

**НАО « Медицинский университет Астана»  
Кафедра общей фармакологии**

**Тема: «Дофаминергические средства»**

Выполнил: Абдисамет А. С.

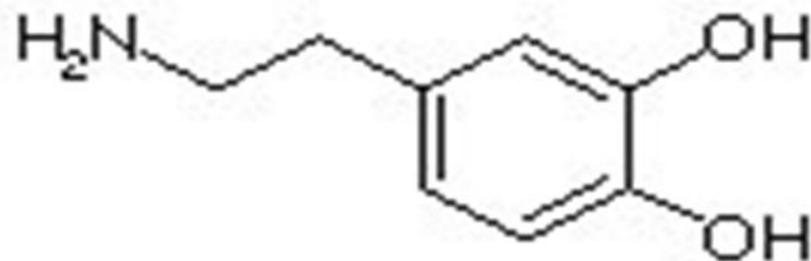
Группа: 366 ОМ

# План

- \* Дофамин: общая характеристика.
- \* Классификация дофаминовых рецепторов: виды, локализация.
- \* Классификация дофаминергических средств.
- \* Описание механизмов действия и побочных эффектов различных дофаминергических средств.

Дофамин – производное аминокислоты дигидрокси-фенилаланина (ДОФА) – важнейший нейромедиатор, участвующий в так называемой «системе награды».

Когда мы делаем что-то хорошее (например, вкусно едим или занимаемся любовью), в мозге выделяется дофамин, что и создает ощущение удовольствия



C03758

## Дофамин

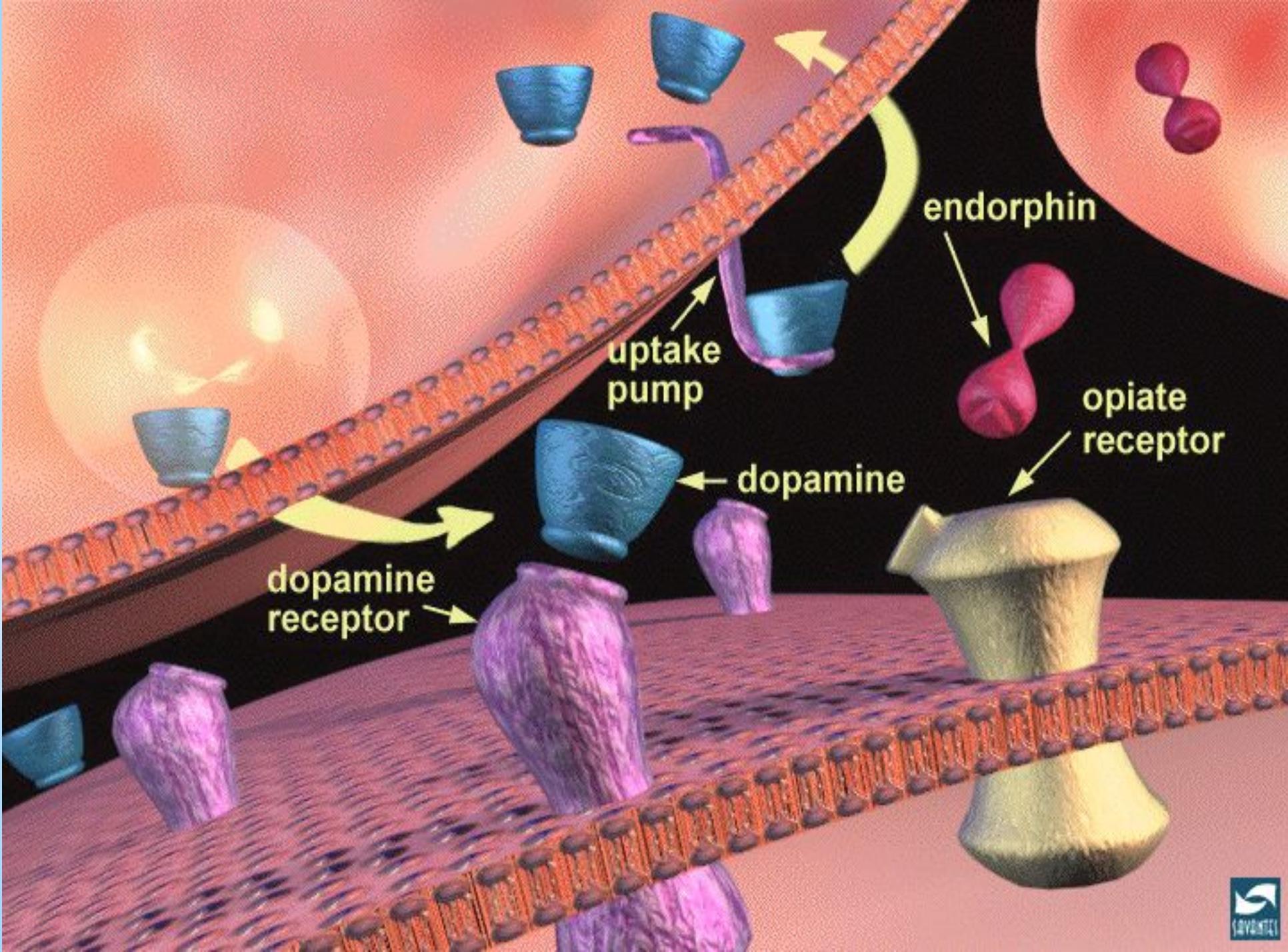
Гормон целеустремленности и концентрации. Он вырабатывается в организме в момент начала влюбленности, заставляет добиваться своей цели, стремиться к полному обладанию.



Дофамин - предшественник синтеза норадреналина и адреналина, образуется из аминокислоты тирозина, (фенилаланин, поступающий с пищей, метаболизируется в печени до α-кислоты тирозина, который под действием фермента тирозингидроксилазы превращается в ДОФА-(диоксифенилаланин), который под действием фермента ДОФА-декарбоксилаза) превращается в дофамин



Дофамин является одним из химических факторов внутреннего подкрепления (ФВП) и служит важной частью «системы поощрения» мозга, поскольку вызывает чувство удовольствия (или удовлетворения), чем влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин естественным образом вырабатывается в больших количествах во время позитивного, по субъективному представлению человека, опыта – к примеру приёма вкусной пищи, приятных телесных ощущений, а также стимуляторов, ассоциированных с ними. Нейробиологические эксперименты показали, что даже воспоминания о позитивном поощрении могут увеличить уровень дофамина, поэтому данный нейромедиатор используется мозгом для оценки и мотивации, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия.



Дофамин играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Активация дофаминергической передачи необходима при процессах переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на другой. Таким образом, недостаточность дофаминергической передачи приводит к повышенной инертности больного, которая клинически проявляется замедленностью когнитивных процессов (брадифрения) и персеверациями. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами болезней с дофаминергической недостаточностью – например, болезни Паркинсона.

# Классификация дофаминовых рецепторов: виды, локализация.

Дофаминовые рецепторы - класс metabotropic G-белок сопряженных рецепторов, играющих важную роль в ЦНС позвоночных. Основным эндогенным лигандом рецепторов - дофамин. Рецепторы участвуют в процессах мотивации, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов.

Изменение дофаминергической функции отмечается в ряде нейропсихиатрических расстройств, а сами рецепторы являются мишенями для множества препаратов. Подавляющее большинство антипсихотиков - антагонисты рецепторов дофамина, а психостимуляторы зачастую косвенно их активируют.

\* Исходя из фармакологических свойств, дофаминергические рецепторы разделяют на семейство **D1-подобных** (собственно D1 и D5-рецепторы) и **D2-подобных** (D2, D3 и D4-рецепторы). В разных областях мозга обнаруживаются рецепторы разных групп.

**D1-рецепторы** широко распространены в неокортексе, в том числе в предлобной коре, их также много в полосатом теле. **D5-рецепторы** сосредоточены в гиппокампе и околоносовой коре.

**D2-рецепторы** представлены в полосатом теле, небольшое их количество обнаруживается в средневисочных областях (гиппокамп, околоносовая кора, миндалина) и в таламусе. Плотность D2-рецепторов в предлобной коре крайне незначительна. **D3-рецепторы** присутствуют в полосатом теле, преимущественно в вентральной части. **D4-рецепторы** обнаружены в предлобной коре и гиппокампе, их нет в полосатом теле.

\* Воздействие дофамина на нервные клетки нельзя описывать просто как процессы возбуждения или торможения. В отличие от «быстрых» медиаторов, дофамин не открывает ионные каналы. Воздействие на дофаминовые рецепторы активирует G-протеин и запускает целый каскад внутриклеточных реакций. В результате восприимчивость клетки к другим нейромедиаторам изменяется. Например, D1-рецепторы стимулируют аденилатциклазу, а D2-рецепторы угнетают её и изменяют проницаемость калиевых каналов. Таким образом, дофамин нельзя назвать только активирующим или только тормозящим медиатором. Действие дофамина зависит от функционального состояния нервной клетки.

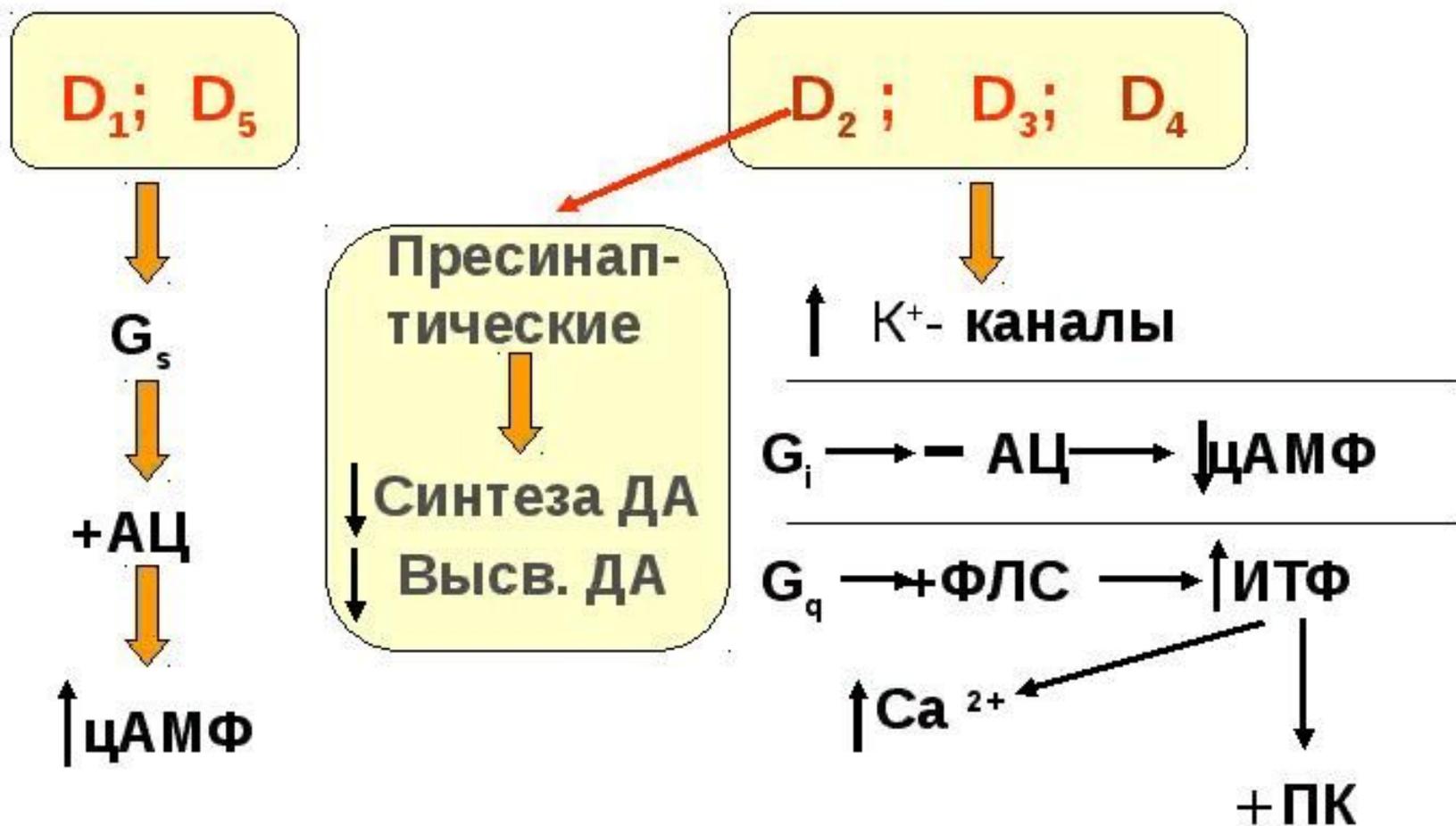
\* В полосатом теле D2-рецепторы обнаруживаются преимущественно на мембране богатых энкефалинами ГАМК-ергических нейронах, составляющих не прямой путь. Тогда как D1-рецепторы представлены в основном на ГАМК-ергических нейронах, содержащих динорфин и субстанцию Р и образующих прямые пути. Распределение D1 и D2-рецепторов в антагонистических контурах важно, так как и те и другие обычно стимулируются синергически. Оба типа рецепторов стимулируются во время поведенческих актов, например, во время движения. Однако внутри клетки при этом обычно запускаются противоположные процессы (например, стимулирование D1 и D2-рецепторов оказывает противоположное действие на аденилатциклазу). Таким образом, стимулирование D2-рецепторов тормозит не прямые сигнальные пути, активация же D1-рецепторов возбуждает прямые сигнальные пути. И тот и другой процессы приводят к возбуждению таламокортикальных нейронов. С функциональной точки зрения, дофамин модулирует восприимчивость ГАМК-ергических нейронов к импульсам, поступающим из коры.

- \* Эффект дофамина можно назвать «усиливающим», т.е. дофамин углубляет подавление ингибированных нервных клеток и повышает стимуляцию возбужденных нервных клеток. Дофамин обслуживает глутаматергическую нейротрансмиссию, всегда повышая уровень поступающего глутаматергического сигнала. Более того, воздействие дофамина приводит к долгосрочным изменениям в кортикостриальных глутаматергических синапсах (долгосрочная активация или долгосрочное подавление). Это свойство дофамина важно для реализации функции обучения и для процессов нейропластичности. Не исключено также, что именно с длительной дофаминергической гиперактивностью связано развитие позитивных симптомов\* у больных шизофренией.
- \* В предлобной коре D1 и D5-рецепторы расположены на пирамидальных нейронах (тела и терминали дендритов) и на аксонах недофаминергических клеток. По некоторым данным, на вставочных ГАМК-ергических нейронах имеются D4-рецепторы. Дофамин изменяет возбудимость пирамидальных клеток прямо и посредством воздействия на вставочные ГАМК-ергические нейроны. По современным представлениям дофамин по-разному воздействует на ГАМК-ергические клетки предлобной коры в зависимости от того связывается он с D1 или D2-рецепторами. Воздействие на рецепторы D2-семейства усиливает, а на рецепторы D1-семейства угнетает ГАМК-ергическую активность. Здесь дофамин также выступает в роли «усилителя» ГАМК-ергических импульсов.

# ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В ЦНС

Семейство  $D_1$ -рецепторов

Семейство  $D_2$ -рецепторов



# Классификация дофаминергических средств.

- \* Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу. (применяют для лечения болезни Паркинсона).
- \* Предшественник дофамина: леводопа.
- \* Ингибиторы MAO - B: селегилин (элдеприл, юмекс).
- \* Средства, повышающие выделение дофамина: амантадин (мидантан).
- \* Агонисты дофаминовых рецепторов: бромокриптин (парлодел), перголид (пермакс), прамипексол (мирапекс)

\* **Леводопа.** Механизм действия: в неповреждённых дофаминергических нейронах леводопа под влиянием ДОФА - декарбоксилазы превращается в дофамин, который выделяется из окончаний дофаминергических волокон и стимулирует D<sub>2</sub>-рецепторы на холинергических нейронах неостриатума. В результате снижение активности этих нейронов приводит к купированию симптомов паркинсонизма. **Побочные эффекты:** 1. ортостатическая гипотензия, тахикардия, сердечная аритмия - связаны с образованием дофамина в периферических тканях и действием дофамина на сосуды и сердце; 2. тошнота и рвота - из-за стимуляции D<sub>2</sub>-рецепторов рвотного центра дофамином; 3. психозы, галлюцинации, бессоница, тревожность, депрессия, нарушение координации движений - действие дофамина на ЦНС.

- \* **Селегилин.** Механизм действия: селективный ингибитор MAO - В (фермента, преимущественно инактивирующего дофамин). Потенцирует действие леводопы. Обладает нейропротекторным действием: угнетая окислительный метаболизм дофамина, уменьшает образование свободных кислородных радикалов, вызывающих гибель дофаминергических нейронов.
- \* Побочные эффекты: тошнота, рвота, артериальная гипотензия, нарушение концентрации внимания и спутанность сознания.
- \* **Амантадин.** Механизм действия: усиливает высвобождение дофамина из неповреждённых нейронов в синаптическую щель и нарушает обратный нейрональный захват дофамина. Нейропротекторный эффект связан с блокадой NMDA-рецепторов дофаминергических нейронов чёрной субстанции головного мозга и уменьшением поступления ионов кальция в них, что препятствует их разрушению. Побочные эффекты: возбуждение, раздражительность, бессонница, головокружение, ортостатическая гипотензия, судороги, привыкание.

\* **Бромокриптин и перголид** - агонисты дофамина, стимулируют D<sub>2</sub>-рецепторы, (перголид - и D<sub>1</sub>).

*Побочные эффекты:* тошнота, рвота, обстипация: ортостатическая гипотония, аритмии; реже, чем при приеме леводопы - дискинезии, чаще - психические расстройства. Редко - головная боль, гепатотоксичность, кровотечения.

\* **Толкапон** обратимо угнетает КОМТ, участвующую в инактивации дофамина и леводопы.

*Побочные эффекты:* диарея, повышение активности трансаминаз печени, редко - бессонница, дискинезии.

\* **Мидантан** - блокатор рецепторов возбуждающих аминокислот в области полосатого тела (неостиатума). Центральный M-холинолитик.

*Побочные эффекты:* депрессия, бессонница, галлюцинации. Головная боль, сердечная недостаточность. Редко - судороги.

\* **Циклодол** - центральный M-холиноблокатор. *Побочные эффекты* - как у периферических M-холиноблокаторов.

**Средства, блокирующие дофаминергическую передачу (применяют в качестве антипсихотических средств).**

Средства, блокирующие дофаминергическую передачу называют *нейролептиками*. По способности вызывать лекарственный паркинсонизм нейролептики делятся на «*типичные*» - блокаторы D<sub>2</sub>-рецепторов, и «*нетипичные*», чей механизм действия в меньшей степени связан с блокадой D<sub>2</sub>-рецепторов, лекарственный паркинсонизм для них не характерен.

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ

**Блокада допаминовых рецепторов:**  
антипсихотический эффект.

**Побочные эффекты:**

- типерпролактинемия
- негативные симптомы
- таративная дискинезия

**Альфа1-адренорецепторы – блокада:**

- Снижение АД
- Головокружение
- Сонливость

**H1-гистаминовые рецепторы – блокада:**

- Увеличение массы тела
- Сонливость

**Типичные  
антипсихотики**

D<sub>2</sub>

Альфа 1

H1

M1

**M1-рецепторы – блокада:**

- Запор
- Сухость во рту
- Сонливость
- Сужение полей зрения

Являются производными фенотиазина.

**Алифатические производные:** хлорпромазин,  
левомепромазин.

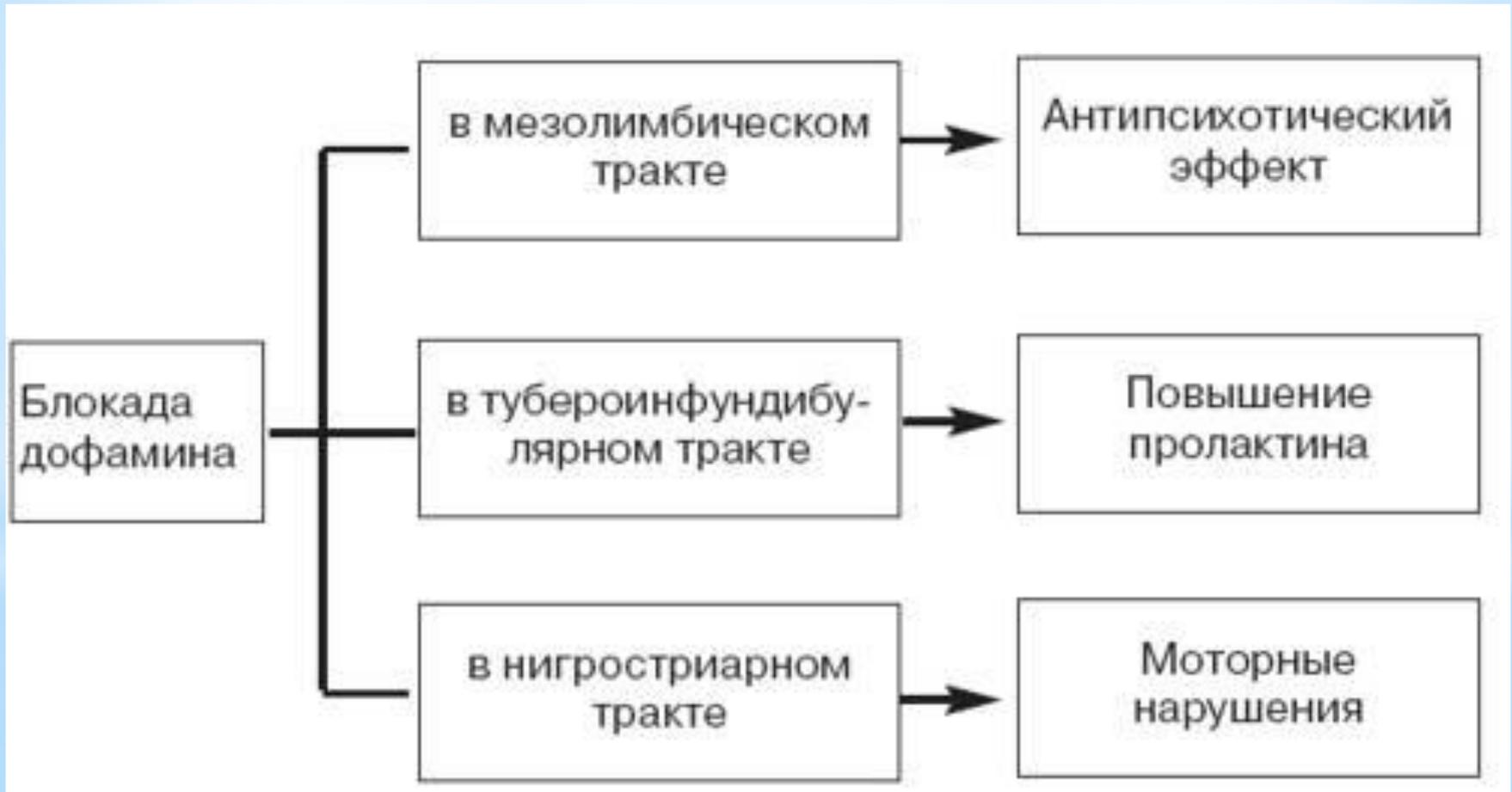
**Пиперазиновые производные:** перфеназин,  
трифлуоперазин, флуфенозин, флуфенозин-деcanoат.

**Пиперидиновые производные:** тиоридазин,  
пипотиазин.

**Производные бутирофенона:** галоперидол,  
дроперидол.

**Производные тиоксанта:** хлорпротиксен.

# Механизм действия всех типичных антипсихотических средств связан с блокадой D2-рецепторов



## Побочные эффекты типичных антипсихотических средств

Алифатические производные: сонливость, дезориентация, снижение АД, ортостатическая гипотензия, нейроэндокринные нарушения (гипотермия, галакторея, аменорея, импотенция), аллергические реакции, агранулоцитоз, гемолитическая анемия. Наиболее частый и тяжёлый побочный эффект - экстрапирамидные расстройства - симптомы паркинсонизма, острая дистония, акатизия. Опасное осложнение терапии - злокачественный нейролептический синдром (повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, нестабильность АД, тахикардия и др.).

# \* Атипичные антипсихотические средства

- \* Производные дибензодиазепина: клозапин, оланзапин.
- \* Производные бензизоксазола: рисперидон.
- \* Производные бензамида: амисульприд.

## Клозапин.

Механизм действия: блокада преимущественно D<sub>4</sub>-рецепторов (в сравнении с D<sub>2</sub>-рецепторами) и 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов, а также M-холинорецепторов и α<sub>1</sub>-адренорецепторов головного мозга. Побочные эффекты: мышечная слабость, сонливость, гипотензия, атропиноподобные эффекты, повышение аппетита и массы тела, гиперсаливация. гранулоцитопения.

## Оланзапин.

Механизм действия: блокада D<sub>1</sub>- , D<sub>2</sub>- , D<sub>3</sub>- , D<sub>4</sub>-рецепторов, α<sub>1</sub>-адренорецепторов, M-холинорецепторов, гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов.

Побочные эффекты: слабые экстрапирамидные расстройства, увеличивающиеся при повышении дозы; меньшее влияние на систему крови.

## Рisperидон.

Механизм действия: блокада D<sub>2</sub>-рецепторов, центральных 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов, α-адренорецепторов, гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов. Побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства.

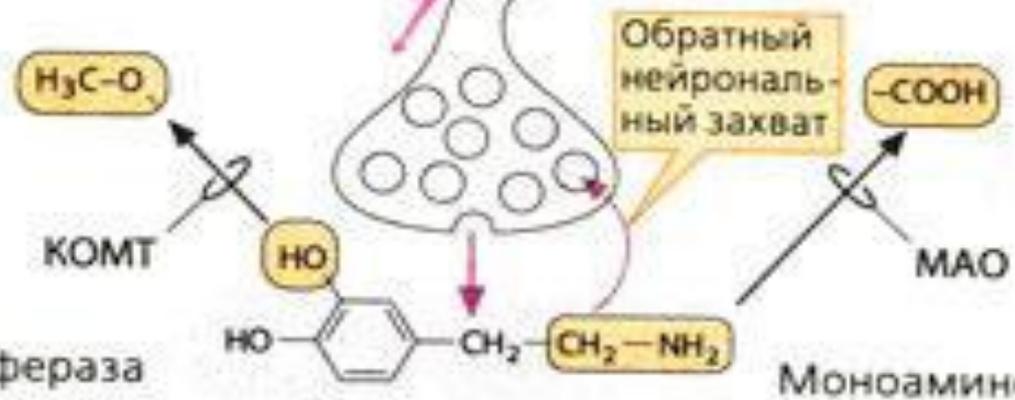
## Амисульприд.

Механизм действия: избирательная блокада D<sub>2</sub>- и D<sub>3</sub>-рецепторов, не обладают сродством к каким-либо другим типам рецепторов. Блокирует пре- и постсинаптические дофаминовые рецепторы. Побочные эффекты: слабо выражены.

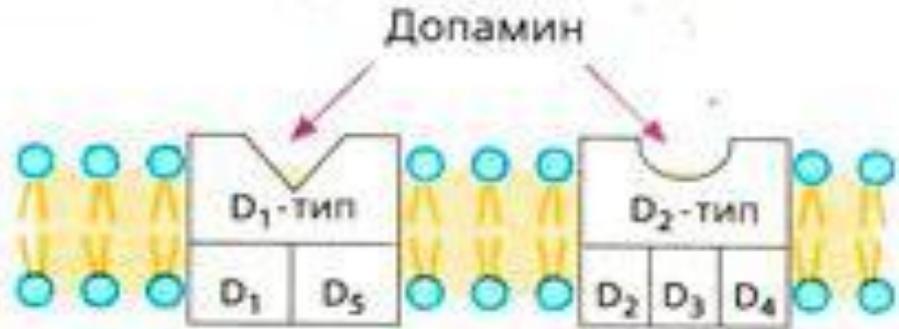
# Допаминергический нейрон

Высвобождение и инактивация

Катехол-О-метилтрансфераза



Типы рецепторов



Препараты

**Противопаркинсонические средства**  
L-допа (предшественник)  
D<sub>2</sub>-агонист (венник)

The diagram shows the dopamine pathway from the S. nigra to the Striatum. A red lightning bolt indicates a disruption in the pathway.

**Ингибиторы пролактина**  
D<sub>2</sub>-агонисты  
Передняя доля гипофиза

The diagram shows the anterior pituitary gland (Передняя доля гипофиза) producing prolactin (Пролактин). D<sub>2</sub>-агонисты (D<sub>2</sub> agonists) are shown inhibiting this process.

**Противорвотные средства**  
D<sub>2</sub>-антагонисты  
Area postrema

The diagram shows the Area postrema in the brain. D<sub>2</sub>-антагонисты (D<sub>2</sub> antagonists) are shown blocking the D<sub>2</sub> receptors, which prevents the signal for vomiting (D<sub>2</sub> → Рвота).

**Нейролептики**  
D<sub>2</sub>-антагонисты

The diagram shows a brain with a red lightning bolt indicating a disruption. D<sub>2</sub>-антагонисты (D<sub>2</sub> antagonists) are shown blocking the D<sub>2</sub> receptors.

Шизофрения

- \* Что такое дофамин и где он вырабатывается?
- \* Назовите классификацию дофаминовых рецепторов
- \* Болезнь, связанная с дофаминергической недостаточностью
- \* Перечислите дофаминергические средства

**Спасибо за внимание!**

