$ ) โดยไม่ทำให้หัวใจเต้นแรงขึ้น ( $\beta_1$ )

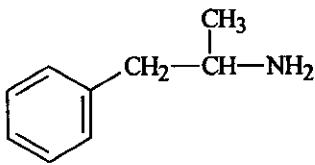


Phenylephrine

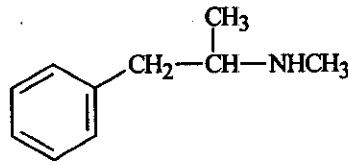


Epinephrine

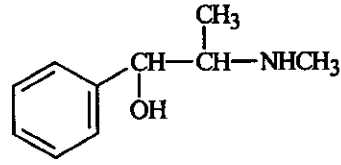
- สารประเภทคาทีคอลอะมีนที่ช่วงการออกฤทธิ์สั้น หรือถูกทำลายในทางเดินอาหาร ถ้ามีหมู่ 3-OH ออกจากวงแหวน จะได้สารที่ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น และเพิ่มความสามารถในการรวมตัวที่ตัวจับยาชนิด  $\alpha_2$  ด้วย
- ถ้าไม่มีหมู่ -OH ที่วงอะโรมาติกเลย จะมีฤทธิ์กระตุ้น CNS มากขึ้น เช่น amphetamine, methamphetamine และ ephedrine



Amphetamine

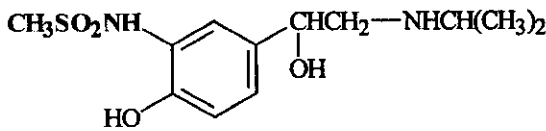


N-Methylamphetamine

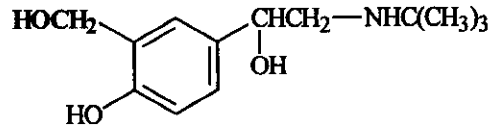


Ephedrine

- ถ้าหมู่ 3-OH ถูกแทนที่ด้วยหมู่ sulfonamide หรือ hydroxymethyl หรือ methylamino ในสารที่เป็น  $\beta$ -agonist ทำให้เลือกออกฤทธิ์ที่  $\beta_2$  มากกว่า  $\beta_1$  เช่น soterenol และ salbutamol

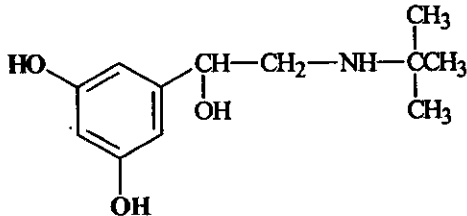


Soterenol  $\beta_2/\beta_1 = 6$

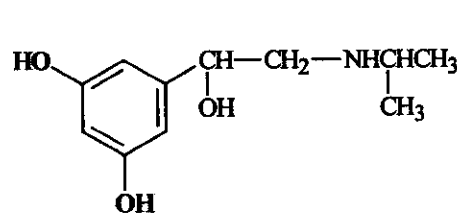


Salbutamol  $\beta_2/\beta_1 = 59$

- หมู่ -OH ที่ตำแหน่ง 3 และ 5 จะให้สารที่เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะที่ตัวจับยาชนิด  $\beta_2$  เช่น turbutaline และ fenoterol จะขยายหลอดลม ( $\beta_2$ ) โดยไม่ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น ( $\beta_1$ )

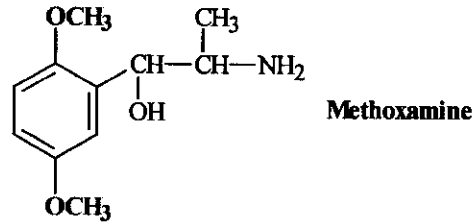


Terbutaline

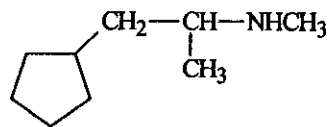


Fenoterol

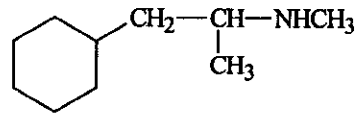
- โดยทั่วไปหมู่แทนที่อื่นนอกเหนือจาก -OH จะทำให้การตอบสนองต่อตัวจับยาสชนิดแอลฟาลดลง และการตอบสนองต่อชนิดบีตามีน้อยมากจนอาจกลายเป็น  $\beta$ -antagonist ได้ เช่น methoxamine ซึ่งเลือกกระตุ้นเฉพาะที่ตัวจับยาสชนิดแอลฟา ที่ขนาดยาสูงๆจะปิดกั้นการออกฤทธิ์ (block) ที่ตัวจับยาสชนิดบีตา



- การเปลี่ยนวงแหวนอะโรเมติกเป็นวงแหวนชนิดอิ่มตัว หรือไม่อิ่มตัว หรือเป็นโซ่เปิดที่เหมาะสมอาจให้สารประกอบที่ออกฤทธิ์ที่ตัวจับสารเฉพาะได้ เช่น



**Cyclopentamine**



**Propylhexedrine**

### 8.8.1 Catecholamines

ลักษณะทางโครงสร้างของสารกลุ่มนี้มีทั้งส่วนที่เป็นคาทีคอล และ  $\beta$ -phenylethylamine เช่น NE, EPI และ isoproterenol สำหรับการแทนที่ที่ N นั้น โดยทั่วไป NE มีผลต่อตัวจับยาสชนิดบีตาน้อย การออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นใน EPI ซึ่งมีหมู่ -CH<sub>3</sub> ที่ N และ isoproterenol ซึ่งมีหมู่ i-propyl จะมีการตอบสนองที่ตัวจับยาสชนิดบีตาดีที่สุด

*Norepinephrine* ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาสชนิดแอลฟา ดังนั้นจึงเพิ่มความดันโลหิตได้ เนื่องจากทำให้เส้นเลือดหดตัว ( $\alpha_1$ ) สารนี้ออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาสชนิดบีตาน้อย จึงไม่ช่วยให้หลอดเลือดขยาย ( $\beta_2$ )

*Epinephrine* ออกฤทธิ์ได้ทั้งตัวจับยาสชนิดแอลฟาและบีตา มีผลต่อหัวใจ ( $\beta_1$ ) มากกว่า NE สารชนิดนี้ขยายหลอดเลือด ( $\beta_2$ ) ได้ดี นอกจากนี้ทำให้หลอดเลือดหดตัว ( $\alpha_1$ ) จึงใช้ร่วมกับยาชาเฉพาะแห่ง เพื่อให้ยาชาออกฤทธิ์ได้นาน เนื่องจากกระจายตัวไปที่อื่นได้ช้า



ทั้ง NE และ EPI สามารถรวมกับตัวจับยาชนิด  $\alpha_1$  และ  $\alpha_2$  ได้พอกๆกัน เช่นเดียวกับสารที่ปิดกั้นตัวจับยาชนิดแอลฟา เช่น phentolamine บางครั้งการล็อกตัวจับยาก็ขึ้นกับความเข้มข้นของยาด้วย เช่น dihydroergocryptine ซึ่งเป็น partial  $\alpha$ -blocking agent จะรวมกับตัวจับยาชนิด  $\alpha_1$  ที่ความเข้มข้นต่ำ เมื่อความเข้มข้นสูงขึ้นจะเป็นที่  $\alpha_2$  แทน

*Isoproterenol* เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งเป็น pure  $\beta$  agonist ออกฤทธิ์เฉพาะที่ตัวจับยาชนิดบีตา ทั้ง  $\beta_1$  และ  $\beta_2$  เมื่อนำไปใช้ขยายหลอดลม ( $\beta_2$ ) จึงมีผลข้างเคียงจาก  $\beta_1$  ค่อนข้างมาก สารชนิดนี้ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ( $\beta_2$ ) และทำให้หัวใจเต้นแรงและเร็ว ( $\beta_1$ ) กว่าผลจาก EPI ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย MAO แต่ถูก COMT เปลี่ยนให้เป็นอนุพันธ์ 3-OCH<sub>3</sub> อย่างรวดเร็ว ไม่ถูกดูดซึมเข้าปอดประสาท

### 8.8.2 Non-Catecholamines

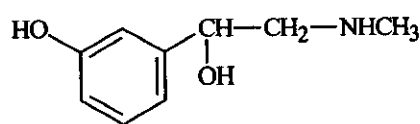
สารกลุ่มนี้ไม่มีโครงสร้างแบบ catechol จึงไม่ถูกทำลายโดย COMT บางชนิดมีหมู่อัลคิลที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟาหรือบีตา หรือเป็น 2° หรือ 3°-อะมีน จึงไม่ถูกทำลายโดย MAO

#### 1) สารที่ออกฤทธิ์เฉพาะหรือส่วนใหญ่ที่ตัวจับยาชนิดแอลฟา ( $\alpha$ -agonist)

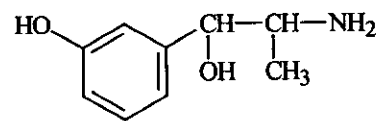
สารที่เป็นอะโกนิสต์ซึ่งออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาชนิด  $\alpha_1$  ส่วนใหญ่เป็นสารที่ไม่มีหมู่ 4-OH ในวง เช่น phenylephrine, metaraminol และ methoxamine

*Phenylephrine* คล้าย NE แต่ความแรงน้อยกว่าและช่วงการออกฤทธิ์นานกว่า ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาชนิดแอลฟา มีผลต่อตัวจับชนิดบีตาน้อย ลดอาการคัดจมูกได้ เนื่องจากทำให้เส้นเลือดฝอยที่บริเวณเยื่อเมือกที่ได้รับยาหดตัว ( $\alpha_1$ )

*Metaraminol* เพิ่มความดันโลหิต ( $\alpha$ ) และลดอาการคัดจมูก ( $\beta_2$ ) ได้

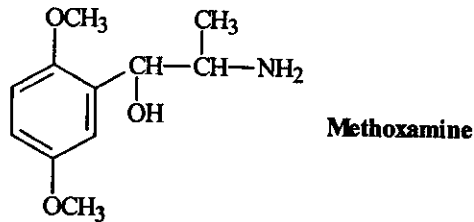


Phenylephrine

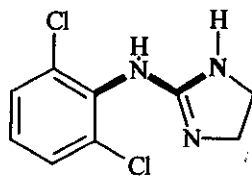


Metaraminol

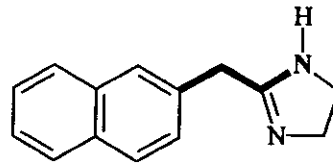
*Phenylephrine* และ *methoxamine* เลือกออกฤทธิ์ที่ตัวจับยา  $\alpha_1$  มากกว่า ทั้งคู่ทำให้เส้นเลือดหดตัว ทำให้ความดันสูงขึ้น



สำหรับสารพวก  $\alpha_2$ -agonist จะมีวง imidazolines ที่โซ่ข้างวงโรเมติกด้วย เช่น clonidine, naphazoline ซึ่งไม่ถูกดูดซึม หรือมีผลกับการดูดซึมเข้าสู่ปลายประสาทของยา อื่นๆที่ออกฤทธิ์คล้ายๆกัน



**Clonidine ( $\alpha_2$ )**

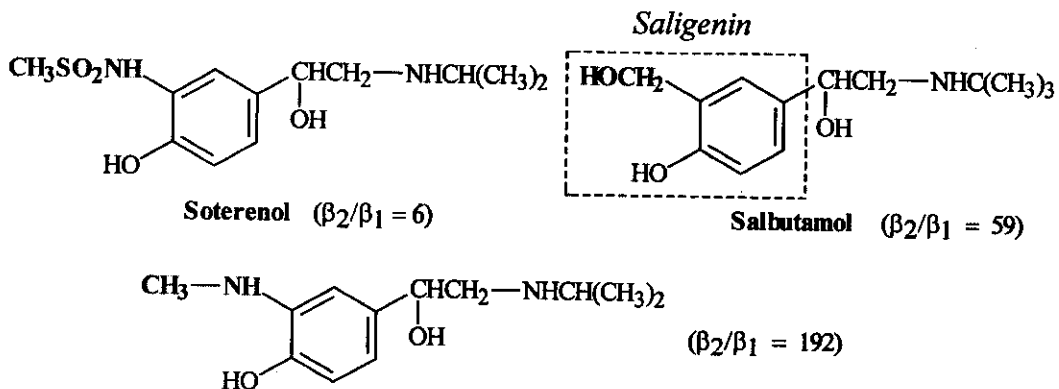


**Naphazoline ( $\alpha_2$ )**

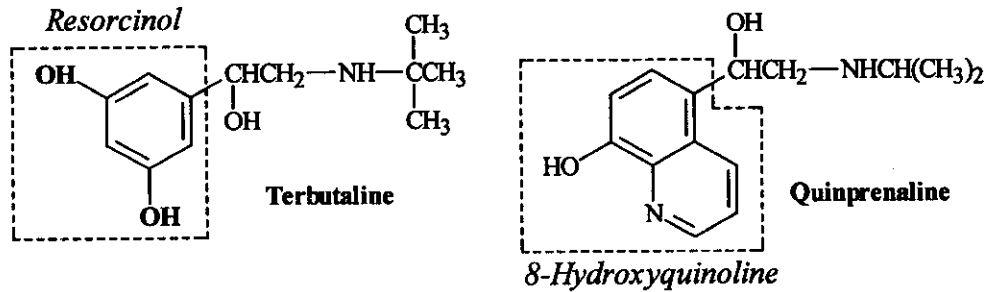
**2) สารที่ออกฤทธิ์เฉพาะหรือส่วนใหญ่ที่ตัวจับยาสชนิดบีตา ( $\beta$ -agonist)**

สารประกอบกลุ่มนี้มีช่วงการออกฤทธิ์นานเนื่องจากไม่ถูกทำลายโดย MAO และ COMT ลักษณะสำคัญซึ่งทำให้ออกฤทธิ์ที่ตัวจับสารชนิดบีตา คือ

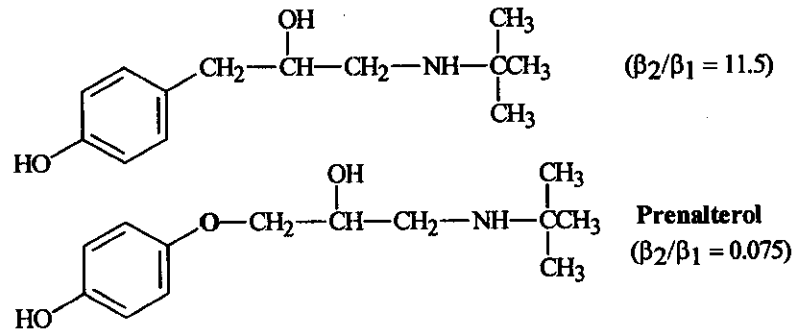
- มีหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ที่ N แต่ถ้าเป็น 3° อะมีน จะไม่มีผลการออกฤทธิ์
  - การเปลี่ยนแปลงที่วงคาทิกอลจะเพิ่มการออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาสชนิด  $\beta_2$  (เช่น การขยายหลอดลม) ดูได้จากค่าดัชนี  $\beta_2/\beta_1$  ที่สูงขึ้น ดังนี้
1. แทนหมู่ 3-OH ของวงคาทิกอลด้วยหมู่ sulfonamide, hydroxymethyl, methylamino



2. เปลี่ยนคาที่คอลเป็นวงชนิดอื่น เช่น resorcinol, saligenin และ 8-hydroxyquinoline



- การแทรก O เข้าไประหว่างหมู่ฟีนิลกับโซ่ข้างวง จะเปลี่ยนจากสารเดิมซึ่งออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาคชนิด  $\beta_2$  ดีกว่า ไปเป็นสารที่เลือกออกฤทธิ์ที่  $\beta_1$



## 8.9 Adrenergic Antagonists

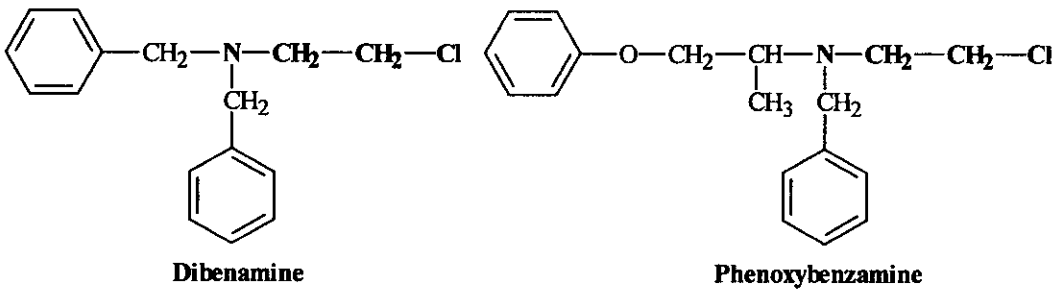
สารเหล่านี้สามารถรวมกับตัวจับยาคอะดรีเนอร์จิก และปิดกั้นหรือยับยั้งการออกฤทธิ์ หรือห้ามการออกฤทธิ์ของสารส่งกระแสประสาท NE หรือ EPI หรือยากกลุ่ม adrenergic agonists อื่นๆ ที่ตัวจับยาคอะดรีเนอร์จิก แบ่งได้ดังนี้

### 8.9.1 สารที่ปิดกั้นตัวจับยาคแอลฟา ( $\alpha$ -Adrenergic antagonists)

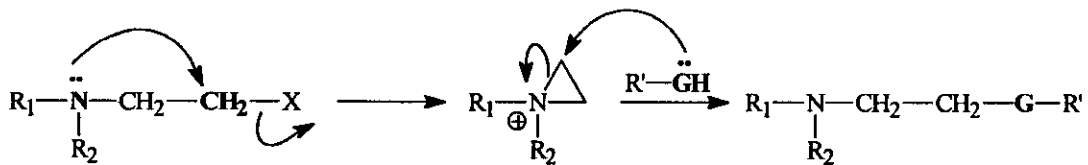
สารประเภทนี้การออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาคแอลฟา โดยเฉพาะ  $\alpha_1$  เช่น จากผลที่เกิดจากสารส่งกระแสประสาท NE คือ หลอดเลือดหดตัว กล้ามเนื้อผนังในทางเดินอาหารคลายตัว ม่านตาขยาย (ตาราง 8.1) เมื่อตัวจับยาคถูกปิดกั้นก็จะให้ผลตรงข้าม ตัวปิดกั้นที่ตัวจับยาคชนิด  $\alpha_1$  ทำให้หลอดเลือดคลายตัว จึงใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง

ลักษณะโครงสร้างของสารที่ปิดกั้นตัวจับยาสินแอลฟามีหลายแบบ ไม่เหมือนกับสารที่เป็น adrenergic agonist เท่าใดนัก สารเหล่านี้อาศัยการรวมตัวที่บริเวณรวมตัวเสริมที่มีในตัวจับสาร แบ่งตามสูตรโครงสร้างได้เป็น

- 1)  $\beta$ -Haloalkylamines สารกลุ่มนี้เป็นสารจำพวกแรกๆที่พบว่าเป็นสารที่ห้ามการออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาสินแอลฟา มีสูตรโครงสร้างทั่วไปเป็น

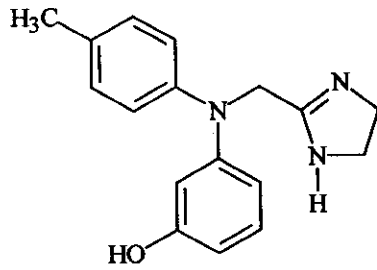


ลักษณะการออกฤทธิ์ คาดว่าเกิดจากสารเหล่านี้เป็น alkylating agent ที่หมู่ฟังก์ชันที่เหมาะสมในบริเวณรวมตัวของตัวจับยา ผ่าน immonium ion ซึ่งจะทำปฏิกิริยาอย่างรวดเร็วโดยเกิดพันธะโคเวเลนต์ กับหมู่นิวคลีโอไฟล์เช่น OH, NH<sub>2</sub>, COOH และหมู่ฟอสเฟตในตัวจับยา สารเหล่านี้จึงออกฤทธิ์ได้นาน

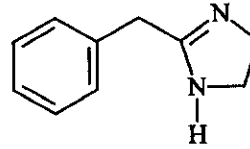


เมื่อ GH = OH, NH<sub>2</sub>, COOH และหมู่ฟอสเฟต

- 2) Imidazolines ได้แก่ phentolamine และ tolazoline (มีวง imidazoline เช่นเดียวกับ clonidine และ naphazoline ซึ่งเป็น  $\alpha_2$ -agonist) สารเหล่านี้แย่ง NE หรือ agonist อื่น จับกับตัวจับยาสินแอลฟาแบบทวนกลับได้

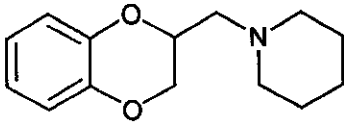


Phentolamine ( $\alpha_1$  &  $\alpha_2$ -antagonist)

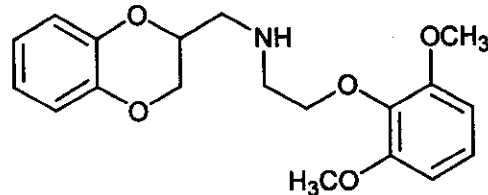


Tolazoline

- 3) **Benzodioxans** สารกลุ่มนี้ปิดกั้นการรวมตัวที่ตัวจับยาสชนิดแอลฟาได้ดี เช่น WB4101 และ piperoxan

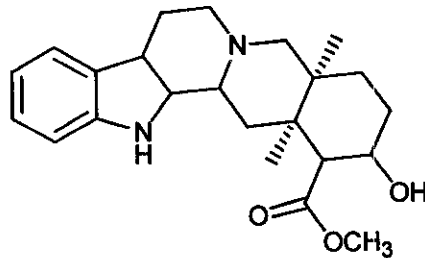


Piperoxan ( $\alpha_2$ -antagonist)



WB4101 ( $\alpha_1$ -antagonist)

- 4) **Yohimbine alkaloids** เป็น indole alkaloid สารกลุ่มนี้และอนุพันธ์ที่เป็นสารกึ่งสังเคราะห์จะห้ามการออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาสชนิดแอลฟา แต่ไม่นำมาใช้ในทางการแพทย์เนื่องจากกระตุ้น CNS ได้

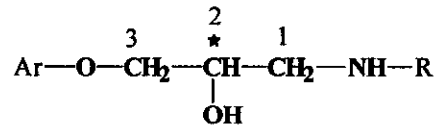


Yohimbine ( $\alpha_2$ -antagonist)

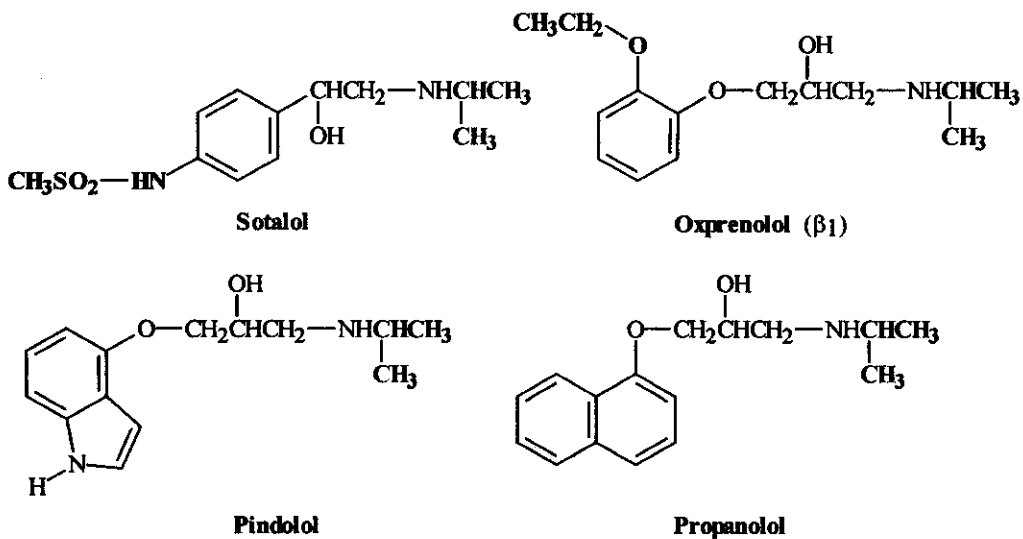
### 8.9.2 สารที่ปิดกั้นตัวจับยาสชนิดบีตา ( $\beta$ -Adrenergic antagonists)

สารที่ปิดกั้นการรวมตัวของ NE และ EPI ที่ตัวจับสารชนิดบีตา (โดยเฉพาะ  $\beta_1$ ) ทำให้หัวใจไม่เต้นเร็วและไม่บีบตัวแรงแรง เป็นสารกลุ่มสำคัญ ใช้รักษาความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจวาย จังหวะการเต้นหัวใจที่ผิดปกติ โครงสร้างทั่วไปคล้าย  $\beta$ -agonist โดยมีหมูแทนที่ขนาดใหญ่ที่ N เพื่อให้รวมกับตัวจับสารชนิดบีตาได้ดี หมูแทนที่เล็กสุดในกลุ่ม คือ i-propyl การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างที่ได้ลักษณะสารที่ปิดกั้นที่ตัวจับยาสชนิดบีตา มีดังนี้

- $\beta$ -blocker หลายชนิดมักจะมีโครงสร้างเป็น 3-aryloxypropan-2-ol amine



- ส่วนที่เป็น catechol อาจแทนด้วยวงประเภทอื่น หรือมีหมู่แทนที่ในวงเบนซีนที่เป็น sulfonamide, อะไมด์ หรืออีเทอร์ หรือเปลี่ยนเป็นวง indole หรือ naphthalene สำหรับหมู่ sulfonamide พบในยาที่กระตุ้นตัวจับยาชนิดบีตา เช่น soterenol ด้วย (หัวข้อ 8.8.2)

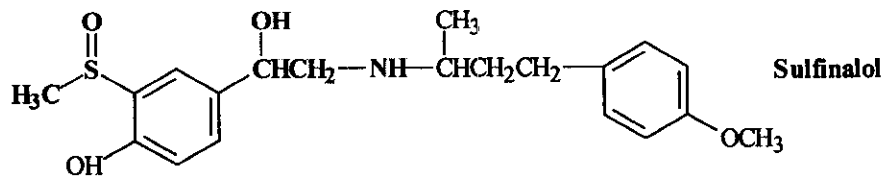
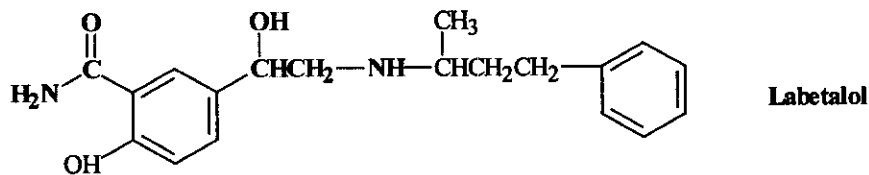


- การแทนที่หมู่ 3-OH ด้วยหมู่ sulfonamide, hydroxymethyl หรือ methylamino จะเพิ่มการออกฤทธิ์ที่  $\beta_2$  อย่างรวดเร็ว (เช่น การขยายหลอดเลือด) ทำให้ค่าดัชนี  $\beta_2/\beta_1$  เพิ่มขึ้น
- โซ่ข้างวงอาจเป็น isopropyl-aminoethanol เหมือนใน isoproterenol หรือเป็น aryl-oxyamino propanol หมู่ OH ที่โซ่ข้างวงมีความสำคัญในการออกฤทธิ์

### 8.9.3 สารที่ปิดกั้นตัวจับยาทั้งตัวจับยาชนิดแอลฟาและชนิดบีตา ( $\alpha$ - และ $\beta$ -Adrenergic blocking agents)

สารที่ปิดกั้นตัวจับยาชนิดแอลฟาให้ผลลดความดัน โดยยับยั้งผลของ NE ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว ( $\alpha$ ) แต่มีข้อเสียคืออัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น และมีของเหลวคั่งในร่างกาย ซึ่งเป็นเพราะผลของ NE ที่เกิดจากตัวจับยาชนิดบีตา ถ้ามีลักษณะทางสูตรโครงสร้าง

สร้างที่ทำให้ทั้งตัวจับยาชนิดแอลฟาและบีตาถูกปิดกั้น ก็จะได้ยาที่ลดความดันโดยไม่มีข้อเสียเช่นนี้ ตัวอย่าง เช่น labetalol และ sulfinalol ซึ่งประกอบด้วยส่วนของโมเลกุลที่เป็น phenylethanolamine และที่วงอะโรเมติกจะคล้าย catechol โดยที่หมู่ 3-OH ถูกแทนที่ด้วยหมู่อื่นที่มีไฮโดรเจนที่อาจจะเป็น acidic-H

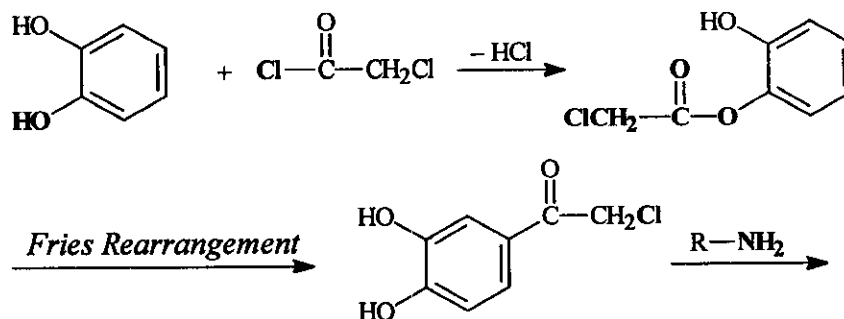


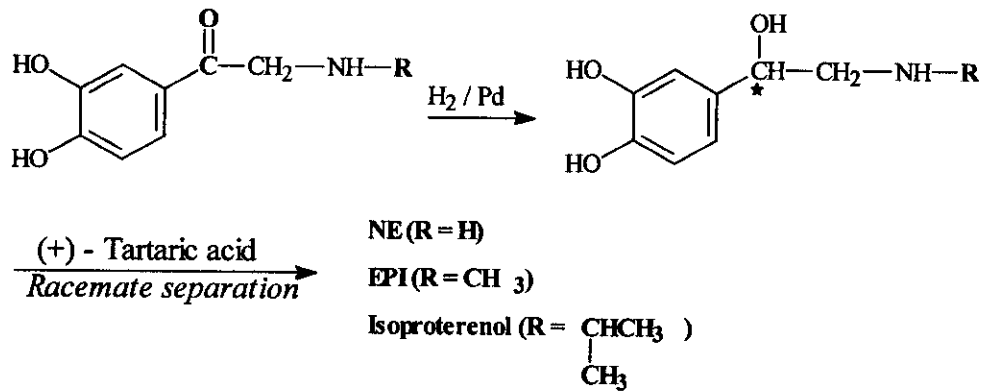
## 8.10 การสังเคราะห์ Adrenergic agonists และ antagonists บางชนิด

### 8.10.1 Adrenergic agonists

#### 1) Catecholamines : NE, EPI และ Isoproterenol ทำได้ดังนี้

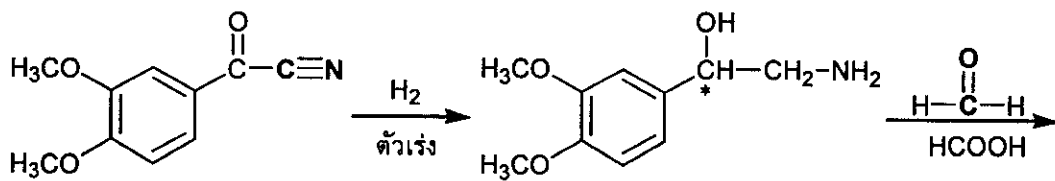
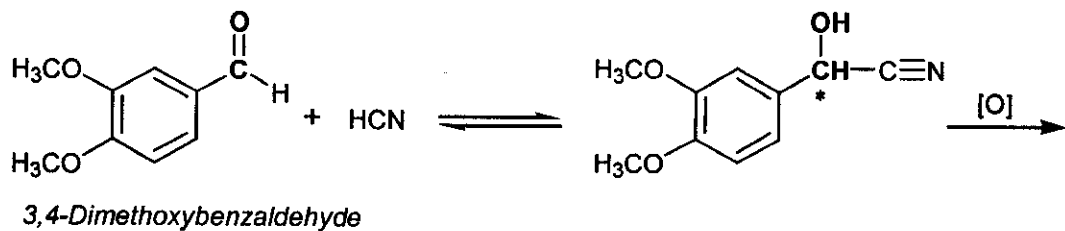
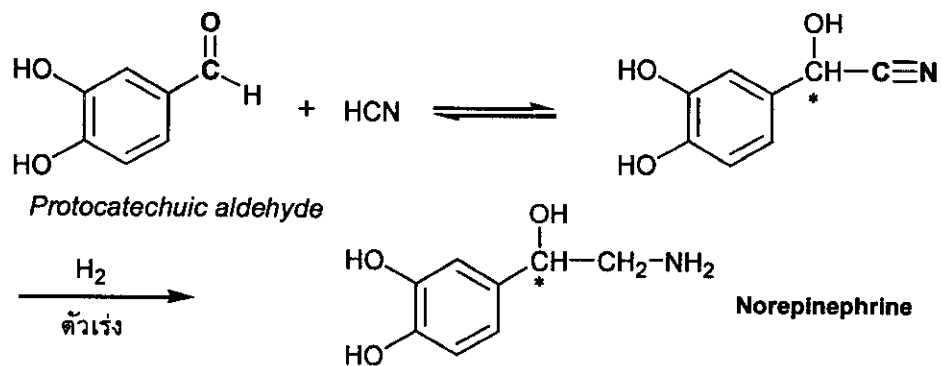
- Catechol ทำปฏิกิริยา acylation กับ chloroacetyl chloride
- Fries rearrangement จะได้ acetophenone ซึ่งมี Cl แทนที่หมู่ -CH<sub>3</sub> และได้หมู่ phenolic-OH กลับคืนมา
- ทำปฏิกิริยากับ NH<sub>3</sub> หรือ อะมีนที่เหมาะสม จะได้ NE, EPI และ isoproterenol



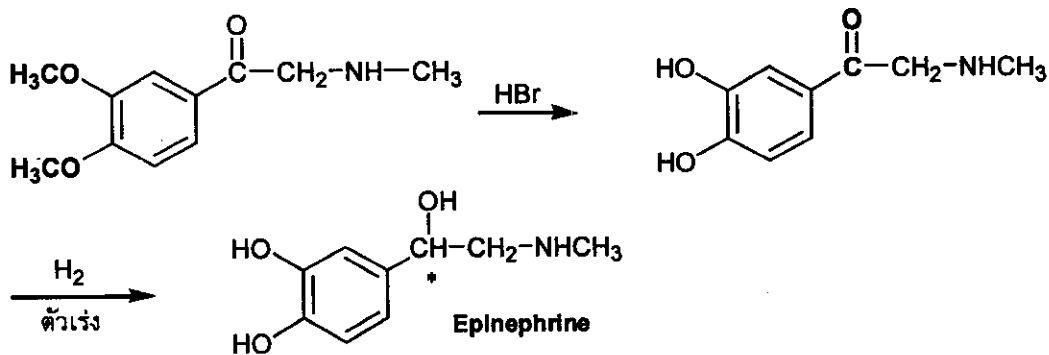


สารทั้งสามชนิดมีไครัลเซ็นเตอร์ 1 แห่ง ที่คาร์บอนตำแหน่ง benzyl ทั้ง NE และ EPI ใช้ในรูป (-)-ไอโซเมอร์ คาร์บอนตำแหน่งนี้มีคอนฟิกูเรชันแบบ R สำหรับ isoproterenol โดยทั่วไปใช้ในรูปสารผสมราเซมิก แต่คอนฟิกูเรชันแบบ R ของสารนี้ให้ผลดีกว่าเช่นกัน

นอกจากนี้ NE และ EPI สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยา cyanohydrin formation โดยเริ่มจาก protocatechuic aldehyde หรือ 3,4-dimethoxybenzaldehyde ดังนี้





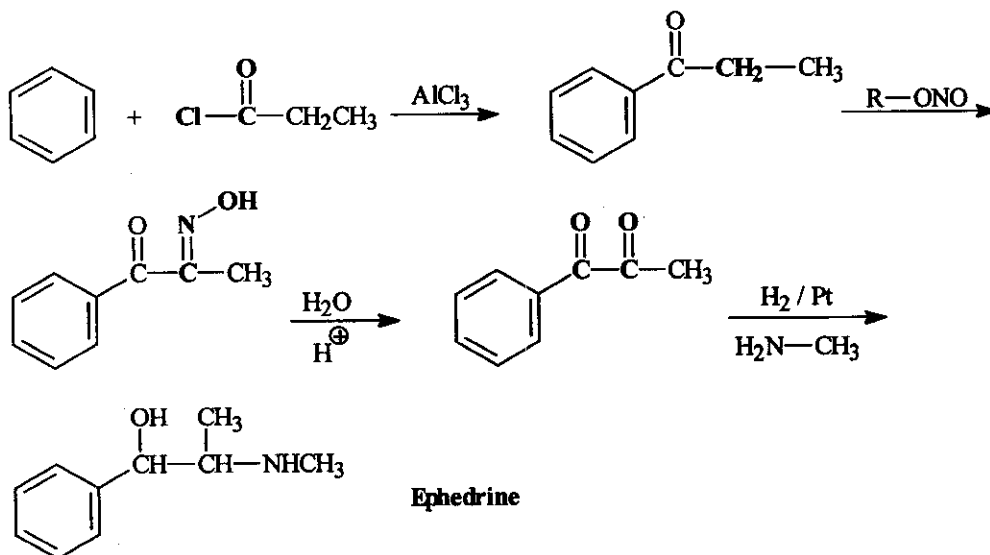


## 2) Non-Catecholamines :

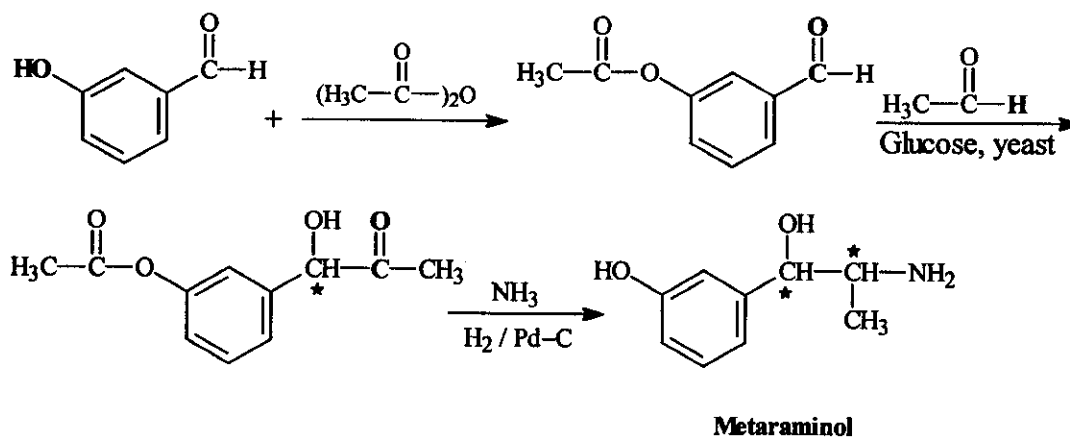
ก. สารที่ออกฤทธิ์เฉพาะหรือส่วนใหญ่ที่ตัวจับยาคินิต  $\alpha_1$

### 1. Ephedrine เตรียมได้ ดังนี้

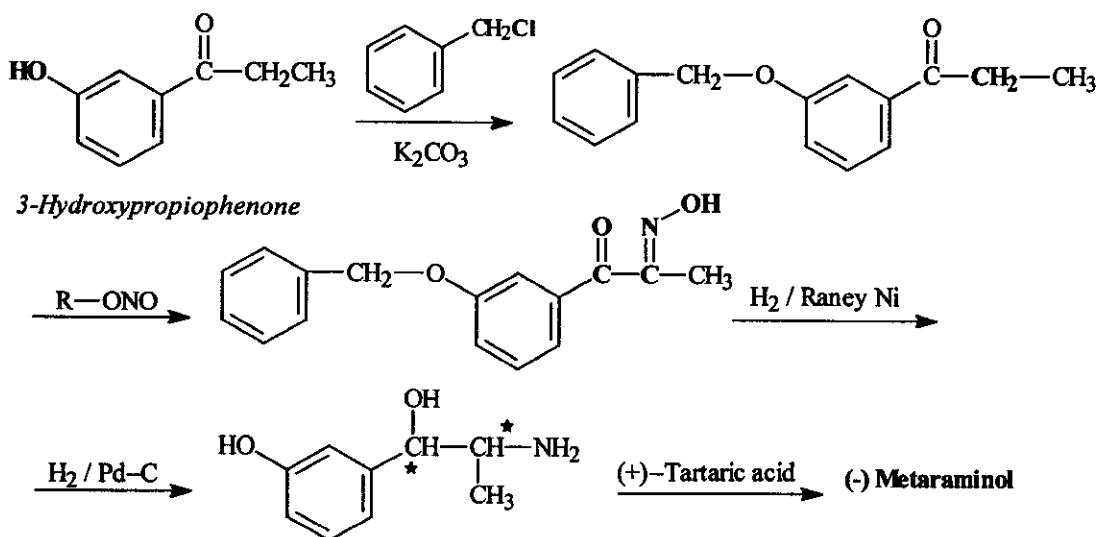
- เริ่มจากเบนซีน ใช้ปฏิกิริยา Friedel-Crafts acylation ได้ propiophenone
- ทำปฏิกิริยาต่อกับ isoamyl nitrite ได้สาร mono-oxime
- ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ให้สารประกอบ  $\alpha$ -dicarbonyl
- ปฏิกิริยา กับ  $H_2$  และตัวเร่ง โดยมี  $CH_3NH_2$  อยู่ด้วย ได้ ephedrine



## 2. Metaraminol เตรียมได้โดยผ่านปฏิกิริยา acyloin synthesis ดังนี้

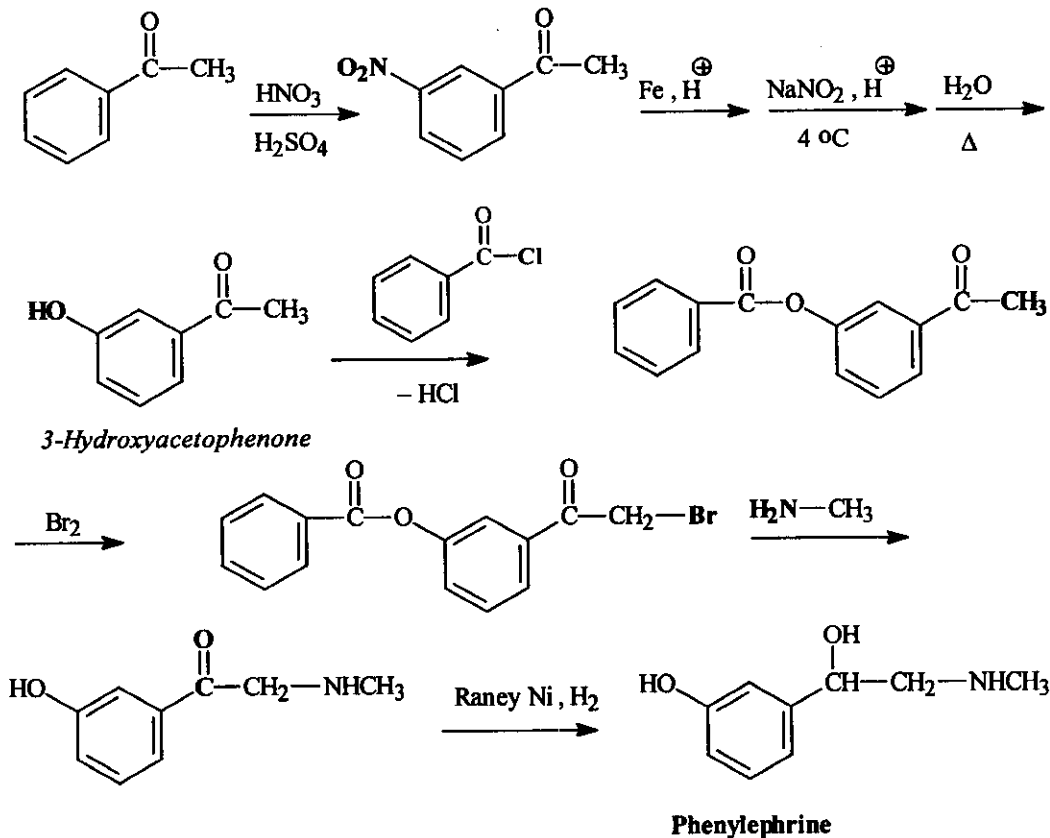


หรือใช้วิธีที่คล้ายการเตรียม ephedrine วิธีนี้จะใช้ 3-hydroxypropiophenone แต่สารนี้เตรียมจากปฏิกิริยา *Friedel-Crafts* ไม่ได้ จึงใช้วิธีอ้อม โดยเริ่มจาก propiophenone ใช้ปฏิกิริยา nitration, reduction, diazotization และไฮโดรไลซิส ตามลำดับ จนได้ 3-hydroxypropiophenone



## 3. Phenylephrine

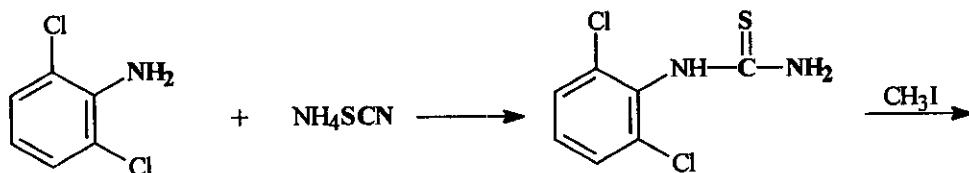
เริ่มจาก acetophenone ทำปฏิกิริยา nitration, reduction, diazotization และไฮโดรไลซิส ตามลำดับ จะได้ 3-hydroxyacetophenone ซึ่งนำไปทำปฏิกิริยาต่อจนได้ phenylephrine ได้ ดังนี้

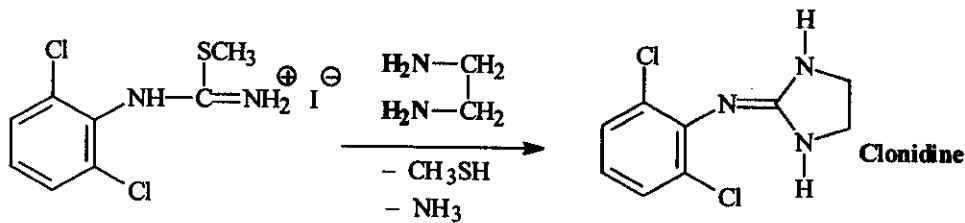


ข. สารที่ออกฤทธิ์เฉพาะหรือส่วนใหญ่ที่ตัวจับยาชนิด  $\alpha_2$

1. Clonidine

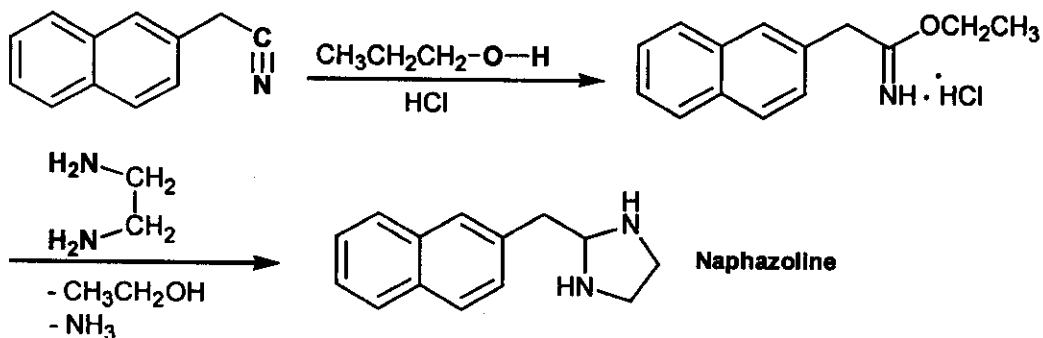
สารนี้มีวง 2-imidazoline ซึ่งมีลักษณะของ ethylenediamine ในสูตรโครงสร้าง เริ่มเตรียมได้จาก 2,6-dichloroaniline ทำปฏิกิริยากับ ammonium thiocyanate ให้สารประเภท thiourea ซึ่งจะเกิด tautomerize และทำปฏิกิริยาต่อกับ  $\text{CH}_3\text{I}$  ให้สารประกอบที่ทำปฏิกิริยากับ ethylenediamine ให้วง 2-imidazoline ของ clonidine ดังนี้





## 2. Naphazoline

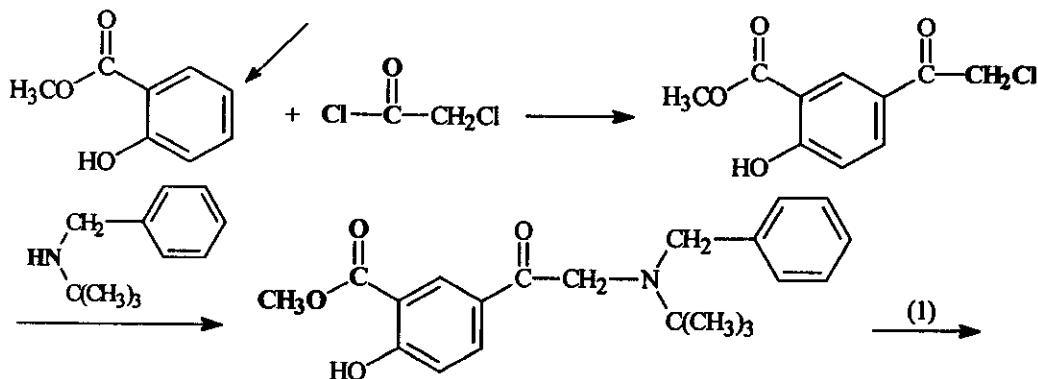
ใช้สารประเภท acetonitrile ที่เหมาะสมทำปฏิกิริยากับ  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  และ  $\text{HCl}$  จากนั้น condense กับ ethylenediamine

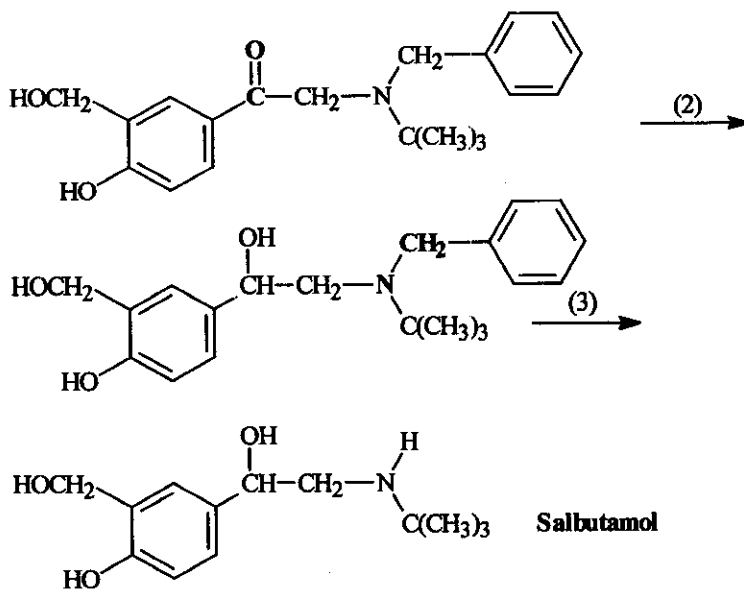


### ค. สารที่ออกฤทธิ์เฉพาะหรือส่วนใหญ่ที่ตัวจับยาชนิดบีตา

1. Salbutamol ในการเตรียม จะมีปฏิกิริยารีดักชันเฉพาะ 3 แห่ง ดังนี้

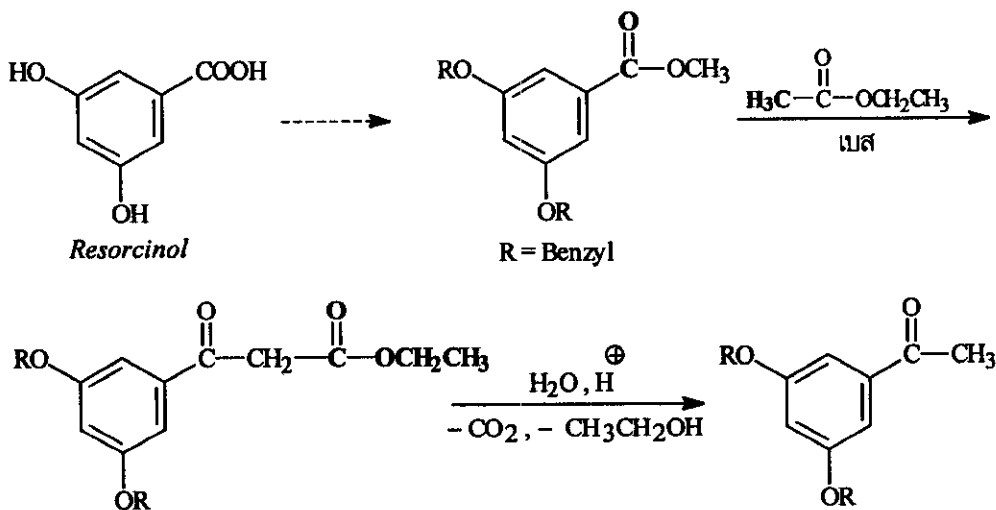
1. Selective reduction ที่หมู่ methoxycarbonyl
2. Selective reduction ที่หมู่คีโต
3. Hydrogenolysis ที่ *N*-benzyl residue



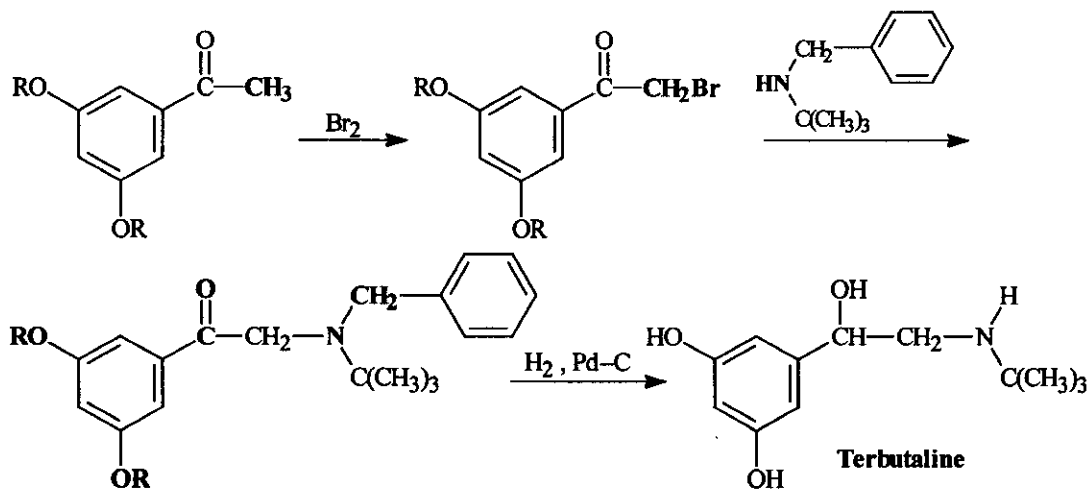


## 2. Terbutaline เตรียมจาก resorcinic acid ดังนี้

- ป้องกันหมู่ OH และ เปลี่ยนหมู่ -COOH เป็นเอสเทอร์
- ทำปฏิกิริยา Claisen condensation กับ ethyl acetate
- ไฮโดรไลส์ด้วยกรด และขจัด CO<sub>2</sub> ได้ methyl ketone



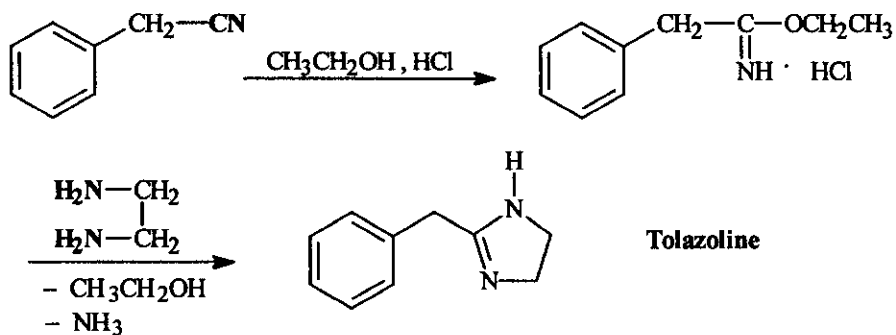
- ทำปฏิกิริยากับ Br<sub>2</sub> และอะมีนที่เหมาะสม
- ปฏิกิริยา hydrogenolysis ทำให้หมู่ benzyl หลุดไป ขณะเดียวกัน หมู่คาร์บอนิลจะถูกรีดิวซ์ไปด้วย ให้ terbutaline



### 8.10.2 Adrenergic antagonists

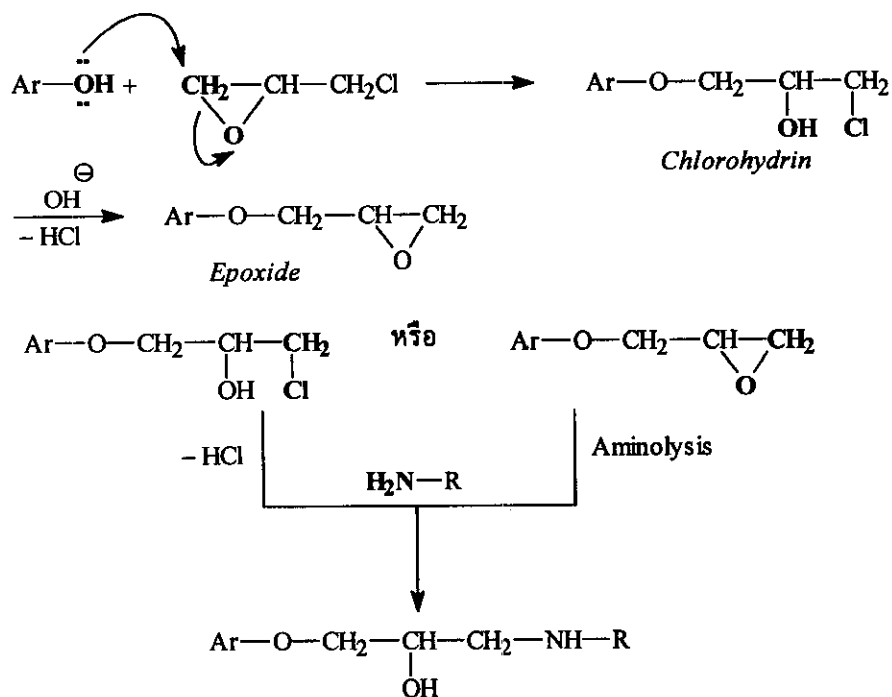
#### 1) สารที่ปิดกั้นตัวจับยาชนิดแอลฟา ( $\alpha$ -Adrenergic antagonists)

**Tolazoline** ใช้วิธีการเช่นเดียวกับ napahzoline ดังนี้



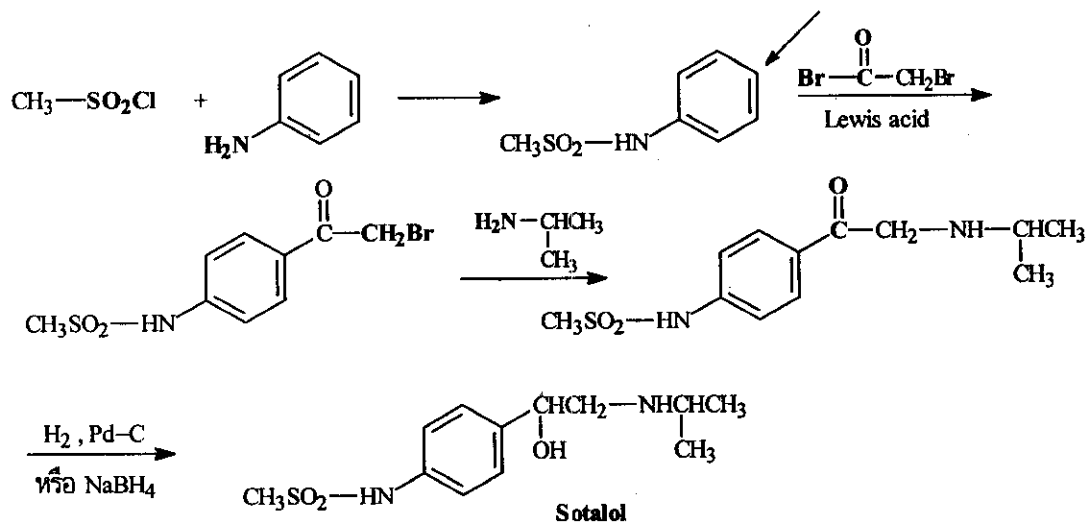
#### 2) สารที่ปิดกั้นตัวจับยาชนิดบีตา ( $\beta$ -Adrenergic antagonists)

สารกลุ่มนี้หลายชนิดมีโครงสร้างประเภท 3-aryloxypropan-2-ol amine เช่น propanolol, oxprenolol และ pindolol ซึ่งเตรียมได้จากสารประเภทฟีนอลที่เหมาะสม ทำปฏิกิริยากับ epichlorohydrin ซึ่งอาจได้ สารประเภท chlorohydrin หรือ epoxide แล้วแต่สภาวะของปฏิกิริยา สารทั้งคู่ทำปฏิกิริยาได้กับ isopropylamine หรือ *tert*-butylamine ให้สาร aryloxypropanol amine ตามต้องการ



**Sotalol** เป็นสารปิดกั้นตัวจับยารชนิดบีตาที่ไม่อยู่ในกลุ่มนี้ จัดเป็นสารประเภท phenylethylamine เตรียมได้ดังนี้

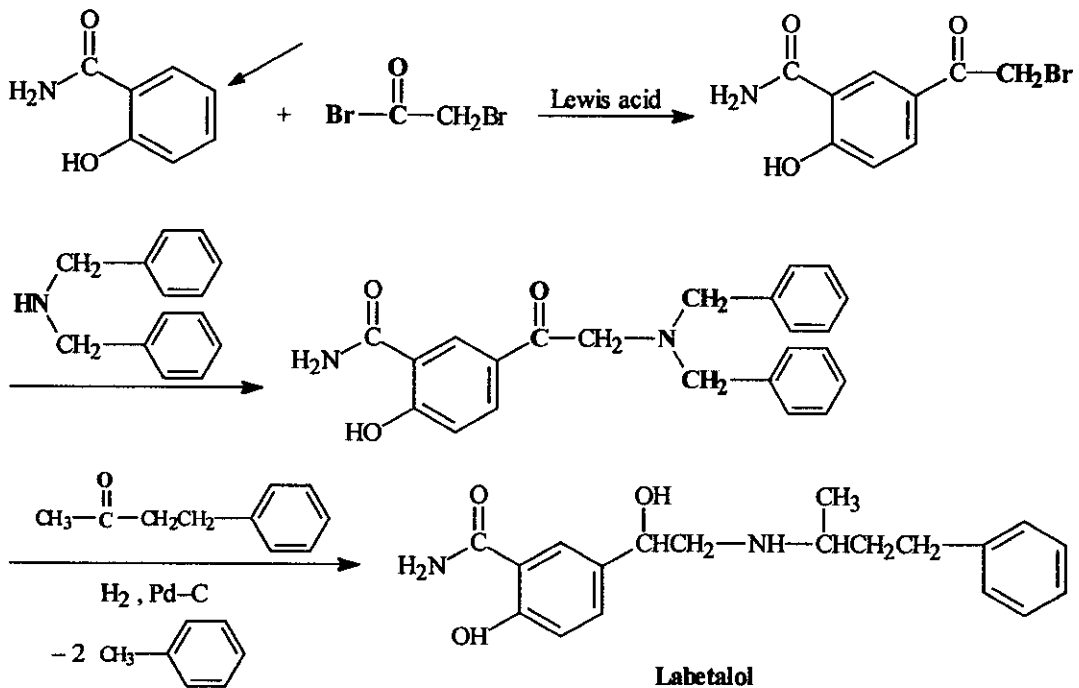
- ปฏิกริยาระหว่าง aniline กับ methanesulfonyl chloride
- ปฏิกริยา *Friedel-Crafts* acylation
- ปฏิกริยากับ isopropylamine และตามด้วยการรีดิวส์ ได้ sotalol



3) สารที่ปิดกั้นตัวรับยาทั้งตัวรับยาชนิดแอลฟาและชนิดบีตา  
( $\alpha$ - และ  $\beta$ -Adrenergic blocking agents)

**Labetalol** เตรียมได้ดังนี้

- ปฏิกริยา *Friedel-Crafts acylation* ระหว่าง salicylamide กับ acid halide ให้ 5-bromoacetylsalicylamide
- ปฏิกริยากับ dibenzylamine
- ปฏิกริยากับ  $H_2$ /ตัวเร่ง โดยมี 4-phenylbutane-2-one อยู่ด้วย ปฏิกริยาจะเกิดขึ้นไปด้วยกัน คือ การรีดิวส์ที่นำหมู่ benzyl ออกไป, reductive amination และการรีดิวส์ที่หมู่คาร์บอนิล ให้ labetalol เกิดขึ้น





## สรุป

ร่างกายประกอบด้วยเซลล์ประสาทนับล้านๆเซลล์ มีรูปร่าง ลักษณะ และขนาดต่าง ๆ กัน องค์ประกอบพื้นฐานภายในเซลล์เช่นเดียวกับเซลล์อื่นๆ แต่มีสิ่งต่างไปจากเซลล์อื่นคือ มีส่วนพิเศษที่ยื่นออกมาจากตัวเซลล์ทำหน้าที่รับสัญญาณ (dendrite) และส่วนที่ส่งสัญญาณไปยังเซลล์อื่น (axon)

การรับส่งสัญญาณอาศัยกระบวนการทางเคมีไฟฟ้า ผ่านบริเวณสัมผัสประสาท (synapse) โดยมีสารเคมี (chemical neurotransmitter) เป็นตัวกลางการสื่อสาร

ศักย์ไฟฟ้าที่สมดุลเป็นศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์เมื่อไม่มีการเคลื่อนที่ของไอออน แต่ในสภาพที่เป็นจริงศักย์ไฟฟ้าไม่อยู่ในสภาพสมดุล ภายในเซลล์จะมีความเป็นลบมากกว่าเมื่อเทียบกับภายนอกเซลล์ เมื่อเกิดการกระตุ้นจะมีการเปิดหรือปิดช่องผ่านไอออน มีการเคลื่อนที่ของไอออนผ่านเยื่อเซลล์ และศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์จะเปลี่ยนแปลง ทำให้เกิดการเปลี่ยนขั้ว (depolarization)

การทำงานของอวัยวะต่างๆในร่างกายถูกควบคุมโดยระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งควบคุมการทำงานที่ไม่อยู่ใต้อำนาจจิตใจ เพื่อรักษาสมดุลการทำงานของระบบอวัยวะ ซึ่งมี 2 แบบ แบบแรกควบคุมโดยระบบประสาทซิมพาเทติก การทำงานจะเห็นชัดขึ้นเมื่ออยู่ในสภาวะฉุกเฉิน เช่น เกิดความโกรธ ตื่นเต้นตกใจ เป็นระบบที่ใช้พลังงาน ความดันสูงขึ้น หัวใจเต้นเร็วขึ้น อีกแบบหนึ่งเป็นการทำงานในสภาพพัก ปกติธรรมดา รักษาพลังงานและไม่ใช้พลังงาน ความดันลดลง หัวใจเต้นช้า ระบบย่อยอาหารเริ่มทำงาน ควบคุมโดยระบบประสาทพาราซิมพาเทติก การตอบสนองทั้ง 2 ระบบมักจะไปด้วยกันแต่ให้ผลตรงข้ามกัน

เซลล์ประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ มี 2 ช่วง คือ เซลล์ช่วงแรกมาจากไขสันหลัง ในระบบประสาทส่วนกลาง เกิดสัมผัสประสาทกับเซลล์ช่วงหลังที่ปมประสาท แอกซอนของเซลล์ช่วงหลังจะไปที่เซลล์อวัยวะตอบสนอง ในระบบซิมพาเทติกปมประสาทจะอยู่ใกล้ไขสันหลัง เซลล์ช่วงแรกจึงสั้นกว่าเซลล์ช่วงหลัง ส่วนปมประสาทในระบบพาราซิมพาเทติกจะไกลอวัยวะตอบสนอง เซลล์ช่วงแรกจึงยาวกว่าเซลล์ช่วงหลัง

สารส่งกระแสประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ มี 2 ชนิด คือ ACh และ NE

### Acetylcholine

- ▶ ACh เป็นสารส่งกระแสประสาทที่ปมประสาททั้งระบบซิมพาเทติก และพาราซิมพาเทติก และที่สัมผัสประสาทบริเวณอวัยวะตอบสนองในระบบพาราซิมพาเทติก รวมทั้งที่บริเวณกล้ามเนื้อลายซึ่งอยู่ในระบบประสาทโซมาติก

- ▶ ACh สังเคราะห์จาก choline และ acetyl coenzyme A มีเอนไซม์ choline acetyltransferase เป็นตัวเร่ง เซลล์ประสาทที่สังเคราะห์และหลั่ง ACh เป็นสารส่งกระแสประสาท เรียก cholinergic neuron
- ▶ การหมดฤทธิ์ของ Ach เกิดจากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยเอนไซม์ acetylcholinesterase

### Catecholamines

- ▶ สารหลัก ได้แก่ norepinephrine, epinephrine และ dopamine ซึ่งได้จากกรดอะมิโน phenylalanine และ tyrosine
- ▶ Tyrosine (จากอาหาร หรือสร้างจาก phenylalanine) ถูกลำเลียงเข้าไปในเซลล์ที่ปล่อยคาทีคอลอะมีนเป็นสารส่งกระแสประสาท และมีการเปลี่ยนแปลงให้ DOPA, DA, NE และ EPI ปฏิกิริยาสิ้นสุดที่ใดขึ้นอยู่กับชนิดของสารส่งกระแสประสาทที่เซลล์นั้นๆหลั่งออกมา
- ▶ คาทีคอลอะมีนแสดงผลตอบสนองทั้งเชิงกระตุ้นและยับยั้งในระบบประสาทส่วนปลาย (และระบบประสาทส่วนกลางด้วย) ผลเชิงกระตุ้น เช่น เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดที่ไปผิวหนังและเยื่อเมือกหดตัว กระตุ้นการหายใจ ผลต่อหัวใจ เดินเร็วขึ้น บีบตัวแรงขึ้น ผลเชิงยับยั้ง เช่น เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหาร หลอดลม และหลอดเลือดที่ไปกล้ามเนื้อลายคลายตัว นอกจากนี้ยังมีผลต่ออัตราของเมแทบอลิซึม เช่น การหลั่งอินซูลิน เพิ่มการใช้ไกลโคเจนและกรดไขมัน
- ▶ NE เป็นสารส่งกระแสประสาทที่สัมผัสประสาทบริเวณอวัยวะตอบสนองในระบบซิมพาเทติก ยกเว้นเซลล์ประสาทช่วงหลังที่ไปต่อมเหงื่อและเส้นโลหิตที่ไปกล้ามเนื้อลาย
- ▶ การหมดฤทธิ์ของ NE และ EPI เกิดจากถูกดูดซึมเข้าเซลล์ประสาท หรือเซลล์ตอบสนอง และถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ COMT และ MAO

### ตัวจับสารเฉพาะในระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic receptors)

แบ่งได้อย่างกว้างๆเป็น ตัวจับสารสำหรับ acetylcholine ซึ่งเรียก cholinergic receptor และตัวจับสารสำหรับคาทีคอลอะมีน เช่น NE หรือ EPI เรียก adrenergic receptor หรือ adrenoceptor การจำแนกย่อยของตัวจับสารเหล่านี้ขึ้นกับความไวของตัวจับสารที่มีต่อยาที่เป็น agonist และ antagonist ของตัวจับสารนั้นๆ

### Cholinergic receptor

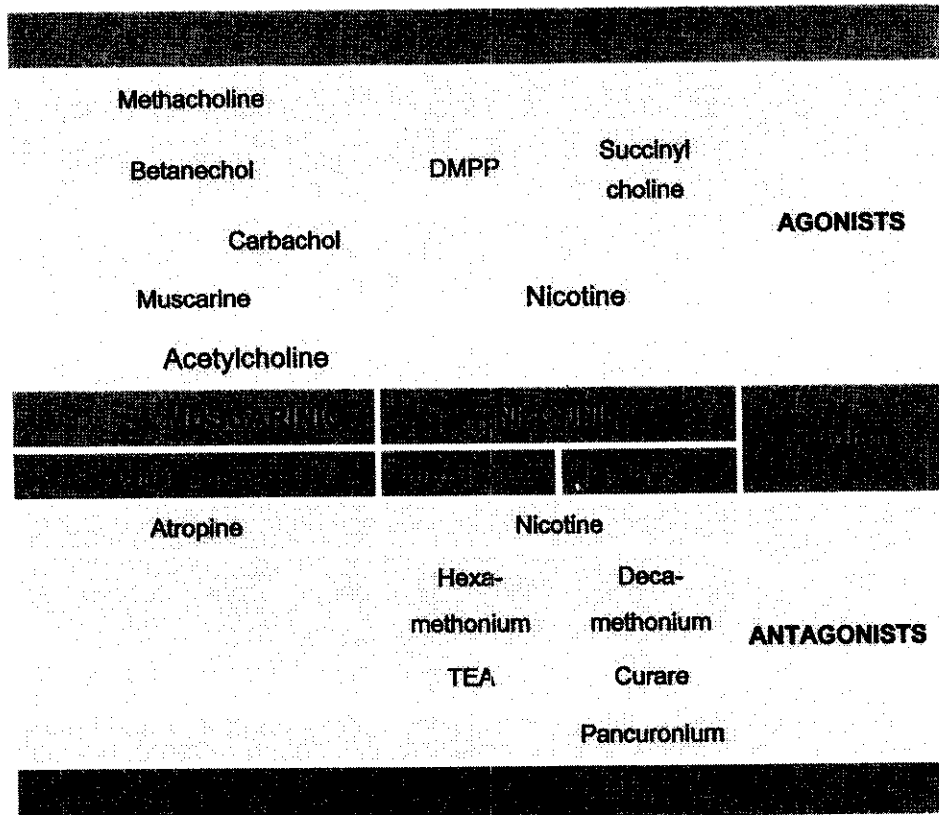
เบื้องต้นแบ่งเป็น 2 ประเภท ตามความไวของตัวจับสารที่มีต่อแอลคาลอยด์ 2 ชนิดที่ให้ผลตอบสนองบางอย่างคล้ายคลึงกับผลของ ACh คือ มัสคารีน และนิโคติน ดังนั้นจึง

แบ่งเป็นตัวจับสารชนิดมัสคารีน พบที่เซลล์ตอบสนอง และชนิดนิโคติน พบที่ปมประสาท และที่กล้ามเนื้อลายในระบบประสาทโซมาติก

มัสคารีน และนิโคติน มีโครงสร้าง 3 มิติ ที่คงรูป และไม่เหมือนกัน แต่ ACh สามารถบิดโครงสร้างให้มีความคล้ายคลึงกับทั้งมัสคารีนและนิโคติน จะเห็นได้ว่าสารส่งกระแสประสาทสามารถมีปฏิริยากับตัวจับสารต่างชนิดกันได้โดยอาศัยความสามารถในการพลิกแพลงโครงสร้างของโมเลกุลใน 3 มิติ

**Cholinergic agonists และ antagonists**

สารที่เป็น cholinergic agonists ได้แก่ เอสเทอร์ของ choline (รวม ACh ด้วย), โพรตีน และแอลคาลอยด์บางชนิด ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเซลล์ตอบสนองในระบบประสาทอัตโนมัติที่มีเซลล์ประสาทในระบบพาราซิมพาเทติกไปเลี้ยง จึงเรียกลสารเหล่านี้ เป็น parasympathomimetic agents ด้วย เช่น



การตอบสนองของ cholinergic neuron อาจทำให้เพิ่มได้โดยใช้สารยับยั้งการทำงานแอนไคม์ที่เร่งการเปลี่ยนสภาพ ACh ทำให้มีการสะสม ACh ที่ปลายประสาท สารเหล่านี้บางชนิดเป็นสารพิษทำลายประสาท บางชนิดใช้รักษาต่อหิน และ myasthenia gravis หรือใช้หยุดการออกฤทธิ์ของสารที่เป็น antagonist ของ ACh (เช่น atropine) ได้

**Adrenergic receptor หรือ adrenoceptor**

ตัวจับสารชนิดนี้เป็นสื่อการตอบสนองของ NE และสารที่คล้ายคลึงกันซึ่งมีโครงสร้างสัมพันธ์กับ  $\beta$ -phenylethylamine แบ่งได้ 2 ประเภท คือ ชนิด  $\alpha$  และชนิด  $\beta$  ตามผลของยาโดยเฉพาะแอนทาโกนิสต์ที่มีต่อตัวจับสาร

ตัวจับสารชนิด  $\alpha$  แบ่งย่อยได้เป็น  $\alpha_1$  พบที่เซลล์ตอบสนอง เช่น เส้นโลหิต และ  $\alpha_2$  พบที่เซลล์ตอบสนองและบางส่วนที่ presynaptic cell

ตัวจับสารชนิด  $\beta$  แบ่งเป็น  $\beta_1$  พบที่หัวใจ,  $\beta_2$  ที่กล้ามเนื้อเรียบ (และ  $\beta_3$ )

**Adrenergic agonists และ antagonists เช่น**

AGONISTS				
Phenylephrine	Clonidine	Prenalatorol	Salbutamol	Terbutaline
Methoxamine		Isoproterenol		
NE				
EPI				
ANTAGONISTS				
Labetalol		Labetalol		
Phentolamine		Suffinalol		
Phenoxybenzamine		Propanolol		
	Piperoxan	Oxprenolol		
	Yohimbine			

---

---

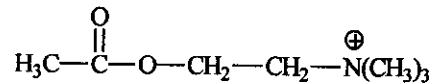
## แบบฝึกหัด

---

---

- เลือกคำตอบที่ถูกต้อง
- 1. ก่อนที่จะเกิด action potential ด้านใดของแอกซอนมีความเป็นบวกมากกว่า
  - 1) ภายใน
  - 2) ภายนอก
  - 3) เท่ากัน
- 2. คู่ประจุแบบใดที่จะดึงดูดซึ่งกันและกัน
  - 2)  $+/+$
  - 2)  $-/-$
  - 3)  $+/-$
- 3. ถ้าภายในเซลล์ประสาทมีศักย์ไฟฟ้าเป็น  $-30\text{mV}$  เมื่อเทียบกับภายนอก และช่องสำหรับ  $\text{K}^+$  เปิด ไอออน  $\text{K}^+$  จะเป็นอย่างไร
  - 1) จะออกไปภายนอก เพราะถูกดึงดูดโดยประจุประเภทเดียวกันจากนอกเซลล์ประสาท
  - 2) จะออกไปภายนอก เพราะความเข้มข้นของ  $\text{K}^+$  ภายในมีมากกว่า
  - 3) จะอยู่ในแอกซอน เพราะความเป็นบวกของ  $\text{K}^+$  จะถูกดึงดูดโดยความเป็นลบภายในเซลล์ที่มีสูงกว่าภายนอก
  - 4) ถูกทุกข้อ
- 4. ในระบบประสาท ----- จะมี preganglionic neuron ยาวกว่า postganglionic neuron ส่วนระบบประสาท ----- จะมีเซลล์ชนิดแรกสั้นกว่าเซลล์ชนิดหลัง
  - 1) พาราซิมพาเทติก, ซิมพาเทติก
  - 2) ซิมพาเทติก, พาราซิมพาเทติก
  - 3) ไม่มีข้อที่ถูกต้อง เพราะยาวเท่ากันทั้ง 2 ระบบ
- 5. Preganglionic neuron ทั้งของระบบ ซิมพาเทติก และ พาราซิมพาเทติก หลั่งสารใดเป็นสารส่งกระแสประสาท
  - 1) Norepinephrine
  - 2) Epinephrine
  - 3) Dopamine
  - 4) Acetylcholine
- 6. acetate + CoASH ----->
  - 1) Acetylcholine
  - 2) Choline
  - 3) AcetylCoA
  - 4) Acetic acid
- 7. AcetylCoA + -----? -----> Acetylcholine
  - 1) Acetate
  - 2) Choline

- 3) Acetic acid  
4) Tyrosine
8. ส่วนสำคัญที่สุดในการออกฤทธิ์ของ acetylcholine อยู่ที่ใด



- 1) Acetate methyl group  
2) Carbonyl C  
3) Carbonyl O  
4) Ester O  
5) Quaternary N
9. True, specific AChE พบใน
- 1) เซลล์ประสาท  
2) เซลล์เม็ดเลือดแดง  
3) เซลล์ตับ  
4) พลาสมา  
5) 1 & 2  
6) 3 & 4
10. Tyrosine ที่ได้จากอาหารถูกเปลี่ยนเป็น DOPA โดยเอนไซม์
- 1) Tyrosine hydroxylase  
2) Dopa decarboxylase  
3) Monoamine oxidase  
4) Catecholamine-O-methyl transferase
11. กลไกสำคัญที่ทำให้สาร catecholamine หดสภาพ ในระบบประสาทซิมพาเทติก คือ
- 1) MAO  
2) COMT  
3) Uptake I  
4) Uptake II
12. ในกระบวนการชีวสังเคราะห์ catecholamine ในขั้นตอนที่ได้ EPI นั้น, EPI ได้มาจาก
- 1) Tyrosine  
2) Dopamine  
3) Phenylalanine  
4) Norepinephrine  
5) Tyramine
13. Cholinergic receptor มี 2 ชนิด คือ
- 1) Muscarinic และ nicotinic  
2) M1 และ M2  
3)  $\alpha$  และ  $\beta$
14. nicotinic receptor ควบคุม
- 1) Postganglionic sympathetic neuron activity  
2) postganglionic parasympathetic neuron activity;  
3) skeletal muscle activity  
4) 1 & 2  
5) 1, 2 & 3

15. Parasympathomimetic drugs เมื่อออกฤทธิ์โดยตรงที่กล้ามเนื้อเรียบ จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบ ----- และเมื่อออกฤทธิ์ที่หัวใจ จะทำให้หัวใจเต้น -----
- 1) หดตัว-ช้าลง
  - 2) คลายตัว-เร็วขึ้น
  - 3) หดตัว-เร็วขึ้น
  - 4) คลายตัว-ช้าลง
16. ถ้าให้ cholinergic antagonist เข้าไป จะทำให้การเต้นของหัวใจ
- 1) เต้นช้าลง
  - 2) เต้นเร็วขึ้น
  - 3) ไม่เปลี่ยนแปลง
17. Carbachol, methacholine และ betanechol ทำให้อัตราการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น
- 1) จริง
  - 2) ไม่จริง
18. สารทั้ง 3 ชนิดข้างต้น จัดอยู่ในพวกใด
- 1) Alkaloids
  - 2) Choline esters
  - 3) Organophosphates
19. จากสูตรโครงสร้างของสารดังกล่าว สารใดที่ถูกไฮโดรไลสได้ง่ายด้วย cholinesterase
- 1) Methacholine
  - 2) Carbachol
  - 3) Betanechol
  - 4) ถูกไฮโดรไลสได้ง่ายทุกตัว
20. การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างของ ACh แบบใดที่เพิ่มผลการออกฤทธิ์แบบมัสคาริน
- 1) เปลี่ยนหมู่  $\text{CH}_3$  ที่ N ให้มีขนาดใหญ่ขึ้น
  - 2) แทนที่ด้วยหมู่  $\text{CH}_3$  ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา
  - 3) แทนที่ด้วยหมู่  $\text{CH}_3$  ที่คาร์บอนตำแหน่งบีตา
  - 4) เปลี่ยนหมู่  $\text{CH}_3\text{CO}-$  เป็นหมู่  $\text{NH}_2\text{CO}-$
21. จากสูตรโครงสร้าง reversible cholinesterase inhibitors ตัวใดที่รวมตัวเฉพาะบริเวณ esteratic site ของเอนไซม์ cholinesterase
- 1) Physostigmine
  - 2) Neostigmine
  - 3) Edrophonium
  - 4) ทุกตัวรวมเฉพาะบริเวณ esteratic site
22. ข้อใดเป็น competitive neuromuscular blocking agent (non-depolarizing agent)
- 1) d-Tubocurarine
  - 2) Succinylcholine
  - 3) 1 & 2
  - 4) ไม่ใช่ทั้งคู่
23. 2-PAM ใช้แก้พิษของ cholinesterase inhibitor ได้เพราะ
- 1) สามารถปิดกั้นรวมตัวของ acetylcholine ได้ทั้งที่ตัวจับยาชนิดมัสคารินและนิโคติน

- 2) ออกฤทธิ์คล้าย curare
  - 3) ทำให้ esteratic site ของเอนไซม์ cholinesterase กลับมาทำงานได้เช่นเดิม
  - 4) ขัดขวางการสังเคราะห์ acetylcholine
  - 5) ไม่มีข้อที่ถูก
24. ผลของ sympathomimetic agents ที่มีต่อกล้ามเนื้อเรียบ เป็นแบบ
- 1) ยับยั้ง
  - 2) กระตุ้น
  - 3) ทั้ง 2 แบบ
  - 4) ไม่ใช่ทั้ง 2 แบบ
25. ตัวจับสารที่พบในกล้ามเนื้อหัวใจ ได้แก่ตัวจับยาชนิดใด
- 1) alpha1
  - 2) beta1
  - 3) ทั้ง 1 และ 2
  - 4) ไม่ใช่ทั้ง 1 และ 2
26. ลักษณะการออกฤทธิ์ของ sympathomimetic agents ที่มีต่อ CNS เป็นแบบ
- 1) ยับยั้ง
  - 2) กระตุ้น
  - 3) ทั้ง 2 แบบ
  - 4) ไม่ใช่ทั้ง 2 แบบ
27. จากสูตรโครงสร้าง สารใดต่อไปนี้ที่ไม่อยู่ในกลุ่ม catecholamine
- 1) Epinephrine
  - 2) Norepinephrine
  - 3) Isoproterenol
  - 4) Amphetamine
  - 5) Dopamine
28. สารใดที่กระตุ้นตัวจับสารชนิดบีตาได้
- 1) Epinephrine
  - 2) Norepinephrine
  - 3) isoproterenol
  - 4) 1, 2 และ 3
29. สารใดที่กระตุ้นตัวจับสารเฉพาะชนิดบีตา
- 1) Epinephrine
  - 2) Norepinephrine
  - 3) isoproterenol
30. ยาชนิดใดชนิดหนึ่งอาจเลียนแบบการตอบสนองของ NE ได้โดย
- 1) ออกฤทธิ์ที่ตัวจับสารสำหรับ NE
  - 2) ปลดปล่อย NE ออกจากปลายประสาทซิมพาเทติก
  - 3) ขัดขวางการสังเคราะห์ NE
  - 4) 1 และ 2
  - 5) ไม่มีข้อที่ถูก
31. จากสูตรโครงสร้าง สารใดที่ไม่ถูกดูดซึมกลับเข้าปลายประสาท
- 1) Epinephrine
  - 2) Norepinephrine
  - 3) Isoproterenol
  - 4) Dopamine



32.  $\beta_1$  receptor

- 1) ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น
- 2) เส้นเลือดขยายตัว
- 3) หลอดลมขยายตัว
- 4) ทุกข้อที่กล่าวมา

33. การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างของ  $\beta$ -Phenylethylamine บริเวณใดที่จะให้สารที่มีฤทธิ์กระตุ้น CNS น้อยลง

- 1) H ที่หมู่อะมิโนถูกแทนด้วยหมู่อัลคิลขนาดใหญ่
- 2) H ที่ตำแหน่งแอลฟา ถูกแทนด้วยหมู่ OH
- 3) H ที่ตำแหน่งบีตา ถูกแทนด้วยหมู่ OH
- 4) ไม่ต้องมีหมู่ OH ที่วงอะโรเมติก

34. จากสูตรโครงสร้าง สารใดต่อไปที่ไม่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มคาทีคอลอะมีน

- 1)  $\beta$ -Phenylethylamine
- 2) Dopamine
- 3) DOPA
- 4) Epinephrine

35. สารประกอบใดจากข้อ 34 ที่ไม่ถูกเปลี่ยนสภาพโดย MAO

36. ลักษณะแบบใดในยาากลุ่มอะดรีเนอร์จิกที่ทำให้ยาออกฤทธิ์ที่ตัวจับสารชนิดบีตา

- 1) หมู่ phenolic-OH ตำแหน่ง 3
- 2) หมู่ phenolic-OH ตำแหน่ง 5
- 3) หมู่  $\text{CH}_3$  ที่ตำแหน่ง แอลฟา
- 4) หมู่แทนที่ขนาดใหญ่ที่ N

• **ตอบคำถามต่อไปนี้**

1. ให้ความหมายต่อไปนี้ พร้อมยกตัวอย่างประกอบ

Action potential

Neurotransmitter

Sympathetic nervous system และ parasympathetic nervous system

Cholinergic neuron และ adrenergic neuron

Muscarinic receptor และ nicotinic receptor

Adrenoceptor

Cholinesterase reactivator

2. เปรียบเทียบกลไกปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นกับ neostigmine และ paroxon ที่บริเวณเร่งของเอนไซม์ acetylcholinesterase และแสดงกลไกปฏิกิริยาของ diacetyl monoxime ที่ช่วยให้เอนไซม์ที่รวมกับ paroxon อยู่ กลับคืนเป็นเอนไซม์อิสระดังเดิม

3. Pancuronium จัดเป็นสารกลุ่มใด ออกฤทธิ์ลักษณะใด การออกแบบโมเลกุลของ pancuronium อาศัยองค์ประกอบในการพิจารณาอย่างไรบ้าง

4. จงอธิบายกระบวนการชีวสังเคราะห์ของสารกลุ่มคาทีคอลอะมีน พร้อมทั้งเขียนสมการประกอบคำอธิบาย

5. เติมสมการต่อไปนี้

