



## مروری کوتاه به داروهای ضد ویروسی

### مقدمه:

در حالیکه این عفونتها ویروسی بوده و بدون احتیاج به دارو خودبخود بهبود می یابند (۱۳)، و از طرفی ممکن است برخی از این بیماریها ویروسی بوده و یک عفونت با کتریال روی آن سوار شده باشد مثلاً بیماری که مبتلا به سرخک می باشد ممکن است یک عفونت اضافی بصورت ورم گوش میانی یا ذات الریه را پذیرا شود یا فرد مسنی که به انفلوانزا دچار می گردد ممکن است بیماری قلبی یا ریوی در انتظار وی باشد (۱۳).

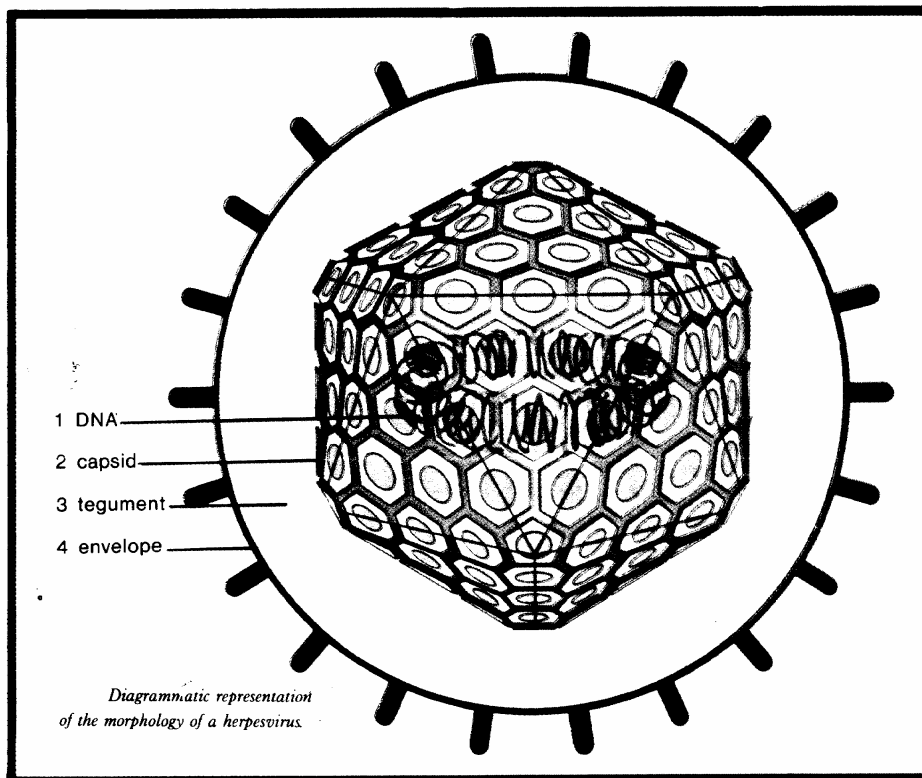
داروهای ضد ویروسی را به دو دسته تقسیم می کنند: ۱- آنهایی که مستقیماً روی همانندسازی و تکثیر ویروسها دخالت دارند مانند آسایکلویر، گانسیکلویر، ربیویرین، ویدارابین و زیدوودین ۲- داروهایی که از راه تعدیل و تحریک سیستم ایمنی عمل می کنند مانند انترفرونها و اینوزین پرانوبکس. ولی آمانتادین بطور استثناء از راه جلوگیری از ورود ویروس به سلول میزبان مؤثر واقع می شود (۲).

در عمل، آنزیمهای ویروسی، پروتئینها،

از سال ۱۹۸۳ تا کنون پیشرفتهای قابل ملاحظه ای در درمان بیماریهای ویروسی بچشم می خورد. چندین داروی جدید معرفی شده و یافته های بالینی تازه ای از داروهای قدیمی تر جمع آوری گردیده است، ولی در حقیقت می توان ادعا کرد که شیمی درمانی داروهای ضد ویروسی از سال ۱۹۶۲ شروع شده است که در آن زمان یدوکسوریدین جهت عفونت تبخال معرفی گردید و ۲۱ سال بعد یعنی در سال ۱۹۸۳ داروی آسایکلویر کشف شد که بعد از پیدایش این دارو می توان گفت حداقل بعضی مواد ضد ویروسی اختصاصی در کارهای عملی پزشکی ظهور کردند که البته تعداد آنها محدود است و در حقیقت اولین درمان ویروسهای تبخال ساده، زونا، هیپاتیت B، انفلوانزا، پنومونی ناشی از ویروسهای عامل برنشیت و پاپیلوما ویروس پیداشدند.

بایستی توجه داشت که بسیاری از بیماریهای ویروسی را با تصور بیماری باکتریال، با آنتی بیوتیکها درمان می کنند

\* گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران



سلولهای آلوده به ویروس آماده عمل می‌شوند. مهمترین این داروها عبارتند از:

### آسایکلویر (Acyclovir)

این دارو یک آنالوگ صناعی گوانوزین است که از سال ۱۹۸۳ در دسترس قرار گرفته و درمان انتخابی عفونتهای تب‌خالی نوع I و II است. همانطوری که اشاره شد آسایکلویر جهت فعال شدن احتیاج به فسفوریلاسیون دارد که ابتدا بتوسط آنزیم تیمیدین کیناز ویروسی به آسایکلویر مونوفسفات تبدیل می‌شود. البته حساسیت تیمیدین کیناز ویروس‌های تب‌خالی نسبت به آسایکلویر چندین برابر تیمیدین کیناز

گیرنده‌های سلولی یا فاکتورهای مورد نیاز همانندسازی ویروس، مورد هدف داروهای ضدویروسی قرار می‌گیرند (۴). داروهای ضدویروسی دسته اول آنالوگهای نوکلئوزید بوده که در عمل DNA و RNA ویروسی (که برای تکثیر آنها لازمند) دخالت می‌کنند که البته نوکلئوزیدهای سلولهای میزبان را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. جدیدترین این داروها آسایکلویر، گانسیکلویر و زیدوودین است که بیشترین اثر اختصاصی ضدویروسی را دارند. زیرا تاوقتی که بتوسط آنزیمهای ویروسی فسفوریله نشوند فعالیتی ندارند که یک مزیت این داروها است یعنی در حقیقت بتوسط

سلولی است، بنابراین آسایکلویر مونوفسفات بیشتر در سلولهای آلوده به ویروس تجمع پیدا می کند که مهمترین مزیت این دارو بر سایر

## ● آسایکلویر رشد ویروس تبخال را نسبت به سلول سالم چند صد برابر بیشتر مهار میکند و در نتیجه حداقل سمیت را برای سلولهای سالم دارا می باشد.

مشتقات نوکلئوزیدها است زیرا احتیاج به یک آنزیم اختصاصی ویروس دارد تا به آسایکلویر مونوفسفات تبدیل شود، سپس بنوسط گوانوزین مونوفسفات کیناز سلولی به آسایکلویر دی فسفات و سرانجام به آسایکلویر تری فسفات (آسایکلو گوانوزین تری فسفات) تبدیل می شود که شکل فعال دارو است. این ماده موجب مهار DNA پولیمراز اختصاصی ویروس تبخال شده که این اثر دارو حداقل ۱۰ برابر بیشتر از DNA پولیمراز سلولی است (۱۲).

در عین حال چون شکل تری فسفات دارو قادر به عبور از غشاء سلولی نیست بنابراین در آنجا احتباس پیدا می کند و در نتیجه غلظت آن در این سلولهای آلوده به ویروس ۵۰-۱۰۰ برابر سلولهای سالم میزبان است. سرانجام بعلت مهار DNA پولیمراز ویروسی، رشد ویروس متوقف می گردد. و از طرفی آسایکلویر تری فسفات می تواند بعنوان یک ختم کننده زنجیر DNA نیز عمل کند و یک اتصال غیر قابل برگشت

بین آنزیم و زنجیر بلوک شده اتفاق می افتد و در نتیجه منجر به غیر فعال شدن دائمی بعضی از DNA پولیمرازهای ویروسی می گردد. بالاخره این اعمال باعث می شود که آسایکلویر رشد ویروس تبخال را در سلولهای آلوده به ویروس نسبت به سلول سالم چند صد مرتبه بیشتر مهار کند و در نتیجه حداقل سمیت را برای سلولهای سالم داشته باشد. در بیمارانی که چندین دوره آسایکلویر دریافت کرده اند یا در بیماران مبتلا به ایدز و زونا مقاومت به دارو گزارش شده است (۶) که در این حال ممکن است به ویدارابین یا فوسکارنت حساس باشند.

فارماکوکینتیک: جذب آسایکلویر از راه خوراکی نا کامل و حدود ۱۵-۳۰٪ است ولی بخوبی در بدن منتشر و از راه کلیه دفع می شود، بهمین جهت در بیمارانی که کلیرنس کراتینین

## ● آسایکلویر یکی از داروهای بسیار موثر و انتخابی در درمان زونا می باشد که از راه خوراکی با مقدار زیاد ۸۰۰ میلی گرم ۵ بار در روز در موارد شدید بمقدار ۵-۱۰ میلی گرم / کیلوگرم از راه وریدی بکار میرود

آنها کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه باشد باید از مقدار دارو کاسته شود. غلظت آن در مایع

مغزی نخاعی حدود ۵۰٪ غلظت پلاسما می‌باشد.  
موارد و مقدار استعمال: ۱- در تب‌خالهای  
لب و تناسلی اولیه در افراد عادی یا با اختلالات  
سیستم ایمنی از کرم آسایکلویر بصورت موضعی  
۵ بار در روز و در صورت لزوم از قرص ۲۰۰  
میلی گرمی خوراکی ۵ بار در روز استفاده  
می‌شود. در موارد عود بیماری ۵-۱۰  
میلی گرم / کیلوگرم از راه وریدی بمدت ۱۰

● آسایکلویر درمان انتخابی  
عفونتهای تب‌خال نوع I و II است،  
و در آبله مرغان نیز بعضی موفقیتها  
بدست آمده است.

روز ۲- در کراتیت تب‌خالی بصورت پماد  
موضعی ۵ بار در روز ۳- زونا: آسایکلویر  
یکی از داروهای بسیار مؤثر و انتخابی در درمان  
زونا می‌باشد که از راه خوراکی با مقدار زیاد  
۸۰۰ میلی گرم ۵ بار در روز بمدت ۵-۷ روز  
و در موارد شدید ۵-۱۰ میلی گرم / کیلوگرم  
از راه وریدی بکار می‌رود. ۴- در تب‌خالهای  
عود کننده بخصوص تناسلی به مقدار ۴۰۰ میلی گرم  
۲ بار در روز بمدت یک سال یا بیشتر ۵-  
در آنسفالیت تب‌خالی ۱۰ میلی گرم؟ کیلوگرم ۳  
بار در روز بمدت ۱۰ روز. بعلاوه این دارو را  
در عفونتهای ویروس آبله مرغان با موفقیت  
مصرف کرده‌اند. ضمناً باید توجه داشت که یکی  
از شرایط اصلی موفقیت درمانی با آسایکلویر

تشخیص سریع بیماری و شروع هرچه زودتر  
درمان با این دارو است.

اثرات زیانبار: در تزریق وریدی ممکن است  
تهوع، اسهال، درد شکم، بثورات جلدی و  
افزایش فعالیت موقتی آنزیمهای کبدی و  
سردرد بخصوص در بیماران با نارسایی کلیه  
دیده شود. مصرف وریدی دارو بایستی بصورت  
انفوزیون و بمدت یک ساعت انجام گیرد. مقادیر  
زیاد دارو از راه وریدی ممکن است اختلال  
فونکسیون کلیه بدهد زیرا نفروپاتی کریستالین  
با آن گزارش شده است (۴). با مصرف در  
حاملگی اثر تراژون دیده نشده است ولی  
شرکت سازنده در این مورد رغبتی نشان نداده  
است. از شیر عبور می‌کند ولی چون در نوزاد  
مصرف می‌شود بنابراین مسئله‌ای ندارد.

### گانسیکلویر (Ganciclovir)

یک آنالوگ صنایع گوانوزین است که  
بطور *in vitro* بر ضد ویروسهای گروه  
تب‌خال و بعضی ویروسهای حاوی DNA مؤثر است.  
ولی مهمترین مصرف این دارو جهت درمان  
عفونتهای ویروس سیتومگال انسانی است که  
بعنوان داروی خط اول بکار می‌رود. تشخیص  
سریع و شروع درمان بموقع و هرچه زودتر در  
بهبود جواب بیماری بسیار مؤثر است. اثر این  
دارو بر ضد عفونت سیتومگال بطور قابل  
ملاحظه‌ای از آسایکلویر قویتر است و حتی  
تمایل دارد که بر ضد عفونتهای تب‌خال ساده  
هم مؤثر باشد ولی بهر حال روی عفونتهای  
سیتومگال ویروس (مانند ورم شبکیه) نسبت به

سایر آنالوگهای نوکلئوزید فعالیت بیشتری نشان می‌دهد.

**مکانیسم اثر گانسیکلوویر:** بطور خیلی انتخابی موجب مهار همانندسازی DNA ویروس سیتومگال می‌گردد که این عمل نتیجه برداشت این ماده توسط سلولهای آلوده به ویروس می‌باشد (۷). این دارو همانند آسایکلوویر باید فسفوریله شود تا بتواند فعال باشد به این ترتیب ابتدا توسط تیمیدین کیناز ویروس به مونوفسفات و سپس بتوسط آنزیمهای سلولی بشکل گانسیکلوویر تری فسفات درمی‌آید که این ماده آخری از راه رقابت با گوانوزین تری فسفات در داخل DNA، موجب مهار DNA پولیمراز ویروس بیش از DNA پولیمراز سلول می‌گردد (۳).

این دارو بر ضد ویروسهای تبخال ساده نوع I و II، ویروس واریسلانزوستر، ایشتاین بار ویروس و ویروس سیتومگال مؤثر است (۷) ولی بعلت سمیت زیادش امروزه فقط در عفونت‌های شدید ویروس سیتومگال بعنوان داروی انتخابی بکار می‌رود، بخصوص در افرادی که دچار اختلال سیستم ایمنی باشند. بیماران مبتلا به ایدز و یا آنهایی که داروهای متوقف کننده سیستم ایمنی دریافت می‌کنند برای جلوگیری از عود ضایعات ویروس سیتومگال بایستی بمدت طولانی گانسیکلوویر را مصرف کنند. تمام موارد ضایعات ناشی از ویروس سیتومگال مثل ورم شبکیه، هیاتیت و کولیت در ۷۰-۹۰٪ موارد به این دارو جواب می‌دهند ولی در عارضه پنومونی ۳۰-۵۰٪ جواب

بدست می‌آید (۲).

دارو از راه وریدی مصرف شده و نیمه عمر پلاسمایی آن ۳/۶ ساعت و بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود. در بیماران با نارسایی کلیه تطبیق مقدار لازم است. مقدار استعمال آن ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم هر ۱۲ ساعت از راه انفوزیون وریدی بمدت یک ساعت است که بمدت ۱۴-۲۱ روز باید ادامه یابد و بسرعت

## ● گانسیکلوویر در عفونتهای با عامل سیتومگالو ویروس داروی انتخابی است.

باعث کاهش ویروس در خون و ادرار می‌گردد (۷). ولی متأسفانه پس از قطع دارو عود اتفاق می‌افتد.

**اثرات زیانبار:** از عوارض شایع دارو نوتروپنی (۳۰٪) و ترمبوسیتوپنی (۱۹٪) است که در صورت قطع دارو ممکن است قابل برگشت باشد. چنانچه مقادیر زیاد دارو به‌مراه زیدوودین مصرف شود، دپرسیون مغز استخوان ممکن است اتفاق افتد. سایر عوارض با اهمیت کمتر شامل بثورات جلدی، تهوع، استفراغ، اسهال، تشنجات، فلیبیت، کم‌خونی و ائوزینوفیلی می‌باشد (۱۱). در زنان باردار نباید مصرف شود (چون در حیوانات تراژون است). زنان شیرده ۷۲ ساعت پس از قطع دارو می‌توانند شیر دادن را شروع کنند. تزریق

وریدی آن ممکن است باعث مهار اسپر ماتوژنر دائمی در مردان و عقیمی دائمی در زنان گردد.

### زیدوودین (Zidovudine) یا آزیدوتیمیدین (AZT)

این دارویك آنالوگ تیمیدین است که در سال ۱۹۸۷ معرفی شد و تنها دارویی است که از راه خوراکی و وریدی در درمان تظاهرات شدید ایدز و همچنین در بیماران با HIV مثبت جهت جلوگیری و کاهش وفور عفونتهای فرصت طلب مانند ذات‌الریه و نئوپلاسم و

### ● فعالیت زیدوودین بتوسط آسایکلویر، اینترفرون، دی‌داکسی اینوزین افزایش می‌یابد، ولی تیمیدین و ریباویرین با اثر آن مخالفت میکنند.

همچنین بهبود زندگی و طولانیتر شدن مدت زنده ماندن بیماران بکار می‌رود (۸).

مکانیسم اثر: زیدوودین بتوسط آنزیمهای سلولی فسفوریله شده و تبدیل به زیدوودین مونو، دی و بالاخره تری فسفات می‌شود که این ماده از دو راه عمل می‌کند: ۱- مشتقات تری فسفات باعث مهار DNA پلیمراز وابسته به RNA (ریورس ترانس کریپتاز) ویروس می‌گردد. ۲- گروه آزیدو (N3) در طول سنتز DNA

موجب جلوگیری از تطویل زنجیر DNA گشته و مانند يك خاتمه‌دهنده آن عمل می‌کند (۱). ولی اثر ضدویروسی انتخابی زیدوودین مربوط به تمایل زیاد این دارو روی آنزیم ریورس ترانس کریپتاز ویروسی است تا DNA پلیمراز انسانی (۱۰۰ برابر بیشتر). فعالیت ضدویروسی زیدوودین بتوسط آسایکلویر، اینترفرون و دی‌داکسی اینوزین افزایش می‌یابد ولی تیمیدین و ریباویرین با اثر آن مخالفت می‌کنند که احتمالاً این عمل آخری مربوط به رقابت برای فسفوریلاسیون و در نتیجه کاهش غلظت داخل سلولی زیدوودین است (۹). مقاومت ویروسها به این دارو نیز اتفاق می‌افتد که ممکن است بعد از ۶ ماه معالجه یا بیشتر باشد ولی این ویروسهای مقاوم نسبت به دی‌داکسی سیتیدین و فوسکارنت حساس می‌باشند (۱۰). بعلاوه تجویز توأم آسایکلویر و زیدوودین را در کاهش عوارض ایدز (بخصوص عوارض عصبی) بسیار مؤثر می‌دانند (۱۳).

فارماکوکینتیک: پس از تجویز زیدوودین از راه خوراکی، حداکثر اثر آن ۳۰-۹۰ دقیقه بعد ظاهر می‌شود. فراهمی زیستی آن ۶۰-۷۰٪ است. نیمه عمر آن حدود يك ساعت است. ۳۰-۴۵٪ آن به پروتئین‌های پلاسما می‌چسبد. ۴۰٪ آن بتوسط اولین عبور کبدی متابولیزه می‌گردد. غلظت آن در مایع مغزی نخاعی متغیر و بین ۲۵-۱۰۰٪ میزان سرمی است. دارو بیشتر از راه گلوکوروئیداسیون متابولیزه و ۱۵٪ آن از راه کلیه دفع می‌شود. دارویی مثل استامینوفن در متابولیسم کبدی آن

دخالت می‌کند و پروبسنید از ترشح کلیوی آن مانع بعمل می‌آورد که

از شیر عبور می‌کند که مادران شیرده باید احتیاط کنند.

موارد استعمال بالینی: داروی منحصر بفرد

بیماری ایدز است که هم در بیماران HIV مثبت و هم بیماران با علائم بالینی ایدز و هم در درمان عوارض مربوط به ایدز مصرف شده و موجب کاهش مرگ و میر بیماری و بهتر شدن اعمال فیزیکی شخص و همچنین بطور مشخص بهبود سلولهای T. Helper می‌شود. در صورت ایجاد مقاومت از توأم کردن آن با داروهای جدیدتر استفاده می‌شود که ممکن است مؤثر باشد. درمان با زیدوودین ممکن است طول عمر ۵۰-۷۰٪ بیماران را پس از بروز علائم بالینی ایدز تا ۲ سال بیشتر کند.

مقدار استعمال: ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت

است. برای کاهش عوارض خونی ۱۰۰ میلی‌گرم ۵-۶ بار در روز (۵۰۰-۶۰۰)

● از پروتئین جدار خارجی ویروس ایدز (V3 Loop) آنتی کورخالص و اختصاص پیدا کردند که می‌توانند جلوی بیماری ایدز را در میمون بگیرد.

میلی‌گرم در روز). بعضی از محققین مقدار زیادتر را توصیه می‌کنند بخصوص در آنهایی که عوارض عصبی دارند.

● تجویز توأم آسایکلوویرو زیدوودین را در کاهش عوارض ایدز (بخصوص عوارض عصبی) بسیار مؤثر میدانند.

بایستی از تجویز آنها با زیدوودین خودداری شود (۱).

اثرات زیانبار: تهوع، استفراغ، درد شکم، سردرد، سرگیجه، درد عضلانی و بیخوابی از عوارض شایع شروع درمان است که با ادامه درمان کاهش می‌یابند. گاهی لازم می‌شود موقتاً دارو قطع و یا مقدار آن کاهش یابد. عوارض اصلی دارو شامل کم‌خونی، نوتروپنی و لوکوپنی است که در این موارد باید مقدار دارو را محدود کرد. زیرا عوارض خونی با دارو شایع است و در ۵۰٪ بیماران که سلولهای T. Helper آنها کمتر از ۱۰۰ سلول/میلی‌متر مکعب خون است گرانولوسیتوپنی اتفاق می‌افتد که گاهی احتیاج به تزریق خون پیدا می‌شود. ۲ هفته پس از تجویز دارو ممکن است تغییرات اریتروسیتی مگالوبلاستیک اتفاق افتد. تزریق داروی اپوئین نوترکیبی در بیماران مبتلا به کم‌خونی شدید باعث می‌شود که احتیاج آنها به تزریق خون کاهش یابد. در خانمهای باردار می‌توان تجویز کرد.

برای بیماران با HIV مثبت بدون علائم بالینی ایدز ۱۰۰ میلی گرم هر ۴ ساعت (۵۰۰ میلی گرم در روز) کافی است. در کودکان یک ماهه - ۱۲ ساله مقدار ۱۸۰ میلی گرم / متر مربع بدن (حداکثر ۲۰۰ میلی گرم) هر ۶ ساعت تجویز می شود (۱).

### سایر داروهای ضدایدز

**الف: دیدانوزین (دی‌داکسی اینوزین، ddi):** این دارو بطور *in vitro* بر ضد عفونت HIV-1 مانند رده‌های مقاوم به زیدوودین مؤثر است. بعلاوه باعث افزایش CD4 (گلیکوپروتئین سطح لنفوسیت‌هایی که در سیستم ایمنی نقش دارند) و کاهش میزان آنتی‌ژن P24 (آنتی‌ژن اصلی ویروس ایدز) و نقصان علائم بیماری ایدز و یا عوارض شدید آن می‌شود (۱۱). بعضی بیماران مقاوم به زیدوودین بطور بالینی به ddi جواب می‌دهند. حداکثر مقدار قابل تحمل آن ۱۲ میلی گرم / کیلوگرم دو بار در روز یا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم یکبار در روز است. عوارض آن یکی نوروپاتی دردناک است که ۲-۶ ماه بعد از مصرف دارو بروز می‌کند. عارضه دیگر پانکراتیت کشنده است که کاربرد دارو را محدود کرده است. سایر داروهایی که ممکن است پانکراتیت بدهند (مثل الکل و مصرف سیستمیک پنتامیدین) نبایستی به‌مراه این دارو بکار روند. عوارض دیگر ممکن است بصورت سردرد، بیخوابی، تهوع، یبوست، اغتشاش فکری، افزایش اسید اوریک خون،

هیپوکالمی و ترمبوسیتوپنی بروز کنند (۱۱):  
**ب: دی‌داکسی سائیتیدین (ddc):** یک داروی مهارکننده قوی آنزیم ریورس ترانس کریپتاز HIV-1 می‌باشد. این دارو را در درمان ایدز و عوارض پیشرفته آن از راه خوراکی بکار می‌برند ولی در طول اولین ماه مصرف این دارو عوارضی مثل بشورات جلدی، تب، استوماتیت آفتوز ممکن است اتفاق افتد. امکان دارد نوروپاتی محیطی دردناک دیرتر ظاهر شود. از راه خوراکی بخوبی جذب ولی در CNS کمتر نفوذ می‌کند. در مواردی که بیمار به زیدوودین و ddi جواب ندهد از این دارو استفاده می‌شود و همچنین ممکن است آنرا توأم با زیدوودین مصرف کرد. سمیت خونی دارو حداقل است (۱۰).

### • ریباویرین بصورت آئروسول موجب کاهش عفونتهای ناشی از ویروس سنسپیشیال تنفسی و انفلوانزا A و B می‌گردد.

**ج- فسکارنت (Foscarnet):** یکی از داروهای تحت مطالعه در درمان ویروس تب خال و ایدز است. این دارو را در ورم شبکه ناشی از ویروس سیتومگال در بیماران مبتلا به ایدز و همچنین عفونتهای تب خالی مقاوم به آسایکلویر از راه وریدی بکار می‌برند. مقدار استعمال آن ۴۰-۶۰



(جدار خارجی) ویروس ایدز (HIV) که آنرا V3 Loop نامیدند توانستند يك آنتی کور خالص و اختصاصی بدست آورند. این پروتئین حاوی ۳۰ اسید آمینه است که نقش مهمی در قدرت ویروس بداخل سلول دارد که شاید از نظر استراتژیک مهم باشد، زیرا این پروتئین از يك گونه به گونه دیگر ویروس فرق میکند. این دانشمندان قبلاً میدانستند که آنتی کورهای این قسمت ویروس (V3 Loop) قادر به بلوک ویروس میباشد و بطور تجربی نیز نشان دادند که واکسن حاصل از تمام پوشش خارجی ویروس ایدز میتواند میمون را در مقابل عفونت ویروس محافظت کند و میزان آنتی کورهای ناشی از V3 Loop در حیوان خیلی بالا برود، ولی تا این تاریخ هیچک نمی توانستند ثابت کنند این آنتی کورها مسئول محافظت حیوان در مقابل عفونت ویروس ایدز میباشد.



Chimp challenge: direct proof of protection

میلی گرم / کیلوگرم هر ۸ ساعت است که بمدت ۱۴-۲۱ روز باید داد. در بیماران با نارسائی کلیه مقدار کمتر میشود. مهمترین اثرات سمی دارو روی کلیه است که کراتینین سرم بالا میرود (۵۰٪ بیماران). بدحالی، تهوع، استفراغ، خستگی، سردرد، اختلالات CNS، هیپوکالمی، لوکوپنی، کم خونی و اختلالات کبدی نیز گزارش شده است (۱۱). داروهای دیگری که در درمان ایدز تحت مطالعه میباشد شامل CD4 محلول، ddA (دی داکیسی آدنوزین)، DHT (دی داکیسی دی دهیدرو تیمیدین)، N-بوتیل - DNz و Azdu (آزیدو یوریدین) میباشد. مخلوط این ترکیبات در درمان ایدز مطرح است تا اینکه فعالیت سینرژستیکی آنها ظاهر شود که از یک طرف موجب توقف فعالیت ویروس شود و از طرف دیگر از راه کاهش مقدار آنها از سمیتشان کاسته شود و ضمناً ممکن است مقاومت نسبت به آنها کمتر اتفاق افتد (۱۰).

### پیدایش آنتی کور جلوگیری کننده از بیماری ایدز در میمون

اخیراً محققین امریکائی آنتی کوری پیدا کرده اند که میمون شامپانزه را در مقابل عفونت ایدز محافظت میکند و این اولین بار است که توانسته اند دقیقاً از راه سیستم ایمنی از ایدز جلوگیری کنند.

گروهی به سرپرستی Emilio (1) Emini در آزمایشگاههای مرک شارب اندم در فیلادلفیا از قسمتی از پروتئین پوشش خارجی

بهرحال تیم Emini، آنتی کورهای حاصله را  $C\beta_1$  نامیدند که یک مسدود قوی V3 میباشد. این پژوهشگران آنتی کور بدست آمده را به میمون شمپانزه دادند و ۲۴ ساعت بعد مقدار زیادی ویروس HIV را مستقیماً بداخل خون حیوان تزریق کردند و در حیوان شاهد هم همین مقدار ویروس را تزریق کردند. پس از ۳ هفته در میمون شاهد عفونت ایدز توسعه پیدا کرد. در حالیکه برعکس در حیوان معالجه شده با آنتی کور بعد از یکسال هنوز عفونت دیده نشده است. آزمایشات دیگری هم این یافته را تأیید کرد و امید است هر چه زودتر واکنس

● زیدوودین داروی منحصر به فرد ایدز است که هم در بیماران HIV مثبت و هم با علائم بالینی ایدز و هم در درمان عوارض ایدز مصرف میشود و مرگ و میر بیماری را کاهش و اعمال فیزیکی را بهبود می بخشد.

مؤثر این بیماری خانمانسوز کشف شده و دنیائی را از نگرانی نجات دهد (۱).

#### ویدارابین (Vidarabine)

یکی از مشتقات آدنوزین است که بتوسط آنزیمهای سلولی بصورت تری فسفات در آمده و موجب مهار بسیاری از DNA پولیمرازهای سلول انسانی و ویروسی میگردد و بدین ترتیب

سنتر DNA ویروسی متوقف میشود. چون حساسیت آنزیمهای ویروس تبخال نسبت به دارو ۲۰ بار بیشتر از آنزیمهای سلولی است بهمین جهت ویدارابین اثر انتخابی روی ویروس تبخال دارد ولی چون سایر سیستمهای آنزیمی سلولی را نیز متوقف میسازد امروزه آسایکلویر جانشین آن شده است (۱۳). در بعضی موارد عفونتهای شدید ویروس تبخال و زونا که خطر جانی بیمار را تهدید میکند ممکن است از این دارو استفاده شود. ولی چون بایستی حجم زیادی از دارو را بصورت انفوزیون مصرف کرد باعث عوارض گوارشی، سمیت مغز استخوان و عصبی مانند لرزش، عدم تعادل و آنسفالوپاتی و نوروپاتی محیطی میگردد.

موارد استعمال: آنسفالیت های تب خالی، عفونتهای تب خالی CNS نوزادان و زونای شدید در بیماران با اختلالات سیستم ایمنی. مقدار استعمال ۱۰-۱۵ میلی گرم / کیلوگرم در روز است (۱۱).

#### ریباویرین (Ribavirine)

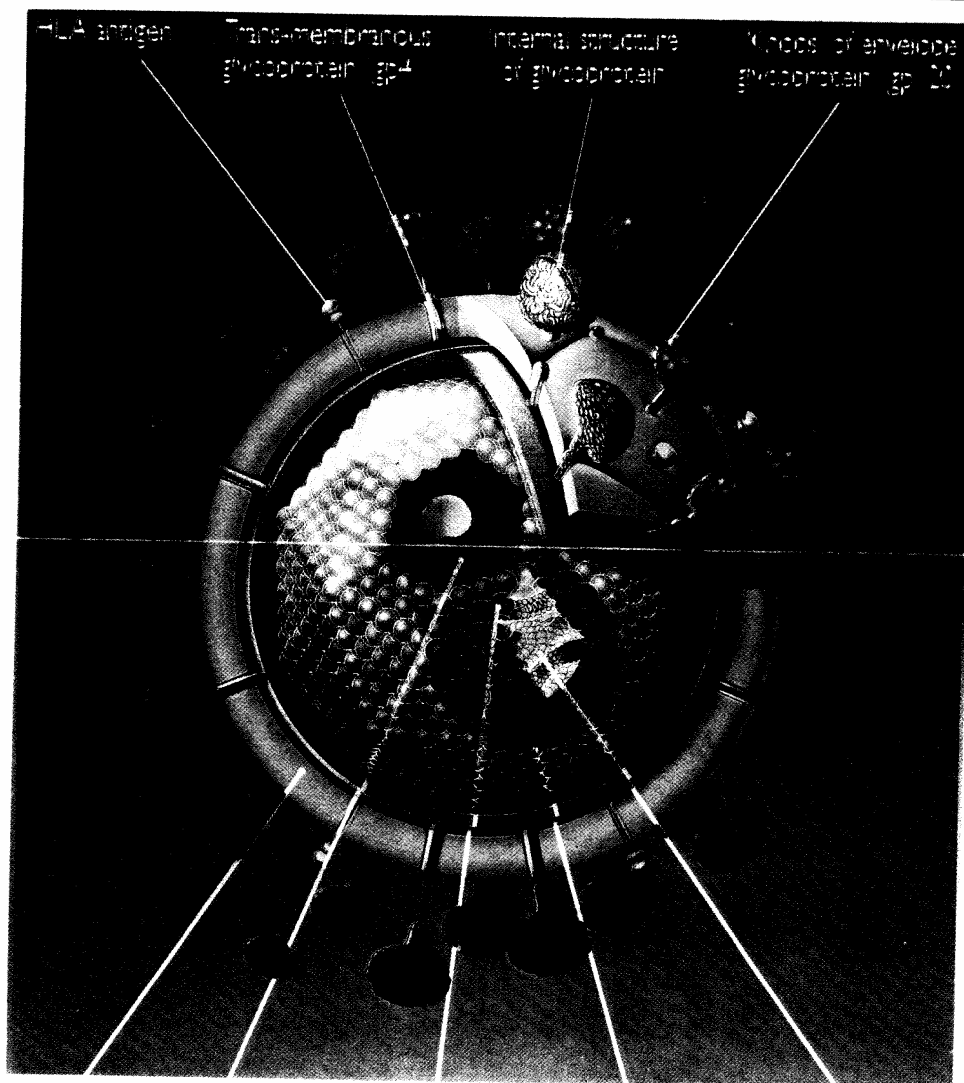
یک نوکلئوزید صناعی است که دارای طیف وسیع فعالیت ضد ویروسی است. ایندارو که ۱۰ سال تحت تجربه بود از سال ۱۹۸۷ اجازه مصرف پیدا کرد و بصورت آئروسول موجب کاهش عفونتهای ناشی از ویروسهای سنسیشیال تنفسی و همچنین انفلوآنزای نوع B و A میشود (۵).

بنظر می رسد دارو بتوسط آدنوزین کیناز سلولی بصورت ریباویرین مونوفسفات در آمده که این ماده موجب مهار تشکیل اینوزین مونوفسفات سلولی گشته و در نتیجه گوانوزین

---

# The Human Immunodeficiency Virus (HIV)

---



تری فسفات داخل سلولی تخلیه میشود. در بعضی ویروسها از راه توقف گوانوزین تری فسفات باعث مهار سنتز پروتئین ویروسی میگردد. ایندارو همچنین RNA پیامبر ویروسی را نیز متوقف میسازد. مقاومت با آن دیده نشده است (۱). از راه وریدی غلظت پلاسمائی آن ۱۰ برابر راه خوراکی است. در عفونتهای شدید تنفسی تحتانی ناشی از ویروس سنسیشیال از راه آئروسول مؤثر است و غلظت آن در ترشحات تنفسی ۱۰۰۰ برابر غلظت خونی است. ۳۰٪ آن بصورت تری فسفات در گلبولهای قرمز جمع میشود که در آنها نیمه عمر آن ۴۰ روز است. مهمترین راه متابولیسم دارو کبدی است و ۳۰٪ از راه ادرار دفع میشود.

بصورت محلول آئروسول ریباویرین ۲۰ میلی گرم / میلی لیتر برای ۱۲-۱۸ ساعت در روز بمدت ۳-۷ روز بکار میرود که بهتر است از روز سوم عفونت شروع شود. ایندارو را در بیماران مبتلا به کاردیومگالی یا بیماری ایمنوسوپرسیو نیز بکار میبرند. در عفونتهای تنفسی فوقانی با عامل سنسیشیال تنفسی حداقل اثر را دارد. ایندارو از راه وریدی باعث کاهش مرگ و میر تب لاسا (Lassa Fever) که يك بیماری کشنده است شده و در عفونتهای ویروسی خونریزی دهنده دیگر مانند تبهای خونریزی دهنده آرژانتینی و کره ای نیز مؤثر است (۱۳).

عوارض: اسپاسم برنش و همولیز خارج عروقی میدهد که در نتیجه باعث افزایش بیلیروبین، اسید اوریک و آهن سرم میشود.

بعد از ۲ هفته ممکن است کمخونی ماکروسیتیک بدهد که با مقدار دارو بستگی دارد. در زنان باردار و شیرده و افراد آسماتیک و بیماران مزمن ریوی نباید داد.

### آمانتادین (Amantadine)

یک آمین سه حلقه ای است که در مقابل ویروسهای آنفلونزا A مؤثر است و اگر بعنوان پیشگیری (۴۸ ساعت) هم مصرف شود بیشترین اثر را دارد. از نظر مکانیسم اثر بنظر میرسد وقتی ویروس داخل سلول شد آمانتادین مانع جدا شدن پوشش ویروس از ژنوم آن شده و بنابراین از همانندسازی ویروس جلوگیری میکند (۱۳). جذب از راه خوراکی خوب است. ۹۰٪ بدون تغییر از ادرار دفع میشود. نیمه عمر دارو ۱۲-۱۸ ساعت است در درمان و پیشگیری عفونت آنفلوآنزا A بکار میرود که در مورد اخیر ۵۰-۹۰٪ مؤثر است (۷).

مقدار استعمال در افراد عادی ۱۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز و در افراد بالای ۶۵ سال از ۱۰۰ میلی گرم در روز نباید تجاوز کرد و کودکان ۱-۹ ساله مقدار آن ۴/۴-۸/۸ میلی گرم / کیلوگرم است که حداکثر به ۱۵۰ میلی گرم در روز میرسد.

عوارض بصورت اختلالات گوارشی و در CNS بصورت عصبانیت، بیخوابی، سردرد است که در هفته اول دیده شده و رفته رفته کم میشود. در بیماران با نارسائی کلیه عوارض مغزی شدیدتر و بصورت اغتشاش فکری، توهمات و تشنجات بروز میکند. اثرات آنستی کولینرژیک نیز دارد که باعث خشکی



دهان، احتیاس ادرار، آریتمی بطنی و غیره میشود. در گلو کوم و با آنتی هیستامین ها نباید داد. در بارداری ممنوع است (۷-۱۳). داروی دیگر ریمانتادین است که اثرات آن شبیه آمانتادین می باشد منتهی عوارض مغزی آن کمتر است.

### داروهای ضد ویروسی محرک سیستم ایمنی

از داروهای محرک سیستم ایمنی میتوان از انترفرونها و اینوزین پرانوبکس نام بود. یکی از همکاران محترم در همین شماره مجله راجع به انترفرونها مطالب جالب و مفصلی را ارائه داده اند که از تکرار آنها خودداری میشود

### اینوزین پرانوبکس (Inosine Pranobex)

ایندارو را برای معالجه بیماران مبتلا به عفونتهای ناشی از ویروس تبخال نوع I, II و همچنین بعنوان یک داروی کمکی در زگیل های تناسلی بهمراه پودوفیلین و کربن دیوکساید بکار میبرند. دارو مستقیماً روی ویروس اثر نمیکند بلکه با اثرات متعدد روی سیستم ایمنی سرانجام منجر به تحریک جواب ایمنی در میزبان میگردد. در یک گزارش اثر آنرا کمتر از آسایکلویر معرفی کرده اند و توام با آنها تفاوتی با مصرف آن به تنهایی ندارد (۲). مقدار استعمال آن ۱ گرم ۴ بار در روز است. چون ایندارو در بدن به اسیداوریک متابولیزه تبدیل میشود بنابراین در نارسائی کلیه

و بیماران نقرسی و هیپراوریسمی باید احتیاط کرد. بهتر است در حاملگی مصرف نشود. سایر داروهای ضد ویروسی مثل یدوکسوریدین، تری فلوریدین و غیره بعلت عوارضی که دارند امروزه مصرفی ندارند و داروهای سالمتر جایگزین آنها شده اند.

مآخذ:

- 1- Brown, P; New Scientist. 133: 18, 1992.
- 2- Davey, PG; Brit. J.Med. 300: 793-796, 1990.
- 3- Fauld, D; and Heel, RC; Drugs. 39: 59-65, 1990
- 4- Flier, JS. N.Engl. J.Med. 321: 163-172, 1989.
- 5- Gordon Douglas, Rjr; in: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman Gilman, A; Rall, TW; et al.) Eight ed, Pergamon Press, New York. pp 1183, 1990
- 6- Jacobson, MA; et al. Ann. Int. Med. 112:187, 1990.
- 7- Kassier, JP; Decker, BC. Current Therapy Internal Medicine. Third ed, B.C. Decker, Inc. Philadelphia. pp 146-151, 1991.
- 8- Langtry, HD; and Compoli Richards, DM. Drugs. 37: 409, 1989
- 9- Larder, BA; Darby, G; et al. Science 243: 1731-1734, 1989
- 10- Meyers, NW; Rev. Infect. Dis. 12: 944-50, 1990.
- 11- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 32: 75-78, 1990.
- 12- White, DO; and Fenner, F; Medical Virology. Third ed, Academic Press Inc. Florida, pp 317-318, 1986.
- 13- Wingard, LB; Brody, TM; et al. Human Pharmacology. Molecular- to - Clinical. Wolfe Publishing Ltd. London. pp 718-732, 1991.