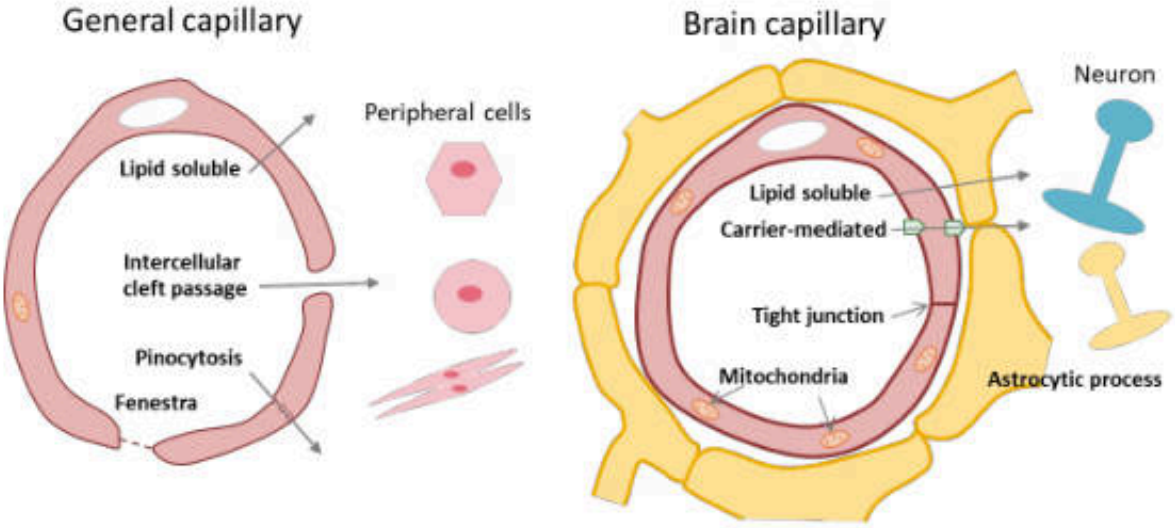
Basic Concepts in Central Nervous System Pharmacology

พงศธร มีสวัสดิ์สม

โครงสร้างของ blood-brain barrier (BBB) และความสำคัญ

สารที่จะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ได้ จะต้องสามารถผ่าน หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงเนื้อสมองได้ หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมองนี้จะมีโครงสร้างพิเศษ ที่แตกต่างกับหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่ออื่นๆของร่างกาย เรียกโครงสร้างนี้ว่า blood-brain barrier ซึ่งมีหน้าที่คัดเลือกสารต่างๆที่ผ่านเข้าออกสมอง

ลักษณะพิเศษที่สำคัญของ blood-brain barrier (BBB) ที่แตกต่างจากหลอดเลือดอื่นๆคือ capillary เชื่อมกันด้วย tight junction ส่วน endothelial cell จะมี mitochondria อยู่หนาแน่นเพื่อเป็นแหล่งพลังงานในการขนส่งสารแบบ active transport นอกจากนี้ยังมี glial foot process เข้ามาล้อมรอบ ทำให้สารต่างๆที่อยู่ในกระแสเลือดไม่สามารถผ่านเข้าออกได้อย่างอิสระ (**รูปที่ 1**)



รูปที่ 1 โครงสร้างของ blood-brain barrier (BBB) เปรียบเทียบกับ หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกายส่วนอื่นๆ

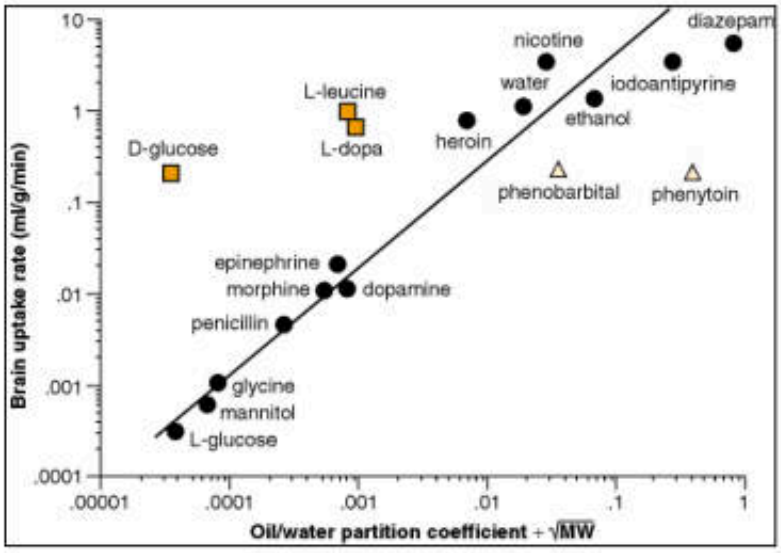
คุณสมบัติทั่วไปของสารที่สามารถผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

ในสภาพปกติสารที่สามารถผ่านจากกระแสเลือดเข้าสู่สมองได้ต้องมีคุณสมบัติคือ

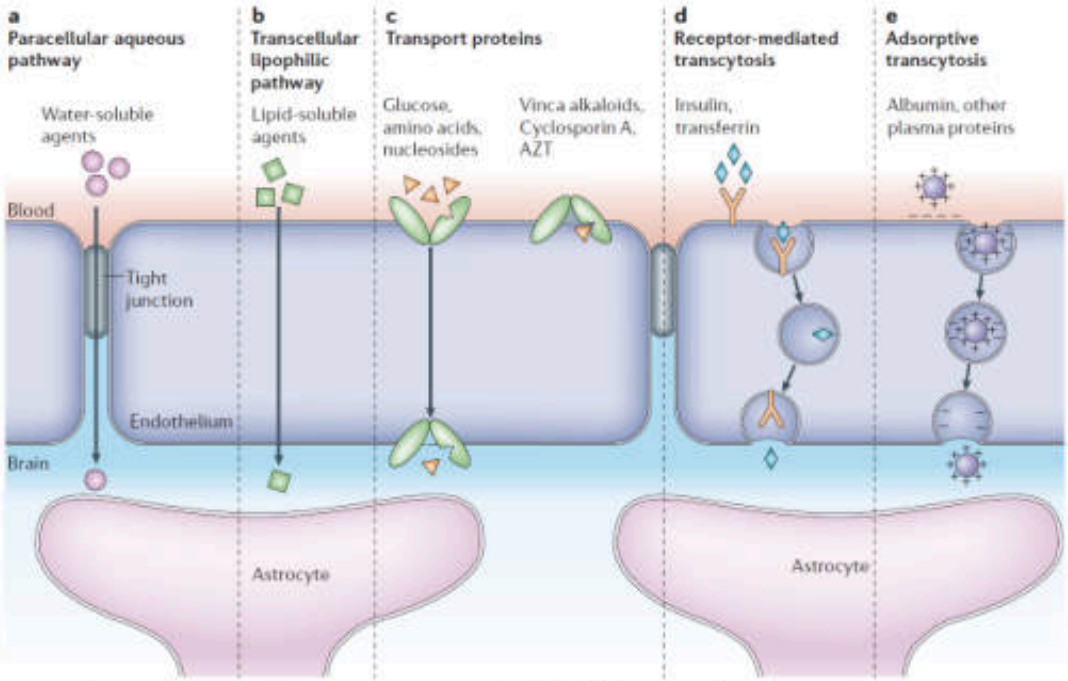
- อยู่ในรูปยาอิสระ (free drug) ที่ไม่จับกับโปรตีนเช่น อัลบูมิน
- มีความชอบไขมันสูง ยาที่มีค่า oil/water partition coefficient สูง เช่น barbiturate, diazepam, fentanyl จะสามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ดี และแปรผันตรงกับ oil/water partition coefficient (**รูปที่ 2**) มียาบางชนิดผ่านเข้าสมองได้ที่แม้จะมี oil/water partition coefficient สูงแต่ความสามารถในการผ่านเข้าสู่งสมองไม่ได้แปรผันตรงตาม เช่น phenobarbital และ phenytoin เพราะยาบางส่วนถูกขนส่งออกจากสมองผ่าน efflux transporter ซึ่งอยู่ที่ BBB เช่น P-glycoprotein
- มีขนาดโมเลกุลเล็ก เช่น halothane, alcohol, nitrous oxide
- มี carrier protein หรือ transporter ที่สามารถขนส่งสารดังกล่าวเข้าสู่สมอง carrier protein นี้มี structure specific ต่อสารต่างๆที่มันจะขนส่ง ตัวอย่างเช่น Glucose transporter protein-1 (GLUT-1) มีความจำเพาะต่อ D-glucose large neutral amino acids transporter (LNAAT หรือ LAT) มีความจำเพาะกับ levodopa, และ L-amino acid เป็นต้น สารต่างๆเหล่านี้แม้จะมีค่า oil (octanol)/water partition coefficient ต่ำ (**รูปที่ 2**) แต่ก็สามารถเข้าสู่สมอง

ได้อย่างรวดเร็ว แต่สารอื่นๆที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับกับสารเหล่านี้จะถูกขนส่งเข้าสู่สมองได้น้อยกว่า เช่น dopamine, L-glucose และ D-amino acid ยาอื่นๆที่ใช้ LAT ในการขนส่งยกตัวอย่างเช่น gabapentin และ pregabalin carrier protein บางชนิดสามารถขนส่งยาออกจากระบบประสาทส่วนกลางกลังเข้าสู่กระแสเลือดได้เช่น P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็น transporter ขนส่งสารแบบต้านความเข้มข้นโดยใช้ ATP เป็นแหล่งพลังงาน ตัวอย่างยาที่เป็น substrate ของ P-gp ได้แก่ phenobarbital และ phenytoin ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงมีมี brain uptake rate น้อยกว่าที่ควรจะเป็นเมื่อเปรียบเทียบกับ oil/water partition coefficient

รูปที่ 3 สรุปกระบวนการขนส่งสารผ่าน BBB ด้วยวิธีการต่างๆ



รูปที่ 2 Partition coefficient และ brain uptake rate ของสารต่างๆ



รูปที่ 3 Brain capillary endothelial cells และ astrocytes ของ BBB ที่ทำหน้าที่ควบคุมการผ่านเข้าของสารต่างๆ

A: Hydrophilic molecule อาจผ่านเข้าสู่สมองได้ทาง tight junction แต่น้อยมาก

B: hydrophobic molecule สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ง่ายโดยการซึมผ่าน BBB ยาที่ออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่ผ่านเข้าสู่สมองด้วยวิธีนี้

C: Transport proteins ที่ผิวของ endothelial cells ช่วยในการขนส่ง monosaccharides, amino acids, peptides, nucleosides, choline, and organic cations รวมถึงยาบางชนิด, AZT (azidothymidine)

D: Protein ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่บางชนิดสามารถผ่าน BBB ได้เพราะมี receptor-mediated transcytosis เช่น insulin, transferrin และ monoclonal antibody บางชนิด

E. Protein ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่บางชนิดเช่น albumin หรือ protein ที่มีประจุบวกสูง สามารถผ่าน BBB ได้ผ่านทาง adsorptive endocytosis and transcytosis ซึ่งไม่ได้อาศัยการทำงานของ receptor

อย่างไรก็ตาม BBB ก็อาจสูญเสีย permeability ได้ในบางสภาวะเช่น meningitis, metastatic cancer, brain trauma เป็นต้น

มีสมองบางบริเวณที่เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมองบริเวณนั้นเป็นเส้นเลือดที่มีลักษณะเหมือนกับเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณอื่นๆ อาจเรียกว่าเป็นบริเวณที่อยู่นอก BBB เช่น pituitary gland, chemoreceptor trigger zone (CTZ) และ arcuate nucleus เป็นต้น

สารสื่อประสาทและการสื่อประสาท

การสื่อสารรูปแบบที่สำคัญที่สุดในระบบประสาทส่วนกลางคือ chemical neurotransmission ที่ synapse ซึ่งใช้สารสื่อประสาทเป็นสื่อ การบวนการทั่วไปในการเกิด chemical neurotransmission ได้แก่

- Synthesis
- Storage
- Release เป็น intracellular Ca^{2+} dependent process และอยู่ภายใต้อิทธิพลของระดับการถูกกระตุ้นของเซลล์ผ่านการทำงานของ voltage-gated ion channels เช่น sodium, calcium และ potassium channels
- Receptor activation
- Removal มีสองแบบคือ metabolism และ reuptake สารสื่อประสาทแต่ละชนิดจะมี removal mechanism หลักที่แตกต่างกัน (**ตารางที่ 1**)

ในสภาพปกติ synapse ทุก synapse จะมีการหลั่งสารสื่อประสาทออกมาปริมาณน้อยๆอยู่ตลอดเวลา เรียกการหลั่งแบบนี้ว่าเป็น tonic release แต่เมื่อใดที่มีการใช้ tract นั้นมาก เช่น ใช้ความคิด เก็บความจำ เริ่มการเคลื่อนไหว จะมีการหลั่งสารสื่อประสาทใน tract ที่เกี่ยวข้องออกมามากกว่าปกติ เรียกการหลั่งสารสื่อประสาทแบบนี้ว่า phasic release

ตัวอย่างของสารสื่อประสาทที่สำคัญได้ดังใน**ตารางที่ 1** กลุ่มที่ถูกกล่าวถึงมากที่สุดในวิชานี้คือกลุ่ม monoamine amines เช่น dopamine (DA), norepinephrine (NE), serotonin (5-HT) สารกลุ่มนี้จะถูก reuptake กลับเข้าไปใน presynaptic terminal ประมาณ 60-70% ของที่หลั่งออกมา นอกจากนี้ยังมี histamine ซึ่งรวมเรียกว่า biogenic amines และ acetylcholine (ACh) และ อีกกลุ่มหนึ่งคือ amino acids ได้แก่ glutamate (glu) , aspatate, GABA, glycine สารสื่อประสาทกลุ่มนี้เมื่อหลั่งออกมาแล้ว ทั้งหมดจะถูกเก็บกลับเข้าและทำลายใน neuron หรือ glia cell

ตัวอย่างบทบาทของสารสื่อประสาทต่างๆเช่น

- Neuronal excitability: GABA, Glutamate
- Arousal, sedation, sleep: NE, ACh, 5-HT, GABA, histamine
- Movement: DA, ACh, glutamate, GABA
- Memory, cognition: Monoamine amines, ACh, histamine, Glu
- Emotion: DA, NE, 5-HT

- Feeding behavior: DA, NE, 5-HT, histamine, orexigenic and anorexigenic neuropeptides
- Analgesia: Endorphine, enkephalin, dynorphin, NE, 5-HT
- Endocrinal control: DA

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารสื่อประสาทประเภทต่างๆ แหล่งที่สร้าง และโมเลกุลที่สำคัญในการสังเคราะห์และกำจัดออกจาก synaptic cleft

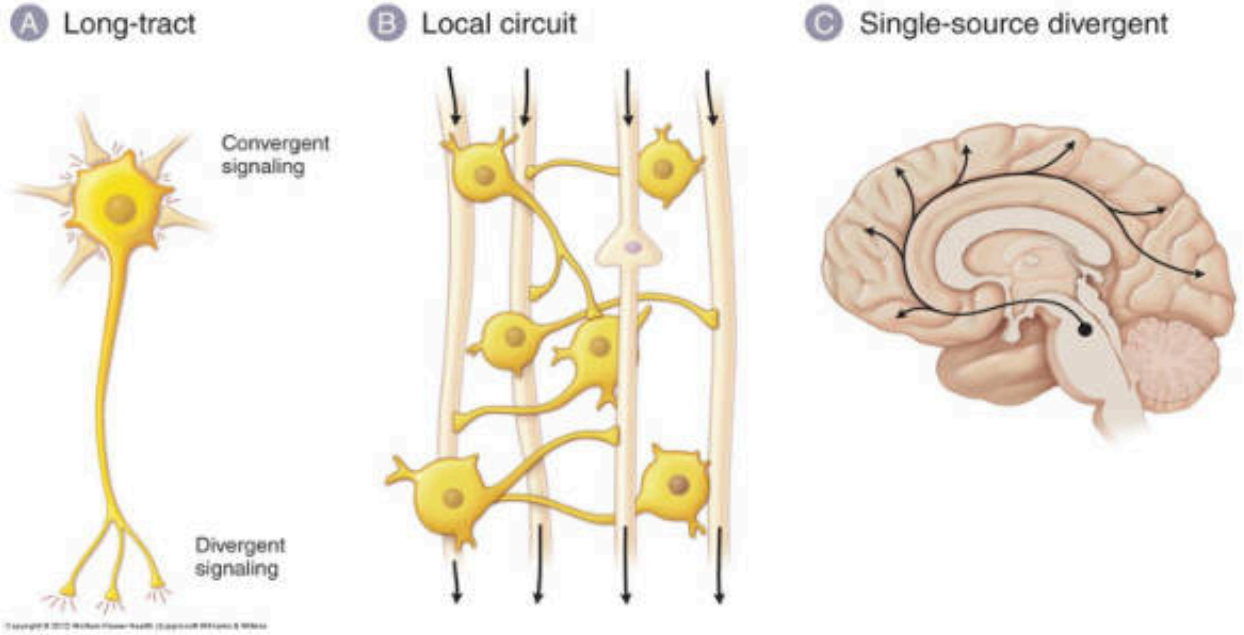
Neurotransmitter	*Principle nuclei*	*Precursor(s)*	*Rate-limiting step in synthesis*	*Removal/inactivation/turnover mechanism*
Acetylcholine (ACh)	Nucleus basalis of Meynert (NBM) Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nucleus (PPT/LDT)	Choline, acetyl CoA	Choline acyltransferase (CAT)	Acetylcholinesterase (AChE)
Norepinephrine (NE)	Locus coeruleus (LC)	Tyrosine	Tyrosine hydroxylase	Norepinephrine transporter (NET), MAO-A, COMT
Dopamine (DA)	Substantia nigra pars compacta (SNc), ventral tegmental area (VTA), Arcuate nucleus of hypothalamus (ARH)	Tyrosine	Tyrosine hydroxylase	Dopamine transporter (DAT), MAO-B, COMT
Serotonin (5-HT)	Raphe nuclei (RN)	Tryptophan	Tryptophan hydroxylase	Serotonin transporter (5-HTT or SERT), MAO-A, B
Histamine	Tuberomammillary nucleus (TMN)	Histidine	Histidine decarboxylase	MAO, histamine methyl transferase and possibly transporter
GABA	Widely distributed in interneurons	Glutamate	Glutamic acid decarboxylase (GAD)	GABA transporters (GATs) neurons and glia
Glycine	Widely distributed in interneurons	Serine	Phosphoserine	Glycine transporters (GLYTs) neurons and glia
Glutamate	Widely distributed in interneurons	Glutamine	Glutaminase	Several transporters on neurons and glia
ATP	Widely distributed as a co-transmitter	ADP	Mitochondrial oxidative phosphorylation; glycolysis	Hydrolysis to AMP and adenosine
Endocannabinoids (anadamide, 2-arachidonoyl glycerol)	Widely distributed as a retrograde transmitter	Phospholipid	N-acylphosphatidylethanolamine (NAPE)-specific phospholipase D (PLD) (NAPE-PLD DAG-lipase (DAGL)	Fatty acid amidohydrolase (FAAH) Monoacylglycerol lipase (MAGL)
Neuropeptides	Various	Amino acids (protein synthesis)	Synthesis and transport	Proteases

COMT=catechol-O-methyl transferase, MAO=monoamine oxidase

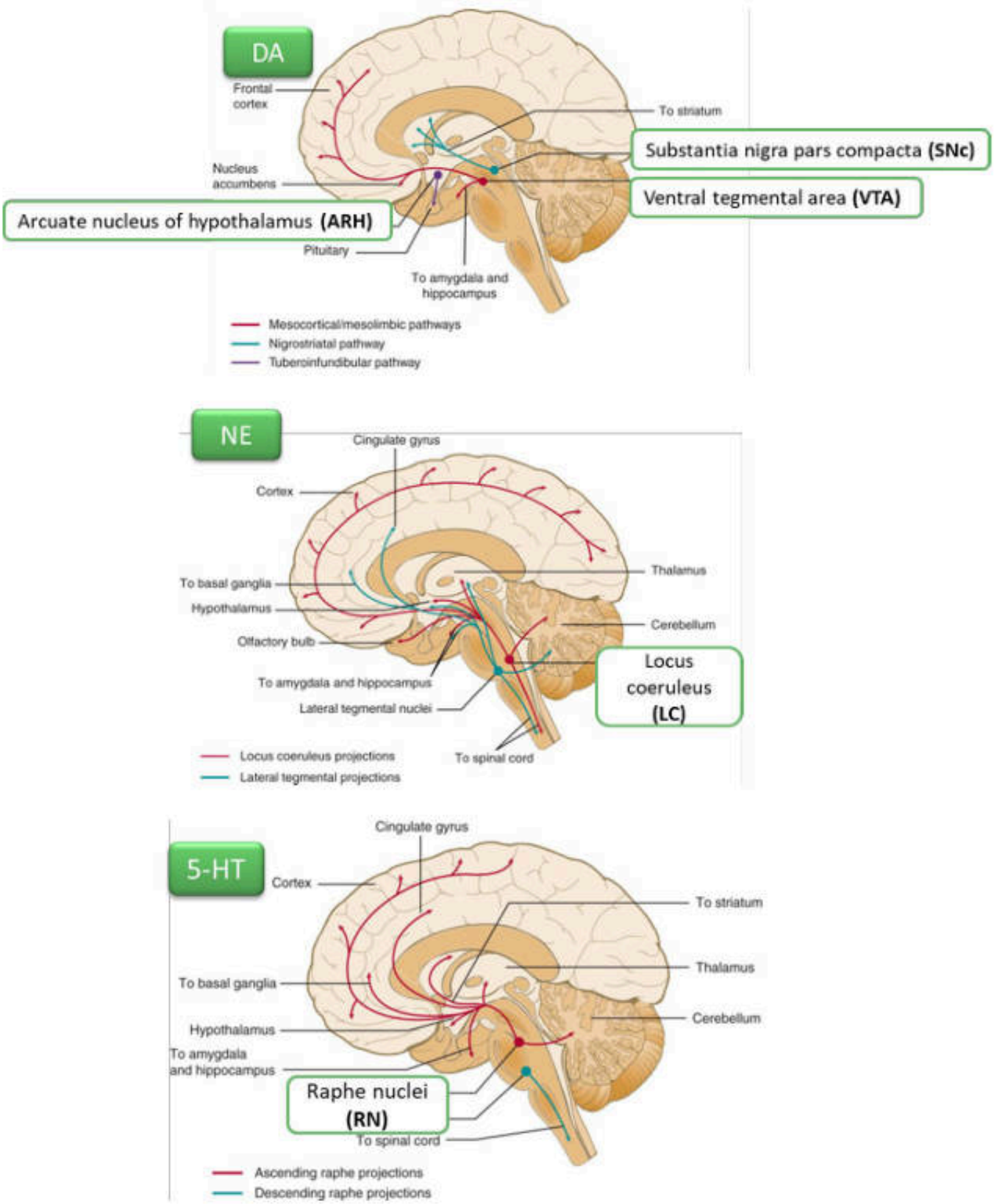
รูปแบบการจัดเรียงตัวของเซลล์ประสาท

สมองประกอบด้วย neuron มากกว่า สิบล้านตัวและมี synapse มากกว่าร้อยล้าน synapse ทำงานร่วมกันเป็นเครือข่าย neuron ต่างๆต้องมีการสื่อสารกับ neuron อื่นๆ มี metabolism เกิดขึ้นภายใน neuron และ มีการซ่อมแซมตนเองอยู่ตลอดเวลา เพื่อคงสภาพการอยู่รอดของ neuron ไว้ การจัดเรียงตัวของ neuron ในสมอง สามารถแบ่งอย่างง่ายได้ สามแบบ (**รูปที่ 4**) คือ

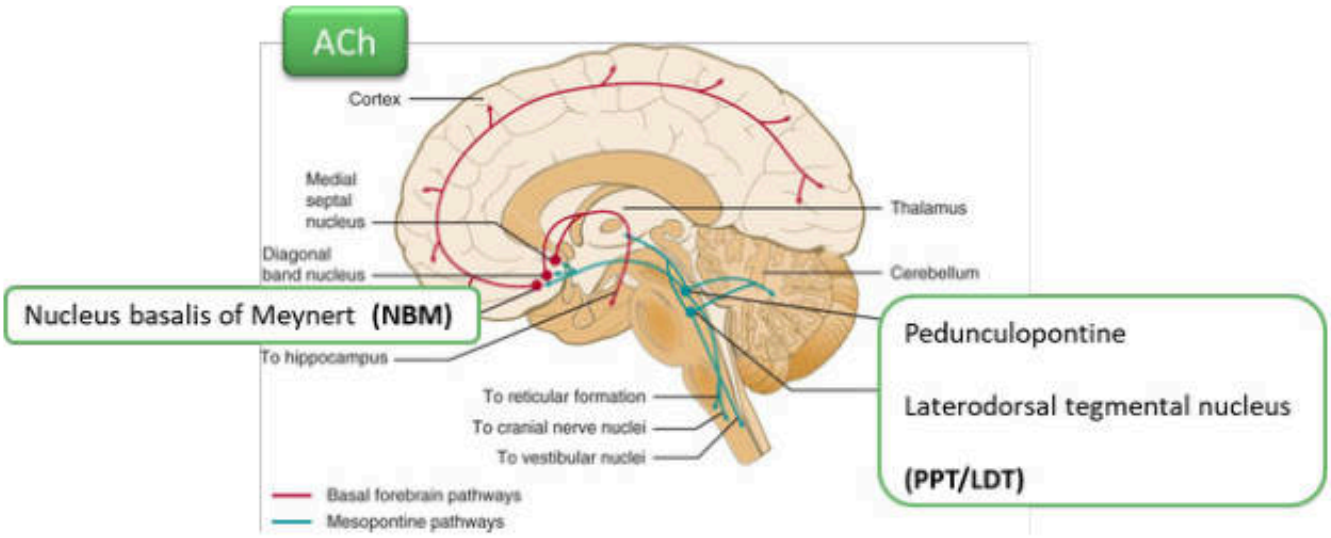
- Long tract เป็นลักษณะของ tract ที่เริ่มจาก neuron ตัวเดียวที่รับสัญญาณต่างๆประมวลรวมกันแล้วส่ง axon ไป innervate ที่ตำแหน่งอื่นที่อยู่ไกลออกไป เช่น ใน corticospinal tract ซึ่งเป็น tract ที่ยาวที่สุดในระบบประสาทส่วนกลาง cortical pyramidal neuron ที่ motor cortex ที่ควบคุมการทำงานของ motor neuron ที่ ventral horn ใน spinal cord โดยใช้ glutamate เป็นสารสื่อประสาท
- Single source divergent เริ่มจากกลุ่ม neuron ที่มีหน้าที่สร้างสารสื่อประสาทชนิดเดียวกัน และอยู่รวมกันเป็นกลุ่มหรือเรียกว่า nucleus จะส่ง axon ออกมาจาก nucleus แล้วไป innervate บริเวณต่างๆ การหลั่งสารสื่อประสาทชนิดเดียวกันจาก nucleus นี้ในแต่ละบริเวณของสมองจะทำให้เกิดผลทางสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน ตัวอย่างใน**รูปที่ 5** และ **ตารางที่ 2**
- Local circuit หรือ intracircuit เป็น neuron ที่ไม่ส่ง axon ออกไปนอก nucleus แต่จะ innervate เฉพาะ neuron ที่อยู่ใน nucleus นั้นเพื่อควบคุมสมดุลการทำงานของ nucleus นั้น เรียก neuron ชนิดนี้ว่า interneuron เช่น ส่วนใหญ่ interneuron จะใช้สารสื่อประสาทประเภท amino acid เช่น glutamate, GABA หรือ glycine แต่ก็พบ interneuron ที่ใช้สารสื่อประสาทชนิดอื่นด้วย เช่นใน striatum จะมี ACh interneuron อยู่

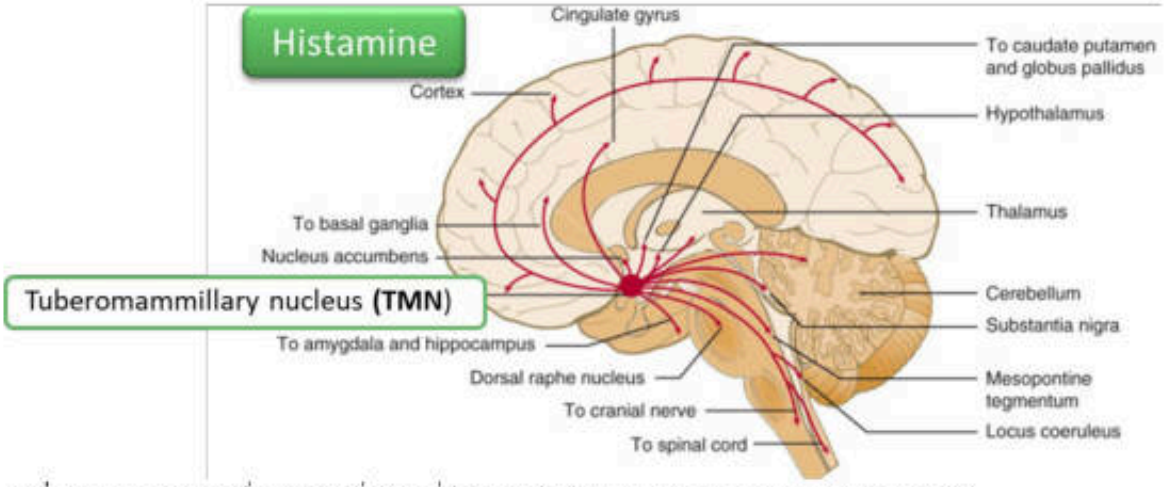


รูปที่ 4 รูปแบบการจัดเรียงตัวของ neuron ในสมอง



รูปที่ 5 Nuclei ของสารสื่อประสาทที่สำคัญที่มีการจัดเรียงตัวแบบ single source divergent





รูปที่ 5 Nuclei ของสารสื่อประสาทที่สำคัญที่มีการจัดเรียงตัวแบบ single source divergent (ต่อ)

ตารางที่ 2 ตัวอย่างของกลุ่ม neuron ในระบบประสาทส่วนกลางที่จัดเรียงตัวแบบ single source divergent

Nucleus and neurotransmitter	*Target innervation*	*Receptor at the target*	*Physiological responses*
LC: NE	Cortex in general	α_1, β	Cortical arousal
	Prefrontal cortex	α_1, β	Zest, vigilance, executive function, attention
	Reticular activating system and thalamic relay neuron	α_1, β	Promote awake
	PPT/LDT	α_1, α_2	Controlling ACh release (inhibit) Inhibit REM sleep
	Hippocampus	β	Euthymia, mood stabilization
	Axon of raphe nuclei to hippocampus	α_2	Controlling 5-HT release (inhibit)
	Dorsal horn of spinal cord	α_2	Inhibit pain transmission
	Paraventicular neuclei of hypothalamus	α_1, β	Appetite suppression
	Pineal gland	β	Inhibit melatonin synthesis and release
RN: 5-HT	Cortex in general	Various	Cortical arousal
	Prefrontal cortex	5-$HT_{1A, 2A, 2C, 6, 7}$	Executive function, cognition, impulse control, mood control
	Hippocampus	5-$HT_{1A, 2A, 2C, 6, 7}$	Euthymia, mood stabilization
	Amygdala	5-HT_{1A}	Anxiolysis
	Dorsal horn of spinal cord	5-HT_{1A}	Inhibit pain transmission
	Axon of VTA projecting to hippocampus and prefrontal cortex	5-$HT_{2A, 2C}$	Inhibit dopamine release from VTA
	Axon of SNc projecting to striatum	5-$HT_{2A, 2C}$	Inhibit dopamine release from SNc
	Axon of ARH projecting to pituitary lactotroph	5-HT_{2A}	Inhibit dopamine release from ARH
	Ventromedial hypothalamus	5-$HT_{2A, 2C}$	Promote satiety
	Reticular activating system and thalamic relay neuron	Various	Promote awake
	PPT/LDT	5-$HT_{2A, 2C}$	inhibit ACh release from PPT/DLT Inhibit REM sleep
	CTZ	5-HT_3	Nausea, vomiting
VTA: DA	Cortex in general	Various	Cortical arousal
	Prefrontal cortex (mesocortical tracts)	D_1	Executive function, cognition, attention, motivation
	Limbic nucleus accumbens (mesolimbic tracts)	D_2, D_3	Pleasure, reward, euthymia
	Hippocampus	Various, especially D_3	Euthymia, mood stabilization
	Lateral hypothalamus	D_2	Appetite suppression
	Reticular activating system and thalamic relay neuron	Various	Promote awake

Nucleus and neurotransmitter	*Target innervation*	*Receptor at the target*	*Physiological responses*
	CTZ	D_2	Nausea, vomiting
ARH: DA	Pituitary gland, lactotroph (tubero infundibular tract)	D_2	Inhibit prolactin release
SNc: DA	Striatum (caudate, putamen) (nigro striatal tract or extrapyramidal tract)	D_2	Initiating and controlling movement
NBM: ACh	Cortex in general	Various	Cortical arousal
	Frontal cortex	M_1, N_N	Executive function, cognition
	Hippocampus	M_1>> N_N	Memory consolidation and recall Euthymia, mood stabilization
	CTZ	M_1	Nausea, vomiting
Cholinergic interneuron in striatum: ACh	Striatal neuron	M_1	Controlling movement (in balance with dopamine)
Lateral hypothalamic area (LHA) and posterior hypothalamus (PH): Orexin	TMN	OX2R	Activate these nuclei and promote arousal and modulate appetite and feeding behavior
	RN	OX1R/OX2R	
	VTA	OX1R/OX2R	
	LC	OX1R	
	PPT/LDT	OX1R/OX2R	

Presynaptic receptor concept

Autoreceptor คือ receptor ที่อยู่ที่ presynaptic terminal เป็น receptor ของสารสื่อประสาท***ชนิดเดียวกัน***กับสารสื่อประสาทที่อยู่ใน presynaptic terminal นั้น

Heteroreceptor receptor ที่อยู่ที่ presynaptic terminal เป็น receptor ของสารสื่อประสาท***คนละชนิด***กับสารสื่อประสาทที่อยู่ใน presynaptic terminal นั้น

การกระตุ้น autoreceptor หรือ heteroreceptor จะให้ผลเพิ่มหรือลดการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic terminal จะขึ้นอยู่กับ signal transduction ของ receptor นั้นเป็นหลัก โดยทั่วไปการกระตุ้น presynaptic receptor จะมีผลลดการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic terminal เช่นการกระตุ้น α_2, M_2, $GABA_B$ receptor ซึ่ง coupling กับ Gi แต่อย่างไรก็ตามการกระตุ้น presynaptic receptor บางอันอาจมีผลเพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic terminal ก็ได้ เช่น nAChR ซึ่งเป็น ion channel (Na^+, Ca^{2+}) เป็นต้น

ลักษณะการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาที่ใช้รักษาความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลาง

ยาที่ใช้ในการรักษาความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่มีลักษณะการออกฤทธิ์คือ

- ปรับเปลี่ยนการสื่อสารระหว่าง chemical synapse นี้ เช่น
  - มีผลต่อระดับสารสื่อประสาทใน synapse
    - Neurotransmitter precursor เพิ่มการสร้างสารสื่อประสาท เช่น levodopa เป็น precursor ของ DA
    - Releaser of presynaptic neurotransmitters เช่น methamphetamine ที่สามารถไล่ที่ NE และ DA ออกจาก presynaptic terminal ได้

        - Reuptake transporter inhibitors เช่น fluoxetine (5-HTT), amphetamine (NET และ DAT), venlafaxine (5-HTT และ NET)
        - Inhibitors of enzymes เช่น entacarpone (COMT), selegiline (MAO-B), moclobemide (MAO-A), donepezil (AChE)
    - จับกับตัวรับของสารสื่อประสาทและมีผลโดยตรง
        - Agonist เช่น bromocriptine (D_2), ergotamine (5-$HT_{1B/1D}$)
        - Partial agonist เช่น aripiprazole (D_2), varenicline (nAChR $\alpha4\beta2$ subtype), buprenorphrine (μ)
        - Antagonist เช่น haloperidol (D_2), trihexyphenidyl (M_1), mirtazapine (α_2, 5-HT_{2A}, H_1)
    - จับกับตัวรับของสารสื่อประสาทและมีผลทางอ้อม
        - Positive allosteric modulators (PAM) หรือ allosterically potentiating ligand (APL) เช่น diazepam ($GABA_A$), galantamine (nAChR)
- เปลี่ยนแปลง excitability ของ voltage-gated ion channels ของ neuron เช่น
    - ยับยั้ง voltage-gated sodium channel เช่น carbamazepine, phenytoin
    - ยับยั้ง voltage-gated calcium channel เช่น gabapentin, pregabalin

ตัวอย่างความซับซ้อนของเภสัชวิทยาของยาที่ใช้รักษาโรคในระบบประสาทส่วนกลาง

ยาที่ใช้ในการรักษาความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางมีการออกฤทธิ์ที่ซับซ้อนด้วยเหตุผลหลายประการ

- ยาใดๆที่มีผลต่อการทำงานของสารสื่อประสาทและผ่านเข้าสมองได้ ผลทางเภสัชวิทยาที่เกิดจากยาดังกล่าวจะเป็นผลรวมจากการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของสารสื่อประสาททั้งในระบบประสาทส่วนกลางร่วมกับระบบประสาทรอบนอกไม่ว่าจะเป็น somatic หรือ autonomic nervous system
    - Amphetamine มีผลเพิ่ม noradrenergic และ dopaminergic neurotransmission ได้ด้วยกลไกหลายอย่าง ทำให้มี peripheral effect คือ tachycardia และ vasoconstriction เป็นการเพิ่มความดันโลหิต นอกจากนี้ amphetamine ยังสามารถผ่าน BBB เข้าไปออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลางได้ การเพิ่มระดับ NE ทำให้เกิดความรู้สึกกระปรี้กระเปร่า ขยันทำงาน นอนไม่หลับ เบื่ออาหาร ส่วนการเพิ่มระดับ DA ที่ limbic system อาจทำให้เกิดอาการเคลิ้มสุข (euphoria) ได้ และนำไปสู่การติดยา
    - Diphenhydramine เป็น antihistamine ที่ปิดกั้น muscarinic receptor ได้ การที่ยาปิดกั้น H_1 receptor ที่เนื้อเยื่อรอบนอก จะให้ผลในการรักษา ส่วนการปิดกั้น H_1 receptor ในสมองจะผลทำให้ง่วงซึม และเพิ่มความอยากอาหาร การที่ยาปิดกั้น M_3 receptor ที่ peripheral ทำให้เกิด anticholinergic side effect เช่น ปากแห้ง คอแห้ง ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง เหงื่อออกน้อยลง ปิดกั้น M_3 receptor ทำให้หัวใจเต้นเร็ว ในขณะเดียวกัน diphenhydramine ยังสามารถยังสามารถผ่าน BBB เข้าไปปิดกั้น M_1 receptor ในระบบประสาทส่วนกลางได้ ทำให้เกิดอาการง่วงนอน หรือ รบกวนการเก็บความจำที่ hippocampus ซึ่งอาจทำให้เกิด anterograde amnesia หรือ delirium ได้ในผู้ป่วยที่ไวต่อยาเช่นผู้สูงอายุ หรือผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม
    - Donepezil สามารถเพิ่มระดับ ACh ในระบบประสาทส่วนกลางได้จึงให้ผลในการรักษา Alzheimer's disease แต่ก็มีผลเพิ่ม ACh ในระบบประสาทรอบนอกได้ทั้งที่ cholinergic synapse ใน autonomic nervous system ทำให้เกิดอาการปวดเกร็งในช่องท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว รวมทั้ง cholinergic

synapse ใน somatic nervous system ที่ neuromuscular junction ทำให้เกิดอาการปวดเกร็งกล้ามเนื้อลายได้

- สารสื่อประสาทหนึ่งชนิด เมื่อจับกับ receptor ที่บริเวณต่างๆของสมองจะให้ biological response แตกต่างกัน เช่น
    - Dopamine เมื่อกระตุ้น D_2 receptor ที่ nigrostriatal tract มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อมัดเล็กให้เป็นไปตามปกติ ที่ mesolimbic tract ให้ผลในการควบคุมอารมณ์ และ tuberoinfundibular tract จะทำให้กดการหลั่ง prolactin จากต่อม pituitary และเมื่อกระตุ้น D_1 receptor ที่ mesocortical tract มีผลทำให้เกิด motivation และ attention เป็นต้น
    - Serotonin เมื่อกระตุ้น 5-HT_{1A} ที่ dorsal horn neuron ของ spinal cord จะมีผลยับยั้งการส่งสัญญาณความปวดของ และเมื่อกระตุ้น 5-HT_{2A} ที่ ventral horn neuron ของ spinal cord จะมีผลยับยั้ง ejaculation reflex
- ในการทำงานบางอย่างของสมอง มีสารสื่อประสาทมากกว่า 1 ชนิดมาควบคุม เช่น
    - การควบคุมความหิว หรืออิ่ม ของ hypothalamus การหลั่ง NE ที่ paraventricular neuclei (PVN) และ DA ที่ lateral hypothalamus (LH) จะมีผลยับยั้งความรู้สึกหิว (inhibit feeding) ส่วนการหลั่ง 5-HT ที่ ventromedial hypothalamus (VMH) จะมีผลกระตุ้นให้เกิดความรู้สึกอิ่ม (promote satiety)
    - การควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม (**รูปที่ 6**) ในสภาพปกติ monoamines ทั้ง 3 ชนิดมีผลในการทำให้เกิด euthymia หรือระดับอารมณ์ปกติ และ cognition แต่ monoamines ยังมีผลเด่นต่างกันเช่น NE จะทำให้มีความรู้สึกมีพลัง (energy) สดชื่น (zest) และมีความสนใจ (interest), 5-HT จะมีผลเด่นในแง่การควบคุม impulse หรือปัจจัยกระตุ้นทางอารมณ์ไม่ให้มีการตอบสนองต่อ impulse นั้นมากเกินจำเป็น และ DA จะมีผลทำให้มีแรงขับ (drive) มีแรงจูงใจใฝ่สัมฤทธิ์ (motivation) ความรู้สึกเป็นสุข (pleasurable feeling)

รูปที่ 6 ผลของ monoamines ในการควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม

- ยาที่ออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลางมักมี affinity ต่อ receptor หลายชนิดในโมเลกุลเดียวกัน แสดงเป็นค่า Ki (nM) ตัวอย่าง receptor affinity ของยาในกลุ่ม antipsychotics ใน**ตารางที่ 2** ด้วยเหตุนี้ยบางกลุ่มจึงมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ซับซ้อน การที่ยามี affinity ต่อหลาย receptor ข้อดีคืออาจนำไปใช้เพื่อการรักษาที่หลากหลาย แต่ก็อาจมีผลข้างเคียงมากขึ้นตามไปด้วย

- ยาในกลุ่ม atypical antipsychotics เช่น clozapine มี affinity สูงต่อ 5-HT_{2A} receptor, 5-HT_{2C} receptor, α_1 receptor, M_1 receptor และ H_1 receptor และออกฤทธิ์เป็น antagonist ที่ receptor เหล่านี้ ในขณะเดียวกัน clozapine เป็น agonist ที่ 5-HT_{1A} แต่มี affinity ต่ำกว่า receptor อื่นๆ
- ยาต้านอาการเศร้าในกลุ่ม tricyclic antidepressants เช่น amitriptyline มีฤทธิ์ในการยับยั้ง NE transporter และ 5-HT transporter ที่ hippocampus ทำให้มีฤทธิ์เป็น antidepressant แต่ยายังเป็น antagonist ของ α_1, M_1, H_1, 5-HT_{2A} receptor และสามารถปิดกั้น voltage-gated sodium channel และ cardiac potassium channel ได้ ทำให้มีอาการไม่พึงประสงค์หลายอย่าง การยับยั้ง NE transporter และ 5-HT transporter ที่ dorsal horn ของ spinal cord ร่วมกับการ ปิดกั้น voltage-gated sodium channel และ NMDA receptor ทำให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาความปวดบางชนิดได้
- ยา pergolide เป็นยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสัน ออกฤทธิ์เป็น D_2 receptor agonist ซึ่งให้ผลในการรักษา และ สามารถกระตุ้น 5-HT_{2B} receptor ที่ลิ้นหัวใจและสามารถทำให้เกิด valvular heart disease ได้ นำมาซึ่งการถอนทะเบียนยานี้ ในขณะที่ bromocriptine ซึ่งเป็น D_2 receptor agonist ที่ยังมีใช้อยู่ในปัจจุบันเป็น partial agonist ที่ 5-HT_{2B} receptor จึงมีโอกาสเกิด valvular heart disease น้อยกว่า pergolide
- Galanthamine เป็นยารักษา Alzheimer's disease ที่ออกฤทธิ์เพิ่ม cholinergic transmission ด้วยกลไกสองอย่างคือ ยับยั้ง cholinesterase และยังเป็น allosteric potentiating ligand (APL) ของ nicotinic receptor อีกด้วย

- ยาบางชนิดอาจออกฤทธิ์หลายแบบ ในโมเลกุลเดียวกัน คืออาจเป็นได้ทั้ง agonist, antagonist หรือ partial agonist ดังตัวอย่างใน**ตารางที่ 3** ซึ่งแสดง receptor affinity ของยาในกลุ่ม antipsychotics เป็นค่า Ki (nM) โดย antipsychotics ทั่วไป antipsychotics จะปิดกั้น receptor ในตารางเกือบทุกชนิด โดยเฉพาะ D_2 receptor ยกเว้นยาบางตัวที่มีคุณสมบัติพิเศษ เช่น aripiprazole ที่ออกฤทธิ์เป็น D_2 receptor partial agonist ซึ่งจะแตกต่างจากยาตัวอื่น ดังนั้น การใช้ตัวเลขในตารางแต่เพียงอย่างเดียวไม่สามารถทำนายผลทางเภสัชวิทยาของยาได้ นอกจากนี้ antipsychotics ส่วนใหญ่ โดยเฉพาะ aripiprazole และ ziprasidone ยังออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{1A} partial agonist ด้วย

ตารางที่ 3 Receptor affinity ของยาในกลุ่ม antipsychotics แสดงด้วยค่า Ki (nM)

Drug class	Second-generation antipsychotics								First-generation antipsychotics			
Receptor	AMI	ARI	ASE	CLO	OLA	PALI	RIS	QUE	SER	ZIP	HAL	PER
D_2	1.3[b]	0.66[a,b]	1.3[b]	210	20	2.8	3.77	770	2.7	2.6	2.6	1.4[b]
5-HT_{1A}	>10,000[c]	5.5[a,b]	2.5[b]	160	610	480	190	300	2,200	1.9[a,b]	1,800	421
5-HT_{2A}	2,000[c]	8.7[b]	0.06[b]	2.59	1.5	1.2	0.15	31	0.14	0.12	61	5[b]
5-HT_{2C}	>10,000[c]	22[b]	0.03[b]	4.8	4.1	48	32	3,500	6.0	0.9	4,700	132[b]
α_1	7,100[c]	26[b]	1.2[b]	6.8	44	10	2.7	8.1	3.9	2.6	17	10
α_2	1,600[c]	74[b]	1.2[b]	158	280	80	8	80	190	154	600	500
H_1	>10,000[d]	30[b]	1.0[b]	3.1	0.08	3.4	5.2	19	440	4.6	260	8
M_1	N/A	6,780[b]	8128[b]	1.4[b]	2.5[b]	>10,000[b]	>10,000[b]	120[b]	5,000	300[b]	>10,000[b]	1,500
M_2	N/A	3,510[b]	4.5[b]	204[b]	622[b]	>10,000[b]	>10,000[b]	630[b]	N/A	>3,000[b]	>10,000[b]	N/A
M_3	N/A	4,680[b]	4.67[b]	109[b]	126[b]	>10,000[b]	>10,000[b]	1,320[b]	2,692[b]	>1,300[b]	>10,000[b]	1,848[b]
M_4	N/A	1,520[b]	5.09[b]	27[b]	350[b]	>10,000[b]	>10,000[b]	660[b]	N/A	>1,600[b]	>10,000[b]	N/A

Notes: Adapted with permission from Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualizing the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*, 2010;25(Suppl 2):S12–S21. Copyright © 2010, Elsevier Masson SAS. All rights reserved.[a] Data represented as the equilibrium constant (Ki; nM), ie, nanomolar amount of the antipsychotic needed to block 50% of the receptors in vitro. Therefore, a lower number denotes stronger receptor affinity and binding. [b]Partial agonism. [c]Data from cloned human brain receptors. [d]Data extracted from rat. [e]Data extracted from guinea pig.

Abbreviations: AMI, amisulpride; ARI, aripiprazole; ASE, asenapine; CLO, clozapine; HAL, haloperidol; OLA, olanzapine; PALI, paliperidone; PER, perphenazine; QUE, quetiapine; RIS, risperidone; SER, sertindole; ZIP, ziprasidone; N/A, not applicable.

สรุป

ยาที่จะสามารถออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ต้องมีคุณสมบัติอย่างใดอย่างหนึ่งในการผ่าน BBB แล้วไปมีผลต่อ neuron ในระบบประสาทส่วนกลาง ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่มีการออกฤทธิ์ที่ซับซ้อน เนื่องจากหลายปัจจัย เช่น ยามีผลทั้งที่รับบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทรอบนอก ยามี affinity ต่อเป้าหมายหลายชนิดหรือออกฤทธิ์หลายแบบ โรคบางโรคเกิดจากความผิดปกติของสมองส่วนใดส่วนหนึ่งแต่ยาที่ให้มีผลต่อสมองหลายส่วนซึ่งแต่ละบริเวณมีตัวรับและให้ผลทางสรีรวิทยาหรือผลทางเภสัชวิทยาแตกต่างกันจึงทำให้เกิดทั้งผลการรักษาและมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้สูง ดังนั้นในการอธิบายการออฤทธิ์ของยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางจึงต้องระบุรายละเอียดพอสมควรให้ทราบว่ากำลังกล่าวถึงสมองส่วนใด ตำแหน่งใดของ synapse และยาออกฤทธิ์อย่างไร จึงจะสามารถเข้าใจการออกฤทธิ์และผลทางเภสัชวิทยาของยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางได้