



مروری بر خواص چهارداروی کاتگولامین

دکتر فرشاد روشن ضمیر، دکتر بهزاد صادقی

مقدمه

حیوان بدواً مشتقات ارگو و سپس آدرنالین تجویز شود، بجای افزایش فشار خون شریانی با سقوط آن مواجه خواهیم شد. علت این تغییر در پاسخ‌دهی عروق را Alquist در سال ۱۹۴۸ به وضوح نشان داد. او اظهار داشت که گیرنده‌های متفاوتی در خدمت سامانه (سیستم) آدرنرژیک هستند و از وجود دو نوع گیرنده آلفا و بتا خبر داد. ایشان اثر آدرنالین (E = اپینفرین)، نورآدرنالین (NE) = نوراپینفرین) و ایزوپروترفول ISO را بر این دو نوع گیرنده به شرح زیر گزارش نمود:

در سال ۱۸۹۶، Schafer و Oliver نشان دادند که تزریق عصاره غده فوق کلیه موجب افزایش فشار شریانی حیوان تحت تجربه می‌شود. متعاقب جدا کردن آدرنالین به عنوان جزء موثر این عصاره، Dale در سال ۱۹۱۳ نشان داد که آدرنالین موجب بروز دو نوع اثر جداگانه می‌گردد: «انقباض» در بسترهای عروقی خاص و «اتساع» در عروقی متفاوت. تحقیقات بعدی Dale نشان داد که اگر به

$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$ و β_2 را نشان داد. در جدول شماره (۱) آثار و ساطت شده توسط هر یک از این گیرنده‌ها بر بافت‌های مختلف درج شده است.

داروهایی که به صورت عام و غیر انتخابی بر سیستم آدرنرژیک تأثیر نموده موجب تحریک گیرنده‌های آن می‌شوند را به دو گروه «با اثر مستقیم» و «با اثر غیر مستقیم» تقسیم می‌کنند.

عمده‌ترین داروهایی که به صورت

در مورد گیرنده‌های آلفا، اثر NE بیش از E و اثر هر دو این‌ها بیش از ISO است و در مورد گیرنده‌های بتا، اثر ISO بیش از E و اثر هر دو این‌ها بیش از NE می‌باشد.

$$\alpha : NE > E > ISO$$

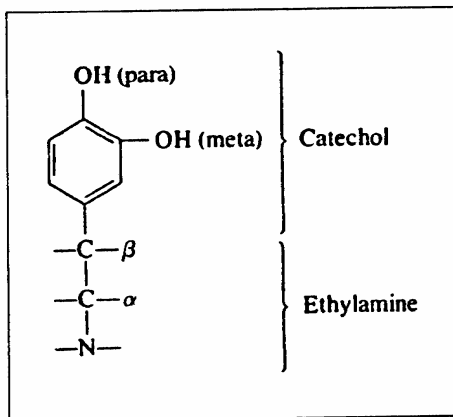
$$\beta : ISO > E > NE$$

او در مطالعات بعدی خود وجود گیرنده‌های

جدول ۱ - نحوه توزیع و نوع عمل گیرنده‌های آدرنرژیک

نوع	بافت	اعمال
α_1	اکثر عضلات صاف عروق	منقبض می‌کند (↑ مقاومت عروقی)
	عضله گشادکننده مردمک	منقبض می‌کند (میدریاز)
	عضله صاف کننده مو	منقبض می‌کند (مو را راست می‌کند)
α_2	کبد (در برخی گونه‌ها مانند موش صحرائی)	گلیکوزنولیز را تحریک می‌کند
	پایانه‌های عصبی آدرنرژیک و کولینرژیک	آزاد شدن ترانسسمیتر را مهار می‌کند
	پلاکت‌ها	تجمع آنها را تحریک می‌کند
	برخی عضلات صاف عروق	منقبض می‌کند
β_1	سلولهای چربی	لیپولیز را مهار می‌کند
	سلولهای B پانکراس	آزادسازی انسولین را مهار می‌کند
	قلب	میزان و قدرت انقباضی را تحریک می‌کند
	سلولهای جنب گلوبرولی	آزادسازی رنین را تحریک می‌کند
β_2	عضلات صاف تنفسی، رحمی، و عروقی	شل می‌کند
	کبد (انسان)	گلیکوزنولیز را تحریک می‌کند
	سلولهای B پانکراس	رها سازی انسولین را تحریک می‌کند
	پایانه‌های عصبی حرکتی سوماتیک (عضلات اداری)	ایجاد رعشه می‌کند
β_3 (و β_1, β_2 نیز ممکن است دخیل باشد)	سلولهای چربی	لیپولیز را تحریک می‌کند
D_1	عروق خونی کلیه و سایر احشاء	شل می‌کند (مقاومت را کاهش می‌دهد)
D_2	پایانه‌های عصبی	آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کند

آمین مهم در شکل ۲ آورده شده‌اند:



شکل ۱- ساختمان اصلی کاتکول آمین‌ها

به علت وجود گروه هیدروکسیل روی کربن بتا در زنجیره جانبی اپی نفرین، نوراپی نفرین و ایزوپروتونول، این کربن نامتقارن و این مولکول‌ها دارای ایزومرهای فضایی هستند.

به طور طبیعی ایزومرهای ال (L) اپی نفرین و نوراپی نفرین در بدن ساخته می‌شوند به علاوه ایزومرهای ال اپی نفرین، نوراپی نفرین و ایزوپروتونول اثرات دارویی بیشتری نسبت به ایزومرهای دی (D) دارند. در بسیاری از کشورها اپی نفرین و نوراپی نفرین را به ترتیب به نامهای آدرنالین و نورادرنالین می‌شناسند.

تفاوت داروهای آدرنرژیک غیر کاتکول آمینی به علت وجود استخلاف‌هایی روی حلقه بنزنی است. در این گروه نیز بیشتر داروها ساختار فنیل اتیل آمینی دارند، لیکن در بعضی از

غیرمستقیم یعنی از طریق آزاد سازی واسطه عصبی این سیستم عمل می‌کنند عبارتند از: آمفتامین، تیرامین و افدرین اما در این نوشتار به ۴ داروی اصلی موثر بر سیستم آدرنرژیک که بصورتی غیر انتخابی یک یا چند تا از گیرنده‌های این سیستم ($\beta_2 - \beta_1 - \alpha_2 - \alpha_1$) را تحت تاثیر قرار می‌دهند، پرداخته شده است.

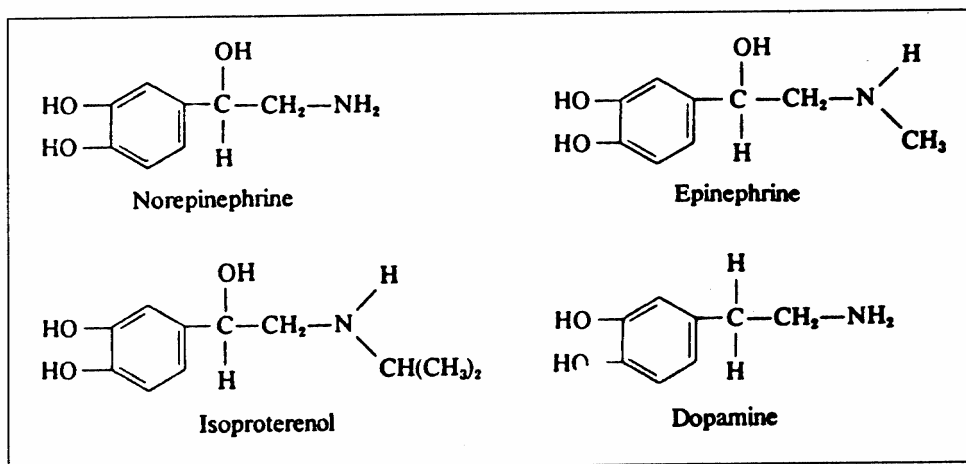
شیمی

داروهای محرک آدرنرژیک را می‌توان براساس ساختمان شیمیایی آنها به دو گروه اصلی تقسیم کرد:

کاتکول آمین‌ها و غیر کاتکول آمین‌ها

در گروه کاتکول آمین‌ها مواد طبیعی چون نوراپی نفرین، اپی نفرین و دوپامین و همچنین چندین فرآورده صنعتی چون ایزوپروتونول (ایزوپروپیل نوراپی نفرین) وجود دارد. ساختمان کلی کاتکول آمین‌ها در شکل ۱ نشان داده شده است.

واژه کاتکول آمین از ساختمان مولکول آن نشأت گرفته است، چرا که یک کاتکول آمین از دو قسمت تشکیل شده است، یک کاتکول (۳ و ۴-دی هیدروکسی بنزن) و یک زنجیره ۲ کربنه منتهی به گروه آمین (اتیل آمین). گروه‌های هیدروکسی کاتکول در موقعیت‌های متا و پارا نسبت به زنجیره جانبی واقع شده‌اند. کربن‌های زنجیره از سمت آمین به ترتیب آلفا و بتا نامگذاری شده‌اند. ساختمان چند کاتکول



شکل ۲- ساختمان ۴ کاتکول آمین مهم

تمایل بالایی دارند. بعضی تا حدی انتخابی عمل می‌کنند برای مثال، ایزوپروترونول به گیرنده‌های بتا-یک و بتا-دو تمایل زیاد و به گیرنده‌های آلفا تمایل بسیار کمی دارد، به طوری که آن را تقریباً یک محرک خالص بتا (pure agonist) محسوب می‌کنند. نوراپی نفرین به گیرنده‌های آلفا و بتا به بسیار متمایل است، لیکن تمایل آن به گیرنده‌های بتا-دو نسبتاً کم است.

اثر داروی محرک آدرنرژیک بر یک سلول خاص به سه عامل بستگی دارد:

- ۱- انتخابی بودن یا نبودن اثر دارو روی برخی گیرنده‌ها
- ۲- پاسخ ویژه آن سلول در نتیجه تحریک هر گیرنده
- ۳- نوع گیرنده‌ای که بیش از همه روی سلول وجود دارد

آنها به جای حلقه بنزنی، حلقه‌های ۵ یا ۶ ضلعی اشباع شده، نفتالن یا یک زنجیره خطی وجود دارد.

مکانیسم عمل

بسیاری از داروهای محرک آدرنرژیک اثر خود را از طریق تاثیر بر گیرنده‌های سمپاتیک موجود بر سلول‌های اثرپذیر از سمپاتیک اعمال می‌کنند.

با مراجعه به جدول (۱) می‌بینیم که سلولهای هدف سمپاتیک (سلول هایی که از سمپاتیک اثر می‌پذیرند) دارای یکی از گیرنده‌های آلفا-یک، آلفا-دو، بتا-یک و بتا-دو یا در برخی موارد ترکیبی از این گیرنده‌ها است. تمایل داروهای محرک آدرنرژیک به این گیرنده‌ها متفاوت است. برخی همچون اپی نفرین به تمام این گروه‌ها

برای مثال، سلول‌های عضله صاف بسیاری از عروق یا تنها گیرنده آلفا دارند و یا گیرنده آلفا روی آنها از سایر گیرنده‌ها بیشتر است. در صورت تماس ترکیبات محرک با این گیرنده‌ها مجموعه‌ای از فرآیندهای زنجیروار در سلول عضله صاف عروق آغاز می‌شود که در نهایت به انقباض عروق منجر می‌گردد. بنابراین نوراپی نفرین و اپی نفرین که تمایل زیادی به گیرنده‌های آلفا دارند، باعث انقباض عضلات عروق و تنگ شدن عروق می‌گردند. از آنجایی که عضله صاف مسیره‌های هوایی دارای گیرنده بتا - دو هستند، با تحریک این گیرنده‌ها شل شدن سلول‌های این عضله روی می‌دهد. اپی نفرین و ایزوپروترونول تمایل زیادی به گیرنده بتا - دو دارند و عضله صاف برونش را شل می‌کنند. نوراپی نفرین که کمتر به بتا - دو متمایل است، اثرات شل‌کنندگی ضعیفی دارد.

داروهای محرک آدرنرژیک را می‌توان براساس مکانیسم عملشان به دو دسته بزرگ تقسیم کرد: نوراپی نفرین، اپی نفرین و داروهای مشابه که از طریق اتصال مستقیم با گیرنده‌های آلفا و بتا ایجاد اثر می‌کنند، به نام داروهای محرک مستقیم آدرنرژیک می‌شناسند اما بسیاری از داروها (مثل آمفتامین) خود مستقیماً به گیرنده‌ها اتصال نمی‌یابند و در عین حال می‌توانند اثرات سمپاتیک را ایجاد نمایند. این داروها عمل خود را از طریق آزادسازی نوراپی نفرین از ذخایر سلولی (وزیکولها) انجام می‌دهند. در مرحله بعد، نوراپی نفرین آزاد شده

به گیرنده‌ها متصل شده، روی بافت هدف اثر سمپاتیک ظاهر می‌شود. توانایی این دسته داروها در آزادسازی نوراپی نفرین وابسته به امکان برداشته شدن آنها توسط سلول عصبی آدرنرژیک و ورود آنها به وزیکولهای ذخیره‌ای است. در واقع این داروها باید بتوانند از همان مسیر طبیعی باز جذب نوراپی نفرین خود را به وزیکول‌ها برسانند و ورود هر مولکول داروی محرک غیر مستقیم به وزیکول، یک مولکول نوراپی نفرین را از آن آزاد کرده، به محیط داخل سلول هدایت می‌کند. قسمتی از نوراپی نفرین‌های آزاد شده در داخل سلول تحت تاثیر آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO) متابولیزه می‌شود. اما قسمتی از آنها از دسترس آنزیم گریخته، پس از اتصال با گیرنده‌ها، پاسخ سمپاتیک ایجاد می‌کنند، در نتیجه پاسخ ناشی از مصرف داروهای محرک غیر مستقیم آدرنرژیک مشابه نوراپی نفرین است.

یک ویژگی مهم داروهای محرک غیر مستقیم آدرنرژیک، بروز پدیده تاکیفیلاکسی در صورت مصرف مکرر یا مداوم است (یعنی با تجویز مکرر دارو پاسخ‌ها کم کم کاهش می‌یابند). این حالت به علت کاهش تعداد ذخایر نوراپی نفرین قابل آزادسازی و در دسترس روی می‌دهد. اگر دارو تحت تاثیر MAO متابولیزه نشود، این مقاومت دارویی بسیار سریع‌تر روی می‌دهد و مدت زمان زیادتری برای برگشت فعالیت آنها لازم است.

اثرات بسیاری از محرک‌های غیر مستقیم



است. در صورتی که در این موقعیت‌ها دو یا سه استخلاف (اغلب هیدروکسیل) قرار بگیرند، دارو به صورت مستقیم اثر خواهد کرد. ترکیباتی که تنها یک استخلاف داشته، یا اصولاً فاقد استخلاف در این نواحی باشند، به صورت غیر مستقیم اثر می‌کنند.

در محرک‌های مستقیم در صورتی که به گروه آمین، دو یا چند کربن اضافه شده باشد (مثل ایزوپروتونول) مولکول عملاً محرک (agonist) خالص گیرنده بتا خواهد شد. آنهایی که استخلاف‌های کوچکی روی گروه آمین دارند، (مثل نوراپی نفرین و اپی نفرین) اغلب محرک آلفا می‌شوند، ولی ممکن است بر گیرنده بتا نیز موثر باشند. اثر نوراپی نفرین بر بتا - دو بسیار کم، ولی بر بتا - یک زیاد است. اپی نفرین به هر دو گیرنده بتا تمایل زیادی دارد.

محرک‌های آدرنرژیک که روی حلقه بنزنی استخلافی ندارند (مثل آمفتامین و افدرین) معمولاً کاملاً چربی دوست هستند. به همین علت به سادگی از سد خونی - مغزی می‌گذرند و باعث تحریک سامانه عصبی مرکزی (CNS) می‌شوند.

حساسیت دارو به آنزیم‌های کاتکول - ا - متیل ترانسفراز (COMT) و MAO نیز بستگی به ساختمان دارو دارد. COMT اختصاصاً روی ساختمان کاتکولی موثر است. در صورتی که یکی از هیدروکسیل‌های متا یا پارا وجود نداشته باشند، COMT بر آن مولکول اثر نخواهد کرد در نتیجه چنین ترکیباتی طول اثر بالایی خواهند

آدرنرژیک با تجویز قبلی کوکائین یا ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (ایمی پیرامین) کم شده، یا به کلی از بین می‌رود. این داروها چون می‌توانند مانع از انتقال و باز جذب (up - take) واسطه‌های عصبی آدرنرژیک شوند، امکان رسیدن محرک‌های غیر مستقیم به وزیکول‌های ذخیره‌ای نوراپی نفرین را از میان می‌برند. البته داروهای چربی دوستی چون آمفتامین می‌توانند از طریق غشا و به واسطه انتشار عبور کنند و به سامانه انتقال واسطه‌ها از غشا نیازی ندارند. در نتیجه اثرات این دارو با استفاده از کوکائین یا ایمی پیرامین به سادگی از میان نمی‌رود.

در صورتی که عصب آدرنرژیک در بافتی به علت جراحی یا هر علت دیگری تخریب شده باشد، دیگر محرک‌های غیر مستقیم آدرنرژیک موثر نخواهند بود، چرا که در نتیجه تخریب عصب امکان آزادسازی نوراپی نفرین وجود ندارد. همچنین در بیمارانی که برای درمان پرفشاری خون از رزپین یا گوانتیدین (تخلیه کننده‌های ذخایر نوراپی نفرین اعصاب) استفاده کرده‌اند، محرک‌های غیر مستقیم آدرنرژیک اثر کمی دارند.

رابطه ساختمان و اثر در داروهای محرک آدرنرژیک

آن چه که سبب می‌شود داروی محرک اثر مستقیم یا غیر مستقیم داشته باشد، ویژگی‌های استخلاف در موقعیت‌های پارا و متا حلقه بنزنی یا استخلاف کربن بتای زنجیره جانبی



داشت. با قرار دادن یک استخلاف مثل متیل روی کربن آلفای زنجیره جانبی تمایل دارو به آنزیم MAO نیز کاهش می‌یابد. به علاوه داروهایی که در محل نیتروژن انتهایی استخلاف‌های بزرگی دارند نیز تحت تاثیر MAO قرار نمی‌گیرند. یک داروی غیر کاتکول آمینی که روی کربن آلفای زنجیره استخلاف متیل دارد، توسط هیچ یک از دو آنزیم MAO و COMT متابولیزه نمی‌شوند و در نتیجه اثر بسیار طولانی خواهند داشت. (مثل آمفتامین)

نقش پیامبر ثانویه در پاسخ‌های متعاقب تحریک گیرنده

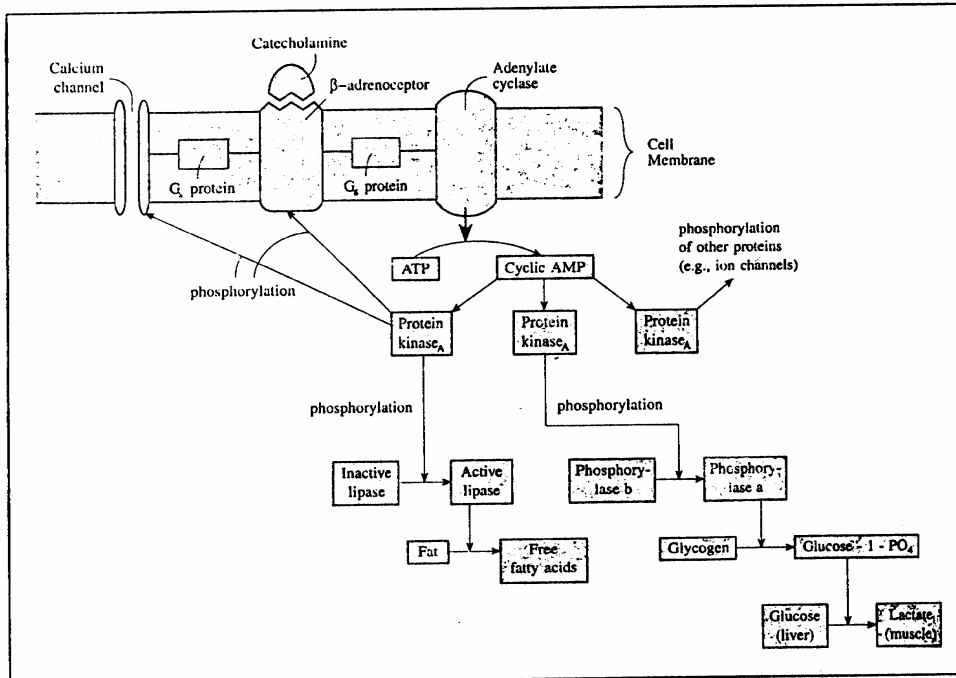
در نتیجه آزادسازی، بسیاری از ترکیبات شیمیایی در بدن یا تجویز دارویی آنها به دنبال تداخل مولکول (اعم از واسطه عصبی، هورمون، عوامل رشد و ...) با گیرنده خاص پاسخ‌های زیستی ویژه‌ای ایجاد می‌شود. داروهای آدرنرژیک و کاتکول آمین‌های طبیعی پاسخ‌های خود را به دنبال اتصال با گیرنده‌های آلفا، بتا یا دو پامینی ایجاد می‌کنند. این اتصال باعث آغاز فرایندهای پی‌اچ‌پی زیست-شیمیایی در غشای سلول هدف شده، در نهایت به یک پاسخ عملکردی (چون انقباض، ترشح، شل شدن، تغییر در متابولیسم و ... می‌انجامد. به مجموعه فرایندهای تبدیل عمل یک محرک (signal) خارجی (مثل نوراپی نفرین آزاد شده از یک عصب سمپاتیک) به یک پاسخ عملکردی (مثل انقباض عضله صاف عروق) انتقال پیام

signal transduction می‌گویند.

به دنبال اتصال محرک (اگونیست) که پیامبر اولیه است به گیرنده موجود در سطح خارجی سلول هدف، یک پیامبر ثانویه تولید شده، با آغاز مجموعه‌ای از واکنش‌های شیمیایی خاص، در نهایت پاسخ عملکردی از سلول دیده می‌شود (شکل‌های ۳ و ۴). در مورد گیرنده‌های آلفا و هم بتا، انتقال پیام ظاهراً با دخالت پروتئین‌های G صورت می‌گیرد.

این پروتئین‌ها ممکن است به کانال‌های یونی متصل بوده، یا پیامبر ثانویه خاص داشته باشند. در صورت وجود پیامبر ثانویه خاص، سامانه انتقال پیام قادر به تغییر سریع پیام‌ها (متناسب با فعالیت گیرنده‌ها) بوده، توانایی تحریک یا مهار انواع متعددی از فعالیت‌های سلولی (چون ترشح، انقباض، متابولیسم، تحریک عصبی و رشد) را دارا می‌باشد. پیامبرهای ثانویه‌ای که به دنبال تحریک سامانه عصبی سمپاتیک در انتقال پیام شرکت می‌کنند عبارتند از:

ادنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)، دی اسیل گلیسرول (DAG) و اینوزیتول تری فسفات (IP3). به محض آزاد شدن این پیامبرهای ثانویه، فرایند خاصی در سلول روی می‌دهد. برای مثال، اینوزیتول تری فسفات از طریق خارج کردن کلسیم از ذخایر درونی سلولی (رتیکولوم اندوپلاسمیک) یا باز کردن کانال‌های کلسیمی غشا سلول عمل می‌کند. در نتیجه کلسیم باعث انقباض عضله صاف عروق (احتمالاً بواسطه فسفریله کردن یک پروتئین) می‌گردد. دی اسیل



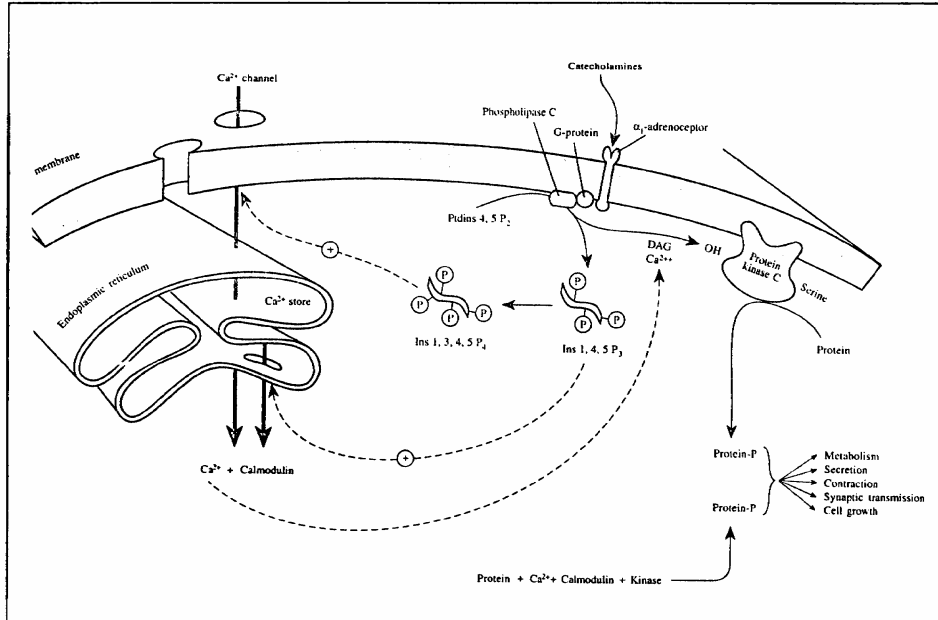
شکل ۳- نقش ۳ و ۵ آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) به عنوان پیامبر ثانویه در اثرات کاتکول آمین ها روی گیرنده بتا

برمی انگیزد. ظاهراً مسیر مشترک نهایی در مکانیسم های مولکولی، فسفریله شدن پروتئین است و در واقع از این راه واسطه های عصبی، هورمون ها و پیام های عصبی در سلول های هدف تاثیر می گذارند.

اعمال فارماکودینامیک نوراپی نفرین، اپی نفرین و ایزوپروترنول
اثرات قلبی - عروقی این داروها در جدول ۲ نشان داده شده است. تفاوت موجود در اثرات

گلیسرول پروتئین کیناز C را (در حضور یون کلسیم و سرین) فعال می کند این آنزیم باعث فسفریله شدن برخی پروتئین های درون سلولی (از جمله برخی پروتئین های تنظیم کننده تبادل یونی سدیم و هیدروژن و کانال های پتاسیمی) می شود.

خصوصیات اصلی سامانه پیامرسانی در سلول های مختلف تا اندازه زیادی به هم شبیه است و تفاوت اصلی در مسیری است که پیامبر ثانویه خاص فرایندهای بعدی را در سلول



شکل ۴- نقش دی اسیل گلیسرول DAG و اینوزیتول تری فسفات Ins 1, 4, 5 P₃ به عنوان پیامبر ثانویه در تداخل ترکیبات محرک با گیرنده آلفا-یک. Ptdins 4, 5 P₂ یک پیش ساز فسفاتیدیل اینوزیتول است که در غشای سلول یافت می شود و به دنبال فعال شدن گیرنده به دو پیامبر ثانویه DAG, (IP₃) Ins 1, 4, 5 P₃ تجزیه می شود. به محض آزاد شدن، این پیامبرها مسیرهای جداگانه و موثر بر یکدیگری را فعال می سازند. Ins 1, 4, 5 P₃ کلسیم را از ذخایر درون سلولی آزاد کرده، همچنین ممکن است یک گروه فسفات دیگر هم گرفته به Ins 1, 3, 4, 5 P₄ تبدیل شود، که این ترکیب می تواند کانال های کلسیمی غشا را باز کند DAG با فعال کردن پروتئین کیناز C امکان فسفریلاسیون پروتئین را فراهم می سازد. فعال شدن کالمودولین در حضور کلسیم نیز به فسفریله شدن پروتئین منجر می شود.

عروق اصلی در جدول ۳ نشان داده شده است. عروق خونی پوست و غشاهای مخاطی عمدتاً دارای گیرنده های آلفا هستند. در نتیجه اپی نفرین و نوراپی نفرین در این بافتها باعث انقباض قوی و کاهش جریان خون می شوند.

این سه کاتکول آمین بر بسترهای عروقی متفاوت به علت تفاوت تمایل هر کدام از داروها به گیرنده های مختلف و همچنین تفاوت در توزیع نسبی این گیرنده ها در هر بستر عروقی است. پاسخ های حاصل از اثرات این ترکیبات بر

جدول ۲- اثرات قلبی عروقی کاتکول آمین‌ها در انسان (مقدار ۱/۰ تا ۴/۰ mg/kg/min I.V یا ۵ تا ۱ mg Sc)

Cardiovascular function	Epinephrine	Norepinephrine	Isoproterenol
Systolic blood pressure	++	+++	0+
Diastolic blood pressure	-	++	--
Mean blood pressure	+0-	++	--
Total peripheral resistance	--	+++	---
Heart rate (chronotropic effect)	+	-	++
Stroke output (inotropic effect)	++	+	++
Cardiac output	+++	-0	+++

۰: بدون اثر +: افزایش -: کاهش تعداد علائم شدت پاسخ را نشان می‌دهد.

جدول ۳- پاسخ بسترهای عروقی مهم به مقادیر معمول کاتکول آمین‌ها

Vascular bed	Receptor type*	Norepinephrine	Epinephrine	Isoproterenol
Cutaneous blood vessels	α	Constriction	Constriction	None
Visceral blood vessels	α	Constriction	Constriction	None (weak dilation)
Renal blood vessels	α	Constriction	Constriction	None (weak dilation)
Coronary blood vessels	α, β	Dilation	Dilation	Dilation
Skeletal muscle blood vessels	α, β_2	Constriction	Dilation	Dilation
Pial blood vessels	α, β_1	Constriction/dilation	Constriction/dilation	Dilation

گیرنده‌های آلفا و هم بتا دارند. نوراپی نفرین این عروق را تنگ کرده، جریان خون در عضلات اسکلتی را کاهش می‌دهد. این اثر به علت تداخل با گیرنده‌های آلفا روی می‌دهد. ایزوپروترونول این عروق را متسع کرده، در نتیجه جریان خون در این بافت را افزایش می‌دهد. این اثر ایزوپروترونول به واسطه تداخل با گیرنده‌های بتا - دو است. اثر اپی نفرین بر عروق خونی این عضلات به علت تمایل زیاد آن به گیرنده‌های آلفا و بتا پیچیده‌تر است و بستگی به مقدار اپی نفرین

ایزوپروترونول که تقریباً یک محرک خالص بتا است، بر عروق پوست و مخاط اثر قابل توجهی ندارد. عروق خونی اندام‌های احشایی چون کلیه‌ها نیز عمدتاً گیرنده آلفا دارند، گرچه تعدادی گیرنده بتا - دو نیز در محل وجود دارد. در نتیجه اپی نفرین و نوراپی نفرین باعث انقباض عروق و کاهش جریان خون در کلیه‌ها می‌شوند، در حالی که ایزوپروترونول یا هیچ اثری نداشته و یا عروق را کمی گشاد می‌کند. عروق خونی موجود در عضلات اسکلتی هم

مستابولیت‌های متسع‌کننده را نیز افزایش می‌دهد.

اثرات بر سامانه قلبی-عروقی

با افزایش فشار سمپاتیک در اعصاب تغذیه‌کننده سامانه قلب و عروقی سرعت ضربان و نیروی انقباضی هر ضربه بالا می‌رود (اثرات کرونوتروپ و اینوتروپ مثبت). در نتیجه حجم ضربه‌ای نیز افزایش می‌یابد. بنابراین بازده قلبی که حاصل ضرب سرعت در حجم ضربه‌ای است نیز بالا می‌رود. لازم به ذکر است که در اغلب موارد طبیعی، افزایش فعالیت سمپاتیک با کاهش فعالیت پاراسمپاتیک (عصب واگ) همراه است، در نتیجه تظاهرات افزایش تون سمپاتیک بر قلب به خوبی آشکار می‌شود.

با افزایش تون سمپاتیک بیشتر عروق خونی دچار انقباض شده، در مجموع مقاومت عروقی افزایش می‌یابد افزایش فشار سمپاتیک ناشی از افزایش آزادسازی نوراپی نفرین و در نتیجه افزایش تداخل آن با گیرنده‌های بتای سلول‌های قلب و آلفای سلول‌های عضله صاف عروق است. در نتیجه این امر فشار خون سیستولی و دیاستولی بالا می‌رود، به دنبال آن میانگین فشار خون شریانی نیز باید بالا برود.

نوراپی نفرین

با تزریق زیرپوستی یا وریدی و آهسته نوراپی نفرین تمام بسترهای عروقی مهم در بدن منقبض می‌شوند. سیاهرگ‌های کوچک نیز

دارد. در مقادیر کم اپی نفرین عروق را متسع کرده، در مقادیر زیاد باعث انقباض آنها می‌شود. برای توجیه اثرات اپی نفرین نظر داده‌اند که حد تحرک گیرنده‌های بتا-دو پایین‌تر از گیرنده‌های آلفا است. بنابراین مقادیر کم اپی نفرین می‌تواند گیرنده‌های بتا-دو را فعال کرده، باعث اتساع عروق شود. با افزایش مقدار اپی نفرین، علاوه بر بتا-دو کم گیرنده‌های آلفا نیز تحریک می‌شوند تا آن که در نهایت پس از ایجاد توازن در میزان فعالیت گیرنده‌های آلفا و بتا، انقباض عروقی روی می‌دهد. به دنبال این حالت تنگی عروق، یک بار دیگر وضعیت اتساع عروق روی می‌دهد که دو علت دارد:

۱- کاهش فعالیت گیرنده‌های آلفا در نتیجه کاهش غلظت اپی نفرین

۲- ایجاد مجدد اتساع ناشی از تحریک بتا-دو

عوامل متعدد در تعیین میزان جریان خون در عروق کرونر سهیم هستند، لیکن مهم‌ترین آنها تولید موضعی متابولیت‌های متسع‌کننده است که در نتیجه افزایش کار قلب به دنبال تحریک ایجاد می‌شوند. به دنبال تجویز اپی نفرین یا نوراپی نفرین عروق کرونر نیز متسع می‌شوند. اما این وضعیت ارتباط چندانی به نقش گیرنده‌های آلفا و بتای موجود در بستر کرونر ندارد. افزایش جریان خون به دنبال تجویز آن کاتکول آمین‌ها، در نتیجه افزایش میزان کار قلب به دنبال مصرف آنها است. ایزوپروترنول که عمدتاً روی گیرنده‌های بتا اثر می‌کند، به صورت مستقیم باعث اتساع عروق کرونر می‌شود، بعلاوه تولید

دنبال مصرف نوراپی نفرین، گیرنده‌های فشاری (بارو-رستورها) فعال می‌شوند، در نتیجه تعداد و تکرر تکانه‌های (impulses) پاراسمپاتیک افزایش یافته، جریان سمپاتیک باز هم کاهش می‌یابد و سرعت ضربان قلب آنقدر کند می‌شود که اثر افزایشده نوراپی نفرین پوشیده شده، میزان سرعت ضربان قلب از اندازه طبیعی نیز کمتر می‌شود. در این شرایط، اثر انعکاس بر بطن‌ها بسیار کم است، چرا که بطن‌ها فاقد عصب‌گیری از پاراسمپاتیک هستند و سطح تحریکات سمپاتیک از ابتدا زیاد نبوده است. بنابراین با کاهش بیشتر فعالیت سمپاتیک، اثر قابل ملاحظه‌ای در قدرت انقباضی بطن دیده نمی‌شود. اثرات مستقیم نوراپی نفرین که باعث افزایش قدرت انقباض عضله بطن می‌شوند، تحت تاثیر انعکاس محو نمی‌گردند. در نتیجه به‌طور کلی ضمن کاهش سرعت ضربان قلب، حجم ضربه‌ای افزایش می‌یابد. به این ترتیب میزان برون ده قلبی که حاصل ضرب سرعت ضربان در حجم ضربه‌ای است، تغییر چندانی نمی‌کند.

علت کندی ضربان قلب به دنبال تزریق نوراپی نفرین را می‌توان به سادگی با استفاده از آتروپین (متضاد رقابتی گیرنده‌های موسکارینی) نشان داد. آتروپین رفلکس‌های جبرانی عصب واگ را حذف می‌کند. در نتیجه، اثرات تحریکی مستقیم نوراپی نفرین پوشیده نمی‌شود. تعداد ضربان‌ها و حجم ضربه‌ای افزایش آشکاری یافته، در نتیجه برون ده قلبی

همانند شریان‌چه‌ها تنگ می‌شوند. در نتیجه مجموع مقاومت محیطی افزایش می‌یابد.

اثرات نوراپی نفرین بر عملکرد قلبی پیچیده است، چرا که اثرات مستقیم آن بر قلب با هم تداخلات تغییر دهنده‌ای دارند و بعلاوه انعکاس‌های (reflexes) قلبی نیرومندی به دنبال تجویز آن آغاز می‌شوند.

مسائل مهم و قابل توجه درباره اثر نوراپی نفرین عبارتند از:

۱- اثر مستقیم نوراپی نفرین بر قلب به صورت تحریکی است.

۲- پاسخ انعکاسی بر عکس اثر مستقیم، مهاری است.

۳- پاسخ انعکاسی بسته به سطح فعالیت سمپاتیک و پاراسمپاتیک درست پیش از شروع انعکاس تغییر می‌کند.

۴- توزیع اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک در تمام قلب یکسان نیست. در نتیجه پاسخ خالص اثر نوراپی نفرین بر سرعت ضربان قلب و نیروی انقباضی قلب بسته به مقدار نوراپی نفرین، فعالیت فرد، وجود بیماری‌های قلبی عروقی یا اختلال در گیرنده فشاری (بارو-رستورها) و حضور سایر داروهای موثر بر انعکاس می‌باشد.

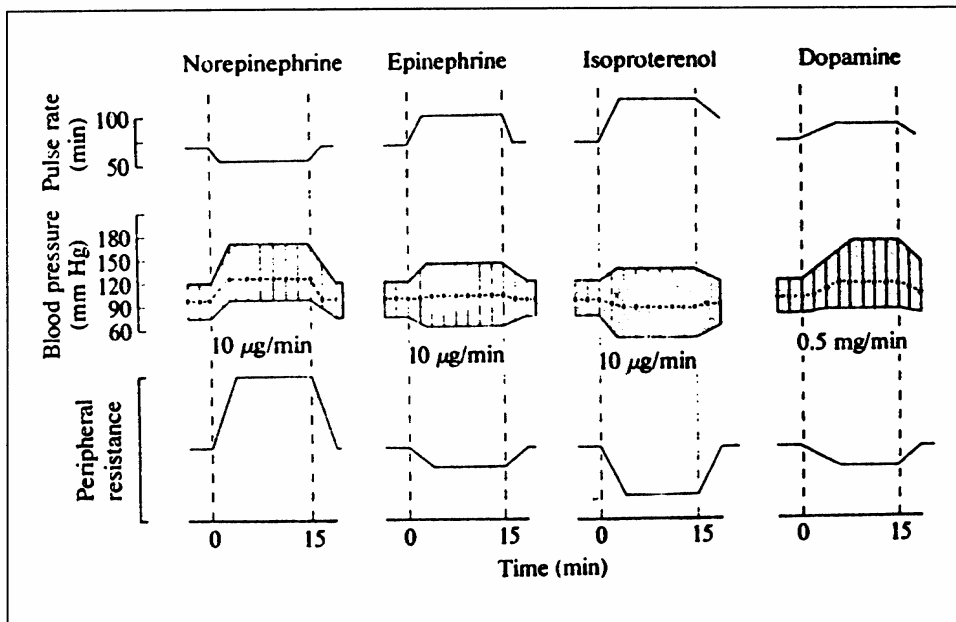
در یک فرد طبیعی در حال استراحت که هیچ دارویی مصرف نمی‌کند، فعالیت پاراسمپاتیک در قلب متوسط و فعالیت سمپاتیک نسبتاً کم است. عضلات بطن‌ها تقریباً دارای عصب پاراسمپاتیک نیستند. با افزایش فشار خون به

اثر کاهنده فشار خون ناشی از اپی نفرین به علت کاهش مقاومت محیطی به علت اتساع عروق در بستریهای عروقی عضلات اسکلتی است. با تزریق مداوم (انفوزیون) یا تزریق زیر پوستی اپی نفرین در مقادیری که اغلب در انسان استفاده می‌شود، فشار خون سیستولی افزایش و فشار دیاستولی کاهش می‌یابد. بنابراین بسته به تفاوت میان افت فشار دیاستولی و افزایش فشار سیستولی، میانگین فشار خون کاهش یافته، ثابت مانده، یا افزایش می‌یابد (شکل ۵)

افزایش قابل ملاحظه‌ای می‌یابد و فشار سیستولی و دیاستولی خون بیشتر بالا می‌رود. این نتیجه عمدتاً به علت افزایش در برون ده قلبی است.

اپی نفرین

کیفیت پاسخ فشار خون به تزریق اپی نفرین وابسته به مقدار داروست. مقدار کم اپی نفرین فشار خون دیاستولی و میانگین فشار خون را پایین برده، بر فشار سیستولی تاثیری ندارد. این



شکل ۵- اثرات قلبی عروقی تزریق مداوم نوراپی نفرین، اپی نفرین، ایزوپروترنول و دوپامین در انسان. تزریق در مدت زمان نشان داده شده با خطوط خط چین انجام شده است. ضربان قلب برحسب ضربه در دقیقه. فشار خون برحسب میلی متر جیوه و مقاومت محیطی برحسب واحد دلخواه نوشته شده است. نقطه چین در فشار خون معرف میانگین فشار خون است.



واگ کاهش می‌یابد و بعلاوه این دارو محرک قوی‌تری در قلب است.

اثر بر عضلات صاف عروق

در سال‌های اخیر اطلاعات پیچیده زیادی درباره انواع گیرنده‌های آدرنرژیک سهیم در کنترل انقباض عضلات صاف عروق به دست آمده است. معلوم شده است که انواع گیرنده‌های آلفا-یک و آلفا-دو در نواحی پیش و پس اتصالی وجود دارند. البته شواهدی دال بر نقش عملکردی گیرنده‌های آلفا-دو پس اتصالی به دست نیامده است و این امر به ویژه درباره شریان‌ها بیشتر مصداق دارد. گیرنده‌های آلفا-یک پس اتصالی (post junctional) در سیاه رگ‌ها، شریان‌ها و شریان‌چه‌ها وجود دارند. فعالیت این گیرنده‌ها باعث ورود کلسیم خارج سلولی از مسیر کانال‌های کلسیمی و آزاد سازی ذخایر درون سلولی کلسیم می‌شود. این وضعیت با دخالت اینوزیتول‌تری فسفات به عنوان پیامبر ثانویه انجام می‌گیرد. این پیامبر ثانویه نقش مهمی در تنظیم فشار خون و فشار عروق بازی می‌کند.

هم‌اکنون آشکار شده است که اندوتلیوم عروق نیز در حفظ (tone) رگ‌ها نقش مهمی دارند. سلول‌های اندوتلیوم با ساخت و آزادسازی موضعی ترکیبات تنگ یا گشادکننده عروق که مستقیماً بر عضلات صاف عروق اثر می‌گذارند، می‌توانند باعث ایجاد و یا تغییر در تنگی و گشادن عروق شوند. تحریک گیرنده آلفا-

اثرات قلبی اپی نفرین به علت اثراتش برگیرنده‌های بتای قلبی است. سرعت ضربان و نیروی انقباضی قلب افزایش می‌یابد و در نتیجه برون ده قلبی نیز بالا می‌رود. (جدول ۲ و شکل ۵). از آنجایی که مقاومت محیطی کاهش می‌یابد، تنها علت افزایش فشار خون، افزایش برون ده قلبی است. چون اپی نفرین تغییر کمی در میانگین فشار خون ایجاد می‌کند، معمولاً فرایند انعکاسی کندکننده قلب در انسان‌ها دیده نمی‌شود.

ایزوپروترنول

تزریق مداوم و آهسته مقادیر درمانی از ایزوپروترنول به انسان باعث کاهش قابل توجهی در مجموع مقاومت محیطی می‌شود که به علت اتساع بسترهای عروقی در عضلات اسکلتی است. در نتیجه میانگین فشار و فشار دیاستولی کم می‌شود. افت فشار خون ناشی از ایزوپروترنول شدیدتر از اپی نفرین است، چرا که ایزوپروترنول برخلاف اپی نفرین سبب انقباض عروق نمی‌شود. فشار سیستولی ممکن است تغییری نکرده، یا افزایش یابد. هرگونه افزایش در فشار سیستولی به علت افزایش برون ده قلبی در نتیجه استفاده از ایزوپروترنول است. اثرات ایزوپروترنول بر قلب مشابه اثرات اپی نفرین است. ایزوپروترنول معمولاً حجم ضربه ای و سرعت ضربان قلب را بیش از اپی نفرین افزایش می‌دهد. این اثر به علت آن است که ایزوپروترنول میانگین فشار خون را پایین می‌برد، که به صورت رفلکسی فعالیت عصب



دوی موجود در سلول‌های اندوتلیوم برخی بستری‌های عروقی (چون شریان کرونر) باعث آزاد سازی ترکیبات گشادکننده درون زاد (endogenous) تحت عنوان EDRFs می‌شود. یکی از این ترکیبات نیتریک اکساید است.

عوامل منقبض کننده مشتق از اندوتلیوم (EDCFS) همچون اندوتلین نیز شناسایی شده‌اند. از آنجایی که نیتروس اکساید می‌تواند ساخته و آزاد سازی اندوتلین (endothelin) را مهار کند، تاثیر گیرنده‌های آلفای اندوتلیومی روی آزادسازی EDCF نامعلوم مانده است.

در هر رگی، مجموع پاسخ نهایی به نوراپی نفرین آزاد شده از عصب یا اپی نفرین موجود در خون به جمعیت چهار گروه از گیرنده‌های آدرنرژیک وابسته است: گیرنده‌های آلفا-یک و آلفا-دو پس اتصالاتی میانجی وقوع انقباض عضلات صاف عروقی و گیرنده‌های آلفا-دو پیش اتصالاتی و اندوتلیومی میانجی اتساع عروقی هستند. بعلاوه، ظاهراً جهت درک کامل پاسخ عروقی به داروهای محرک آدرنرژیک لازم است اثرات احتمالی دارو بر سلول‌های اندوتلیومی و تولید EDRF یا EDCF را در نظر داشته باشیم.

اثر بر عضلات صاف غیر عروقی

به طور کلی پاسخ به کاتکول آمین‌های تجویز شده مشابه تحریک اعصاب سمپاتیک می‌باشد. اثر نوراپی نفرین، اپی نفرین و ایزوپروتینول بر عضلات صاف غیر عروقی بستگی به نوع گیرنده موجود در عضله دارد.

عضله صاف برونش با اپی نفرین و ایزوپروتینول در اثر تحریک گیرنده بتا-دو شل می‌شود. این دو، از جمله داروهای قوی شل کننده برونش (گشاد کننده برونش) هستند، درحالی که نوراپی نفرین در این مورد اثر نسبتاً ضعیفی دارد. اثرات گشاد کنندگی برونش این داروها به ویژه در حالت‌های تنگی مسیری‌های هوایی (چون آسم) مشهود است، چرا که مشاهده اتساع در برونشی که از پیش متسع بوده است، مشکل است.

کاتکول آمین‌ها معمولاً عضله صاف لوله گوارش را نیز شل می‌کنند اما این حالت می‌تواند به وضعیت فشار ماهیچه‌ای اندام بستگی داشته باشد. معمولاً کاتکول آمین‌ها تحرک دستگاه گوارش را کم کرده، اسفنکترهای گوارشی را منقبض می‌سازند. ظاهراً اثر شل کنندگی در دستگاه گوارش به علت فعالیت گیرنده آلفا-دوی موجود در سلول‌های عقده‌ای (ganglionic) است. فعال کردن این گیرنده‌ها آزادسازی استیل کولین از اعصاب کولینرژیک را کاهش می‌دهد. ممکن است شل شدن عضلات گوارشی در نتیجه تحریک بتا-دو نیز باشد. انقباض دریچه‌ها (sphincters) از طریق عمل گیرنده‌های آلفا-یک صورت می‌گیرد. این اثرات در انسان موقتی بوده، فاقد ارزش درمانی هستند.

عضله شعاعی (متسع کننده) عنیبه دارای گیرنده آلفا است. اپی نفرین و تا اندازه‌ای کمتر نوراپی نفرین، از این طریق و با انقباض عضله شعاعی باعث اتساع مردمک (میدریاز) می‌شوند.



اثر متابولیک

کاتکول آمین‌ها و به ویژه اپی نفرین و ایزوپروترونول دارای اثراتی چند بر فرآیندهای متابولیکی هستند. بیشتر این اثرات نتیجه تداخل با گیرنده‌های بتا است. نوراپی نفرین معمولاً تنها در غلظت‌های بسیار بالا موثر است. اپی نفرین و ایزوپروترونول در مقادیر درمانی میزان مصرف اکسیژن را ۲۰ تا ۳۰ درصد بالا می‌برند. اپی نفرین درون زاد که از بخش مرکزی غده فوق کلیوی ترشح می‌شود، سطح خونی گلوکز، اسیدلاکتیک و اسیدهای چرب آزاد را در مقابل استرس‌هایی مثل ورزش بالا می‌برد. اپی نفرین قوی‌ترین محرک کننده گلیکوژنولیز (glycogenolysis) در کبد است و مقدار گلوکز ۶ فسفات را بالا می‌برد. این مولکول به سادگی به جریان خون وارد شده، سطح گلوکز خون بالا می‌رود. ایزوپروترونول قند خون را به صورت جزئی بالا می‌برد.

قوی‌ترین محرک‌های گلیکوژنولیز در عضله اسکلتی به ترتیب ایزوپروترونول، اپی نفرین و نوراپی نفرین است. گیرنده دخیل در گلیکوژنولیز عضله اسکلتی، گیرنده بتا است. با تحریک گلیکوژنولیز در عضلات اسکلتی، به جای گلوکز، سطح اسیدلاکتیک خون بالا می‌رود، چرا که در عضله اسکلتی آنزیم گلوکز ۶ فسفاتاز وجود ندارد، در نتیجه گلوکز ۶ فسفات‌های حاصل نمی‌توانند به گلوکز تبدیل شوند. آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد از بافت چربی (لیپولیز) به واسطه گیرنده بتا - یک انجام

عضله رحم هم گیرنده آلفا و هم گیرنده بتا دارد. پاسخ رحم انسان به کاتکول آمین‌ها متغیر بوده، به تعادل هورمونی فرد در زمان تجویز کاتکول آمین بستگی دارد. در مراحل آخر بارداری و حین زایمان اپی نفرین و ایزوپروترونول انقباض عضله رحم را مهار می‌کنند، در حالی که نوراپی نفرین رحم را منقبض می‌کند.

عضله detrusor که در مثانه قرار دارد، دارای گیرنده بتا است. و در پاسخ به اپی نفرین و ایزوپروترونول شل می‌شود. از طرف دیگر، در ناحیه مثلث (trigone) و دریچه (sphincter) مثانه که گیرنده آلفا دارد، با مصرف نوراپی نفرین و اپی نفرین انقباض ایجاد می‌شود. این عمل مانع از تخلیه ادرار می‌شود.

اثر بر سامانه عصبی مرکزی

اپی نفرین در مقادیر درمانی، به صورت خفیف باعث تحریک سامانه عصبی مرکزی (CNS) می‌شود. مهم‌ترین نشانه‌های چنین تحریکی، اضطراب، بی‌قراری و افزایش تنفس است. ایزوپروترونول و نوراپی نفرین نیز در مقادیر درمانی خود اثرات خفیفی دارند. از آنجایی که این ترکیبات به سهولت از سد مغزی - خونی نمی‌گذرند، مکانیسم اثرات تحریکی آنها شناخته نشده است. احتمال دارد که این اثرات تحریکی تا حدی به علت تحریک اندام‌های محیطی و سپس (مخبره این حالت به مغز) تغییر در پیام‌های عصبی وارده به مغز باشد.



می‌گیرد. ایزوپروترنول قوی‌ترین محرک برای این کار است و به دنبال آن اپی نفرین و نوراپی نفرین قرار دارند. اثرات متابولیکی با واسطه بتا از کاتکول آمین‌ها مستلزم فعالیت آدنیلات سیکلاز است. این آنزیم که در غشای سلول پس اتصالاتی موجود است باعث تسریع در تبدیل آدنوزین تری فسفات (ATP) به cAMP می‌شود. با بالا رفتن سطح cAMP در سلول هدف یک پروتئین کیناز (PKA) فعال شده، در نتیجه یک سوبسترا به شکل فسفریله تبدیل می‌شود و در نهایت پاسخ متابولیک مناسب ایجاد می‌شود در مورد عمل گلیکوژنولیز، زیاد شدن cAMP باعث تبدیل فسفریلاز b غیر فعال به فسفریلاز a فعال می‌شود این آنزیم فعال شکستن گلیکوژن به گلوکز ۱- فسفات را تسهیل و تسریع می‌کند. (شکل ۳)

تجزیه تری‌گلیسرید در بافت چربی با کاتکول آمین‌ها زمانی روی می‌دهد که با بالا رفتن سطح cAMP یک پروتئین کیناز فعال شده باشد. این آنزیم با آنزیم مسؤل شکستن گلیکوژن فرق دارد، چرا که باعث شکستن تری گلیسریدهای موجود در بافت چربی و ایجاد اسیدهای چرب آزاد می‌شود (شکل ۳)

نظریه‌ای داده شده که بر طبق آن توانایی پیامبر ثانویه cAMP در تغییر یک فرآیند عملکردی خاص را به آنزیم پروتئین کینازی که تحریک می‌کند، به طبیعت پروتئینی که فسفریله می‌شود و یا به هر دو مساله وابسته می‌دانند.

تعادل پتاسیم

کاتکول آمین‌ها می‌توانند در تنظیم کوتاه مدت سطح پتاسیم پلاسما بسیار مهم باشند. تحریک گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک کبیدی باعث آزاد شدن پتاسیم از کبد می‌شود. برعکس با تحریک گیرنده‌های بتا به ویژه در عضلات اسکلتی، پتاسیم به داخل این بافت باز جذب (uptake) می‌شود. این گیرنده‌های بتا ظاهراً از نوع بتا- دو بوده، به آنزیم سدیم، پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز (ATPase) متصل است. تحریک زیاده از حد این گیرنده‌های بتا- دو می‌تواند باعث کاهش سطح پتاسیم خون (هایپوکالمی) شود که به نوبه خود می‌تواند مولد بی‌نظمی در ضربان قلب (آریتمی) باشد.

اثرات دارویی دوپامین

دوپامین یک کاتکول آمین طبیعی است. این مولکول پیش ساز نوراپی نفرین بوده، تنها با انجام یک مرحله تغییر دیگر به نوراپی نفرین تبدیل می‌شود. دوپامین در اعصاب آدرنرژیک و بخش مرکزی غده فوق کلیوی یافت می‌شود. این ترکیب همچنین خود یک واسطه عصبی در CNS است و در آنجا از اعصاب دوپامینرژیک آزاد شده، روی گیرنده‌های دوپامینی خاص اثر می‌گذارد. این گیرنده‌ها می‌توانند از نوع D1 یا D2 باشند.

دوپامین یک داروی محرک آدرنرژیک منحصر به فرد است و اثرات خود بر قلب و عروق را از مسیرهای زیر اعمال می‌کند:

باعث افزایش سرعت ضربان و قدرت انقباض و در نتیجه افزایش برون ده قلبی می‌شود. این عمل از طریق گیرنده‌های بتا-یک و آزادسازی نوراپی نفرین انجام می‌شود و می‌توان با مصرف پروپرانولول آن را مهار کرد. مزیت اثر اینوترپی نسبتاً بیشتر دوپامین نسبت به اثر کروئوتروپی‌اش، در این است که دوپامین نسبت به ایزوپروتینول نیاز کمتری، به اکسیژن در قلب ایجاد می‌کند. فشار خون سیستولی با دوپامین بالا می‌رود، در حالی که فشار خون دیاستولی تغییر چندانی نمی‌کند. به علت خاصیت گشادکنندگی عروق دوپامین، مجموع مقاومت محیطی کاهش می‌یابد.

در غلظت‌های باز هم بالاتر، دوپامین از طریق تحریک گیرنده آلفا سبب ایجاد انقباض در بیشتر بسترهای عروقی و همچنین باعث تحریک قلب می‌گردد. مجموع مقاومت محیطی ممکن است افزایش بیابد. اگر غلظت کافی از دوپامین به بافت برسد، باعث انقباض عروق کلیه و مزانتریک می‌شود. این اثر انقباض دوپامین با مصرف داروی مسدود آلفا مثل فنتول آمین مهار می‌گردد.

منابع:

1. Lee TJ, Stitzed RE. Adrenergic drugs. In: Modern pharmacology. 4th ed. Little, Brown and company; 1994: 115 - 136.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 3rd ed. Churchill Livingstone; 1995: 148 - 162.

۱- آزادسازی نوراپی نفرین از اعصاب آدرنژیک

۲- تداخل مستقیم با گیرنده‌های آلفا و بتا-یک

۳- تداخل با گیرنده‌های دوپامینی

پاسخ قلبی - عروقی به تزریق دوپامین در انسان وابسته به مقدار دارو است. مقادیر کم دوپامین باعث اتساع عروق در بسترهای عروقی کلیه، مزانتریک، کروئز و داخل مغزی می‌شود. لیکن بر سایر عروق و عروق قلب اثری ندارد. اتساع عروقی حاصل از دوپامین توسط داروهای مسدود بتا (پروپرانولول) مهار نمی‌شود، اما با استفاده از هالوپریدول و دیگر مسدودهای گیرنده دوپامینی مهار می‌گردد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثرات دوپامین بر این بسترهای عروقی از طریق گیرنده‌های دوپامینی خاص انجام می‌شود.

دوپامین می‌تواند با تحریک هر یک از دو گیرنده، D1 یا D2 باعث تشدید اثرات قلبی - عروقی و کلیوی شود. تحریک گیرنده D1 که در عروق خونی وجود دارد و همین طور در برخی نواحی محیطی دیده می‌شود، باعث اتساع عروق، دفع سدیم از ادرار و افزایش ادرار می‌گردد. گیرنده‌های D2 در عقده‌ها (ganglia)، قشر فوق کلیوی و در مراکز قلبی - عروقی موجود در CNS وجود دارند و تحریک آنها باعث افت فشار خون، کندی ضربان قلب و اتساع عروق ناحیه‌ای (اتساع عروق کلیوی) می‌شود. ظاهراً کلیه‌ها منابع غنی دوپامین درون زاد در محیط هستند. تزریق مداوم مقادیر نسبتاً بیشتر دوپامین