

คำนำ

หนังสือเภสัชวิทยาสำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 3 เป็นหนังสือในชุดหนังสือเภสัชวิทยาที่ได้นิพนธ์ขึ้นเพื่อใช้ประกอบการศึกษาวิชาเภสัชวิทยา สำหรับนิสิต นักศึกษาสาขาต่าง ๆ ในด้านวิทยาศาสตร์สุขภาพ เนื่องจากปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับยาและสารออกฤทธิ์ต่อมนุษย์มีความก้าวหน้า มีข้อมูลใหม่ออกมาตลอดเวลา ในเรื่องกลไกการทำงานของยาใหม่และยาเดิมที่ใช้อยู่แล้ว และการใช้ทางคลินิกที่รวมทั้งข้อบ่งชี้และผลไม่พึงปรารถนาที่มีการเปลี่ยนแปลง การเรียนรู้ด้านเภสัชวิทยาจึงต้องปรับปรุงอย่างสม่ำเสมอให้เหมาะสมกับความรู้ในปัจจุบัน หนังสือเภสัชวิทยา เล่ม 3 ได้เรียบเรียงหัวข้อเภสัชวิทยาที่เป็นความรู้พื้นฐานที่จำเป็นร่วมกับความก้าวหน้าที่สำคัญไว้สำหรับผู้คนที่เรียนรู้อยู่เบื้องต้น หนังสือประกอบด้วยบทต่าง ๆ ที่แบ่งเป็น 6 ตอน มีทั้งหมด 23 บท ครอบคลุมเนื้อหา สารสื่อเฉพาะที่ยาต้านอักเสบ ยาต่อระบบภูมิคุ้มกัน ยาต่อระบบทางเดินอาหาร เคมีบำบัดของยาต้านแบคทีเรีย รา ไวรัส และนอนพยาธิ ยาเคมีบำบัดมะเร็ง และพิษวิทยา สำหรับหัวข้ออื่นๆ ของเภสัชวิทยาจะเรียบเรียงไว้ในหนังสือเภสัชวิทยา เล่ม 1 และเล่ม 2 การจัดพิมพ์ครั้งที่ 2 เนื้อหาในเล่มได้ปรับปรุงอย่างมากจากการพิมพ์ครั้งแรกโดยผู้นิพนธ์เดิมและผู้นิพนธ์ใหม่ การเขียนในเล่มได้ใช้ภาษาทั้งไทยและอังกฤษตามสมัยนิยมอ้างอิงศัพท์บัญญัติของ ราชบัณฑิตยสถาน ฉบับวิทยาศาสตร์การแพทย์ ชื่อยาและชื่อปฏิกิริยาส่วนใหญ่จะเขียนเป็นภาษาอังกฤษเพื่อให้เป็นรูปแบบที่ช่วยในการศึกษาดำรงหรือวารสารต่างประเทศ นอกจากนี้ยังมีแบบ ทดสอบในท้ายบทเพื่อประเมินการเรียนรู้ในบทแก่ผู้อ่าน

บรรณาธิการขอขอบคุณผู้นิพนธ์ทุกท่านทั้งผู้นิพนธ์เดิมและผู้นิพนธ์ใหม่ที่ได้ทำให้หนังสือเภสัชวิทยาสำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 3 ฉบับปรับปรุงใหม่สำเร็จลงได้ด้วยดี บรรณาธิการหวังว่าหนังสือเภสัชวิทยา เล่ม 3 จะมีประโยชน์ในการศึกษาวิชาเภสัชวิทยา และเป็นหนังสือช่วยในการอ้างอิงเพื่อการค้นคว้าที่ก้าวหน้ายิ่งขึ้น

วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์
นนทยา นาคคำ
วิจิตรา ทศนียกุล

พฤษภาคม 2565

รายชื่อผู้พิมพ์	i
คำนำ	ii
ตอนที่ 1 สารสื่อเฉพาะที่ ยาที่ใช้รักษาการอักเสบ และยาต่อระบบภูมิคุ้มกัน	1
บทที่ 1 สารสื่อเฉพาะที่จากฟอสโฟลิปิดของเมมเบรน (Lipid-derived autacoids) <i>พัชรวิทย์ ปั่นแห่งเพชร</i>	2
บทที่ 2 ยาระงับปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ (Analgesic-antipyretic & anti-inflammatory agents) <i>พัชรวิทย์ ปั่นแห่งเพชร</i>	20
บทที่ 3 ยาที่ใช้ในโรคเกาต์ (Drugs used in gout) <i>ศิริมาศ กาญจนวาส</i>	40
บทที่ 4 ยาออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulating agents) <i>วีรพล คู่คงวิริยพันธ์</i>	59
ตอนที่ 2 ยาที่ใช้ในโรคทางเดินอาหาร	91
บทที่ 5 ยาที่ใช้ในโรคกรดเพปติก (Drugs used in acid-peptic disease) <i>คัชรินทร์ ภูนิคม</i>	92
บทที่ 6 ยาระบายและยาถ่าย (Laxatives and cathartics) <i>คัชรินทร์ ภูนิคม</i>	116
บทที่ 7 ยาระงับอาการท้องร่วง (Antidiarrheal drugs) <i>พิมาน โมคคาร์ทพย</i>	140
ตอนที่ 3 เคมีบำบัดของการติดเชื้อแบคทีเรีย รา ไวรัส และยาฆ่าเชื้อ	151
บทที่ 8 หลักการทั่วไปของยาด้านแบคทีเรีย (General aspects of antibacterial agents) <i>ศรีัญญา คงเพชร</i>	152
บทที่ 9 ยาด้านแบคทีเรียที่ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ (Antibacterial agents that inhibit cell wall synthesis) <i>ศรีัญญา คงเพชร</i>	163
บทที่ 10 ยาด้านแบคทีเรียที่ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน (Antibacterial agents that inhibit protein synthesis) <i>เอ๋มเดือน ประวาพ</i>	187

บทที่ 11	ยาต้านแบคทีเรียที่ยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก (Antibacterial agents that inhibit nucleic acid synthesis) <i>เอ็อมเด็อน ประวาพ</i>	209
บทที่ 12	ยาต้านแบคทีเรียที่ขัดขวางกระบวนการเมแทบอลิซึม (Antibacterial agents that inhibit the intermediary metabolism) <i>พิมาน โภคาทรพ์</i>	216
บทที่ 13	ยารักษาวัณโรคและโรคเรื้อน (Antimycobacterial agents) <i>ดนู เกษรศิริ</i>	227
บทที่ 14	ยาต้านเชื้อรา (Antifungal agents) <i>นนทยา นาคคำ</i>	254
บทที่ 15	ยาต้านไวรัส (Antiviral agents) <i>นนทยา นาคคำ</i>	269
บทที่ 16	สารระงับเชื้อและสารฆ่าเชื้อ (Antiseptics and disinfectants) <i>พัทรมน ลพานูวรรตน์</i>	305
ตอนที่ 4 เคมีบำบัดของการติดเชื้อปรสิต		321
บทที่ 17	ยาฆ่าหนอนพยาธิ (Anthelmintic agents) <i>คัมภีร์พร บุญหล่อ</i>	322
บทที่ 18	ยาต้านมาลาเรีย (Antimalarial agents) <i>คัมภีร์พร บุญหล่อ</i>	343
บทที่ 19	ยารักษาติดเชื้อโปรโตซัวอื่นๆ (Drugs for the treatment of protozoan infection) <i>คัมภีร์พร บุญหล่อ</i>	376
ตอนที่ 5 เคมีบำบัดของมะเร็ง		395
บทที่ 20	เคมีบำบัดของมะเร็ง (Antineoplastic agents) <i>ศิริมาศ กาญจนวาส</i>	396
ตอนที่ 6 พิษวิทยา		425
บทที่ 21	หลักการของพิษวิทยา (Principles of toxicology) <i>วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์</i>	426
บทที่ 22	โลหะหนักและยาต้านโลหะหนัก (Heavy metals & heavy-metal antagonists) <i>สุดา วรรณประสาท</i>	447
บทที่ 23	พิษวิทยาสารกำจัดศัตรูพืช (Toxicology of pesticides) <i>สุดา วรรณประสาท</i>	469
Index		484

ตอนที่ 1

สารสื่อเฉพาะที่ ยาที่ใช้รักษาการอักเสบ และยาต่อระบบภูมิคุ้มกัน

- บทที่ 1 สารสื่อเฉพาะที่จากฟอสโฟไลปิดของเมมเบรน
Lipid-Derived Autacoids
- บทที่ 2 ยาระงับปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ
Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents
- บทที่ 3 ยาที่ใช้ในโรคเกาต์
Drugs Used in Gout
- บทที่ 4 ยาออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน
Immunomodulating Agents

สารสื่อประสาทที่จากฟอสโฟไลปิดของเมมเบรน

Lipid-Derived Autacoids

พัชรวิวัลย์ ปั่นแห่งเพชร Ph.D.

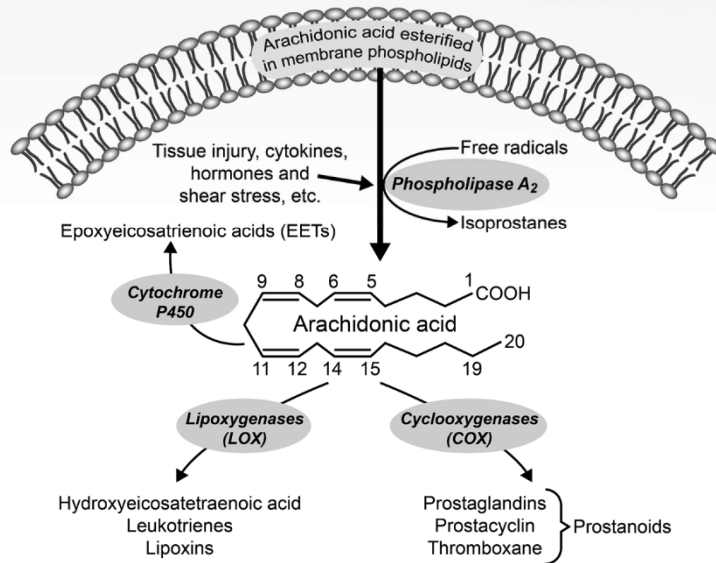
1. บทนำ

กรดไขมันอะแรคคิโดนิก (Arachidonic acid; AA) เป็นส่วนประกอบของฟอสโฟไลปิดที่อยู่ในเมมเบรน เป็นสารตั้งต้นที่สำคัญของการสังเคราะห์สารกลุ่มไอโคซานอยด์ (Eicosanoids) และเพลตเลตแอคติเวตติ้งแฟคเตอร์ (platelet-activating factor; PAF) เช่น โพรสตราแกลนดิน (Prostaglandins; PGs) โพรสตราไซคลิน (Prostacyclin; PGI) ทรอมบ็อกเซน (Thromboxane; TXA2) และ ลิวโคไตรอิน (Leukotrienes; LTs) Eicosanoids ส่วนใหญ่จะถูกสร้างเมื่อถูกกระตุ้น เช่น การกระตุ้นทางกายภาพ สารเคมี หรือฮอร์โมน ซึ่งจะกระตุ้นเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (Phospholipase) ไปสลาย phospholipid ได้ arachidonic acid และอนุพันธ์ของ glycerophosphocholine อนุพันธ์ตัวนี้จะถูกนำไปสังเคราะห์เป็น PAF ใน เม็ดเลือดขาวเกล็ดเลือด และเซลล์เยื่อหลอดเลือดเป็นส่วนใหญ่ ทั้ง eicosanoids และ PAF ทำหน้าที่เหมือนเป็นโมเลกุลส่งต่อสัญญาณให้กระบวนการต่างๆ ของเซลล์ รวมถึงควบคุมหน้าที่ทางสรีรวิทยาของอวัยวะนั้นๆ เช่น ควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือด การทำงานของไต กระบวนการคลอด กลไกป้องกันเยื่อบุกระเพาะอาหาร และหน้าที่ของเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) เป็นต้น นอกจากนี้แล้ว eicosanoids และ PAF ยังทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Innate immunity) หรือภูมิคุ้มกันชนิดไม่จำเพาะ ซึ่งเป็นด่านแรกในการต่อสู้และป้องกันเชื้อโรคที่เข้ามาในร่างกาย และกระบวนการอักเสบ (inflammation)

2. กรดไขมันตัวตั้งต้นในการสังเคราะห์ eicosanoids

Arachidonic acid (AA, 5,8,11,14-eicosatetraenoic acid) เป็นกรดไขมันตั้งต้นของ eicosanoids ที่พบมากที่สุด มีโครงสร้างประกอบด้วยคาร์บอน 20 อะตอม และมี double bond 4 คู่ (C20:4-6) เริ่มจาก Linoleic acid (ที่ร่างกายได้จากอาหารที่รับประทาน) จะถูกเปลี่ยนเป็น linolenic acid และตามด้วย AA ซึ่ง double bond คู่แรกของ AA จะเริ่มที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 จึงจัดว่า AA เป็น omega-6 fatty acid เอนไซม์ phospholipase A2 (PLA2) จะทำหน้าที่ ปลดปล่อย AA จาก phospholipid ของเยื่อหุ้มเซลล์ (รูปที่ 1.1) เพื่อเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ eicosanoid เอนไซม์ PLA2 มี isoforms อยู่มากกว่า 30 แบบ สำหรับ PLA2 isoform หลักที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง eicosanoids ได้แก่ กลุ่ม cytosolic PLA2 (cPLA2) และ secretory PLA2 (sPLA2) ทั้งสองกลุ่มนี้ การทำงานจะขึ้นกับ calcium ภายในเซลล์ สารเคมีหรือการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพที่ทำให้มี Ca^{2+} อิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น จะเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์

PLA2 เข้าใจว่า cPLA2 จะมีบทบาทในกรณีที่เซลล์ต้องการสร้าง AA อย่างทันที ส่วน inducible sPLA2 จะมีบทบาทเมื่อเซลล์ต้องการสังเคราะห์ AA อย่างต่อเนื่องหรือปริมาณมากๆ



รูปที่ 1.1 การสังเคราะห์ eicosanoids จากฟอสโฟไลปิดของเยื่อหุ้มเซลล์

หลังจากที่ AA ถูกปลดปล่อยออกมาแล้ว AA จะถูกเติมออกซิเจนเข้าไปในโครงสร้างโดย 4 กระบวนการที่ไม่เกี่ยวเนื่องกัน ได้แก่ (1) โดยเอนไซม์ cyclooxygenase (COX), (2) lipoxigenase และ (3) P450 epoxygenase pathways ส่วนกระบวนการที่ 4 ไม่อาศัยเอนไซม์ แต่เกี่ยวข้องกับอนุมูลอิสระ เรียกว่าเป็น isoeicosanoid pathway (รูปที่ 1.1) ชนิดของ eicosanoids ที่เซลล์จะสร้างมานั้น ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายชนิด เริ่มแรกเลย ขึ้นอยู่กับว่าเซลล์นั้นๆ ทำหน้าที่อะไร ก็จะสร้าง eicosanoids ที่เอื้อต่อการทำงานของเซลล์นั้น เช่น เกิดเลือดจะสร้าง thromboxane A₂ (TXA₂) เป็นสำคัญ ส่วนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดก็จะสร้าง prostacyclin A₂ (PGI₂) เป็นสำคัญ นอกจากนี้ กรดไขมันตั้งต้นในการสร้างก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่ง ตัวอย่างเช่น หากเริ่มจาก eicosatetraenoic acid จะได้ TXA₂ ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและทำให้หลอดเลือดตีบตัว แต่หากเริ่มจาก eicosapentaenoic acid (omega-3 fatty acid, C₂₀:5-3) จะได้ TXA₃ ซึ่งมีฤทธิ์ดังกล่าวต่ำมาก และ อาจได้ Prostaglandin I₃ ที่มีการออกฤทธิ์ที่ดี นี่อาจเป็นที่มาของการแนะนำถึงการบริโภคอาหารที่มี omega-3 fatty acid ได้แก่ cold-water fish เช่น ปลาแซลมอน หรือ ฟิชบางชนิด ว่ามีผลช่วยลดการเกิดโรคของหัวใจและหลอดเลือด และมะเร็ง ซึ่งประเด็นการวิจัยในปัจจุบัน

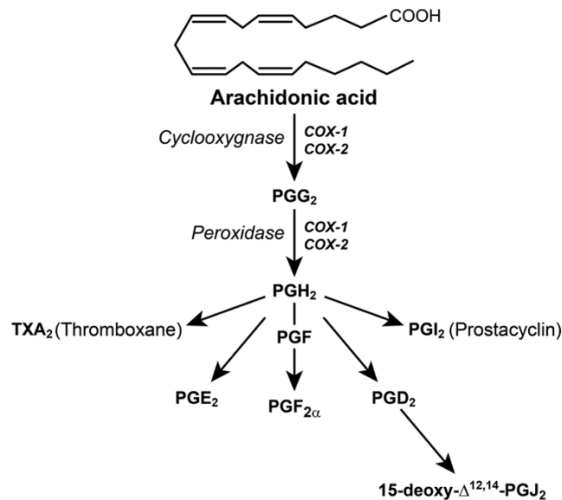
3. การสังเคราะห์ EICOSANOIDS

3.1 ผลผลิตที่ได้จากเอนไซม์ Prostaglandin endoperoxide synthases (Cyclooxygenases, COX)

เอนไซม์ COX จะทำหน้าที่ในขั้นตอนแรกของการสังเคราะห์ prostaglandins คือ เติมออกซิเจน 2 โมเลกุล ให้แก่ AA ได้เป็น PGG₂ หลังจากนั้น PGG₂ จะถูกส่วน peroxidase ของเอนไซม์ ดึงเอาอิเลค

ตรอนออก 2 ตัว ได้เป็น PGH₂ และ PGH₂ จะถูกเอนไซม์ synthase ในแต่ละเซลล์แต่ละอวัยวะเปลี่ยนเป็น prostanoids ต่างชนิดกัน เช่น prostaglandins, prostacyclin และ thromboxane (รูปที่ 1.2)

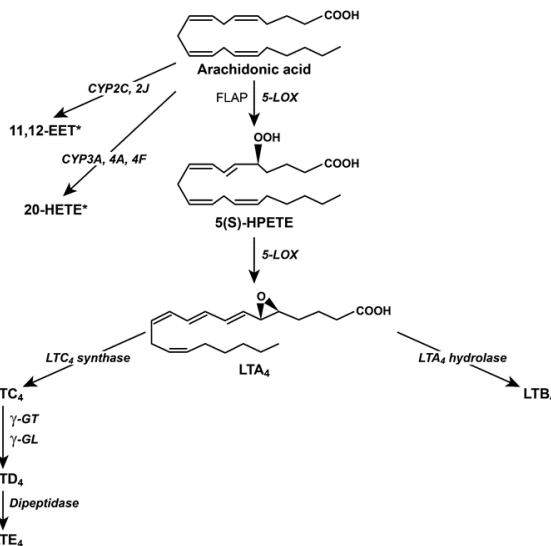
เอนไซม์ COX มี 2 isozymes คือ COX-1 และ COX-2 โดย COX-1 จะเป็นชนิด constitutive enzyme หมายถึงมีอยู่ในเซลล์เกือบทุกชนิด และทำหน้าที่เป็นประจำเป็นปกติ ยกตัวอย่างเช่น ในเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร มี COX-1 ทำหน้าที่ในการสร้าง PGE₂ เพื่อให้ทำหน้าที่ปกป้องกระเพาะอาหาร โดย PGE₂ มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดและเพิ่มการสร้างเยื่อเมือก และในเกล็ดเลือดมี COX-1 ทำหน้าที่สร้าง thromboxane A₂ (TXA₂) เพื่อทำหน้าที่กระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เป็นต้น ในขณะที่ COX-2 จัดเป็น inducible enzyme ซึ่งก็มีอยู่แล้วภายในเซลล์ แต่จะแสดงออกมากขึ้นเมื่อมีตัวกระตุ้น เช่น growth factors, tumor promoters และ cytokines ต่างๆ ที่หลั่งออกมาในกระบวนการอักเสบ อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน พบว่า COX-2 มีบทบาทสำคัญให้สรีรวิทยาปกติด้วยเช่นกัน ตัวอย่างเช่น COX-2 ในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด จะทำหน้าที่สร้าง prostacyclin 2 (PGI₂) ซึ่งทำหน้าที่ขยายหลอดเลือดอยู่ระดับหนึ่งตลอดเวลา และ COX-2 ในเซลล์หลายๆ ชนิดของไต ก็สร้าง PGE₂ และ PGI₂ เพื่อเสริมให้ไตทำงานเป็นไปได้ดีเป็นปกติ เมื่อมีปัจจัยที่อาจทำให้ไตทำงานลดลง ดังนั้น ยาระงับการอักเสบกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งการทำงานของ COX ก็อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงอันเนื่องจากการลดการสร้าง prostanoids ที่ทำหน้าที่ในสรีระปกติของร่างกาย NSAIDs แต่ละตัวก็จะมีเฉพาะในการเข้าจับกับ COX-1 หรือ COX-2 ต่างๆ กันไป (อ่านรายละเอียดได้ใน บทที่ 2) ทั้ง COX-1 และ COX-2 มีโครงสร้าง เป็นเปปไทด์สายคู่ (homodimer) โดยสายหนึ่งทำหน้าที่เป็น catalytic unit จับกับ AA ส่วนอีกสายหนึ่งทำหน้าที่เป็น allosteric modifier ช่วยให้ส่วนของ catalytic unit ทำงานได้ดีขึ้น



รูปที่ 1.2 การทำงานของเอนไซม์ cyclo-oxygenase และ synthase ในการสังเคราะห์ prostanoids Prostaglandins (PG), thromboxane (TX), และ prostacyclin (PGI) ซึ่งรวมเรียกว่า prostanoids นั้น จะสร้างจาก PGH₂ ในขั้นตอนต่อมาโดย prostaglandin synthase, thromboxane synthase และ prostacyclin synthase ตามลำดับ สำหรับการสังเคราะห์ PGF_{2α} จะมีเอนไซม์ 9,11-endoperoxide reductase และ 9-ketoreductase ทำงานเพิ่มอีกหนึ่งขั้นตอน

3.2 ผลผลิตที่ได้จากเอนไซม์ Lipoxygenase (LOX)

AA จะถูกเปลี่ยนแปลงโดย LOX ซึ่งมี 3 isoform คือ 5-, 12-, และ 15-lipoxygenases (LOX) ได้สารตัวแรก คือ hydroperoxyeicosatetraenoic acids (HPETEs) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วไปเป็น hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) เข้าใจว่า 5-LOX เป็น isoform ที่มีบทบาทหลักในการสังเคราะห์สาร leukotrienes (รูปที่ 1.3) และเอนไซม์นี้อยู่ในเม็ดเลือดขาวเกือบทุกชนิด (neutrophils, basophils, eosinophils, และ monocyte-macrophages) รวมทั้ง inflammatory cells อื่นๆ เช่น mast cells และ dendritic cells การสร้าง leukotrienes (LTs) นี้มีบทบาทสำคัญในอาการหอบหืด ภาวะแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylactic shock) และโรคของหัวใจและหลอดเลือด เมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นและหลัง AA เอนไซม์ 5-LOX ร่วมกับ 5-LOX-activating protein (FLAP) จะเติมออกซิเจนให้แก่ AA ได้ 5(S)-HPETE และโดย 5-LOX อีกครั้งจะได้สาร leukotriene A4 (LTA4) ซึ่งไม่อยู่ตัว จะถูกเปลี่ยนต่อโดย LTA4 hydrolase ได้เป็น leukotriene B4 (LTB4) และ LTA4 จะถูกเติมกลุ่ม glutathione โดย LTC4 synthase ได้ leukotriene C4 (LTC4) ต่อจากนั้น LTC4 จะถูกสลายโดย peptidases ได้ LTD4 และ LTE4 (รูปที่ 1.3) ซึ่งมักจะเรียก LTC4, D4 และ E4 รวมๆกันว่า cysteinyl leukotrienes นอกจากเซลล์เม็ดเลือดขาวจะเป็นแหล่งหลักในการสร้าง LTs แต่เซลล์อื่นก็สามารถสร้างได้บ้าง เช่น เซลล์เยื่อหลอดเลือด จะนำ LTA4 (ที่สร้างจากเม็ดเลือดขาว) เข้าสู่เซลล์แล้วเอาไปเข้าสู่กระบวนการสร้างต่อไป (ซึ่งเรียกว่า transcellular biosynthesis) ได้ LTB4, C4, E4 และ D4 เช่นเดียวกับที่เซลล์เยื่อหลอดเลือด ใช้ PGH2 จากเกล็ดเลือด นำไปสร้าง PGI2



รูปที่ 1.3 การสังเคราะห์สาร Leukotriene (LT) FLAP, 5-LOX-activating protein; GT, Glutamyl transpeptidase; GL, Glutamyl leukotrienase. Hydroperoxyeicosatetraenoic acids (HPETEs), Hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs), EET (Epoxyeicosatrienoic acid)

เนื่องจากพบว่า LTC4 และ LTD4 มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดตีบตัวอย่างรุนแรงเมื่อเกิดอาการหอบหืด และแพ้เฉียบพลันรุนแรง ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาที่การออกฤทธิ์ต่อ การสร้างและการออกฤทธิ์ของ LTs

มาใช้รักษาผู้ป่วยเช่น ยาที่ยับยั้ง 5-LOX และ FLAP หรือปิดกั้นที่ตัวรับของ Cysteinyl LTs (cysteinyl receptors) ได้แก่ CYSLTR1 หรือ CYSLTR2

นอกจากวิธีหลักๆ ที่กล่าวมาแล้วนั้น LTA₄ ยังอาจถูกเปลี่ยนโดย 12-LOX ในเกล็ดเลือดได้สาร lipoxin เช่น LXA₄ และ LXB₄ นอกจากนี้สาร Lipoxin ยังถูกสังเคราะห์จาก 15(S)-HETE (ซึ่งเป็นผลผลิตของ 15-LOX-2) โดย 5-LOX

15(R)-HETE (เป็น stereochemical isomer ของ 15(S)-HETE) ยังอาจถูกสังเคราะห์โดยเอนไซม์ COX-2 ที่ถูกเติมกลุ่มเมทิลโดยแอสไพริน และถูกเปลี่ยนอีกต่อโดย 5-LOX ได้เป็นสาร 15-epi-LXA₄ หรือ 15-epi-LXB₄ ซึ่งจะเรียกกันว่า aspirin-triggered lipoxins

การทำงานร่วมกันของ เอนไซม์ 15-LOX-1 และ 5-LOX เพื่อเปลี่ยน omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) ให้เป็น resolvins ที่พบว่ามีการจับกับตัวรับจากการทำงานของ resolvins, lipoxins, และ epi-lipoxins ที่สังเคราะห์ขึ้นมา มีฤทธิ์ระงับการอักเสบ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลว่าสารเหล่านี้ที่ถูกสร้างขึ้นภายในร่างกาย (endogenous) จะมีบทบาทสำคัญอย่างไร ในอีกแง่มุมหนึ่ง สาร 12-HETE ซึ่งผลิตผลของเอนไซม์ 12-LOX ก็อาจถูกปรับเปลี่ยนโครงสร้างไปเป็น epoxyhydroxyeicosatrienoic acids หรือที่เรียกว่าสาร hepoxilins ซึ่งจากการทดลอง พบว่า hepoxilins ที่สังเคราะห์ขึ้น มีฤทธิ์ส่งเสริมให้เกิดการอักเสบ แต่ยังไม่ทราบบทบาทที่ชัดเจนในร่างกายเช่นกัน

เอนไซม์ LOXs ที่เซลล์ผิวหนัง ได้แก่ 12(R)-LOX และ LOX-3 จะแตกต่างจาก LOX ที่รู้จักกันมาก่อน เริ่มจากใช้ substrate ที่ต่างกัน และผลผลิตที่ได้ก็ต่างกัน พบว่าในคนที่มีการกลายพันธุ์ของยีน 12(R)-LOX (ALOX12B) หรือ LOX-3 (ALOXE3) อาจเป็นสาเหตุของโรคผิวหนังที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (congenital ichthyosis) ที่มีความผิดปกติในการสร้างเคอราทิน ผู้ป่วยจะมีผิวหนังที่แห้งและเป็นสะเก็ด และนอกจากนี้ ยังพบว่าเซลล์ผิวหนังของผู้ป่วย psoriasis และ ichthyosis มีการสะสมของสาร 12(R)-HETE ในปัจจุบันอยู่ในระหว่างศึกษาสารที่สามารถยับยั้ง 12(R)-LOX มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

3.3 ผลผลิตของ Epoxygenase

ไอโซไซม์เฉพาะของเอนไซม์ cytochrome P450 monooxygenases ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน AA เป็น hydroxy- หรือ epoxyeicosatrienoic acids (รูปที่ 1.1 และ 1.3) โดยเอนไซม์ CYP hydroxylases (CYP3A, 4A, 4F) จะได้ 20-HETE โดยเอนไซม์ CYP epoxygenase (2J, 2C) จะได้สาร 5,6-, 8,9-, 11,12-, และ 14,15-epoxyeicosatrienoic acids (EETs) สาร EETs จะถูกสลายหรือเปลี่ยนแปลงโดย soluble epoxide hydrolase (sEH) กลายเป็นสาร dihydroxyeicosatrienoic acids (DHETs) ซึ่งมีฤทธิ์ลดลงหรือไม่มีฤทธิ์

สาร EETs ที่สร้างในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด จะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยกระตุ้น K⁺-channels ชนิด Ca²⁺-activated K⁺ channels บนกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้

Box 1: สารสื่อในกระบวนการอักเสบ ที่ได้จากฟอสโฟไลปิด

- สารสื่อหลักได้แก่ eicosanoids (prostanoids และ leukotrienes) และ platelet activating factor (PAF)
- Eicosanoids สังเคราะห์จาก arachidonic acid ซึ่งปล่อยออกจากฟอสโฟไลปิดที่เยื่อหุ้มเซลล์โดยเอนไซม์ phospholipase A, C และ diacylglycerol lipase
- Arachidonate ถูกเปลี่ยนแปลงต่อโดยเอนไซม์ cyclo-oxygenases (COX-1, COX-2) ได้สาร prostanoids และโดยเอนไซม์ 5-lipoxygenase ได้สาร leukotrienes
- PAF ได้จากสลายฟอสโฟไลปิดที่เยื่อหุ้มเซลล์ โดย phospholipase A ได้สาร Lyso-glycerophosphorylcholine และถูกเติมกลุ่ม acetyl ได้เป็น PAF