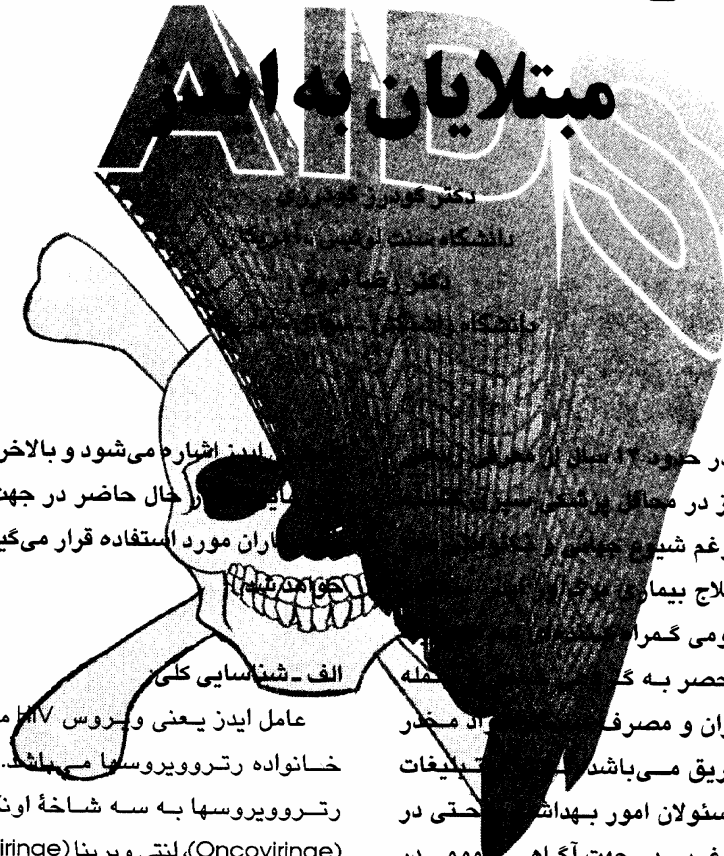


درمان‌های متداول در معالجه بیماران ناقل ویروس HIV و

مبتلایان به ایدز



زمانی در حدود ۴۰ سال از معرفی ویروس ایدز در جهان، بیماری ایدز در میان پزشکان و محققان بسیار مورد توجه قرار گرفته است. علی‌رغم شیوع جهانی این بیماری، در حال حاضر در جهت مداوای مدرن در علاج بیماران مبتلایان به ایدز باور عمومی گمراه‌کننده است. بیماری منحصر به کودکان و نوجوانان همجنس‌بازان و مصرف‌کنندگان مواد مخدر از راه تزریق می‌باشد. تغییرات گسترده مسئولان امور بهداشتی حتی در کشورهای غربی در جهت آگاهی عمومی در رابطه با این بیماری هراسناک عقیم گذاشته است. در این مقاله نخست یک شناسایی کلی از ویروس HIV که عامل بیماری ایدز می‌باشد، ارائه گردیده و سپس به علائم

ایدز اشاره می‌شود و بالاخره دربارهٔ ایدز در میان پزشکان و محققان بسیار مورد توجه قرار گرفته است. علی‌رغم شیوع جهانی این بیماری، در حال حاضر در جهت مداوای مدرن در علاج بیماران مبتلایان به ایدز باور عمومی گمراه‌کننده است. بیماری منحصر به کودکان و نوجوانان همجنس‌بازان و مصرف‌کنندگان مواد مخدر از راه تزریق می‌باشد. تغییرات گسترده مسئولان امور بهداشتی حتی در کشورهای غربی در جهت آگاهی عمومی در رابطه با این بیماری هراسناک عقیم گذاشته است. در این مقاله نخست یک شناسایی کلی از ویروس HIV که عامل بیماری ایدز می‌باشد، ارائه گردیده و سپس به علائم

الف - شناسایی کلی
عامل ایدز یعنی ویروس HIV متعلق به خانواده رتروویروسها می‌باشد. خانواده رتروویروسها به سه شاخهٔ اونکوویرینا (Oncovirinae)، لنتی ویرینا (Lentivirinae) و سپوماویرینا (Spumavirinae) تقسیم می‌شوند. این تقسیم‌بندی بیشتر با در نظر گرفتن بیماری‌زایی این ویروس‌ها پایه‌ریزی گردیده است. ویروس HIV در ادامه این

طبقه‌بندی در زیر شاخهٔ لنتی‌ویرینا قرار می‌گیرد. لغت "lenti" ریشه لاتین دارد و به معنی کُند است. این لقب کند نمایانگر لزوم یک مدت زمان طولانی (بین چند ماه تا چند سال) برای نمودار شدن علائم بیماریزایی این ویروس‌ها در بیماران مبتلا می‌باشد (۱) و (۲). مشاهده علائم بیماریزایی پس از گذشت یک زمان طولانی ابتدا در حیوانات دامی در حدود ۳۰ سال قبل توسط یک محقق ایسلندی به نام

● **بروز بیماری ایدز شبیه به آنفلوآنزا در بیمار از اولین علائم آلوده شدن توسط ویروس HIV است که معمولاً ۲ تا ۳ هفته بعد از انتقال ویروس HIV به بدن نمایان می‌شود.** ●

sjgurdsson گزارش شد. تحقیقات وی به روی دو بیماری متفاوت در گوسفندان که هر دو مورد دارای صفت مشخصه و مشترک کندی بروز و کندی پیشرفت علائم بیماری بودند منجر به کشف اولین لنتی‌ویروس شد. یکی از این دو بیماری "لرزهٔ گوسفندان" (Scrapie) نامیده شد که درباره آن صحبتی نخواهیم کرد و دومین بیماری که maedi-visna نامگذاری شد و بعداً معلوم گشت که یک لنتی‌ویروس عامل تولید این بیماری می‌باشد. علائم کلینیکی آن در گوسفندانی که توسط لنتی‌ویروسها آلوده می‌شوند عبارت است از تنگی نفس (dyspnea)، ضعف و بیحالی ناشی از بیماری

(cachexia) و ناراحتی‌های مزمن منشعب از سیستم اعصاب (chronic neurological disease).

این بیماری در گوسفندان دامی تمامی دنیا به استثنای نیوزیلند و استرالیا شیوع دارد. فقدان این بیماری در دو کشور ذکر شده به دلیل سخت‌گیری‌های قانونی در واردات دام به این کشورها می‌باشد (۳). ویروس‌های طبقه‌بندی شده در شاخه لنتی‌ویروس‌ها می‌توانند اقسام جانداران از جمله اسب، بز، گربه، گاو، میمون و انسان را آلوده کنند. در سال ۱۹۸۰ محققى به نام رابرت گالو اولین رتروویروس را که سبب بیماری در انسان می‌شود شناسایی و جدا نمود. این ویروس HTLV مخفف Human T-Leukemic virus نامگذاری شد. تا به امروز دو گروه از رتروویروس‌هایی که انسان را آلوده می‌کنند شناسایی گردیده‌اند: گروه اول HTLV-I و HTLV-II و گروه دوم HIV-I و HIV-II که مخفف Human Immunodeficiency Virus می‌باشند.

ساختمان ملکولی و طریق تکثیر ویروس:

HIV قطری در حدود ۱۰۰mm دارد و مواد ژنتیکی این ویروس از نوع RNA و متشکل از ۱۰۰۰۰ نوکلئوتید می‌باشد. ویروس HIV حامل چندین آنزیم از جمله ترانس کریپتاز معکوس (reverse transcriptase) و ریپونوکلیاز H (ribonuclease H) و اینتگرز (Integrase) می‌باشد که تمامی نقش اساسی در تکثیر درون

سلولی این ویروس دارند. بطور خلاصه چرخه زندگی HIV با تماس پوسته (envelope) ویروس به غشاء پلاسمایی سلول بیمار آغاز می‌شود. بطور دقیق‌تر پروتئین‌هایی معروف به gp120 که در سطح خارجی پوسته ویروس HIV واقع شده‌اند نقشی مانند لنگر یک کشتی را بازی نموده و ویروس را به گیرنده‌های پروتئینی مشخصی واقع در سطح غشاء سیتوپلاسمی سلول‌های انسان معروف به CD4 ثبات می‌بخشند. سپس پروتئین‌های دیگر ویروس از جمله gp41 و همچنین فاکتورهایی با سرمنشأ سلولی در انتقال ویروس به داخل سلول نقش بازی می‌کنند (۴). مدت کوتاهی پس از دخول ویروس به محیط درون سلولی، اطلاعات ژنتیکی ویروس که بصورت RNA بسته‌بندی شده است تبدیل به DNA می‌شود. دو آنزیم ویروسی ترانس کریپتاز معکوس (RT) و ریبونوکلیاز H (RNase H) در این تبدیل اطلاعات از RNA به DNA شرکت دارند. اشاره مداوم به چنین آنزیم‌هایی در طول این مقاله از آن جهت است که موفق‌ترین داروهای علیه ایدز موجود در بازار براساس مداخله در مکانیسم عمل این آنزیم‌ها مخصوصاً آنزیم RT طراحی شده‌اند. سپس در ادامه چرخه زندگی، ویروس HIV با ساختمان ژنتیکی تغییر یافته به فرم DNA، خویشتن را به کمک آنزیم اینتگراز در درون DNA سلول‌های انسان جاسازی می‌نماید. قرار گرفتن اطلاعات ژنتیکی HIV در فرم پاره‌ای لاینفک از اطلاعات ژنتیکی

سلول‌های میزبان را اصطلاحاً پروویروس (Provirus) می‌گویند. این پروویروس سپس تولید RNA ویروس را می‌نماید که در ادامه چرخه زندگی اجزای پروتئینی ویروس‌های جدید را می‌سازند (۴) و (۵).

● متداول‌ترین داروها در معالجه ایدز براساس مداخله در مکانیسم آنزیم RT ویروس HIV طراحی شده‌اند. ●

ب - علائم بیماری ایدز:

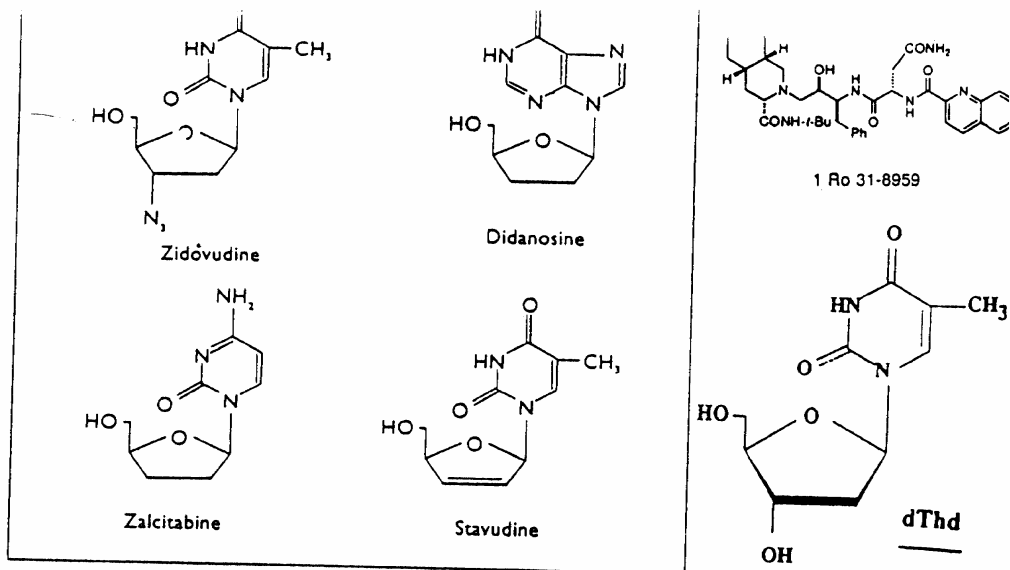
بروز بیماری شبیه به آنفلونزا در در بیمار از اولین علائم آلوده شدن توسط ویروس HIV است که معمولاً ۲ تا ۳ هفته بعد از انتقال ویروس HIV به بدن نمایان می‌شود. این علائم آنفلونزا مانند عبارتند از تب، گلودرد، درد عضلات، درد مفاصل، بثورات پوستی است که معمولاً بین چند هفته تا چند ماه طول می‌کشد تا این علائم رفع گردد و سپس بیمار دچار علائم جدیدی از جمله بزرگ شدن غدد لنفاوی و طحال می‌شود. در ضمن تعداد لنفوسیت‌های از نوع T-helper هم شروع به زوال می‌کنند. تعداد لنفوسیت‌های از نوع T-helper را با اندازه‌گیری پروتئین‌هایی معروف به CD4 که واقع در غشاء پلاسمایی لنفوسیت هستند تعیین می‌کنند. لازم به تذکر است که در حال حاضر اندازه‌گیری تعداد T-helper لنفوسیت‌ها از طریق شمارش CD4 مهم‌ترین ملاک پزشکان در تعیین درجه پیشرفت آلودگی HIV و وخامت

حال بیمار است. با پیشرفت آیدز، علائم دیگری از قبیل کم شدن وزن بدن، اسهال، عفونت به وسیله میکروب‌های فرصت‌طلب و بالاخره بیماری‌هایی که سیستم عصبی را مورد حمله قرار می‌دهند، در بیمار ظاهر می‌شوند.

تحقیقات نشان داده که امکان انتقال ویروس HIV از مادر به جنین در حدود ۲۵٪ تا ۳۵٪ می‌باشد. این انتقال از طریق جفت صورت می‌گیرد. وضع حمل از طریق عمل سزارین اثر چندانی در جلوگیری از انتقال ویروس از مادر به فرزند ندارد. مطالعات دیگری نشان داده‌اند که امکان انتقال HIV در زنان حامله با تعداد CD4 کمتر از $400/mm^3$ بالاتر است. همچنین تجویز داروی Zidovudine در دوران حاملگی از امکان انتقال HIV از مادر مبتلا به فرزند می‌کاهد. اکثر اطباء توصیه می‌کنند که زنان حامله مبتلا به HIV با تعداد CD4 کمتر از $200/mm^3$ تا $650/mm^3$ (تعداد نرمال = $500/mm^3$) حتماً باید تحت مداوای Zidovudine قرار گیرند. لازم به اشاره است که تجویز زیدوودین دوازده هفته بعد از شروع حاملگی باید آغاز شود که از خطر تراتوژن آن می‌کاهد. برطبق مطالعات کلینیکی، خوشبختانه این دارو هم توسط مادران باردار مبتلا به HIV و هم فرزندان‌شان در رحم قابل تحمل و بدون اثرات سوء در سیستم خونی آنها بوده است (۶).

پ - معالجه آیدز:

همانگونه که قبلاً اشاره شد، متداول‌ترین داروها در معالجه آیدز براساس مداخله در مکانیسم آنزیم RT ویروس HIV طراحی شده‌اند. شکل (۱) ساختمان ملکولی این مختل کننده‌های فعل و انفعالات آنزیمی RT را به نمایش می‌گذارد. از ساختار ملکولی این داروها میتوان استنباط نمود که ۵ ملکول نشان داده شده آنالوگ‌هایی از dideoxynucleoside می‌باشند. داروی آزیدوتیمیدین (AZT) یا زیدوودین (Zidovudine) اولین داروی تائید شده برای معالجه مبتلایان HIV بود. زیدوودین زمانی که به بیمار داده می‌شود بخاطر شباهت ساختمانی‌اش با نوکلئوتید تیمیدین به اشتباه توسط آنزیم RT ویروس در داخل مولکول‌های تازه سنتز شده ویروس جا داده می‌شود. از آن جهت که سنتز یک زنجیره جدید DNA همیشه با اضافه شدن یک نوکلئوتید جدید در کربن موقعیت ۳ قند آخرین نوکلئوتید جا داده شده در زنجیر می‌باشد و با توجه به اینکه موقعیت ۳ قند زیدوودین توسط متخصصین طوری تغییر یافته که از اضافه شدن نوکلئوتیدهای بعدی در این موقعیت جلوگیری کند، پس می‌توان نتیجه گرفت که هرگاه یک ملکول زیدوودین در زنجیره DNA در حال سنتز برای ویروس قرار گرفت سبب قطع ادامه سنتز آن زنجیره و در نهایت جلوگیری از تکثیر ویروس‌های HIV می‌نماید.



شکل (۱): ساختمان مولکولی ۶ داروی مورد استفاده برای مبارزه علیه بیماری ایدز. دقت بفروماید که جدا از RO31-8959، دیگر داروهای به نمایش گذاشته شده آنالوگ‌های اسیدنوکلئیک می‌باشند.

ایمینی از جمله ازدیاد تعداد لنفوسیت‌های T4 می‌شود. این بهبود نسبی سیستم ایمنی سبب تقلیل عفونت‌های دیگری از قبیل ذات‌الریه ناشی از *Pneumocystis carinii* در این بیماران می‌شود. اطباء و داروسازان عزیز باید در نظر داشته باشند که زیدوودین بیماری ایدز را شفا نمی‌بخشد. از مهمترین عوارض جانبی زیدوودین تقلیل رشد و تکثیر سلولهای مغز استخوان است که معمولاً به شکل کم خونی در بیمار آشکار می‌شود. از عوارض ناخوشایند دیگر بروز میوپاتی در بیمارانی است که زیدوودین دریافت می‌کنند که معمولاً به شکل

شروع دوز (dose) درمانی زیدوودین برای اولین ماه مداوم ۲۰۰ mg در عرض هر ۴ ساعت می‌باشد و سپس این دوز به ۱۰۰ mg در هر ۴ ساعت (۶۰۰ mg در ۲۴ ساعت) تقلیل می‌یابد (۷). لازم به تذکر است که چنین تجویزی برای معالجه بیماران ایدز با تعداد لنفوسیت‌های از نوع T4 که کمتر از ۵۰۰/ml باشد توصیه شده است. طول نیمه عمر (half-life) داروی زیدوودین در حدود ۱ ساعت است و این دلیلی است برای تجویز قرص در فاصله‌های زمانی مشخص، داروی زیدوودین در بیماران ایدز باعث بهبود فونکسیون سیستم

مطالعات نشان داده که تجویز زیدوودین در زنان حامله مبتلا به ایدز احتمال انتقال ویروس HIV از مادر به فرزند را از ۳۵٪ به ۸٪ کاهش می‌دهد.

منابع:

1. Coffin, J.M., *The Retroviridae*, Volume 1, (Jay A. Levy., ed), Structure and classification of retroviruses, pp. 19-50, Plenum Press, New York, 1992.
2. Temin, H.M., *Retrovirus variation and evolution*, *Genome*, 31:17.
3. Luciw, P.A., and N.J. Leung, *The Retroviridae*, Volume 1, (Jay A. Levy., ed), Mechanism of retrovirus replication, pp. 159-298, Plenum Press, New York, 1992.
4. Cullen, B.R., *Annu. Rev. Microbiol.*, Regulation of human immunodeficiency virus replication, pp. 219-250, 1991.
5. Saag, M.S., Teppler, H., Miralles, G.D., and K.J. Weinhold., *Atlas of infectious diseases*, Volume 1, (Gerald L. Mandell., ed-in-chief), Human immunodeficiency virus, Host response, pp. 2.2-3.17, Current Medicine Inc., Philadelphia, 1994.
6. Broder, S., *Textbook of AIDS medicine*, (Thomas C. Merigan . Jr., Bolognesi, D., ed), pp. 165-167, Williams & Wilkins, 1994.
7. Fischl, S., et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of Zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *N.Engl.J. Med.*, 323: 1009-1014, 1990.
8. Yarchoan, R., Broder, S., *Treatment of AIDS and related disorder*. In: *Cecil Textbook of Medicine*, 19th edition, (Wyngaarden, J., Smith, L., Bennett, J., eds), pp. 1957-1965. W.B. Saunders Co.

درد و ضعیف شدن عضلات بدن و بالا رفتن آنزیم Creatine Kinase در سرم بیمار آشکار می‌شود(۸). عوارض جانبی دو آنالوگ دیگر deoxynucleoside عبارت از تغییر ذائقه، تورم پانکراس در مورد داروی didanosine، تب، بثورات جلدی (rash)، تورم دهانی و اختلالات سیستم عصبی برای zalcitabine می‌باشد.

جمع‌بندی کلی:

در یک نگاه کلی باید گفت که آنالوگ‌های dideoxynucleoside که فونکسیون آنزیم RT ویروس HIV را مهار می‌کنند، مؤثرترین داروهای موجود برای تجویز به بیماران مبتلا به ایدز می‌باشند. متأسفانه عوارض جانبی این داروها توأم با پدید آمدن موج سریع مقاومت ویروس HIV نسبت به اثر این آنالوگ‌ها، هنوز محققان را در جستجوی استراتژی‌های جدیدتری در توسعه داروهای علیه ایدز مشغول نگاه داشته است. از جمله این استراتژی‌ها تولید مهارکننده‌های غیر nucleoside از قبیل L-697.661 و یامهارکننده پروتئازی به نام R031-8959 که پروتئین gag ویروس HIV که پروتئینی جدا از RT می‌باشد را مورد حمله قرار می‌دهد.

در خاتمه باید اضافه نمود که هنوز دارویی که بتواند بیماری ایدز را ریشه‌کن کند، موجود نیست و داروهای مانند زیدوودین سرعت پیشرفت بیماری را تقلیل می‌دهند. البته