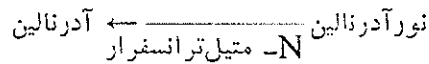
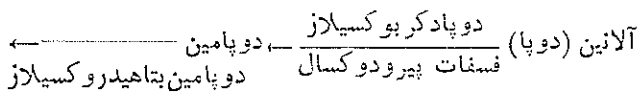
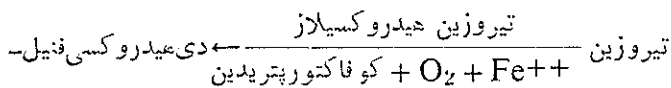


کاتکول آمین ها و کاربرد بالینی آنها

دکتر محمدرضا زرین دست *

بیوسنتز: کاتکول آمین ها از اسید آمینه تیروزین توسط
چند مرحله آنزیماتیک سنتز میشوند. شمای سنتز به قرار زیر است:



سنتز نورآدرنالین در برجستگی های انتهایی عصب انجام
میگیرد. تیروزین پس از ورود به نرون بوسیله تیروزین هیدرو-
کسیلاز در سیتوپلاسم تبدیل به دوپا میگردد [۷].
تیروزین هیدروکسیلاز در قسمت میانی غدد فوق کلیه [۷]،
بافت عصبی آدرنرژیک و مغز موجود است و برای فعالیت آن
اکسیژن و کوفاکتور پتریدین احیاء شده لازم است [۷ و ۴].
همچنین بنظر میرسد که آهن بعنوان یک کوفاکتور در هیدرو-
کسیلاسیون آنزیماتیک تیروزین به دوپامورداحتیاج باشد [۸ و ۴].
مرحله دوم تشکیل دوپا از دوپامین است که بوسیله دوپا-
دکربوکسیلاز در سیتوپلاسم انجام میگیرد [۶]. این آنزیم برای
فعالیت خود محتاج به پیریدوکسال فسفات میباشد.

بنظر میرسد که آنزیم در سیتوپلاسم نرون های مغزی و
نرون های آدرنرژیک و سلول های کرومافین غدد فوق کلیه وجود
داشته باشد. سپس دوپامین به وزیکول ذخیره ای داخل میگردد
و در این محل است که بوسیله آنزیم بتا هیدروکسیلاز به نور-

کاتکول آمین ها: دوپامین، آدرنالین و نورآدرنالین در
محل های مخصوص دریافت ها یافت میشوند. نورآدرنالین
اساساً در اعصاب سمپاتیک محیطی و سیستم عصبی مرکزی
موجود است و موضعاً بر روی سلول های هدف در عضله صاف
عروق، بافت چربی، کبد، قلب و مغز بعنوان یک واسطه شیمیائی
انتقال موج عصبی اثر مینماید.
آدرنالین در قسمت میانی غدد فوق کلیه موجود است.
پس از آزاد شدن از غدد فوق کلیه و ورود در جریان خون بر روی
عضوهای هدف اثر میکند.

دوپامین دو عمل را انجام میدهد:

۱- پیشتاز نورآدرنالین است.

۲- احتمالاً در مناطقی از مغز که مسئول تنظیم فعالیت
حرکتی هستند بعنوان واسطه شیمیائی انتقال عمل میکنند.
عصب سمپاتیک شامل یک جسم سلولی، یک اکسون
طویل با رشته های متعدد انتهایی است. بر روی این رشته های
انتهایی برجستگی هائی (varicosities) وجود دارد که در
نزدیکی سلول های هدف قرار میگیرند. باین ترتیب یک نرون
میتواند ۲۵۰۰۰ سلول را تحریک کند.

در برجستگی ها، نورآدرنالین در وزیکول هائی بقطر
تقریباً ۵۰۰ انگستریم ذخیره میشود. این نوع ساختمان در
سیستم های عصبی مرکزی و محیطی هر دو وجود دارد.
در گرانول های کرومافین قسمت میانی غدد فوق کلیه نورآدر-
نالین همراه آدرنالین است [۲].

* بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی

متابولیت‌های اصلی نورآدرنالین و آدرنالین در ادرار : وانیلی ماندلیک و ۳ - متوکسی ۴ - هیدروکسی فنیل گلیکول میباشند. این ترکیبات در نتیجه عدل مونو آمین اکسیداز و کاتکول- اورتومتیل ترانسفراز بدست میآیند. گرچه متابولیت‌های اورتومتیل شده، متانفرین و نورمتانفرین : یک قسمت کمی از متابولیت‌های آدرنالین و نورآدرنالین را تشکیل میدهند، این ترکیبات از نظر اندازه گیری آمین‌های آزاد شده بهتر از محصولات بدون آمین هستند. متابولیت‌های دوپامین در ادرار اسید هومو و اندیلیک و متوکسی تیرامین هستند. بعلاوه اینکه مقادیر خیلی جزئی کاتکول آمین وارد جریان خون میشود اندازه گیری آن بسیار مشکل است.

کاتکول آمین‌های مغز :

کاتکول آمین‌های جاری در خون از سدخونی- مغزی عبور نمیکنند. و کاتکول آمین‌های موجود در مغز در خود مغز سنتز میشوند. مغز دارای نرون‌های نورآدرنژیک، دوپامینرژیک و سروتینرژیک است. این نرون‌ها در تنظیم حرارت، تخمک- گذاری، روحیه، تطابق حرکت دخالت میکنند. جسم‌های نرون‌های نورآدرنژیک اساساً در تنه مغزی، در پیل مغزی و بصل النخاع قرار دارند، در حالیکه جسم‌های سلولی نرون‌های سروتینرژیک در هسته راف موجودند و جسم‌های سلولی نرون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه متمرکزند.

مراحل بیوسنتز، ذخیره، آزاد شدن و برداشت کاتکول آمین که بطور مرکزی صورت میگیرد مشابه آن مراحل است که برای سیستم عصبی سمپاتیک محیطی انجام میگیرد. متابولیت‌های آمینی مغز را در مسایع مغزی نخاعی میتوان یافت و عبارت از: وانیل ماندلیک اسید، هومو وانیلیک اسید و ۵ هیدروکسی اندول استیک اسید میباشند. متابولیت بزرگتر نورآدرنالین در سیستم عصبی مرکزی ۳-متوکسی-۱-هیدروکسی فنیل گلیکول است. ترشح این ترکیب در ادرار ممکن است متابولیسم کاتکول آمین را در مغز نشان دهد.

ترن اور کاتکول آمین‌ها- سیستم عصبی سمپاتیک دارای یک حالت دینامیک است، ولی با وجود این غلظت کاتکول آمین‌های بافتی بعلاوه مکایسم‌های متعدد تنظیم کننده ثابت باقی میماند. در سیستم عصبی محیطی، تغییرات در حرارت محیط، استرس، خواب، داروها و بعضی حالات مرضی قادر به تغییر ترن اور نورآدرنالین هستند.

آدرنالین تبدیل میگردد، این هیدروکسیلاسیون محتاج به اسید اسکوربیک است [۳]. بنظر میرسد که دوپامین بتا هیدرو- کسیناز منحصراً در وزیکول‌های ذخیره‌ای بافت عصبی آدرنژیک قرار گرفته باشد [۵]. تمام این مراحل در قسمت میانی غدد فوق کلیه نیز انجام میگیرد، با این تفاوت که نورآدرنالین سنتز شده بوسیله آنزیم فنیل اتانل آمین- N - فنیل ترانسفراز به آدرنالین تبدیل میشود [۲].

آزاد شدن کاتکول آمین‌ها : مکانیسمی که بوسیله آن کاتکول آمین‌ها از قسمت میانی غدد فوق کلیه آزاد میشود مرحله‌ای بنام exocytosis دارد. در تحریک شیمیائی که بدنبال آن غشاء دپولاریزه میشود، گرانول‌های کروماتین نه تنها از کاتکول آمین‌ها بلکه از بقیه محتوی خود که شامل ATP و پروتئین‌های مخصوص است تخلیه میگردد. معلوم شده است که آزاد شدن نورآدرنالین و دوپامین بتا هیدروکسیلاز در نرون سمپاتیک با مکانیسمی شبیه exocytosis انجام میگردد.

متابولیسم : هنگامیکه کاتکول آمین از نرون سمپاتیک، چه محیطی و چه در مغز آزاد شد، سرنوشت پیچیده‌ای را طی مینماید. قسمتی از کاتکول آمین وارد جریان خون میشود و سپس در کبد بوسیله دو آنزیم MAO (مونو آمین اکسیداز) و COMT (کاتکول اورتو. متیل ترانسفراز) متابلیزه میگردد. قسمت دیگر کاتکول آمین در سلول هدف بوسیله همین دو آنزیم متابلیزه میشود ولی قسمت اعظم کاتکول آمین دوباره بوسیله نرون برداشت میشود و در نرون کاتکول آمین یکبار دیگر در وزیکول‌ها ذخیره میشود. برداشت آمین مکانیسمی سریع جهت صرفه جویی کاتکول آمین و خاتمه دادن به اثر آمین آزاد شده است. مرحله برداشت انتخابی بوده و محتاج به سدیم است ولی نه تنها نورآدرنالین را برداشت مینماید بلکه ترکیبات وابسته مانند آدرنالین، دوپامین و ترکیبات سنتتیک مانند آمفتامین‌ها و متارامینول نیز برداشت میگردد.

مونو آمین اکسیداز در نرون نیز موجود است و نورآدرنالین زیادی داخل واریکوزیته بوسیله آن غیر فعال میگردد. کاتکول آمین‌های آزاد شده از قسمت میانی غدد فوق کلیه بوسیله کاتکول اورتومتیل ترانسفراز و مونو آمین اکسیداز در کبد غیر فعال میشود. کاتکول آمین‌ها تقریباً بطور کامل در بدن متابلیزه میشوند، و تنها مقادیر کمی از آمین‌ها بدون تغییر در ادرار یافت میشوند.

مربوط است و فعالیت فنیل اتانول آمین N متیل ترانسفراز بوسیله فاکتورهای خونی زیاد میشود [۲].

استفاده بالینی و اثر داروهای اعصاب سمپاتیک
در تحقیقات بیوشیمیایی و فارماکولوژی سیستم اعصاب سمپاتیک داروهای آدرنرژیک بکاررفته است.

اثرات این داروها روی سیستم عصبی سمپاتیک بنوبه خود اطلاع از مکانیسم‌های عمل خود داروها را بدست میدهد. داروها میتوانند در بسیاری از محل‌های سیستم عصبی آدرنرژیک (بیوستنز، ذخیره، آزاد کردن، برداشت یا متابولیسم) اثر نمایند.

اول-اثر بر آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز-تیروزین پراز
ورود به نرون توسط تیروزین هیدروکسیلاز به دوپا (دی هیدروکسی فنیل آلانین) تبدیل میشود [۷]. توقف این مرحله آنزیماتیک از سنتز نورآدرنالین جلوگیری مینماید در صورتیکه وقفه مراحل بعدی از سنتز جلوگیری نمیکند.

آلفامتیل پارا تیروزین: که یک ترکیب وقفه دهنده تیروزین هیدروکسیلاز است با جلوگیری از سنتز بیشتر نورآدرنالین، غلظت نورآدرنالین را در بافت‌ها کم مینماید و در درمان فئوکروموسیتوم بکار رفته است [۹]. وقفه مشخصی کاتکول آمین بوسیله آلفامتیل پارا تیروزین در بیماران با فشارخون اسانسیل بوجود می‌آورد اما کاهش فشارخون مداوم نیست [۹].

فشارخون موش سفید بزرگ که بطور ارثی فشارخون داشته باشد با آلفامتیل پارا تیروزین پائین می‌آید.

متوقف کننده‌های مونو آمین اکسیداز: نورآدرنالین با سیستم فیدبک منفی جلوی تشکیل دوپا از تیروزین را میگیرد. با مشاهدات اخیر تصور میشود مکانیسم این فیدبک ممکن است اثر پائین آورنده فشارخون داروهای وقفه دهنده مونو آمین اکسیداز مانند پارزولین، نیلامید، ایپرونیازید را توجیه کند. این داروها که بتوانند محرک‌های روانی بکار ببرند، مرحله غیر فعال شدن آنزیمی نورآدرنالین را بتأخیر می‌اندازند. سپس نورآدرنالین در بافت‌ها جمع شده و سنتز آمین اضافی را متوقف مینماید. تصوری دیگر جهت اثر پائین آورنده فشارخون وقفه دهنده‌های مونو آمین اکسیداز (MAO)، تبدیل تیرامین به

زیاد شدن فعالیت سیستم عصبی آدرنرژیک باعث زیاد شدن بیوستنز نورآدرنالین از تیروزین میشود.

اگر این تبدیل بیش از احتیاج صورت بگیرد مقدار نورآدرنالین داخل وزیکول زیاد میشود و این زیاد شدن باعث وقفه اثر تیروزین هیدروکسیلاز روی تیروزین برای تبدیل کردن آن به دوپامین میگردد.

اما اگر زیاد شدن فعالیت سمپاتیک همراه زیاد شدن سرعت تخلیه نورآدرنالین باشد در این صورت در کار تیروزین هیدروکسیلاز وقفه ای ایجاد نمیشود.

زیاد شدن فعالیت عصبی سمپاتیک بیش از چند روز باعث زیاد شدن فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین بتا هیدروکسیلاز در قسمت میانی غدد فوق کلیه، انتهای عصبی سمپاتیک و جسم‌های سلولسی عصب میشود. پدیده‌ای مشابه با آنزیم تشکیل دهنده آدرنالین یعنی فنیل اتانول آمین متیل ترانسفراز در قسمت میانی غدد فوق کلیه دیده میشود. تحت این شرایط زیاد شدن فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین بتا هیدروکسیلاز مربوط به تشکیل ملکول‌های جدید آنزیم است. اگر فیبرهای عصبی پیش عقده‌ای قطع گردند، زیاد شدن فعالیت آنزیم در انتهای یا جسم‌های سلولی عصبی پس عقده‌ای وقفه داده میشود، و این نشان میدهد که این طرز تنظیم مکانیسم کنترل کننده عبوری از سیناپس (Trans-Synaptic) را دارد. هورمون‌هایی وجود دارند که بر آنزیم‌های سنتز کننده کاتکول آمین در غدد فوق کلیه تأثیر مینمایند.

برداشتن غدد هیپوفیز، بطور تدریجی ولسی مشخصی فعالیت‌های تیروزین هیدروکسیلاز، دوپامین بتا هیدروکسیلاز و مخصوصاً فنیل اتانول آمین N متیل ترانسفراز را کاهش میدهد. فعالیت تمام این آنزیم‌ها را در حیوانات بدون هیپوفیز با تجویز مکرر ACTH دوباره میتوان برقرار نمود. کور-تیکوئید قوی دکسامتازون فعالیت فنیل اتانول آمین-N- ترانسفراز را دوباره برقرار مینماید اما فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز را برقرار نمیکند. در حیواناتی که در معرض استرس شدید و مکرر هستند در قسمت میانی غدد فوق کلیه فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز، دوپامین بتا هیدروکسیلاز و فنیل اتانول آمین-N- ترانسفراز زیاد میشود.

زیاد شدن فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز به فعالیت عصبی و در مورد دوپامین بتا هیدروکسیلاز به فعالیت عصبی و ACTH

اوکتوپامین است که همراه با نورآدرنالین آزاد میشود و اثر آن در حفظ تونوس عضلات صاف جدار عروقی کمتر از نورآدرنالین است .

کاهش فشارخون پس از تزریق نورآدرنالین: بعد از تزریق طولانی نورآدرنالین اگر ناگهان دارو قطع گردد، فشار خون بمیزانی کمتر از قبل از شروع تزریق پائین می افتد که آنرا به آزاد شدن ماده گشادکننده عروقی، نقص انتقال عقده ای یا عمل مسدود عقده ای کاتکول آمین نسبت میدهند. امکان اینکه تزریق وریدی و طولانی نورآدرنالین با اثروقفه ای برروری فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز از یوسنتز نورآدرنالین جلوگیری کند مکانیسمی است که توصیف کننده این پدیده است .

نارسائی قلبی: در نارسائی تجربی قلب در سگ ها، کاهش فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز همراه با تخلیه نورآدرنالین میوکارد توصیف شده است. تحریک مداوم و زیاد در قلب نارسا ممکن است با تحریک فیدبک منفی بساعت چنین کاهش فعالیت آنزیمی باشد و تخلیه نورآدرنالین، قلب را از مکانیسم مهمی که بوسیله آن بهبودی مییابد محروم میکند .

فنیل کتون اوری: فنیل آلانین فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز را کم میکند، این وقفه ممکن است ارتباط بالینی با فنیل کتون اوری داشته باشد که در آن مقدار فنیل آلانین زیاد شده ممکن است باعث کاهش محتوی کاتکول آمین مغز در این بیماری بشود [۷] .

دوم- اثر بر آنزیم دوپا دکربوکسیلاز- مرحله دوم سنتز نورآدرنالین، تبدیل دوپا به دوپامین در اثر آنزیم دوپا دکربوکسیلاز میباشد .

آلفامتیل دوپا (Aldomet) : تصور میشود که آلفامتیل دوپا وقفه آنزیم دوپا دکربوکسیلاز، غلظت نورآدرنالین را کاهش میدهد، ولی نشان داده شده است که فعالیت دارو مربوط به کم کردن نورآدرنالین ذخیره شده دروزیکول است بدین ترتیب که آلفامتیل دوپا به آلفامتیل دوپامین و آلفامتیل نورآدرنالین تبدیل شده و دروزیکول ذخیره ای بجای نورآدرنالین قرار میگیرد و مانند یک ماده انتقال عصبی کاذب عمل مینماید و این امر ممکن است تا حدی مسئول اثر پائین آورنده فشارخون آلفامتیل دوپا باشد زیرا اثر آلفامتیل نورآدرنالین کمتر از خود نورآدرنالین است. این دارو ممکن است در مکانیسم های آدرنرژیک مرکزی نیز مؤثر باشد .

مکانیسم دیگری که برای اثر پائین آورنده فشارخون آلفامتیل دوپا ذکر شده است اثر تسکین مرکزی میباشد .

متارامینول : آلفامتیل-متاتیروزین ترکیبی شبیه آلفامتیل دوپا است که بوسیله دکربوکسیلاسیون و بتاهیدروکسیلاسیون به متارامینول تبدیل میگردد. متارامینول قابل دخول در ذخائر نورآدرنالین میباشد. وهنگامیکه بطور مداوم تجویز گردد فشارخون را پائین میآورد. ممکن است مانند یک ماده شیمیائی انتقال عصبی کاذب عمل نماید که اثر آن از نورآدرنالین کمتر است .

سوم- اثر بر دوپامین بتاهیدروکسیلاز- آخرین مرحله سنتز نورآدرنالین، بتاهیدروکسیلاسیون دوپامین به نورآدرنالین است که توسط دوپامین بتاهیدروکسیلاز انجام میگردد. بعضی داروها در این مرحله تاثیر مینمایند .

اسید اسکوربیک: اسکوربوت: هیدروکسیلاسیون دوپامین به نورآدرنالین به اسید اسکوربیک احتیاج دارد [۳]. در خو کچه هندی اسکوربوتیک، مقدار نورآدرنالین در قلب کم میشود و از طرف دیگر پاسخ انقباضی قلب به نورآدرنالین زیاد میگردد [۱۰] .

این اثرات ممکن است نتیجه کاهش بتاهیدروکسیلاسیون دوپامین به نورآدرنالین باشد .

از طرف دیگر انتقال آدرنرژیک را در ۵ بیمار اسکوربوتیک

ارزیابی نموده اند و نتوانسته اند کاهش مشخص کاتکول آمین ها یا قطع رفلکس های آدرنرژیک را آشکار سازند [۱] .

این حقیقت که این آنزیم میزان کاتکول آمین را کاملاً محدود

نمینماید بعلت نداشتن اثر کافی کاهش دهنده کاتکول آمین های داخلی با متوقف کننده های بتا اکسیداز و محافظت انتقال

آدرنرژیک است که مادرشخص اسکوربوتی مشاهده مینمائیم [۱] .

دی سولفیرام (Antabuse): این ترکیب فعالیت آنزیم

دوپامین بتاهیدروکسیلاز را متوقف میکند. چنین تصور شده

است که کاهش جدی فشارخون که در بیماران الکلیک بعد از

مصرف دی سولفیرام بوجود میآید ممکن است بعلت دخالت

در سنتز نورآدرنالین باشد. این امکان را نیز باید در نظر داشت

که عمل تخلیه کننده محتوی کاتکول آمین توسط دی سولفیرام

در قلب موش سفید بزرگ، مستقل از اثر برروری بتاهیدروکسیلاز

سیون است .

وقفه‌دهنده‌های مونوآمین اکسیداز: کار دیگر دوپامین بتا هیدروکسیلاز اثر کاتالیتیک آن بر روی تیرامین و تبدیل آن به اوکتوپامین است. چون مونوآمین اکسیداز متابلیزه کننده تیرامین است.

بنابراین تجویز وقفه‌دهنده‌های مونوآمین اکسیداز باعث جمع شدن تیرامین و اوکتوپامین دروزیکول‌های ذخیره‌ای شده و اوکتوپامین جانشین نورآدرنالین میشود و بعنوان یک ماده شیمیائی انتقال عصبی کاذب عمل مینماید و تصور شده است که این مکانیسم دیگری جهت توصیف اثر پائین آورنده فشار خون ترکیبات وقفه‌دهنده مونوآمین اکسیداز باشد.

توانائی اعصاب سمپاتیک در برداشت نورآدرنالین مسائل چندی را روشن کرده است. مثلاً کوکائین اثر کاتکول آمین‌های جاری درخون را با جلوگیری از برداشت این ترکیبات توسط نرون‌های سمپاتیک طولانی و زیاد مینماید هنگامیکه برداشت نورآدرنالین متوقف گردد، آمین بیشتری برای اثر درگیرنده آدرنرژیک باقی میماند. سایر داروهای ضدستستی سدحاندای و آمین‌های سمپاتومیمتیک (امفتامین، متارامینول، سینفرین) که از نظر ساختمانی وابسته به نورآدرنالین هستند، زیادکننده فشار خون هستند. در بسیاری از موارد این داروها خوداثری ندارند، اما بطور غیرمستقیم با آزاد کردن نورآدرنالین دریک فرم فعال اثر دارند. این داروها بعلت شباهت ساختمانی به نورآدرنالین، ازغشاء نرونی عبور کرده وارد وزیکول ذخیره‌ای شده و جانشین نورآدرنالین میگردند، سپس نورآدرنالین از شکاف سیناپس بصورت فعال تخلیه میشود.

مثالی از چنین ترکیباتی تیرامین است، که بطور طبیعی درپنیر، شراب و سایر غذاها موجود است.

این آمین اساساً بوسیله مونوآمین اکسیداز متابلیزه میگردد. بدین ترتیب تجویز وقفه‌دهنده‌های مونوآمین اکسیداز و بدنبال آن غذاهای حاوی تیرامین منجر به آزاد شدن طولانی نورآدرنالین شده و در نتیجه حمله فشار خون بوجود میآید. درحالاتی که عدم یا وجود فئوکروموسیتوم مورد تردید است از این خاصیت آزاد شدن کاتکول آمین بوسیله تیرامین بعنوان تستی جهت تشخیص وجود تومور استفاده میشود. داروهای مانند رزپین و گوانتیدین از ذخیره نورآدرنالین دروزیکول جلوگیری مینمایند و باین ترتیب بافت را از آن تخلیه میکنند.

متارامینول: مانند بسیاری از داروهای دیگر دارای اثرات متعددی است. اثر فشارخونی آن بواسطه تحریک مستقیم گیرنده آدرنرژیک همراه با آزاد شدن نورآدرنالین بصورت فعال است، گرچه اگر زمان طولانی مصرف گردد جانشین نورآدرنالین میشود و مانند یک ماده شیمیائی انتقال موج عصبی کاذب عمل مینماید.

ارزیابی بالینی کاتکول آمین‌ها: در تشخیص بعضی امراض مانند فئوکروموسیتوم، نروبلاستوم، اندازه گیری کاتکول آمین‌ها یا متابولیت‌های آنها در ادرار، سرم یا بافت‌ها مهم است.

در dysautonomia فامیلی گزارش شده است که مقادیر دوپامین بتا هیدروکسیلاز جاری درخون کاهش مییابد. کاتکول آمین‌ها یا سایر متابولیت‌های آنها ممکن است در بسیاری حالات مرضی: thyrotoxicosis میکرودم، نارسائی احتقانی قلب، آریتمی قلبی بعد از انفارکتوس میوکارده، هیپوتانسیون مقاوم و انسفالوپاتی کبدی نقشی داشته باشند.

در بیماری پارکینسون، اختلالات بیماری‌های عاطفی، داروهای که در متابولیسم کاتکول آمین موثرند طرق مهم درمان هستند. معرف L-dopa (ال دوپا) برای درمان بیماری پارکینسون مثالی عالی از این موارد است.

تجویز رزپین به موش سفید بزرگ موجب کاهش مشخص آمین‌های بیوژنیک در مغز و تولید لرزش‌های شبه پارکینسون میشود. تجویز dopa (دوپا) که پیشتاز دوپامین و نورآدرنالین بوده و میتواند از سدخونی-مغزی عبور کند، لرزش تولید شده توسط رزپین را از بین میبرد و این امر منجر به مصرف dopa (دوپا) در درمان بیماری پارکینسون شد. در ابتدا بعلت مصرف مقادیر کم دارو همیشه موفقیت حاصل نمیشد. اما پس از مصرف مقادیر زیاد L-dopa بطریق خوراکی و بمدت طولانی، پیشرفت‌های بالینی حاصل گردید. اخیراً با معرفی داروهای تکمیلی متابولیسم محیطی dopa را جلوگیری مینمایند، مصرف مقادیر کمتر و خوراکی دارو را ممکن ساخته و تکرار اثرات جانبی را بیشتر کاهش میدهد.

داروهای مانده وقفه‌دهنده‌های مونوآمین اکسیداز و داروهای ضدستستی سه حلقه‌ای (ایمی‌پیرامین) در درمان اختلالات عاطفی بکاررفته است. این داروها در وضع بیوشیمیائی نورآدرنالین و سایر آمین‌های بیوژنیک تاثیر میکنند. تصور شده

در ذخیره و آزاد ساختن نورآدرنالین اثر دارند در درمان فشار خون مفید است. این حقیقت همراه با یافته اخیر که غلظت کاتکول آمین در خون بیماران دارای فشار خون اسانسیل زیاد میشود ، بنظر میرساند که سیستم اعصاب مرکزی ممکن است در تولید و برقراری فشار خون دخالت داشته باشد. بعلاوه در تجربیاتی که بر روی موش‌های سفید بزرگ که بوسیله dopa نمک و بستن کلیه انجام شده است فشار خون بالا رفته و تغییرات در ترن‌اوری نورآدرنالین، و در سیستم عصبی مرکزی و محیطی بوجود می‌آید. تحقیق مداوم در مورد نقش کاتکول آمین‌ها در فشار خون و بسیاری حالات مرضی دیگره نجر به درک بهتر کار سیستم عصبی اسانسیل مرکزی و بعلاوه فوائد درمانی بسیاری برای بیماران خواهد بود .

که ممکن است مکانیسم عمل آنها درستی بعلت قدرت آنها در موجود ساختن کاتکول آمین‌های بیشتر در گیرنده‌های سیستم عصبی مرکزی باشد .
 وقفه دهنده‌های مونو آمین اکسیداز متابولسم داخل نرونی این آمین‌ها را متوقف مینمایند در حالیکه داروهای ضد سستی سه حلقه‌ای با جلوگیری از جذب نرونی نورآدرنالین، از غیر فعال شدن آن ممانعت مینمایند. بعلاوه ملاحظه شده است که در بیماران که بارزربین داروی کاهش دهنده آمین‌های بیوژنیک درمان شده اند گاهی سستی بوجود می‌آید. از این مشاهدات چنین بنظر میرسد که سستی ناشی از کاهش آمین‌های موجود در سیستم عصب مرکزی بوده و داروهای بیوژنیک را در گیرنده‌های مرکزی بیشتر مینماید جهت درمان مفیدند. داروهای ماند آلفامتیل دوپا، رزربین و گوانتیدین که

Summary

Zarrindast Mohammad Reza. Pharm. D.

Catecholamines and their clinical implications

The catecholamines dopamine , adrenaline , and noradrenaline are of importance in the maintenance of some body equilibrium mechanisms . They are naturally occurring neurotransmitters . Their biosynthesis , storage , release mechanisms and metabolism are discussed . Some clinical implications of the above amines or drugs which interact with their metabolism pathways are presented .

References

- 1) Abboud . F.M. , Hood , J. and Hodges , R.E. , *J. Lab. Clin. Med.*, 72 : 849, 1968.
- 2) Axelrod , J. & Weinshilboun, R. , *New Engl . J. Med .* , 286 : 237 , 1972 .
- 3) Friedman , S. , and Kaufman , S. , *J Biol . Chem.* , 240 : 552 , 1965 .
- 4) Ikeda , M. , Fahien , L.A. , Udenfriend , S. , *J. Biol . Chem .* , 241 : 4452 , 1966 .
- 5) Kirshmer , N. , *J. Biol Chem .* , 226 : 621 , 1957 .
- 6) Lovenberg , W. , Weissbach , H. and Udenfriend , S. , *J. Biol . Chem .* , 237 : 89 , 1962 .
- 7) Nagatsu , T. , Levitt. M. and Udenfriend , S. , *J. Biol . Chem.* , 239 : 2910 , 1964 .
- 8) Petrack. B. , Sheppy , F. , Fetzer , V. , *J. Biol . Chem .* , 243 : 743 , 1968 .
- 9) Sjoerdsma , A. , Engelman, K. Spector, , S. and Udenfriend, S. , *Lancet* 2 : 1022 , 1965.
- 10) Thoa , N.B. , Wurtman . R.J. and Axelrod , J. , *Proc . Soc . Exper . Biol . & Med;* 121 : 267 , 1966 .