

# Dopamin i dopaminergički lijekovi

---

**Bach-Rojecky, Lidija**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 1998, 54, 243 - 258**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:740035>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-05-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



## Dopamin i dopaminergički lijekovi

LIDIJA BACHROJECKY

*Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb*

### Uvod

Živčani je sustav iznimno složen, a čine ga stotine milijardi živčanih stanica, neurona, koje dolaze u osebujne kontakte s drugim stanicama, nazvane sinapsama. Sinapsa je specijalizirano mjesto dodira neurona i druge ciljne stanice, bilo da je to drugi neuron, mišićna ili žljezdana stanica, a smatramo je funkcionalno najvažnijom jedinicom živčanog sustava. Sinapsu čine: okončina presinaptičkog neurona, stanična membrana postsinaptičkog neurona i sinaptička pukotina između njih. Živčani se impuls s neurona ne prenosi na drugu ciljnu stanicu električnim, već kemijskim putem, jer živčane stanice na svojim okončinama izlučuju kemijske tvari, neurotransmitore, koji sudjeluju u prijenosu podražaja. Neurotransmitori se primarno sintetiziraju u živčanim okončinama i smještaju u sinaptičkim mjehurićima, vezikulama, otkuda se, kada živčani signal dođe do okončine, oslobađaju egzocitozom u sinaptičku pukotinu. Tako oslobođen neurotransmitor veže se za specijalizirano mjesto na postsinaptičkoj membrani, tj. receptor, uzrokujući promjene u postsinaptičkoj stanici. Za sada je poznato pedesetak neurotransmitora, npr. acetilkolin, adrenalin, noradrenalin, serotonin, glicin, GABA, glutamat, aspartat i drugi, koji na različitim receptorima imaju različite učinke.

Dopamin je neurotransmitor u perifernom i središnjem živčanom sustavu. Po strukturi pripada skupini katekolamina, prekursor je noradrenalina i adrenalina, neurohormon hipotalamusa, te lokalni hormon u pojedinim tkivima i organima. Sintetiziran je 1910. godine, a bio je prvi neurotransmitor za koji je utvrđeno da njegov nedostatak uzrokuje specifičnu bolest parkinsonizam.

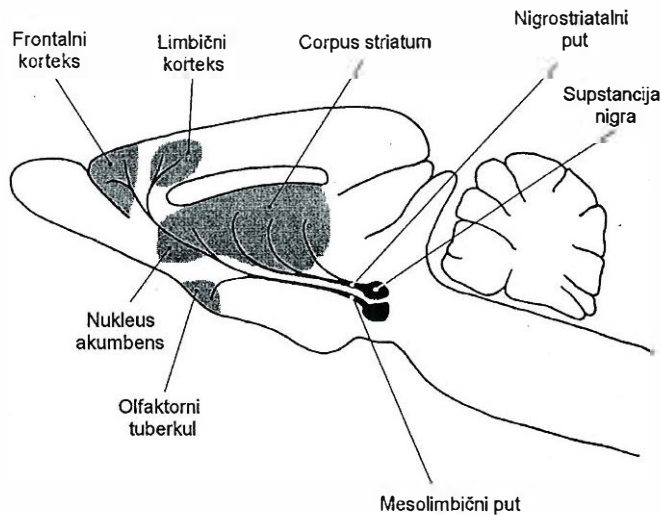
Dvije su najznačajnije bolesti vezane uz dopamin i dopaminergičke receptore: shizofrenija i Parkinsonova bolest. Na osnovi toga vrlo je brzo iznađen i način razmjerno uspješnog liječenja tih, dotad iznimno teških bolesti, a ta su otkrića desetljećima bila jedan od najsnažnijih poticaja istraživačima neurotransmitora.

Na metabolizam dopamina, kako i na dopaminergičke receptore, moguće je djelovati različitim supstancijama, od kojih mnoge imaju i važnu kliničku primjenu. Zbog razmjerno široke rasprostranjenosti dopaminergičkih živaca i dopaminergičkih receptora, supstancije koje djeluju na ovaj sustav imaju različite poželjne i nepoželjne učinke. Poželjni su: antagonistički učinak antipsihotika pri simptomatskom liječenju shizofrenije, antiemetički učinak u stanjima kao što su uremija, radijacijska bolest, povraćanje uzrokovano lijekovima te agonistički učinak antiparkinsonika pri liječenju Parkinsonove bolesti. U neželjene učinke ubrajamo: motoričke poremećaje, hiperprolaktinemiju, povraćanje, hipotenziju, halucinacije i druge (1,2).

## Dopamin

### *Rasprostranjenost dopaminergičkih neurona*

Dopamin je široko rasprostranjen u organizmu, ali najveću pozornost zakuplja smješten u specifičnim dopaminergičkim neuronima. U središnjem živčanom sustavu najveće nakupine dopaminergičkih neurona nalaze se u mezencefalonu, osobito u supstanciji nigri, odakle se aksoni projiciraju u različite regije (slika 1). Dopaminergički neuroni tvore tri glavna sustava u središnjem živčanom sustavu: nigrostrijatalni, mezolimbicni i tuberoinfundibularni (3).



*Slika 1. Shematski prikaz rasprostranjenosti dopaminergičkih neurona u središnjem živčanom sustavu*

### *Funkcija dopaminergičkog sustava*

Funkcija dopaminergičkog sustava je raznolika, ali još nedovoljno istražena. Nigrostrijatalni dopaminergički neuroni inhibiraju kolinergičke neurone striatuma i sudjeluju u kontroli motorike (ekstrapiramidne funkcije), a oštećenje tih neurona uzrokuje parkinsonizam. Mezolimbicni je sustav odgovoran za promjene ponašanja. Hipotalamične, tuberoinfundibularne dopaminergičke neurosekrecijske stanice izlučuju dopamin u portalnu cirkulaciju koji ima neurohormonsku funkciju, tj. koči lučenje prolaktina te stimulira lučenje hormona rasta.

Dopamin djeluje na kemoreceptorsku okidačku zonu uzrokujući mučninu i povraćanje. Preko perifernih vaskularnih dopaminergičkih receptora on uzrokuje vazodilataciju mezenterijskih i bubrežnih krvnih žila, relaksaciju donjeg ezofagusnog sfinktera, tonički inhibira sekreciju aldosterona te stimulira bubrežnu sekreciju natrija. Zbog tih se svojstava dopamin rabi u liječenju hipertenzije, šoka, određenih oblika zatajenja srca pri čemu su važni i adrenergički i dopaminergički učinci tog katekolamina.

### *Receptori*

Iako dopamin u većim koncentracijama potiče i adrenergičke receptore, fiziološki su učinci endogenog dopamina posredovani specifičnim dopaminergičkim receptorima kod kojih znamo za pet podskupina. Najdulje su poznate i najbolje istražene podskupine  $D_1$  i  $D_2$ , a ostale su ustanovljene postupcima molekularne biologije nakon 1990. godine (2, 4). S motrišta molekularne biologije, pet središnjih dopaminergičkih receptora može se podijeliti u dvije skupine. Prvoj pripadaju receptori  $D_1$  i  $D_5$ , jer se međusobno podudaraju u redoslijedu u oko 50% aminokiselina i oba stimuliraju adenilciklazu. Drugu skupinu čine receptori  $D_2$ ,  $D_3$  i  $D_4$ , koji se od prve razlikuju po strukturi i ne stimuliraju adenilciklazu.

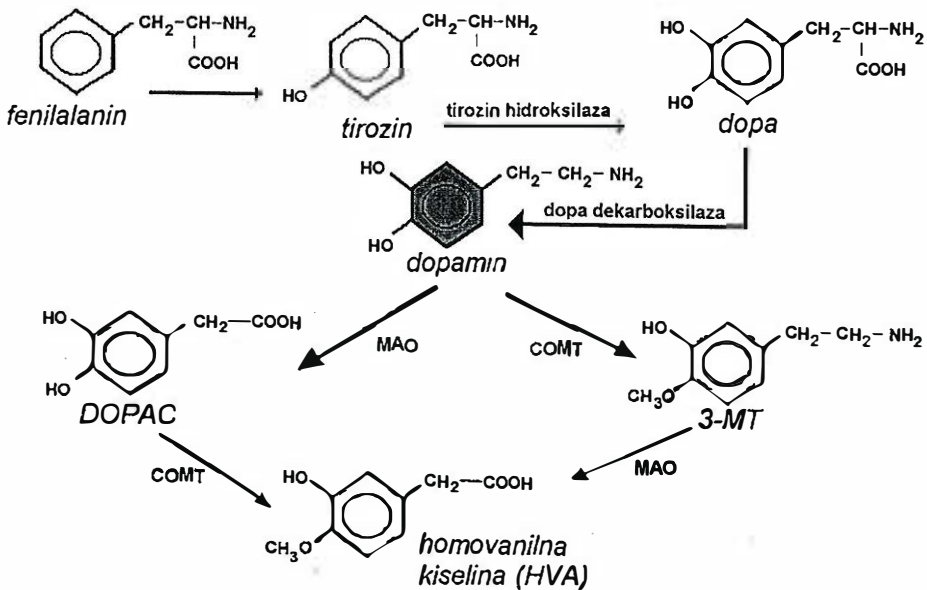
Receptori  $D_1$  smješteni su postsinaptički s najvećom gustoćom u striatumu i supstanciji nigri. U paratireoidnoj žlijezdi potiču lučenje parathormona, u krvnim žilama uzrokuju vazodilataciju, a u mrežnici ih nalazimo specifično u horizontalnim stanicama. Receptori  $D_2$  smješteni su uglavnom na presinaptičkim živčanim završecima. Ti su receptori nazočni u svim tkivima, a najgušći su u striatumu i olfaktornom tuberkulumu. U striatumu se nalaze na kolinergičkim neuronima, pa se njihovom stimulacijom smanjuje izlučivanje acetilkolina. U mrežnici ti receptori posreduju u prilagodbi fotoreceptora na intenzitet svjetlosti, a njihova stimulacija povećava učestalost treptaja očnih vjeđa. U perifernom živčanom sustavu nalazimo ih na okončinama simpatikusa gdje se preko tih receptora koči izlučivanje noreadrenalina. Za receptore  $D_3$  efektorni je mehanizam još nepoznat osim činjenice da ne utječu na aktivnost adenilciklaze. Smatra se da je najveća količina tih receptora nazočna u Callejeovim otočićima i u nukleusu akumbensu, što bi moglo biti povezano s kognitivnim i emocionalnim funkcijama.

Receptori  $D_4$  vrlo su slični receptorima  $D_2$ , ali ih je bitno više u korteksu, amigdali, hipokampusu i pinealnoj žlijezdi, dok su receptori  $D_5$  slični receptorima  $D_1$ , ali dopamin ima za njih deset puta veći afinitet.

Periferni dopaminergički receptori nalaze se u većem broju perifernih tkiva: bubregu, srcu, sjemenovodu, simpatičkim ganglijama, nadbubrežnoj žlijezdi i brojnim krvnim žilama. Nađene su dvije skupine perifernih receptora koje imaju velike sličnosti, ali i razlike spram središnjih receptora pa se označavaju kao DA-1 i DA-2.

### Metabolizam dopamina

Sinteza dopamina može početi od fenilalanina iz kojeg hidroksilacijom nastaje tirozin, koji daljnjom hidroksilacijom uz enzim tirozin hidroksilazu daje dopu. Dopa se zatim dekarboksilira, u prisutnosti enzima dopa-dekarboksilaze, u dopamin. Dopamin razgrađuju enzimi: monoaminooksidaza (MAO) i katekol-O-metiltransferaza (COMT) (slika 2) pri čemu je MAO važan za razgradnju intraneuronalnog dopamina, a COMT, koji je smješten pretežito u jetri i bubrezima, razgrađuje i dopamin iz krvotoka. Njegovi su glavni metaboliti dihidroksifeniloctena kiselina i homovanilna kiselina. Dopamin se inaktivira ponovnim unosom, tj. uklanjanjem iz sinaptičke pukotine (2, 3).



Slika 2. Sinteza i razgradnja dopamina (DOPAC = 3,4-dihidroksifeniloctena kiselina, 3-MT = 3-metoksitiramin, COMT = katekol-O-metiltransferaza, MAO = monoaminooksidaza)

## Bolesti dopaminergičkog sustava i mogućnosti liječenja

### *Shizofrene psihoze*

Psihoze su najteži oblici duševnih poremećaja. Shizofrenija je vrsta psihoze u kojoj su uz očuvane senzoričke funkcije, prisutni izraženi misaoni poremećaji. To je prava duševna bolest, jedno od najtežih stanja u psihijatriji i obično najbizarnija. Prvi detaljni opisi potječu od Emila Kraeplina, (1896.) koji ju je nazvao *Dementia praecox*, a sam naziv shizofrenia, što znači rascjep duše, uveo je 1911. godine Eugen Bleuler.

Osnovne se kliničke karakteristike te bolesti mogu opisati kao pozitivni i negativni simptomi. Pozitivni simptomi mogu biti vrlo različiti, a uključuju poremećaje mišljenja, vjerovanja, nenormalna iskustva, halucinacije, poremećaje raspoloženja i motorike, što može stvarati poteškoće u postavljanju dijagnoze. Negativni simptomi uključuju povlačenje iz socijalnog kontakta, nezainteresiranost za okolinu, apatiju i dezorijentaciju (5).

Uzrok bolesti još je nepoznat, ali je zacijelo biološki: u nastanku shizofrenije vrlo vjerojatno sudjeluje nasljeđe, a u mozgu su nazočne određene morfološke i funkcionalne promjene. Najprihvatljivija je, na molekularnoj razini, dopaminergička hipoteza shizofrenije, jer svi poznati neuroleptici odmah blokiraju dopaminergičke receptore, iako je za postizanje punog kliničkog učinka potrebno više vremena. Drugi je razlog koji podupire ovu hipotezu postojanje lijekova koji stimuliraju dopaminergičke receptore, a mogu uzrokovati psihotične reakcije (antiparkinsonici, psihostimulansi, kao amfetamin). Iako farmakološki nalazi upućuju na povezanost središnjeg dopaminergičkog sustava i shizofrenih psihoza, zbog složene umreženosti neurona u mozgu smatra se da poremećaj jednog neurotransmitora mora uzrokovati poremećaj barem još nekih. U postmortalno uzetim mozgovima shizofrenih bolesnika nađen je povećan broj dopaminergičkih receptora D<sub>2</sub>, što nije potvrđeno *in vivo* (2).

Na temelju iskustva predložena je podjela shizofrenih psihoza u najmanje dva tipa, od kojih je samo prvi posljedica povećane aktivnosti dopaminergičkog sustava, a za drugi se pretpostavlja da nastaje zbog gubitka neurona u strukturama sljepoočnog režnja (hipokampus, amigdala, parahipokampalna vijuga). Danas se razvoj shizofrenije pokušava povezati, osim s dopaminergičkim, i s glutaminergičkim sustavom, s poremećajima normalnog razvitka mozga te s patološkim promjenama u hipokampusu. Međutim, to su još uvijek samo hipoteze.

### *Antipsihotici (neuroleptici)*

Te se lijekove primjenjuje u liječenju shizofrenije. Suprimiraju simptome bolesti, ali bez mogućnosti izliječenja. Druge su indikacije za uporabu neuroleptika: manična faza bipolarnih maničnih psihoza, liječenje vrlo teških ank-

sioznih stanja kad su dominantni simptomi tenzija, ekscitacija i agresija, kao i liječenje paničnih stanja, osobito kad su uzrokovana zlouporabom amfetamina i dietilamida lizergičke kiseline (LSD); također se često rabe u preanesteziji, jer smiruju bolesnike, koče nagon na povraćanje zbog depresije kemoreceptorske okidačke zone u meduli i dovode do relaksacije mišića.

Zajednička je i najvažnija osobina svih neuroleptika da su izravni antagonisti dopaminergičkih receptora, a zbog široke rasprostranjenosti receptora neuroleptici imaju više učinaka:

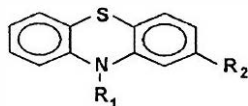
1. blokada dopaminergičkih receptora u mezolimbičnom dopaminergičkom sustavu najvažnija je za antipsihotički učinak;
2. blokada u nigrostrijatalnom sustavu odgovorna je za ekstrapiramidne nuspojave antipsihotika;
3. blokada dopaminergičkih receptora u tuberoinfundibularnom sustavu odgovorna je za nastanak hiperprolaktinemije (2,3).

Većina antipsihotika uzrokuje i blokadu drugih receptora, ponajprije muskarinskih,  $\alpha$ -adrenergičkih i  $H_1$ -histaminskih. Kao posljedica blokade muskarinskih receptora javljaju se nuspojave: suhoća usta, retencija urina, konstipacija, smetnje u kontroli temperature, gubitak akomodacije vida. Zbog blokade  $\alpha$ -adrenergičkih receptora mogu nastati ortostatska hipotenzija, začepjenost nosa, impotencija i poremećaj ejakulacije, a zbog blokade  $H_1$ -histaminskih receptora često dolazi do sedacije i povećanja tjelesne mase. Međutim, najznačajnije su neurološke nuspojave antipsihotika, tj. ekstrapiramidne, a vezane su uz blokadu dopaminergičke transmisije u bazalnim ganglijama, što uzrokuje hiperaktivnost postsinaptičkog kolinergičkog neurona. Rane su nuspojave neuroleptika: akutna distonija, tj. spazmi mišića lica, vrata i udova (2-5% djece), parkinsonizam, koji karakteriziraju rigor, tremor i bradikinezija (~50%), akatizija, tj. potreba za stalnim kretanjem (~30%), dok u kasnije nuspojave ubrajamo: neuroleptički sindrom (0.5-1%), koji karakteriziraju hipotermija, stupor, oscilacije krvnog tlaka i pulsa uz najčešće letalan završetak i najteži - tardivnu diskineziju (~20%), tj. nuspojavu koja se javlja nakon nekoliko mjeseci ili tjedana liječenja, a karakteriziraju je stereotipni pokreti jezika, vilice i usana. Kao patofiziološki uzrok njezne pojave smatra se da je supersenzitivnost dopaminergičkih receptora u striatumu kao i pojačana sinteza dopamina nakon dugotrajne blokade neurolepticima koji više ne djeluju, a pojačan je prijenos signala na toj sinapsi. Za suzbijanje, tj. liječenje neuroloških nuspojava neuroleptika upotrebljavaju se antiparkinsonici antikolinergičkog djelovanja (npr. biperiden) te ponekad benzodiazepini (npr. diazepam) i propranolol (pri akatiziji).

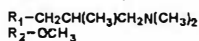
Više od 20 različitih neuroleptika danas je u svijetu u kliničkoj uporabi, a dijele se u nekoliko kemijskih skupina. Fenotiazini, tioksanteni i butirofenoni čine najvažniju grupu koja se često označuje kao klasični ili tipični neuroleptici, za razliku od atipičnih neuroleptika u koje se ubrajaju dibenzodiazepini, difenilbutilpiperazini i benzamidi (slika 3), nedavno uvedeni u terapiju

(6). Fenotiazini se mogu podijeliti i prema prirodi bočnog lanca na: alifatske-promazin (Prazine<sup>®</sup>-PLIVA) i levomepromazin (Nozinan<sup>®</sup>-ALKALOID); piperazinske-flufenazin (Moditen<sup>®</sup>-KRKA, Lyogen-retard<sup>®</sup>-BYK GULDEN), perazin (Taxilan<sup>®</sup>-BYK GULDEN); i piperidinske derivate-tioridazin (Melleril<sup>®</sup>-SANDOZ), periciazin (Neuleptil<sup>®</sup>-SPECIA) o čemu ovise njihova potentnost i farmakološka specifičnost. Alifatski i piperidinski fenotiazini imaju malu potentnost (upotrebljavaju se u većim dozama), jaki sedativni i hipotenzivni učinak te relativno blage ekstrapiramidne nuspojave (zbog izražena antimuskarinskog djelovanja), za razliku od fenotiazina s postranom piperazinskom skupinom koji su puno potentniji prema D<sub>2</sub> receptorima i manje blokiraju adrenergičke receptore, ali imaju izraženije ekstrapiramidne simptome.

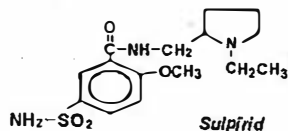
## FENOTIJAZINI



npr. levomepromazin

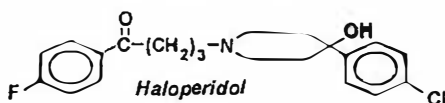


## BENZAMIDI



Sulpirid

## BUTIROFENONI



Haloperidol

Slika 3. Struktura nekih neuroleptika

Promazin se daje peroralno ili intramuskularno u dozi od 100–200 mg četiri puta dnevno (dječja doza: 1,5–6 mg/kg/dan) u psihotičnih bolesnika, te za kontrolu mučnine i povraćanja u dozi od 25–50 mg tri do četiri puta na dan. Za preoperativnu sedaciju daje se *i.m.* 25–50 mg (8, 9). Početna je doza levomepromazina 25–50 mg/dan, a doza održavanja 100–200 mg/dan u psihotičnih bolesnika. Liječenje flufenazinom može katkad početi *i.m.* injekcijom da bi se nastavilo peroralno, dnevnim dozama od 2,5–10 mg, koje se postepeno mogu smanjivati do doze od 1–5 mg/dan, što čini dozu održavanja. Depo-injekcije flufenazina s postepenim sporim otpuštanjem djelatne tvari primjenjuju se u dozi od 12,5–25 mg u adekvatnom režimu doziranja koji može biti 1–2 tjedna ili 5–6 tjedana. Perazin se primjenjuje u uobičajenoj dnevnoj dozi od 100–750 mg, oralno ili intramuskularno. Tioridazin se, osim za liječenje psihoza u dozi od 50–100 mg tri puta na dan (dječja doza: 1–4 mg/kg/dan), rabi i za tretiranje tenzija i anksioznosti (20–200 mg/dan) kada



ne djeluju benzodiazepini. Dnevna je doza periciazina 15–30 mg podijeljena u nekoliko porcija, a u slučaju jakih psihotičnih napadaja doza može iznositi 75 mg/dan s postupnim povećanjem dnevne doze do 300 mg (7, 8).

Fenotiazinski antipsihotici su kontraindicirani u pacijenata s oštećenjem koštane srži, pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji mogu izazvati leukopeniju, kao što su fenilbutazon, i derivati tiouracila, u pacijenata s kardiovaskularnim poremećajima te pri parkinsonizmu (6). Tioksanteni su kemijski i farmakološki vrlo slični alifatskim fenotiazinima, dok butirofenoni, čiji je glavni predstavnik haloperidol (Haldol®-KRKA), po biološkoj aktivnosti odgovaraju piperazinskom tipu fenotiazina. Haloperidol je potentniji antagonist dopaminergičkih receptora od fenotiazina, selektivno se nakuplja u tkivu mozga gdje mu je koncentracija deset puta veća od one u plazmi. On nema sedativno djelovanje, ali mu je jako izražen ekstrapiramidni učinak. Treba ga primjenjivati s oprezom jer, naročito kod djece i adolescenata, može izazvati distonične reakcije i uzrokovati neurotoksične reakcije u pacijenata s hipertireoidizmom, te stupa u interakcije s nekim lijekovima, npr. s antiepilepticima fenitonom i karbamezapinom, zatim s propranololom, izazivajući hipotenzije ili srčano-respiratorni zastoj. Početna je doza haloperidola 0,5–5 mg dva do tri puta dnevno (djeca do 5 godina 2 × 2 kapi; djeca starija od 5 godina 2 × 5 kapi ili 2 × ¼ tablete od 2 mg), a za kontrolu akutnog psihotičnog stanja daje se *i.m.* 2–10 mg svakih 4–8 sati. Za dugoročnu terapiju, nakon stabiliziranja oralnom dozom, daje se depo-injekcija od 50–200 mg svaka četiri tjedna. Preoperativno, u dozi od 1–5 mg *i.m.* djeluje kao sedativ i antiemetik (7,8).

Ljekovita tvar	blokada receptora				neželjena djelovanja			
	D <sub>2</sub>	α-adrenergički	H <sub>1</sub>	muskarinski	antiemetsko	sedacija	hipotenzija	motorni poremećaji
fenotiazini								
alifatski	+++	+++	++	++	+	++	++	++
piperazinski	+++	++	++	++	+	+	+	+++
piperidinski	++	+++	–	++	–	++	++	+
butirofenoni	+++	+/-	+	+/-	+	–	+	+++
tioksanteni	+++	++	–	–	–	+	+	++
benzamidi	+++	–	–	–	+	+	–	+
dibenzodiazepini	++	+++	++	+++	–	++	+	+/-

Tablica 1. Svojstva neuroleptika

Novija generacija neuroleptika, tzv. atipični neuroleptici, uzrokuju manje motornih poremećaja od konvencionalnih lijekova (tablica 1). Glavni je predstavnik benzamida sulpirid (Sulpirid®-BELUPO, Eglony®-ALKALOID), a dibenzodiazepina klozapin (Leponex®-SANDOZ). Sulpirid, osim anti-psihotskog, ima, ovisno o dozi, i antidepresivni, antiemetički, antivertiginoz-

ni, antimigrenski i antihalucinogeni učinak. U niskim dozama (150 mg/dan) upotrebljava se pri ulkusu želuca i duodenuma, dok u dozi od 800-1600 mg/dan (dječja doza: 5-10 mg/kg/dan) djeluje kao antipsihotik. Djelotvorne su doze u terapiji neuroza, migrena i vrtoglavica 150-300 mg/dan. Sulpirid može uzrokovati hipertenzivni napad pa se ne smije upotrebljavati u hipertenzivnih pacijenata niti pri feokromocitomu. Klozapin je nedavno uveden u terapiju shizofrenije s malom tendencijom uzrokovanja ekstrapiramidnih motornih poremećaja ili povećanja sekrecije prolaktina. Njegova je glavna prednost djelotvornost u terapijski rezistentne shizofrenije u dozi od 25-200 mg/dan, kad drugi neuroleptici nemaju učinka. Međutim, moguća je nuspojava koja ograničava njegovu primjenu agranulocitoza pa je kontraindiciran u pacijenata s oštećenjem koštane srži (7,8). Najnoviji je preparat uveden u terapiju shizofrenih psihoza risperidon (Rispolept®-JANNSEN). Jednako je djelotvoran kao i klozapin, izaziva manje ekstrapiramidnih nuspojava i bolje djeluje na negativne simptome shizofrenije. Početna je dnevna doza od 2 mg, a ona se tijekom sljedeća dva dana povisuje još za 2 mg. Uobičajena je optimalna dnevna doza od 4-8 mg (10).

Antipsihotici se primjenjuju peroralno u obliku: tableta [levomepromazin (25 mg, 100 mg), perazin (25 mg, 100 mg), periciazin (10 mg, 25 mg), haloperidol (2 mg, 10 mg) i klozapin (25 mg, 100 mg)]; film-tableta [tioridazin (10 mg, 25 mg, 100 mg) i risperidon (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg)]; dražeja [promazin (25 mg, 100 mg), flufenazin (1 mg, 2,5 mg, 5 mg, odnosno 3 mg, 6 mg)]; kapsula [sulpirid (50 mg, 100 mg)]; kapi [haloperidol (0.2% i 1%)] i sirupa [sulpirid (5ml/25 mg kod ulkusne bolesti)]. Daju se i parenteralno kao intramuskularne injekcije [promazin (1ml/50 mg, 2 ml/100 mg), flufenazin (1 ml/2,5 mg), perazin (2 ml/50 mg), haloperidol (1 ml/5 mg), sulpirid (2 ml/100 mg), klozapin (2 ml/50 mg)], uz napomenu da su doze pri parenteralnoj primjeni dva do tri puta manje. Postoje i depo-preparati za duboku *i.m.* primjenu [flufenazin-dekanoat (1 ml/25 mg), haloperidol-dekanoat (1 ml/50 mg)], pri čemu jedna injekcija djeluje 15 do 30 dana, a time se osigurava redovitost uzimanja lijekova u ambulantskih bolesnika u kojih je kontinuirano liječenje niskim dozama, tzv. dozama održavanja, temelj za sprječavanje psihotičnih recidiva i ponovne hospitalizacije.

Budući da su antipsihotici dosta liposolubilni, dobro se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta, i rasprostiru po organizmu. Metaboliziraju se uglavnom u jetri, a izlučuju se urinom ili preko žuči kao aktivni i neaktivni metaboliti. Zbog prvog prolaza kroz jetru, plazmatske koncentracije nakon peroralne primjene mnogo su niže nego nakon intramuskularnog davanja. Metabolizam antipsihotika uključuje reakcije: *N*-oksidacije, *S*-oksidacije, dealkilacije te reakcije konjugacije s glukuronskom kiselinom. Snažno se vežu za proteine plazme, dobro prolaze krvno-moždanu barijeru postižući više koncentracije u mozgu nego u plazmi. Prolaze i placentarnu barijeru i izlučuju se u mlijeku. Poluvrijeme eliminacije antipsihotika je 12-24 sata, iako njihov farmakološki učinak traje znatno duže. Simptomi se shizofrenije

moгу katkad početi povlačiti već u tijeku prvih dana liječenja, ali je najčešće povlaćanje simptoma nakon nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja antipsihotocima. Nakon remisije bolesti preporuča se i dalje uzimati lijekove, jer je relaps bolesti mnogo učestaliji ako se ne daju lijekovi. Da bi se donekle smanjila toksičnost neuroleptika, povremeno se u liječenju prave stanke od nekoliko tjedana (6).

### *Parkinsonova bolest*

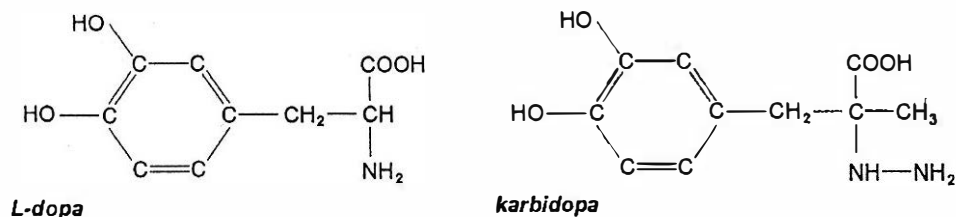
Parkinsonova je bolest nazvana prema Jamesu Parkinsonu, koji ju je prvi opisao 1818. godine kao »shaking palsy« (drhtajuća paraliza) ili paraliza agitans. Najdominantniji su simptomi: ukočenost (rigidnost), izrazito drhtanje ruku (tremor) i određena nestabilnost pri hodu i stajanju. Skup opisanih simptoma može se pojaviti zbog različitih uzroka tako da valja razlikovati parkinsonizam od Parkinsonove bolesti ili idiopatskog parkinsonizma. Učestalot ove bolesti u populaciji starijoj od 50 godina iznosi 1-2%, a sve do šezdesetih godina ovog stoljeća bolest je brzo završavala potpunom invalidnošću i bolesnikovom smrću. Tek je tih godina u striatumu umrlih od Parkinsonove bolesti otkrivena izrazito manja koncentracija dopamina i njegovog metabolita homovanilne kiseline. Uzrok je smanjenju dopamina i homovanilne kiseline degeneracija dopaminergičkih neurona čija se tijela nalaze u supstanciji nigri, a zahvaćeni su i dopaminergički neuroni, koji se nalaze u limbičnim strukturama i u korteksu, pa upravo zbog toga u Parkinsonovoj bolesti mogu biti poremećene budnosti, inicijativa, a postoje i česti autonomni poremećaji. Smanjena je i aktivnost enzima koji sudjeluju u sintezi dopamina. Neki simptomi bolesti, kao tremor, rigidnost, hod sitnim koracima, pojavljuju se s godinama što znači da dob utječe na neurotransmitske sustave u mozgu. Smanjenje koncentracije dopamina uzrokuje poremećaj u ravnoteži neurotransmitskog sustava u bazalnim ganglijama, što se očituje ekstrapiramidnim simptomima, jer propadanjem dopaminergičkih neurona dolazi do prevage aktivnosti kolinergičkih neurona (2,3).

### *Antiparkinsonici*

Klasična farmakoterapija parkinsonizma poznaje tri skupine lijekova: antikolinergike, dopaminomimetike i antagoniste N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora za ekscitacijske aminokiseline glutamat i aspartat. U antikolinergike, koji umanjuju pretjeranu aktivnost kolinergičkog sustava blokadom muskarinskih receptora, spadaju tercijarni amini s karbonskim lancem i dobrim prolazom kroz krvno-moždanu barijeru: triheksifenidil i biperiden. Danas je uporaba tih lijekova smanjena zbog čestih poremećaja u starijih bolesnika koje ti lijekovi mogu pogoršati (retencija mokraće, paralitički ileum), kao i zbog pogoršanja stanja u dementnih bolesnika. Dopaminomimetici potenciraju aktivnost oštećenih dopaminergičkih neurona. Tu ubrajamo: L-dopu prekursor dopamina, koja se primjenjuje u kombinaciji s perifernim inhi-

bitorima dopa-dekarboksilaze karbidopom i benzerazidom; izravne agoniste bromokriptin i ropinirol te posredni agonist-inhibitor enzima monoaminooksidaze (MAO) tipa B, selegilin, koji, osim simptomatskog, ima mogućnost i neuroprotektivnog liječenja parkinsonizma, tj. može usporiti prirodni progresirajući tijek bolesti. Antagonisti su NMDA-receptora za glutamat i aspartat selegilin, amantadin i novi lijek – memantin (6, 7).

Izravni su agonisti dopamina: L-dopa, bromokriptin, lizurid i drugi. L-dopa je prekursor dopamina, dobro prolazi krvno-moždanu barijeru i najuspješniji je antiparkinsonik. Doza se određuje individualno, jer o tome ovise dužina djelotvornosti i učestalost nuspojava. L-dopa se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, dekarboksilira se 80% u dopamin, a izlučuje se urinom u obliku metabolita dopamina. Za razliku od dopamina, dobro prolazi krvno-moždanu barijeru. Zbog brojnih nuspojava (aritmije, hipotenzija, mučnina, povraćanje i dr.), koje su posljedica perifernog učinka dopamina i stalnog povećanja doze, L-dopa se rabi isključivo u kombinacijama s karbidopom (Nakom<sup>®</sup>-LEK, Sinemet<sup>®</sup>-MERCK, SHARP & DOHME) i benzerazidom (Madopar<sup>®</sup>-ROCHE), čime se smanjuje njen periferni katabolizam, tj. smanjuju se periferno nuspojave, proizvodi se jači središnji učinak i omogućuje smanjenje doze (6). Međutim, nakon dugotrajna liječenja (2–5 godina) dolazi do nestabilnosti učinka, koji se očituje naglim promjenama u razini motoričke aktivnosti. Te nuspojave tumače se kao hipersenzitivnost strijatilnih dopaminergičkih receptora, ali i kao posljedica dospijevanja L-dope u mozak, pa se klinički istražuju osebujni farmaceutski pripravci iz kojih se djelatna tvar sporo oslobađa. L-dopa u kombinaciji s karbidopom (slika 4) dolazi u obliku tableta (250 mg L-dope + 25 mg karbidope) i mite tableta (100 mg + 25 mg), a u kombinaciji s benzerazidom u obliku kapsula (100 mg + 25 mg, 200 mg + 50 mg) te kapsula s kontroliranim otpuštanjem (100 mg + 25 mg). Liječenje treba započeti postupno. U svim fazama bolesti dozu treba propisivati individualno i valja je održavati što nižom. Liječenje započinje s 1/2 tablete tri do četiri puta na dan, a optimalni učinak obično se postiže pri dnevnoj dozi od 400–800 mg L-dope i 100–200 mg benzerazida, podijeljeno u više obroka (8). Djelotvornost lijeka može se zapaziti već nakon prvog dana liječenja, a katkad i nakon prve doze. Puna djelotvorna doza postiže se obično već



Slika 4. Struktura L-dope i karbidope

u prvom tjednu, a valja je postupno povećavati za oko 50% zbog niže biološke raspoloživosti primjenjenog oblika lijeka. Doza ne smije biti veća od 8 tableta na dan. U bolesnika s velikom fluktuacijom djelovanja lijeka, preporučuju se kapsule s kontroliranim otpuštanjem (Madopar HBS 125<sup>®</sup>-ROCHE) (7).

Bromokriptin (Bromergon<sup>®</sup>-LEK, Parlodel<sup>®</sup>-SANDOZ) je agonist D<sub>2</sub> receptora, a osim u liječenju parkinsonizma, rabi se i u liječenju akromegalije, hiperprolaktinemije, infertiliteta, galaktoreje (doza od 2,5 mg dva do tri puta na dan). Dolazi u obliku tableta od 2,5 mg i 10 mg. On je ergopeptinske građe i derivat je ražene glavnice (*Secale cornutum*). Nepotpuno se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, metabolizira se u jetri i izlučuje u žuči, a 90% se veže za proteine plazme. Bromokriptin se najčešće primjenjuje u bolesnika koji se liječe L-dopom, a u kojih se povremeno javlja akinezija (početna doza je 1,25 mg i postupno se povisuje do odgovarajuće doze, koja obično iznosi 40–100 mg/dan), dok se liječenje ovim lijekom u velikim dozama provodi u slučaju nepodnošljivosti L-dope. Lijek može uzrokovati nuspojave, npr. mučninu, povraćanje, vrtoglavicu, ortostatsku hipotenziju, a njihova učestalost i jačina ovise o dozi (7, 8).

Lizurid, pergolid i kabergolin su ergotinski D<sub>2</sub> agonisti, potentniji i s manje nuspojava od bromokriptina. Ropinirol (Requip<sup>®</sup>-SMITHKLINE BEECHAM) dozira se individualno, a na tržištu dolazi u obliku tableta od 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg. Liječenje obično počinje dnevnom dozom od 0,75 mg u tri podijeljene doze u prvom tjednu, a zatim se svaki tjedan povećava doza za 0,75 mg/dan. Uobičajena je doza 3–9 mg/dan podijeljena u tri obroka (8).

Posredni su agonisti dopaminergičkih receptora MAO inhibitori i COMT inhibitori. MAO inhibitori ometaju razgradnju dopamina povećavajući njegovu količinu u živčanim okončinama. Predstavnik te skupine je selegilin (L-deprenil) (Jumex<sup>®</sup>-CHINOIN), koji se upotrebljava i za liječenje Alzheimerove demencije. To je selektivan ireverzibilan inhibitor enzima MAO tipa B, a djeluje u dvije faze: u prvoj se lijek reverzibilno veže na prostetsku skupinu potrebnu za aktivnost enzima i nakon toga i sam oksidira te se kovalentno ireverzibilno veže za enzim trajno ga inaktivirajući. Tako smanjuje razgradnju dopamina čija koncentracija raste, dok se koncentracija njegovih metabolita smanjuje. Selektivnost selegilina ovisi o dozi. Maksimalna je dnevna doza 10 mg (dvije tablete od 5 mg), a ako je veća od 20 mg može uzrokovati hipertenzivne krize i smrt. Ovaj je lijek posebno koristan kao dodatak liječenju L-dopom kada je njen učinak kratkotrajan ili promjenjiv. Neuroprotektivni učinak selegilina posebno je znatan zbog toga što usporava prirodni progredirajući tijek bolesti. Dobro se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i prolazi krvno-moždanu barijeru, a njegovi metaboliti, metamfetamin i amfetamin, izlučuju se urinom (11). Najčešća je nuspojava inhibitora MAO enzima ortostatska hipotenzija, koja je najvjerojatnije posljedica nekog izravnog učinka tih lijekova na krvne žile. COMT inhibitori istražuju se kao novi po-

tencijalni antiparkinsonici (nitekapon), a morali bi povećati biološku raspoloživost L-dope i produžiti njen učinak.

Biperiden (Akineton®-KNOLL), je piperidinski antiparkinsonik male toksičnosti i velike terapijske širine, a odlikuje se jakim nikotiniolitskim, antikolinergičkim i miospazmolitskim djelovanjem. U obliku *i.m.* ili *i.v.* injekcija (1 ml/5 mg) indiciran je u ekstrapiramidnih poremećaja, trovanja nikotinom i otrovanja organskim spojevima fosfora te za uvodno liječenje u teškim slučajevima Parkinsonove bolesti pri kojoj se obično primjenjuje peroralno (tablete – 2 mg). Djelomično uklanja simptome Parkinsonove bolesti, a naročito je djelotvoran pri tremoru i rigidnosti. Liječenje započinje malim dozama (1 mg dva puta dnevno), koje se postupno povisuju ovisno o terapijskom učinku i pojavi nepoželjnih djelovanja, a maksimalna je dnevna doza 16 mg. Upotrebljava se i u parkinsonizmu uzrokovanom lijekovima, tj. neurolepticima. Pritom se daje 1/2–2 tablete 1–4 puta na dan (djeca od 3–15 godina: 1/2–1 tableta 1–3 puta na dan), uz istodobno uzimanje neuroleptika (6, 7) Triheksifenidil (Artane®-WYETH-LEDERLE) je po svojoj strukturi terciarni amin s karbonskim lancem, antikolinergičnog djelovanja. Lijek je u postupku registracije, a pripada skupini opojnih droga. Lijekovi koji sadrže opojne droge mogu se propisivati samo ako je njihova upotreba prijeko potrebna i ako se stavljaju u upotrebu na osnovi Zakona o stavljanju lijekova u promet. Doziranje lijeka je individualno, a uobičajena doza iznosi 5–15 mg/dan (8).

Antagonisti fenciklidinskog veznog mjesta – amantadin i memantin vežu se nekompetitivno unutar samog kationskog kanala NMDA receptora za aminokiseline glutamat i aspartat. Amantadin (Symmetrel®-PLIVA) je dugo poznati lijek koji se rabi kao antiparkinsonik i antivirusno sredstvo (profilaksa virusa influenze tipa A2). Posjeduje blaga antikolinergička svojstva, pospješuje izlučivanje dopamina, tj. djeluje kao neizravni dopaminomimetik (kapsule-100 mg). Njime se mogu liječiti blaži oblici Parkinsonove bolesti, a terapijska je doza 100 mg dva puta dnevno. Obično gubi djelovanje nakon 6–8 mjeseci primjene. Može se kombinirati s L-dopom, uzrokuje relativno malo nuspojava, a u većih se doza pojavljuju psihički poremećaji. Amantadin se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i izlučuje se nepromijenjen urinom i preko mlijeka. Ne smije se upotrebljavati u renalnih bolesnika, u pacijenata s epilepsijom ili ulkusima niti u dojilja. Može povećati nuspojave antimuskarinskih lijekova, a liječenje tim lijekom ne smije se naglo prekinuti zbog opasnosti od razvoja apstinencijskog sindroma. Kao antivirusno sredstvo, jer najvjerojatnije inhibira rani stadij replikacije nakon ulaska virusa u stanicu domaćina, primjenjuje se za profilaksu necijepljenih osoba u razdoblju izloženosti infekciji, kao i za liječenje ranih stadija bolesti, u dnevnoj dozi od 200 mg tijekom 5–7 dana (6, 7). Kemijski i po učincima amantadinu je vrlo sličan novi lijek memantin, koji se također klinički istražuje kao antiparkinsonik.

## *Druge bolesti vezane uz dopamin*

Osim u parkinsonizmu i shizofrenije, smatra se na osnovi farmakoloških podataka da je dopamin vrlo vjerojatno uključen u nastanak bar pojedinih simptoma i drugih bolesti. Na primjer, pri neurološkom poremećaju nazvanom sindrom nemirnih nogu povoljno djeluju dopaminergični agonisti (L-dopa i bromokriptin), a antagonisti (neurleptici) pogoršavaju simptome. Poremećaj nazvan deficit koncentracije u djece (hiperaktivno dijete) također se povezuje i s dopaminergičnim sustavom. Gilles de la Touretteov sindrom, kojeg karakteriziraju motorički poremećaji, tj. tikovi-stereotipno ponavljanje kretnji koje se mogu samo djelomično kontrolirati, također se povezuje uz dopamin. Dokazano je da neuroleptici (haloperidol, flufenazin, klozapin) uklanjaju ili umanjuju tikove u takvih bolesnika, dok ih izravni agonisti dopaminergičkih receptora pojačavaju ili uzrokuju. Posebno je zanimljivo da se periferni dopaminergički sustav povezuje s nastankom pojedinih oblika hipertenzija, čak i esencijalne hipertenzije, kao jednog od vodećih uzroka smrti zbog, smatra se, smanjene sinteze dopamina u bubrezima. Davanje dopamina takvim bolesnicima izrazito povećava izlučivanje natrija (2, 3).

## **Sažetak**

Uloga dopamina kao transmitora u mozgu, a ne samo kao prekursora noradrenalina, primijećena je sredinom 1960-tih godina kada su neurokemija i neurofarmakologija dovele do mnogih značajnih otkrića o ulozi transmitora u središnjem živčanom sustavu, kao i o sposobnosti određenih lijekova da utječu na te sustave.

Tri su glavna dopaminergička puta u ŠŽS-u: mezolimbicni, nigrostrijalni i tuberoinfundibularni. Otkrivene su dvije porodice dopaminergičkih receptora: D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, prema tome stimuliraju li ili inhibiraju adenil-ciklazu, a one se dalje dijele u podporodice. Čini se da je veći na učinaka dopamina posredovana D<sub>2</sub> porodicom.

Dvije su najznačajnije bolesti vezane uz dopamin i dopaminergičke receptore: shizofrenija i Parkinsonova bolest. Shizofrenija je duševna bolest koju karakteriziraju paranoidne misli, halucinacije, poremećaji mišljenja, a praćena je i povlačenjem iz socijalnog kontakta i demencijom. Farmakološki dokazi uglavnom se oslanjaju na hipotezu o pretjeranoj aktivnosti dopamina. Neuroleptici, tj. antipsihotici se upotrebljavaju za simptomatsko liječenje psihoza, koje uključuju shizofreniju i maniju. Oni svoju funkciju temelje na kompetitivnim antagonističkim svojstvima prema dopaminergičkim receptorima u mozgu. Neki neuroleptici mogu se upotrijebiti i u preanesteziji, kao i u određenim neuropsihijatrijskim poremećajima. Postoji nekoliko kemijskih kategorija neuroleptika: tzv. tipični neuroleptici obuhvaćaju fenotiazine, butirofenone i tioksantene, dok »atipični« neuroleptici uključuju benzamide i benzodiazepine.

Parkinsonova bolest se povezuje uz deficijenciju nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona. To je progresivna bolest koja se javlja u starijih osoba, a glavni su simptomi tremor, rigidnost mišića i smanjena učestalost voljnih pokreta. Lijekovi koji se primjenjuju pri ovoj bolesti nastoje osujetiti deficijenciju dopamina u bazalnim ganglijama, npr. L-dopa, bromokriptin, selegilin, ili djeluju blokirajući muskarinske receptore, kao biperiden. Noviji lijekovi blokiraju N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore za aminokiseline aspartat i glutamat (amantadin, memantin).

Antiparkinsonici i neuroleptici uzrokuju brojne nuspojave koje izazivaju velike probleme u terapiji pa se moraju prikladno liječiti. Na primjer, L-dopa može uzrokovati aritmije, hipotenziju, mučnine i povraćanje, dok neuroleptici često dovode do ekstrapiramidnih simptoma, koji uključuju parkinsonizam, akatiziju, tardivnu diskineziju. Upravo je ta učestalost nusdjelovanja ovih nužnih lijekova za tretiranje parkinsonizma i shizofrenije jedan od važnih razloga i poticaj istraživanju novih lijekova specifičnih djelovanja uz minimalne nuspojave.

### Dopamin and dopaminergic drugs

by L. Bach-Rojecky

*S u m m a r y* – Appreciation of the role of dopamine in the brain, as a transmitter and as a precursor of noradrenaline, came in mid-1960s when a combination of neurochemistry and neuropharmacology led to many important discoveries about the role of central nervous system transmitters, and about ability of drugs to influence these systems.

There are three main dopaminergic pathways in the CNS: nigrostriatal, mesolimbic and tuberoinfundibular.

There are two main families of dopamine receptor, D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub>, linked, respectively, to stimulation or inhibition of adenylate cyclase. There are further divided into subtypes. Most of the known functions of dopamine appear to be mediated by receptors of D<sub>2</sub> family.

Two main diseases are connected with dopamine and dopaminergic receptors: schizophrenia and Parkinson's disease. Schizophrenia is a psychotic illness characterised by delusions, hallucinations and thought disorder, together with social withdrawal and often dementia. Pharmacological evidence is generally consistent with dopamine overactivity hypothesis, but there is some evidence for involvement of serotonergic system. Neuroleptics, also known as antipsychotic agents, are used in the symptomatic management of psychoses, including schizophrenia and mania. They are believed to owe their action to competitive antagonist properties at dopaminergic receptors in the brain. Some neuroleptics are also been employed in anesthetic procedures and in certain neuropsychiatric disorders. There are few main chemical categories of neuroleptic drugs: the so called, typical neuroleptics include the phenothiazines, the butyro-



phenones, and the thioxanthenes while »atypical« neuroleptics include the benzamides and the dibenzodiazepines.

Parkinson's disease is associated with a deficiency of nigrostriatal dopaminergic neurons. It is a progressive disorder of movement that occurs most commonly in the elderly, and the main symptoms are tremor, muscle rigidity and decreases in the frequency of voluntary movements. Drugs used in parkinsonism act by counteracting deficiency of dopamine in basal ganglia, like L-dopa, bromocriptin, selegilin, or by blocking muscarinic receptors, like biperiden. Newer drugs act by blocking *N*-methyl-D-aspartat (NMDA) receptors for aminoacids glutamat and aspartat.

Both, antiparkinsonic drugs as well as neuroleptics cause many side effects that must be treated properly. For example, L-dopa may cause aritmia, nausea, vomiting, hypotension and neuroleptics often cause, the so-called extrapiramidal symptoms which include parkinsonism, akatisia, tardive diskinesia. That is the reason why the investigation of new drugs with specific act and minimal side-effects is in permanent progress.

(Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia)

#### Literatura - References

1. *Grupa autora*, Medicinska farmakologija, Medicinska naklada, Zagreb, 1993.
2. *Z. Lacković*, Neurotransmitori u zdravlju i bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1994.
3. *Rang, Dale, Ritter*, Pharmacology, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1996.
4. *P. G. Strange*, Neurochem. Int. **23** (1993) 223.
5. *J. L. Waddington*, The Lancet **341** (1993) 531.
6. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29th Edition, The Pharmaceutical Press, London 1989.
7. Hrvatska matica lijekova. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za kontrolu lijekova, Zagreb, 1997.
8. *L. Bencarić*, Registar lijekova u Hrvatskoj, Udruga zdravstva Zagreb, Zagreb 1998.
9. Vademecum, PLIVA d.d. Zagreb, 1996
10. *B. Vrhovac, K. Makar Ašperger, R. Vrhovac*, Pharmaca **35** (1997) 93.
11. *L. I. Golbe, L. W. Langton, I. Shoulson*, Drugs **39** (1990) 646.

(Primljeno 14. V. 1998.)