

## درباره تاکی فیلاکسی

دکتر محمد رضا زرین دست\* دکتر فروغ ابطحی\* دکتر محمد خوئی\*

تاکی فیلاکسی نسبت به سمپاتومیمتیک ها

تجربیات متعدد نشان داده که با تزریقات مکرر داخل وریدی عده‌ای از آمین‌های سمپاتومیمتیک کاهش اثرات قلبی و عروقی این آمین‌ها ظاهر میشود و اصولاً در بسیاری از بافت‌ها که از سمپاتومیمتیک عصب میگیرند مثل رحم - روده - برنشیل و مخاط بینی تاکی - فیلاکسی بوجود میآید .

آمین‌های سمپاتومیمتیک که دارای ساختمان فنیل اتیل آمین هستند مانند تیرامین خود اثر وازوکنستریکتو ندارند و بطور غیرنستقیم با آزاد کردن نوراپی نفرین (NE) از مناطق ذخیره‌ای انتهای اعصاب آدرنژیک اثر مینمایند [۳] و در بین فنیل اتیل آمین‌ها آنهائیکه در آلفامتیل هستند مانند افدرین - آمفتامین - تاکی - فیلاکسی آسانتر از ترکیباتی مثل تیرامین بوجود میآوردند و تاکی - فیلاکسی در تجویز مکرر نوراپی نفرین کم و یا اصلاً حاصل نمیشود .

تزریق سولفات افدرین داخل وریدی باعث انقباض شریانه‌ها و افزایش بازده قلبی فشار خون را بالا برده و تزریقات مکرر دارو به مقدار قلبی بفواصل ۱۰ دقیقه سرعت حالت تحمل کامل ایجاد میکند [۴] و در این موقع تزریق نوراپی نفرین باعث بالا رفتن فشار خون خواهد شد و این نشان میدهد که عدم جواب به افدرین باعث خستگی عضلات صاف عروق نمی‌باشد . برقراری تاکی فیلاکسی در آمینهای سمپاتومیمتیک به مقدار دارو و فواصل تجویز و تعداد تزریق بستگی دارد . مشتقات افدرین را از نظر ایجاد تاکی فیلاکسی طبقه بندی کرده نشان داده‌اند که در دوزهای Equipressor تمایل ایجاد تاکی فیلاکسی به ترتیب زیر است [۱] .

(-) D ephedrine > (+) ephedrine > (+) Pseudo ephedrine L

تاکی فیلاکسی (تحمل‌حاد) یکی از مسائل پیچیده فارما - کولوژی است که با وجود مطالعات زیاد که در این باره شده هنوز نکات تاریک فراوانی در آن موجود است .

کلمه تاکی فیلاکسی از دو کلمه یونانی Takhus یعنی تند و Phulakteriom یعنی جلوگیری تشکیل یافته است . تحمل پدیده مشخصی است که در آن دارو را وقتی مکرر بطور روزانه تجویز نمایند اثر دارو از بین میرود . این پدیده در تاکی - فیلاکسی در چند دقیقه بوجود میآید .

با وجود اینکه تاکی فیلاکسی تحمل حاد نامیده میشود ولی این دو با هم از بعضی لحاظ شبیه نیستند . تحمل با زیاد کردن مقدار دارو از بین میرود در صورتیکه تاکی فیلاکسی اغلب اوقات باقی مینماند . این تصور که تاکی فیلاکسی در اثر ایجاد سلولهای مقاوم حاصل میگردد درست نیست چون دوره تجدید سلولی خیلی طولانی تراز مدت بوجود آمدن تاکی فیلاکسی است و یا در مغز اصولاً سلول جدید بوجود نمیآید ولی تاکی فیلاکسی حاصل میشود . تاکی فیلاکسی در حمام عضو مجزا هم که تقسیم سلولی وجود ندارد مشاهده میشود [۵] .

تاکی فیلاکسی نسبت به دارو اختصاصی یا تقریباً اختصاصی است چون تاکی فیلاکسی بطور متقاطع فقط بین دو ماده که ساختمان شیمیائی نزدیکی دارند و یا با یک مکانیسم عمل میکنند ایجاد میشود .

مهمترین گروههای دارویی که تاکی فیلاکتون هستند عبارتند از :

- ۱ - سمپاتومیمتیک ها
- ۲ - پاراسمپاتومیمتیک ها ۳ - پارا - سمپاتولیتیک ها
- ۴ - بیوتونیک ها
- ۵ - بیوپلاژیک ها
- ۶ - هورمونهای لوکال

\* از بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی

بیشتر محققین رزبین را که نورایی نفرین مخازن عصبی را بطور کامل تخلیه مینماید جهت مطالعه چگونگی ایجاد تاکی- فیلاکسی در سمپاتومیستیکها بکار برده‌اند. در حیواناتی که ابتدا رزبین دریافت داشته و سپس تیراسین تجویز شده تیراسین کاملاً بی اثر بوده در صورتیکه نورایی نفرین اثراتش را ظاهر خواهد کرد بعد از آزمایشات متعدد که با رزبین و کاتکول آمین‌ها انجام شده نشان داده‌اند که هرچه مقدار رزبین زیادتر باشد تاکی فیلاکسی سریعتر ایجاد میشود که نمودار تخلیه نورایی نفرین توسط رزبین و نقش کمبود نورایی نفرین در ایجاد تاکی فیلاکسی در این دسته از داروها میباشد.

در روی قلب مجزای موش که قبلاً با نورایی نفرین رادیو- آکتیو نشان دار شده تزریق تیراسین باعث افزایش دامنه و تعداد ضربانات قلب میشود و در همان موقع نورایی نفرین خارج شده از قلب بالا میرود و با ادامه تزریق تیراسین به فواصل ۵ دقیقه اثر قلبی تیراسین کم و مقدار نورایی نفرین رادیوآکتیو مابغ خارج شده از قلب نیز کاهش مییابد. گرچه بنظر میرسد که تاکی فیلاکسی بعلت تخلیه کامل نورایی نفرین حاصل شده ولی مقدار قابل ملاحظه‌ای نورایی نفرین حتی هنگامی که تیراسین بی اثر است در قلب وجود دارد که با روش شیمیائی قابل اندازه‌گیری بوده و با تحریک عصبی آزاد میشود و جواب ناچیزی حاصل میگردد زیرا آدرنالین در انتهای اعصاب سمپاتیک بدو صورت یکی فعال و قابل تخلیه سریع و دیگری غیر فعال و بصورت ذخیره وجود دارد. بهمین ترتیب با نورایی نفرین رادیوآکتیو نشان داده‌اند که تیراسین باعث آزاد شدن نور آدرنالین فعال نورون میشود و کمتر نور آدرنالین ذخیره‌ای را آزاد میکند در نتیجه مقداری از نور آدرنالین ذخیره‌ای باقی میماند.

تاکی فیلاکسی در مقابل تیراسین و عوامل شبیه آن را با تزریق نورایی نفرین میتوان مغلوب کرد ولی تزریق مجدد تیراسین باعث ظهور سریع تاکی فیلاکسی خواهد شد چون کاتکول آمین تزریق شده که جدیداً بوسیله نوروهای سمپاتیک جذب شده بلافاصله بوسیله تیراسین آزاد میشود [۵].

عوامل شبیه تیراسین جانشین کاتکول آمین در انتهای اعصاب سمپاتیک میشوند که با تحریک عصب و یا تزریق مجدد دارو و مقداری از آنها همراه با نورایی نفرین خارج خواهند شد و با ادامه تزریق تیراسین مقدار نورایی نفرین خارج شده کم و تیراسین خارج شده افزایش می‌یابد ولی خود تیراسین قادر به تحریک سلول هدف نمی‌باشد [۹].

تیراسین بوسیله نئوآمینواکسیداز متابولیزه میشود بنابراین مهارکننده نئوآمینواکسیداز تاکی فیلاکسی نسبت به تیراسین را سریع خواهد کرد چون جلوگیری از تخریب تیراسین باعث کم شدن شدید نورایی نفرین در مناطق ذخیره بعلت جانشینی تیراسین خواهد شد. نئوآمینواکسیداز روی مشتقات آلفامتیل فیل آمین‌ها بی اثر است و در نتیجه تاکی فیلاکسی نسبت به این مشتقات سریعتر از تیراسین حاصل میشود.

بادوزهای کم تیراسین اثر خاصی گزارش شده است [۲] باین ترتیب مشاهده کرده‌اند که بعد از بکاربردن مکرر دارو تاکی- فیلاکسی پیشرفت مینماید اما در یک مرحله اثر تیراسین روی فشار خون مجدداً ظاهر شده و با تزریق بعدی از بین میرود. برای روشن شدن این مطلب در گربه‌های نخاعی تیراسین به فواصل ۵ دقیقه تزریق و در زمانهای مختلف فشار خون را اندازه‌گیری کردند و مقدار کاتکول آمین قلبی را در همین زمان با کشتن حیوان بدست آوردند مشاهده شده که در تزریق سوم و نهم فشار خون بالا رفته در صورتی که در تمام مدتی که تزریق ادامه داشته کاتکول آمین قلب رو بکاهش بوده است. بالا رفتن فشار خون با وجود ادامه تاکی- فیلاکسی را باین ترتیب توجیه می‌کنند که کم شدن نورایی نفرین ذخیره سنتز نورایی نفرین را تحریک میکند. و تجویز تیراسین باعث آزاد شدن نورایی نفرین ساخته شده میشود. عواملی که بتا هیدرو کسسیلاسیون دوپامین را بلوکه می‌کنند مثل دی‌سولفیرام از عمل سنتز مجدد نورایی نفرین جلوگیری مینماید [۸] و در نتیجه پدیده فوق ظاهر نخواهد شد.

تزریق مکرر ایزوپروترنول در حیوان ایجاد تاکی‌کاردی و هیپوتانسیون مشخص بعلت وازودیلاتاسیون میکند با مقادیر زیاد دارو بعد از ۳ تا ۴ دوز مکرر هیپرتانسیون و انقباض عروق ظاهر میگردد بدون اینکه در تعداد ضربانات قلب تغییری حاصل شود. در موقعی که هیپرتانسیون ایجاد میشود تزریق تیراسین و نورایی- نفرین در فشار خون بدون اثر خواهد شد درحالیکه هیپرتانسیون ایزوپروترنول توسط دی‌هیدروارگوتامین بلوکه میشود. محققین عقیده دارند که تجویز مکرر ایزوپرل عمل بلوکه کننده روی گیرنده‌های بتا دارد و باقی ماندن ملکول ایزوپروترنول شرط اساسی برای تولید تاکی فیلاکسی است که ممکنست بعلت مصرف مقادیر زیاد ایزوپرل حاصل شود [۶] و عمل هیپرتانسیون ایزوپرل که نه از بین میرود و نه تاکی فیلاکسی بوجود می‌آورد مربوط به تحریک رسپتور آلفا میباشد چون توسط دی‌هیدروارگوتامین بلوکه میشود [۶] ولی مشکل اینستکه اگر گیرنده‌های آلفا آزاد هستند چراتیراسین و نور آدرنالین خواص خود را ظاهر نمی‌کنند؟

## تاکی فیلاکسی نسبت به هیستامین

مطالعات زیادی درباره تحمل حاد و مزمن نسبت به هیستامین بعمل آمده است اما مکانیسم آن روشن نشده است. تزریق وریدی هیستامین باعث پائین آمدن فشار خون میشود و در تزریقات مکرر جواب کمتری حاصل میگردد و در حین آزمایش میتوان دارو را بیشتر از صد برابر تجویز نمود [۵]. در آزمایشها دواثر هیستامین برای مطالعه انتخاب گردیده که عبارت بودند از:

۱ - انقباض برونشولها ۲ - مقدار ترشح اسید معدی هیستامین باعث انقباض برونشول میشود که این انقباض در اثر تکرار تزریق نقصان پیدا کرده و از بین میرود. ترشح اسید معده بهمین ترتیب در اثر تزریق مکرر هیستامین کاهش می یابد. آزادکننده های هیستامین ( مثل توبوکورارین - مرفین ) در ابتدا پائین افتادن فشارخون و اثرات دیگر مربوط به هیستامین را بوجود میآورند ولی بعلت تجویز مکرر دارو اثر آن ها کم میشود و تحمل باین داروها شاید تا اندازه ای مربوط به تخلیه هیستامین از محلهای ذخیره و قسمتی نیز مربوط به تحمل نسبت به خود هیستامین است. باید دانست که بعد از پیشرفت کامل تاکی- فیلاکسی دیگر هیستامین آزاد نمیگردد اگر چه در مناطق ذخیره هیستامین موجود باشد [۷].

## تاکی فیلاکسی نسبت به اوسیتوسین

اثر اوسیتوسین روی فشارخون خروس مطالعه شده و مشاهده گردیده که با دوزهای مکرر تاکی فیلاکسی به اثر آن ظاهر میشود و علت آنرا آزاد شدن ماده غیر مشخصی در جریان عمومی خون میدانند که قادر است جواب به تزریق هورمون را مهار کند [۸]

## تاکی فیلاکسی نسبت به نیتريت ها

از مدتها قبل در کارگرانی که با نیتروگلیسرین سروکار داشته اند مشاهده شده بود که اولین برخورد آنها بانیتروگلیسرین همراه با سردرد و استفراغ و سایر علائم ناراحت کننده میباشد ولی این علائم بعد از چند روز بر اثر ایجاد تولرانس برطرف میشود و چنانچه کارگران چند روزی با این مواد سروکار نداشتند این تحمل نیز از بین میرفت و کارگران بعد از تعطیلات آخر هفته در موقع شروع کار مجدداً دچار عوارض نامطبوع میشدند و باین علائم که بعد از تعطیلات ظاهر میشود Monday Disease میگویند. برای رفع این حالت بکارگران توصیه میشود که مقداری نیتروگلیسرین در مدت تعطیلات همراه داشته باشند تا تولرانس خود را نسبت به دارو از دست ندهند. تولرانس به مشتقات مشابه نیتريت نیز بوجود میآید [۵]

تجرباتی که تا بحال انجام شده جوابی باین سؤال نداده است بعضی محققین عقیده دارند که ایزوپرل صدمه قلبی بوجود میآورد که این صدمه باعث عدم ظهور علائم نوراپی نفرین میشود از طرفی اگر صدمه عضوی در کار باشد تاکی فیلاکسی بآن اطلاق نمیشود ضمناً دو سؤال مطرح میگردد:

۱ - چگونه ایزوپرل هیپرتانسیون بوجود میآورد ؟  
۲ - چرا اثر هیپرتانسیوایزوپرل و ترنول تاکی فیلاکسی بوجود نمیآورد ؟  
تجربیات زیادی لازم است تا این مسائل روشن شود.

## تاکی فیلاکسی نسبت به آتروپین

تولرانس حاد در مقابل آتروپین در روی روده مجزا مطالعه شده [۵] دوز اولیه آتروپین روی روده دانه انقباض را کاهش میدهد و بعد از ۳ - ۴ روز بفواصل ۳ دقیقه دارو کاملاً بی اثر خواهد شد و انقباض بحد طبیعی میماند. تاکی فیلاکسی متقاطع بین مشتقات آتروپین وجود دارد (داروهای غیر مربوط شبیه کوکائین - نیتريت ها - عواصل بلوکه کننده گانگلیون تاکی فیلاکسی متقاطع با آتروپین ایجاد نمیکنند).

تاکی فیلاکسی نسبت به آتروپین حتی موقعی که اثرات متوقف کننده آتروپین بوسیله متاکولین از بین برده شود پیشرفت مینماید. تاکی فیلاکسی نسبت به آتروپین در صورتیکه این دارو با مقدار بسیار جزئی ولی مکرر بکار رود نیز تولید میشود. محققین تصور میکنند تحمل حاد به آتروپین بعلت اشغال گیرنده دریافت بوجود میآید اما هیچ دلیلی اقامه نشده است.

داروهای شبیه استیل کولین و نیکوتین که باعث دیپلاریزاسیون میون غشاء میشوند ابتدا اثر میکنند و سپس اثرات خود را بلوکه مینمایند [۵] که تحمل حاد در هر دو نتیجه دیپلاریزاسیون ممتد میباشد و تا دیپلاریزاسیون مجدد ادامه دارد. تولرانس حاد نسبت به اورتان در روی حرکات روده مجزای خرگوش نشان داده شده است [۵].

## تاکی فیلاکسی نسبت به رنین و آنژیوتانسین

تاکی فیلاکسی نسبت به رنین اولین بار در سال ۱۹۳۹ گزارش شده است [۱۲]. تجربه نشان داده که در تزریقات مکرر رنین و آنژیوتانسین تاکی فیلاکسی بوجود میآید [۴] تاکی فیلاکسی نسبت به رنین سریعتر از آنژیوتانسین بوجود میآید. بنظر میرسد بین این دو تاکی فیلاکسی قرابت وجود داشته باشد. ممکنست تاکی فیلاکسی باین دو ماده بعلت بقدان فعال کننده ویا ایجاد Inhibitor باشد. بنظر میرسد که این متوقف کننده های رنین و آنژیوتانسین تا حدی مبداء کلیوی داشته باشند.

## بحث

تاکی فیلاکسی پدیده‌ایست که در آن دارو اثر خود را در اثر تجویز مکرر از دست میدهد. بطور کلی درباره ایجاد تاکی-فیلاکسی تئوری‌های مختلف عرضه شده است اما هیچکدام کاملاً مشخص کننده مکانیسم ایجاد تاکی فیلاکسی نیستند. بعقیده بعضی برای هر نوع ماده سمپاتویمیتهیک یک نوع رسپتور وجود دارد و این گیرنده‌ها باسانی اشباع میشوند مثلاً در مورد اقدرین اشغال رسپتور توسط این دارو عضو را نسبت به تجویز مجدد آن غیرحساس مینماید در صورتیکه سایر گیرنده‌ها حساس باقی میمانند. برای مثال گیرنده‌های اپی نفرین کارشان را ادامه میدهند [۵] چون عوامل سمپاتویمیتهیک زیاد هستند تصور رسپتور مستقل برای هر کدام صحیح بنظر نمیرسد.

در مورد کاتکول آمین هائی که با آزاد کردن نوراپی نفرین اثر میکنند موقعی که نوراپی نفرین تخلیه شد تاکی فیلاکسی ظاهر خواهد شد و این تاکی فیلاکسی با تزریق نوراپی نفرین متوقف میشود.

آنچه میتوان پذیرفت اینست که تاکی فیلاکسی ممکن است با دو مکانیسم مختلف ایجاد شود.

۱- مکانیسم غیر مستقیم که بر دو نوع است:

- الف- اثر آنزیم روی ماده باعث آزاد شدن ساده مؤثر میگردد. این موضوع در مورد رنین و سایر آنزیمها صادق است که نبودن یا از بین رفتن ماده باعث پیدایش تاکی فیلاکسی میشود.
- ب- دارو یک ماده فعال کننده در محل ذخیره آزاد مینماید که این ماده اثرات فارماکولوژیک را ظاهر میکند. مثلاً در مورد

کاتکول آمین ها آزاد شدن نوراپی نفرین اثر دارو را ظاهر میسازد و کاهش نوراپی نفرین تاکی فیلاکسی را بوجود میآورد. در هر دو مورد با تجویز مقادیر زیاد دارو تاکی فیلاکسی از بین نمیرود.

۲- مکانیسم مستقیم که کاملاً معلوم نیست. بسیاری از محققین تصور میکنند که تاکی فیلاکسی مربوط به ترکیب دائمی گیرنده و دارو است [۱۰ و ۱۱] و تاکی فیلاکسی متقاطع وقتی حاصل میگردد که داروی دوم بوسیله همان رسپتور عمل کند.

این اتصال دارو با رسپتور در اعضاء مختلف بیک اندازه نیست و لهذا شدت تاکی فیلاکسی در اعضاء مختلف متفاوت است این موضوع در مورد آمفتاسین صادق است. بنظر میرسد وازوپرسین و ایزوپروترنول با مکانیسم مستقیم تاکی فیلاکسی تولید میکنند.

## خلاصه

تاکی فیلاکسی پدیده‌ایست که در آن دارو اثر خود را بعلت تجویز مکرر از دست میدهد. بطور کلی درباره ایجاد تاکی-فیلاکسی تئوریهای مختلف بیان شده اما هیچکدام کاملاً مشخص کننده مکانیسم ایجاد تاکی فیلاکسی نیستند.

تاکی فیلاکسی با تحمل نسبت به دارو تفاوت دارد چون تحمل با زیاد کردن دارو از بین میرود. تاکی فیلاکسی نسبت به دارو تقریباً اختصاصی است بهترین موادی که تاکی فیلاکسی را ایجاد میکنند و از این نظر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند عبارتند از داروهای مقلد و مسدود پاراسمپاتیک - مقلد سمپاتیک - محرك و فلج عضلات صاف و هورمونهای موضعی. در این مقاله مکانیسمهای ممکنه تولید تاکی فیلاکسی در اکثر داروهای فوق ارائه شده و درباره هریک با ذکر اثرات مشهود بحث شده است.

## References

- 1- ABDULLAH, A.H. TYE, A. and PATIL, P.N., Arch. int. Pharmacodyn., 174: 454, 1968.
- 2- BHAGAT, B., GORDON, E.K. and KOPIN, I.J., J. Pharmacol. Exp. Therap. 147: 319, 1965.
- 3- BURN, J.H. RAND, M.J., J. Physiol (Lond). 144: 314, 1958.
- 4- DOUGLAS, W.W. in the Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman, L.S. and Gilman, A. (Eds), 653 Third Ed., New York, Mc Millan Co., 1966.
- 5- GOLDSTEIN, A., ARONOW, L. and KALMAN, S. M., Principles of drug action, 564, USA, Hoeber Medical division, 1968.
- 6- HUIDOBRO, F., HUIDOBRO, J. P. and LEWIN, J., Arch. int. Pharmacodyn., 175: 391, 1968.
- 7- MONGAR, J.L. and SCHILD, H.O., J. Physiol (Lond)., 118: 461, 1952.
- 8- MUSACCHIO, J.M., GOLDSTEIN, M., ANAGNOSTE, B., POCH, G. and KOPIN, I. J., J. Pharmacol. Exp. Therap. 152: 56, 1966.
- 9- MUSACCHIO, J.M., KOPIN, I. J. and WEISE, V.K., J. Pharmacol. Exp. Therap., 148: 22, 1965.
- 10- PARDO, E.G. and VARGAS, R., Annu. Rev. Pharmacol., 1: 13, 1961.
- 11- SALTER, W.T., Text book of pharmacology, 730, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1952.
- 12- SAVINI J, E.C., Act. Pharm., 17, 117, 1964.