

## شیمی درمانی در بیماریهای ویروسی

دکتر پرویز مالک نژاد\* دکتر هرمز دیار اعتمادی\*

دکتر بهرام فتح اله زاده\*\*

امروزه با آگاهی در مورد اکثریت عفونت های ویروسی و توسعه بیوشیمی پروسهء همانند سازی موفق به معرفی ترکیباتی شده اند که در مراحل مختلف تکثیر ویروس اثر گذاشته و نهایتاً " در درمان و پیش گیری بیماریهای عفونی نقش عمده ای را ایفا مینمایند. علاوه بر ترکیبات مجاز فعلی، عوامل ضد ویروسی دیگری نیز در دست بررسی است که در آینده نتایج حاصل از آنها در پزشکی مورد بهره برداری قرار خواهد گرفت. لازم به تذکر است که عوامل ضد ویروسی رایج، فقط در تعداد محدودی از عفونت های ویروسی کاربرد دارند، و با در نظر گرفتن اینکه تمام آنها پتانسیل سمیت سلولی را نیز دارا میباشند. لذا برای کاربرد درمانی ناگزیر باید عفونت ویروسی مورد تأیید آزمایشگاهی قرار گیرد تا پس از تأیید بتوان از عوامل ضد ویروسی جهت درمان بهره برداری کرد.

### مکانیسم عمل عوامل ضد ویروسی:

بیوشیمی همانند سازی ویروسها عقیدهء عدم درمان عفونت های ویروسی را در هم شکسته و طی بررسی های کنترل شده، بی ضرر بودن برخی از این ترکیبات را با اثبات رسانده و طی آن راهی را برای درمان و پیش گیری بیماریهای خاصی گشوده است. عوامل ضد ویروسی بطور انتخابی با مداخله

ویروس ها با داشتن ساختمان بسیار ساده تشکیل شده اند از اسید نوکلئیک از جنس RNA یا DNA در مرکز و پوشش پروتئینی اطراف آن بنام کپسید، و با چرخه تکثیر ویژه ای که در طبیعت در هیچ یک از اشکال حیات دیده نمیشود، انگل اجباری سلول میزبان خود میباشند و در درون این سلول ها با در اختیار گرفتن پروسهء متابولیک سلول سالم همانند سازی خود را طی مراحل بشرح زیر انجام میدهند:

- ۱- چسبیدن یا الحاق و نفوذ به سلول های حساس؛
- ۲- سنتز پروتئین های اولیه غیر ساختمانی نظیر پلی مرزهای اسید نوکلئیک.

۳- سنتز اسید نوکلئیک.

۴- سنتز پروتئین های ساختمانی.

۵- تجمع و بلوغ ذرات ویروسی و آزاد شدن آنها

از سلول میزبان.

بنابراین با عنایت به مراتب فوق میتوان گفت که

ترکیبات ضد ویروسی عمل خود را در درون سلول میزبان روی ویروس ها اعمال خواهند کرد. بدیهی است این ترکیبات برای سلول های بدن نیز زیان آور میباشند بنابراین شایسته است که این عوامل ضد ویروسی طی بررسی های کنترل شده ای روی حیوانات تجربی و پس از حصول ایمنی از نظر بی ضرر بودن مورد استفاده کلینیکی قرار گیرند.

\* - گروه میکروپ شناسی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران.

\*\* - گروه آزمایشگاه بالینی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران.

در اعمال اختصاصی ویروس یا آنزیم های آن قدرت خود را اعمال مینمایند . بطورکلی فعالیت ضدویروسی این ترکیبات مستقیماً " در هریک از مراحل متوالی ، همانندسازی نظیر الحاق ، نفوذ ، از دست دادن پوشش ، الگوبرداری ، ترجمه ، همانند سازی ژنوم و تجمع ویرون ها انجام میگردد (جدول شماره ۱) .

( ۱ ) مکانیسم عمل داروهای ضد ویروسی

Phase of viral replication	Inhibited by
Uncoating	Amantadine Arildone
Transcription	Ribavirin
Translation	Interferon
DNA synthesis	Nucleoside analogs (e.g. vidarabine, acyclovir) Phosphonoformate
Assembly	2-Deoxy-D-glucose

شایان توجه است . زیرا موتان های مقاوم ویروسی درحضور عوامل مذکور مرتباً " گزارش میشود ، که در آن معمولا" THYMIDINE KINASE ویروسی یا ژن DNA پلی-مراز مسئولیت دارند .

داروهای ضد ویروسی مجاز و متداول . با توجه به جدول شماره دو داروهای ضد ویروسی مجاز و متداول که در درمان و پیش گیری بیماریهای ویروسی کاربرد دارند بصورت جداگانه بشرح زیر بیان میگردد :

۱-آمانتادین (AMANTADINE)

AMANTADINE (ADAMANTANAMINE)

ترکیبی است سنتتیک با خاصیت ضد ویروسی که اولین باردر سال ۱۹۴۶ توسط DAVIES و همکارانش توصیف شد (۱۲) این ترکیب محلول درآب بوده و با ممانعت از نفوذ ویروس درسلول های حساس و UNCOATING میکسوویروس های خاصی مثل ویروس انفلوانزای A ، و ویروس سرخچه و

نکاتی در کاربرد داروهای ضد ویروسی . درمان ضد ویروسی در شرایط درمانگاهی با ملاحظات چندی همراه میباشد :

- ۱- سابقه طبیعی بیماری .
- ۲- وجود درمان موثر و قابل اجرا .
- ۳- توانایی کاربرد داروهای متعادل درمحل عفونت .
- ۴- سمیت کوتاه مدت و دراز مدت ترکیبات ضد ویروسی .

فارماکوکینتیک داروی تجویز شده میتواند در درمان موثر باشد . بعنوان مثال ویدارا بین با ترکیب منوفسفات آن بطور ضعیفی از راه خوراکی جذب میشود و لذانمی تواند درلایه های عمقی پوست که محل همانند سازی ویروسی است نفوذ کند . بعلت سمیت کوتاه و دراز مدت عوامل ضد ویروسی کاربرد آنها در بیماران بسیار محتاطانه خواهد بود ، و هم چنین از بکارگیری این ترکیبات در طول مدت حاملگی باید اجتناب شد مگر در شرایط کاملاً " استثنائی . در مورد ترکیبات ضد ویروسی مثل عوامل ضد باکتریال ظهورمقاومت داروئی موضوعی

تاثیر درمانی مختصری همراه خواهد بود. اگر آمانتادین بصورت خوراکی مصرف شود تقریباً " بطور کامل (۹۰ درصد) در روده جذب شده و از طریق کلیه ها دفع میگردد. در افراد مبتلا به نارسائی کلیوی آمانتادین در کلیه ها ذخیره شده و حالت توکسیک را به وجود میآورد. از آمانتادین برای پیش گیری از انتشار بیماری انفلوانزا در تماس های خانوادگی استفاده میشود (۲۸).

برخی از ویروس های تومور را اعمال قدرت مینماید. از آمانتادین برای اولین بار بر علیه ویروس انفلوانزای آسیائی A(H2N2) استفاده شد. و امروزه برای پیش گیری و درمان اولیه تمام عفونت های انفلوانزای A بکار میرود (۳) در انسان یک دوز خوراکی به میزان ۲۰۰ میلی گرم از آمانتادین هیدروکلراید به مدت ۲ تا ۳ روز قبل و ۶ تا ۷ روز پس از عفونت انفلوانزای A وقوع و شدت علائم بیماری را کاهش میدهد.

۱۸ ساعت پس از آغاز علائم بیماری کاربرد آن با

### (۲) عوامل ضد ویروسی مجاز و متداول

Trade name	Dosage form	Indication(s)
Zovirax *	Topical and intravenous	Mucocutaneous herpes simplex infection in compromised hosts Initial genital herpes simplex infections
Symmetrel	Oral	Prophylaxis and treatment of influenza A
Stoxil	Topical	Herpes simplex keratitis
Herplex	Topical	Herpes simplex keratitis
Viroptic	Topical	Herpes simplex keratitis
Vira-A	Topical Intravenous	Herpes simplex encephalitis Neonatal herpes simplex CNS and disseminated infection

\* Zovirax بصورت قرص های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرمی، سوسپانسیون ۱۲۵ سانتیمتر مکعبی (۵ سانتی متر مکعب حاوی ۲۰۰ میلی گرم)، کرم ۵ درصد، روغن چشمی ۳ درصد و تزریقی در ویال های ۲۵۰ میلی گرمی در بازار موجود می باشد.

**TIMANTADINE** آنالوگی از آمانتادین است که اخیراً "موردارزیابی قرار گرفته و از نقطه نظر سمیت کم و قدرت اثری معادل آمانتادین حائز اهمیت می‌باشد، ولی باعث آشفته‌گی هائی در دستگاه گوارشی میگردد. عمده ترین عوارض آن عبارتند از: بی خوابی، سرگیجه و بیقراری. در صورت بروز اپیدمی بیماری انفلوانزای A کاربرد آمانتادین خصوصاً در افرادی که High-Risk میباشند توصیه میگردد. گاهی همراه با تجویز آمانتادین از واکسن انفلوانزا نیز استفاده میشود. برخی از محققین پیشنهاد میکنند که بهتر است در ۴۸ ساعت پس از آغاز علائم کلینیکی درمان را با دوز ۲۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۵ تا ۷ روز انجام داد (۱۵).

آمانتادین هیدروکلراید با نام تجارتمی SYMMETREL در کپسول های حاوی ۱۰۰ میلی گرم و بصورت شربت (۵۰ میلی گرم در ۵ سانتیمتر مکعب) قابل استفاده در بازار میباشد.

دوز روزانه دارو برای کودکان ۱ تا ۹ سال ۴/۴ تا ۸/۸ میلی گرم بازاء هر کیلو وزن که مجموعاً "نباید از ۱۵۰ میلی گرم تجاوز نماید.

برای نوجوانان و بالغین ۲۰۰ میلی گرم یکمرتبه یا ۱۰۰ میلی گرم دو مرتبه در روز قابل اجرا است (۱۴).

۲- ویدارابین (VIDARABINE)

ویدارابین (ADENINE ARABINOSIDE) (ARA-A) ترکیبی است که ابتدا طی تحقیقاتی که روی عوامل ANTINEOPLASTIC صورت می‌گرفت شناخته شد و بعداً "بصورت یک محصول طبیعی از فیلتره کشت STREPTOMYCES ANTIBIOTICUS بدست آمد و فعالیت ضد ویروسی آن در شرایط In-Vitro روی ویروسهای انفلوانزا، رابدو ویروس، آنکورونا ویروس، خصوصاً بر علیه ویروس های گروه هرپس در غلظت های نسبتاً "متعادل و غیر سمی برای سلول میزبان بررسی گردید (۳۴).

ویدارابین در دو دهه اخیر در درمان عفونت های هرپس ویروس های انسانی (EBV, CMV, VZV, HSV-2, HSV-1) بکار گرفته شده و دریافته اند که این ترکیب از تکثیر بعضی از هرپس ویروس های حیوانی، پاکس ویروس ها، رترو ویروس ها و را بدو ویروس ها ممانعت به عمل می آورد. مکانیسم اثر ضد ویروسی ویدارابین بخوبی شناخته نشده،

ولی احتمالاً "بر پایه فسفریلاسیون آن در سلول های میزبان قرار دارد، که ممکن است به نوبه خود از سنتز DNA ویروس جلوگیری نماید یا به عبارت دیگر ممانعت از عمل آنزیم های اختصاصی ویروسی نظیر DNA پلی مراز. موتان های مقاوم HSV به ویدارابین در شرایط In-Vitro بسهولت از استوک های ویروس وحشی جدا میشوند (۱۱).

در شرایط In-Vitro این ترکیب بر علیه ویروس واکسین، ویروس هرپس، سیتومگالو ویروس، ویروس آبله مرغان - زونا اثر کرده و بر علیه DNA ویروس های نظیر آدنو ویروس ها یا پاپووا ویروس ها و هم چنین RNA ویروس ها فعالیت از خود نشان نمیدهد. کاربرد کلینیکی ویدارابین بصورت موضعی در چشم با غلظت ۳ درصد میباشد و هم چنین بشکل داخل وریدی نیز مورد استفاده قرار میگیرد. حلالیت ویدارابین در آب پائین ولی ترکیب منوفسفات آن بیشتر در آب محلول میباشد و از طریق داخل عضلانی تجویز میگردد. برای درمان آنسفالیت ناشی از ویروس هرپس دوز روزانه ۱۵ میلی گرم بازاء هر کیلو وزن بدن توصیه میشود و کاربرد آن تلفات را بمیزان قابل ملاحظه ای کم میکند. در مورد کراتوکونژنکتیویت ناشی از HSV روغن چشمی ۳ درصد آن بطور موضعی هر سه ساعت (۵ مرتبه در روز) قابل استفاده است (۴۲-۳۴).

ویدارابین (VIRA-A) تزریقی در ویال های ۵ سانتیمتر مکعبی حاوی ۲۰۰ میلی گرم در هر سانتیمتر مکعب و بصورت روغن چشمی ۳ درصد Vira-A ophthalmic ۵/۵ درصد در درمان کراتیت سطحی ارزیابی شده. معدل زمان بهبودی در هر دو دارو مشابه ولی با این وصف ویدارابین ارجحیت داشته است و بیمارانی که نسبت به IDU جواب ندادند با ویدارابین بخوبی درمان شدند. اثرات زیان آور ناشی از مصرف ویدارابین عبارتند از تحریک و سوزش چشم، کراتیت نقطه ای، ادم استرومائی، عفونت چشمی عمقی ناشی از HSV به درمان با ویدارابین پاسخ نمیدهد.

عفونت منتشره و عفونت سیستم اعصاب مرکزی نوزادان با HSV بیماری نادر ولی شدت کشنده ای است که با کاربرد ویدارابین تلفات شکل منتشره از ۸۵ درصد به ۵۷ درصد و در شکل موضعی در CNS از ۵۰ درصد به ۱۰ درصد کاهش نشان میدهد (۱۷) بررسی های متعدد نشان داده اند

ساخته شدن زنجیره انتهایی DNA مانع بعمل می‌آورد (۳۲-۱۷).

این ترکیب در شرایط In-Vitro با مانع از کد شدن تایمیدین کینازروی ویروسهای HSV و VZV اثر مینماید (۹-۱۱). بنظر میرسد کاربرد توام آسیکلوویر و انترفرون در کشت های سلولی فیروبلستی مانع از تکثیر ویروس هرپس، آبله مرغان، زونا و سیتومگالو ویروس میگردد (۶). ممکن است مقاومت به آسیکلوویر در موتان های ویروسی با تایمیدین کیناز تغییر یافته یا ژن های DNA پلی مرز اتفاق بیافتد، ولذا این موتان ها در مجاورت آسیکلوویر قادر به همانند سازی خواهند بود. هم چنین در بیمارانیکه از آسیکلوویر استفاده میکنند ممکن است مقاومت بوجود آید.

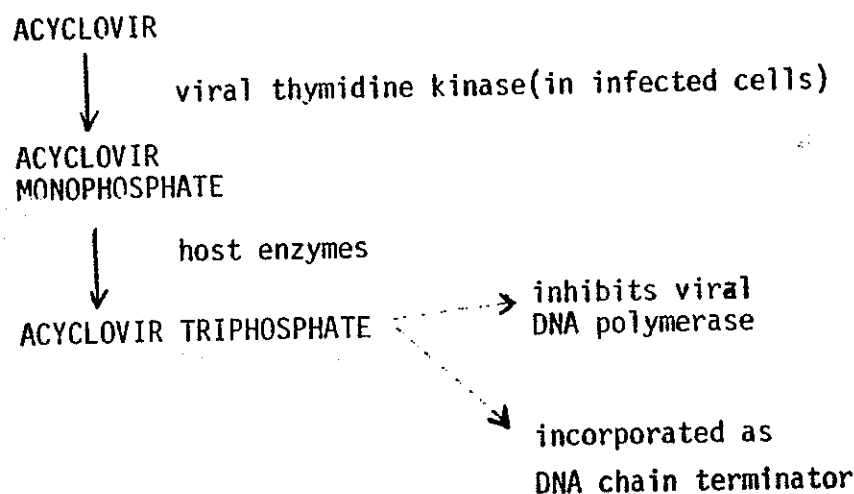
آسیکلوویر در شرایط In-Vitro بطور موضعی در درمان کراتیت هرپسی در خرگوش و در لزیون های پوستی هرپسی در موش موثر و کاربرد سیستمیک آن در آنفالیس HSV تجربی موش ها نیز موثر میباشد. اگر در حیوانات تجربی بطور سیستمیک قبل یا بلافاصله پس از تماس با ویروس THSV سیکلوویر مصرف شود، از بوجود آمدن حالت نهفته

که کاربرد ویدارابین یا مشتق منوفسفات آن بصورت موضعی تاثیر در درمان عفونت هرپس ژنیتالیس ندارد. در تجربه دیگری نشان داده شد که ویدارابین بصورت تزریق داخل وریدی در درمان عفونت مخاطی - جلدی ناشی از HSV در بیماران با توقف سیستم ایمنی موثر بوده لیکن با معرفی آسیکلوویر از آن استفاده نمیشود.

در عفونت آبله مرغان - زونا کاربرد ویدارابین سبب تسهیل در بهبودی ضایعات جلدی میگردد. و هم چنین در عفونت های سیتومگالو ویروسی در بیماران مبتلا به توقف سیستم ایمنی دوز متعادل آن میتواند باعث توقف دفع ویروسی در طول درمان بشود (۴۳-۴۱).

### ۳- آسیکلوویر ACYCLOVIR

آسیکلوویر نام ژنریک 9-(ZOVIRAX) (Hydroxy-Ethoxy Methyl) Guanine میباشد و مطابق شمای زیر در سلولهای آلوده شده با ویروس هرپس بوسیله تایمیدین کیناز اختصاصی ویروسی به آسیکلوویر منوفسفات و به کمک آنزیم های میزبان به آسیکلویرتری فسفات تبدیل شده و از عمل DNA پلی مرز ویروسی و از



ویروس در گانگلیون‌ها پیش‌گیری به عمل می‌آید، ولی علی‌رغم کاربرد طولانی آن عفونت‌های نهفته قبلی ریشه‌کن نمی‌گردد (۱۷).

آسیکلوویر ترکیبی است نسبتاً غیر سمی و رسوب کریستال‌های آن در لوله‌های کلیوی سبب نقص عمل کلیه می‌گردد. مقادیر ۱۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلو وزن بدن بطور روزانه اثرات سیتوتوکسیک‌کننده را در سگ‌ها نشان می‌دهد. آسیکلوویر در سال ۱۹۸۲ در آمریکا اجازه مصرف گرفت و طی آن بصورت پماد موضعی ۵ درصد در پلی‌اتیلن گلیکول (Polyethylen glycol) و تزریق داخل وریدی مورد بهره‌برداری و اخیراً "شکل خوراکی آن نیز مورد استفاده قرار گرفته است. برای کاربرد وریدی آن، آسیکلوویر بصورت محلول نمکی تهیه شده که بسهولت در آب محلول می‌باشد. در درمان عفونت‌های ناشی از HSV  $250\text{mg}/\text{m}^2$  از آن بصورت داخل وریدی هر ۸ ساعت بمدت ۱۸ روز بکار میرود (۲۴). این ترکیب بعنوان داروی پیش‌گیری‌کننده برای اجتناب از عفونت‌های سخت هرپسی که ممکن است متعاقب پیوند مغز استخوان صورت بگیرد بکار میرود (۳۹-۳۸).

آسیکلوویر به میزان زیادی بدون تغییر و از طریق فیلتراسیون و ترشح گلومرولی با فونکسیون طبیعی کلیه از راه ادرار دفع می‌گردد. در افرادی که مبتلا به نقص سیستم ایمنی می‌باشند و عفونت مخاطی، جلدی یا ویروس هرپس دارند، آسیکلوویر التیام لزیون‌ها را تسهیل کرده و دوره ترشح ویروس را کوتاه مینماید (۲-۲۵-۴).

این ترکیب بطور داخل وریدی در اوایل دوره عفونت‌های HSV اولیه خصوصاً "عفونت دستگاه ژنیتال زنانه باعث کاهش درد شده و التیام لزیون‌ها را سرعت بخشیده و دوره ترشح ویروس را کوتاه مینماید. آسیکلوویر از راه وریدی به خوبی تحمل شده و معمولی‌ترین واکنش‌های زیان‌آور آن عبارتند از: التهاب موضعی در محل، ترواوش‌میعات از جدار رگ‌ها و کاهش فونکسیون کلیوی (دره ۱ درصد بیماران در تجربه اول). آسیکلوویر از راه خوراکی کمتر جذب میشود و استفاده از روغن چشمی ۳ درصد آن با دوز ۵ مرتبه در روز به مدت ۷ روز از عود کراتیت ناشی از HSV پیش‌گیری مینماید. طی بررسی‌هایی مشخص گردیده که این ترکیب بطور موضعی اثری برابر یا کمی بیشتر نسبت به Vidarabine, IDU

و Trifluorothymidine بر روی کراتیت ناشی از HSV دارد. عفونت‌های مخاطی، جلدی ناشی از HSV در افراد با نقص ایمنی بوسیله همانند سازی ممتد ویروسی مشخص میگردد، لذا این عفونت‌ها اهداف مهمی برای درمان ضد ویروسی می‌باشند.

در یک بررسی از پماد آسیکلوویر ۵ درصد در پلی‌اتیلن گلیکول با دوز پنج مرتبه در روز به مدت پنج روز استفاده شد و طی آن بیماران با نقص ایمنی مبتلا به عفونت HSV در لب و صورت در نتیجه استفاده از دارو معدل زمانی دفع ویروسی از ۹/۵ روز به ۲/۵ روز کاهش پیدا کرد (۱۷). در بررسی دیگر نشان دادند که در ۹۷ درصد از بیماران با نقص ایمنی مبتلا به هرپس پوستی، مخاطی در نتیجه استفاده از آسیکلوویر بصورت وریدی کاهش عمده‌ای در دفع ویروس بدست آمد.

هم چنین کاربرد وریدی آن بطور پیش‌گیری‌کننده در بیمارانیکه در آنها پیوند صورت گرفته از عود عفونت هرپس جلوگیری بعمل آورده و نشان دادند که پس از قطع دارو عود عفونت اتفاق می‌افتد. باید متذکر شد که در ضمن درمان یا پس از آن انواع مقاوم HSV نسبت به آسیکلوویر بوجود می‌آید. اطلاعات مقدماتی دلالت دارند بر اینکه در پیش‌گیری از عفونت‌های مخاطی جلدی در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی کاربرد خوراکی آسیکلوویر اثرات مشابهی با کاربرد داخل وریدی دارد (۱۳-۱۲).

در عفونت‌های اولیه ناشی از هرپس ژنیتالیس که زمان بیماری طولانی‌تر است و ویروس مدت‌زمان بیشتری دفع میشود، کاربرد خوراکی آن و هم چنین استفاده موضعی از آسیکلوویر ۵ درصد در پوسته پوسته شدن لزیون‌ها و توقف دفع ویروس دخالت داشته و از شکل‌گیری لزیون‌های جدید ممانعت به عمل می‌آورد. در یک مطالعه با تزریق داخل وریدی آسیکلوویر جهت درمان هرپس ژنیتالیس نشان داده شد که استفاده از دارو زمان دفع ویروس و شکل‌گیری لزیون‌های جدید و علائم را کاهش داده و طول التیام بیماری را از ۱۴ روز به ۷ روز تقلیل میدهد (۷).

کاربرد خوراکی آسیکلوویر به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم ۲ تا ۵ مرتبه در روز از عودهای مکرر هرپس ژنیتالیس پیش‌گیری میکند، لیکن پس از قطع دارو عود مجدداً اتفاق می‌افتد. در درمان زونای حاد در بالغین قرص ۴۰۰ میلی‌گرمی زویراکس پنج مرتبه در روز بمدت ۷ روز کاربرد دارد.

به عنوان یک عامل ضد ویروسی سیستمیک مورد بررسی قرار گرفته. و در شرایط In-Vitro فعالیت باز دارنده خوبی بر علیه هرپس و ویروس ها دارد. ولی در بیماران مبتلا به زونای منتشر و آنسفالیت ناشی از HSV سمیت آن برای میزبان و عدم اختصاصی بودن آن برای ویروس نشان داده شده است (۳۵).

#### ۶- تری فلوریدین (TRIFLURIDINE)

تری فلوریدین (Trifluorothymidine or Viroptic) یکی از بهترین عوامل رایج و مناسب برای درمان موضعی کراتیت ناشی از HSV میباشد. اخیراً "بصورت محلول چشمی یک درصد در درمان کراتیت HSV بکار میرود. و بیشتر در بیمارانی که به ویدارابین و IDU پاسخ نداده اند از آن بهره میگیرند (۸).

#### ۷- برومووینیل دی اکسی اوریدین

(BVDU) (Bromovinyl Deoxyuridine)

این ترکیب شدت بر علیه ویروس آبله مرغان - زونا فعالیت دارد. تاثیر آن بر HSV-1 خوب و در HSV-2 کمتر میباشد، بطوریکه این فعالیت وجه تفریقی خوبی است در تعیین انواع HSV جدا شده از نمونه های کلینیکی. دارو بخوبی از طریق خوراکی جذب میشود و در درمان بیماران سریانی مبتلا به عفونت های آبله مرغان - زونا از آن بخوبی استفاده میشود. در درمان عفونت های آبله مرغان - زونای افراد با توقف سیستم ایمنی و در درمان کراتیت ناشی از HSV کاربرد آن رضایت بخش میباشد (۲-۱۷).

#### ۸- ریباویرین (RIBAVIRIN)

ریباویرین ترکیبی است که بر علیه RNA و DNA ویروسهای معینی فعالیت دارد. در شرایط In-Vitro دارای طیف وسیع ضد ویروسی بر علیه ویروسهای انفلوانزای A و B و RSV، ویروس سرخک، پارانفلوانزا، آنسفالیت اسبی و نزوغلانی، آنسفالیت اسبی ژاپنی، تب زرد، انواع HSV (HSV-1, HSV-2)، هیپاتیت A و HIV عامل ایدز میباشد (۳۳-۱۸) ریباویرین در سال ۱۹۸۷ از طرف اداره امور دارویی امریکا مجاز شناخته شد و از آن بصورت آئروسول

عفونت آبله مرغان - زونا با پتانسیل تمام عمر در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی مطرح میباشد. در یک بررسی ۷ نفر از ۱۱ نفر مبتلا به آبله مرغان - زونا مورد درمان با آسیکلوویر قرار گرفتند و هیچ یک نسبت به گروه شاهد مبتلا به پنومونی را پیدا نکردند، بنابراین با کاربرد این دارو در بیماران مبتلا به زونا توقف شکل گیری لزیون های جدید و عدم انتشار احشائی ویروس وجود داشت. و در بررسی دیگری با تزریق وریدی ۵ میلی گرم آسیکلوویر بازه هر کیلو وزن بدن توانستند در فاز حاد بیماری باعث کم شدن در دو التیام لزیون ها بشوند (۴-۳۰).

#### ۴- IDOXYRIDINE (IDU)

این ترکیب اولین عامل ضد ویروسی است که در درمان کراتیت هرپتیک بطور موضعی مورد استفاده قرار گرفت و بصورت محلول تزریق داخل وریدی در درمان آنسفالیت ناشی از HSV یا عفونت ژنرالیزه آبله مرغان زونا در بیماران که نقص ایمنی دارند موثر بود. اثرات سمی شدید در نتیجه استفاده از آن خصوصاً "در مغز استخوان دیده میشود (۱۷). کاربرد اصلی IDU موضعی بویژه در درمان عفونت های سطحی در چشم بصورت روغن حاوی ۵/۵ درصد و محلول چشمی ۱/۵ درصد میباشد. استفاده از این محلول چشمی باینصورت است که یک قطره از آن برای این منظور مناسب خواهد بود، حلالیت آن نسبتاً "پائین و تکرار کاربرد آن برای تسهیل در التیام و کاهش ترشح ویروس مورد نیاز میباشد (۲۰-۱۷) IDU بیشتر در دی متیل سولفوکسید (DMSO) (Dimethyl Sulphoxide) حل میشود و یک محلول ۵ درصد در DMSO در درمان لزیون های جلدی و مخاطی، جلدی ناشی از HSV کاربرد دارد. برای درمان هرپس ژنیتالیس غلظت حدود ۲۰ درصد لازم میباشد. تکرار کاربرد آن در HSV جلدی و مخاطی، جلدی باعث توقف ترشح ویروس شده و التیام سریع را بوجود میآورد، ولی در عفونت های عود کننده موثر نیست و کاربرد مکرر آن در لزیون های عود کننده منجر به پیدایش مقاومت میگردد (۳۵).

#### ۵- سیتارابین (CYTARABINE)

سیتارابین (Cytosine-Arabinoside)

۱۰- آنترفرون (INTERFERON)

اصطلاح آنترفرون به دسته‌ای از پروتئین‌های وابسته و ملکول‌های گلیکوپروتئینی اطلاق میگردد که توسط سلول‌های آلوده شده با ویروس ساخته شده و خاصیت ممانعت یا پیش‌گیری از همانند سازی ویروسی را دارند. امروزه آنترفرون از نظر تجربی و کلینیکی حائز اهمیت هائی بشرح زیر میباشد.

۱- عامل موثری در درمان یا پیش‌گیری بیماریهای ویروسی.

۲- امکان کاربرد آن در درمان بعضی سرطان‌ها. در حال حاضر سعی براین است که بتوانند آنرا بصورت تجارتي تهیه کرده و در سطح وسیعی مورد استفاده قرار دهند. و این مهم با بهره‌گیری از تحقیقات مهندسی ژنتیک امکان پذیر خواهد بود.

کشف آنترفرون. کشف اولیه آنترفرون بوسیله ISAACS و LINDENMANN در سال ۱۹۵۷ انجام گرفت. این محققین طی مطالعاتی روی همانند سازی ویروسها متوجه شدند، که اگر یک سیستم سلولی توسط ویروسی آلوده شود از تکثیر ویروس دوم که بآن افزوده میشود ممانعت بعمل می‌آید. یعنی سلول‌های آلوده شده با ویروس ماده محلولی را می‌سازند بنام آنترفرون که قادر است از همانند سازی ویروس دیگر جلوگیری نماید. آنترفرون‌ها پروتئین‌هایی هستند کوچک با وزن ملکولی ۱۵۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ که نسبت به نوع سلول بوجود آورنده متفاوت هستند البته غیر از ویروس عواملی نظیر لنفوسیت‌های T فعال شده، متعاقب تحریک با آنتی‌ژن یا میتوژن آنترفرون ایجاد مینمایند. در کاربرد اصطلاحات مربوط به آنترفرون هنوز هم شبهه وجود دارد لیکن اصطلاحات استاندارد زیر از نظر بین‌المللی قابل قبول میباشند (جدول شماره ۳).

بهره‌مگیرند و در بخش‌های اطفال بیمارستان‌ها برای عفونت‌های سخت دستگاه تنفسی تحتانی ناشی از RSV از آن استفاده میشود. ریباویروین در ویال‌های ۱۰۰ سانتیمتر مکعبی برای کاربرد بصورت آئروسول در بازار عرضه شده است (۶ گرم در ۳۰۰ سانتیمتر مکعب آب استریل). از عوارض جانبی آن کاهش فونکسیون ریوی، کاهش فشارخون، Arrest قلبی، و ورم ملتحمه و کم‌خونی میباشد که در طی درمان ممکن است اتفاق بیافتد (۳۶-۱۹).

۹- (GANCICLOVIR)

GANCICLOVIR ترکیبی است ضد ویروسی با فرمول 9-(1,3-Dihydroxy-2-Propoxymethyl) Guanine که از نظر شیمیایی وابسته به آسیکلوویر میباشد. این ترکیب نسبت به آسیکلوویر در شرایط In-Vitro فعالیت زیادی بر علیه سیتومگالوویروس داشته و هم‌چنین در مورد بیماران پیوند مغز استخوان و مبتلایان به ایدز بررسی گردیده و نتایجی را در برداشته است (۲۲-۳).

کاربرد آن در بیماران مبتلا به تورم شبکیه ناشی از عفونت سیتومگالو ویروس نسبت به گروه قبلی پاسخ بهتری را در بر دارد. در تجربه‌های تعداد ۱۰ بیمار که در آنها انتقال کلیه یا کبد صورت گرفته بود و مبتلا به عفونت‌های سخت سیتومگالو ویروسی بودند از این ترکیب استفاده شد که نتایج خوبی را بهمراه داشت با اینصورت که یک نفر در طی درمان فوت شد که در اتوپسی شواهدی دال بر عفونت با سیتومگالو ویروس داشته و ۹ نفر دیگر در طی درمان تسکین موقتی داشتند و پس از تکمیل درمان بعدت ۶ ماه عود بیماری آنها نشان ندادند.

توضیح آنکه ۹ بیمار مبتلا در طی درمان و پس از آن از نظر کشت سیتومگالوویروس منفی بودند (۲۹-۱۶).

(۳) نام گذاری قدیم و جدید آنترفرون

NEW	OLD
IFN - $\alpha$	Type I, leucocyte, pH2 stable
IFN- $\beta$	Type I, fibroblast, pH2 stable
IFN - $\gamma$	Type II, immune, pH2 labile



## مکانیسم عمل انترفرون .

انترفرون ها از طریق گیرنده های سلولی عمل کرده و احتمالاً "نمی‌توانند مستقیماً" در سلول های هدف وارد شوند . سلول تولید کننده انترفرون نمیتواند تحت تاثیر آن قرار گیرد ، زیرا انترفرون تاثیر چندانی در سنتز ویروس که تقریباً در حال پیشرفت است ندارد . ولذا در سلول تولید کننده انترفرون تکثیر ویروس صورت پذیرفته و منجر به از بین رفتن سلول خواهد شد . مکانیسم عمل باینصورت است که ویروس وارد سلول میزبان حساس خود شده ، در سلول ژن ایجاد انترفرون فعال شده و سنتز انترفرون انجام گرفته و سپس از سلول خارج میشود . انترفرون در خارج از طریق رستپورهای موجود در سطح سلول وارد شده و اگر ویروس وارد سلول شود قادر به همانند سازی نخواهد بود . موارد استعمال درمانی انترفرون .

انترفرون عامل ضد ویروسی ایده آلی است که دارای طیف عمل وسیعی میباشد . و از نظر آنتی ژنی سیتی ضعیف بوده و عوارض یا تاثیرات جانبی در دوزهای درمانی ندارد . در کلینیک نشان داده شده که کاربرد انترفرون در جلوگیری از سرماخوردگی و شدت بیماریهای تنفس نظیر انفلوانزا موثر میباشد . بوسیله قطره های داخل بینی یا اسپری تنفسی میتوان قبل از بالا رفتن علائم و ترجیحاً " پیش از عفونت ، در پیش گیری بیماری از آن استفاده کرد . انترفرون در درمان موضعی و سیستمیک عفونت های هرپس ویروسی نظیر (تبخال و هرپس ژنتیال) و در درمان آبله مرغان - زونا و بیماران سرطانی بکار میرود . کاربرد انترفرون در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن با موفقیت تواءم بوده و در بعضی موارد استفاده مستمر از آن منجر به ریشه کنی ویروس هیپاتیت B گردیده است ( ۵ - ۲۶ ) .

## ۱۱- مواد ضد ویروسی متفرقه

## الف - آریلدون (ARILDONE)

آریل دون ترکیب Phenoxy Diketone با حلالیت کم میباشد که در شرایط In-Vitro بر علیه تعدادی از RNA و DNA ویروسها فعالیت دارد . و تاکنون بطور اساسی در درمان عفونت های ناشی از HSV - ۱ بطور موضعی مورد استفاده قرار گرفته . کاربرد آن بصورت محلول

آن در پلی اتیلن گلیکول یا DMSO بصورت پماد است . بنظر میرسد این ترکیب با معانت از Uncoating ویروس خاصیت ضد ویروسی خود را اعمال مینماید ( ۱۷ ) .  
ب - فسفونواستیک اسید و فسفونوفرمیک اسید - Phosphonoacetic acid and Phosphonoformic acid) این ترکیبات فعالیت بازدارند و انتخابی بر علیه آنزیم DNA پلی مرز HSV دارند ، هم چنین آنها بر علیه دیگر هرپس ویروس ها نیز نظیر سیتومگالوویروس فعالیت باز دارنده دارند . فسفونوفورمیک اسید از DNA پلی مرز ویروس هیپاتیت B معانت بعمل میآورد . فسفونواستیک اسید سمیت سیستمیک قابل ملاحظه ای دارد ، در حالیکه بنظر میرسد فسفونوفورمات بهتر تحمل میشود . کاربرد موضعی این داروها در حیوانات تجربی مبتلا به عفونت HSV جلدی موفقیت آمیز بوده و بررسی های کلینیکی اسید فسفونوفرمیک در عفونت هرپس ژنتیالیس آغاز شده است ( ۱ - ۱۰ - ۱۷ ) .

## ج - متی زازون (METHISAZONE)

متی زازون (N-methylisatin-B-thiose-micarbazone) ترکیبی است که در گذشته بر علیه پاکس ویروس ها بکار میرفته ، مکانیسم عمل آن نامشخص ولی بنظر میرسد در مراحل آخر همانند سازی ویروسی دخالت میکند . زمانیکه آبله هنوز در هندوستان شایع بود بررسی های اساسی دلالت داشت بر اینکه کاربرد آن پس از در معرض قرار گرفتن با ویروس آبله در پیش گیری از آن مفید بوده ولی در بهبودی علائم کلینیکی آبله هیچگونه پیشرفتی نداشته است ( ۱۷ ) .

۱۲- کاربرد عوامل ضد ویروسی در بیماران مبتلا به ایدز .  
ویروس های ایدز یعنی

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS .

HUMAN T LYMPHOTROPHIC VIRUS TYPE III .

LYMPHADENOPATHY-ASSOCIATED VIRUS .

بوجود آورنده بیماری سندرم نقص ایمنی اکتسابی یا ایدز میباشد که در سالهای اخیر از عوامل ضد ویروسی زیر بر علیه آنها استفاده کرده اند .

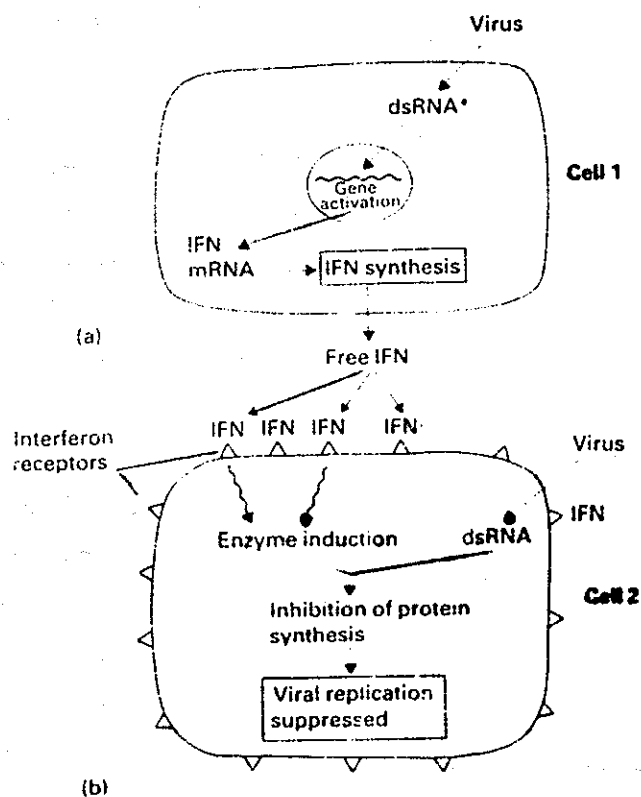
SURAMIN

RIBAVIRIN

HETEROPOLYACID-5-TUNGSTO-2 ANTIMONATE

(HPA-23) and ZIDOVUDINE (AZT, RETROVIR)

( چگونگی تولید انترفرون و مکانیسم عمل آن )



- (a) Induction of IFN.
- (b) IFN stimulates antiviral state in target cell.
- \*ds = double-stranded

به ایدز رانسان میدهد (۳۱-۴۴) بعلت عبور AZT از سد خونی - مغزی در پیش گیری یا درمان آنسفالوپاتی نسبت داده شده به HIV مفید میباشد.

از ZIDOVUDINE به میزان ۲۰۰ میلی گرم هر ۴ ساعت بصورت خوراکی استفاده میشود. آسیکلوویر و وابسته شیمیائی آن GANCICLOVIR بر علیه بعضی از عفونت های ویروسی وابسته به ایدز کاربرد دارد. باینصورت که از آسیکلوویر در درمان عفونت های ناشی از HSV-1 و HSV-2 در نواحی ژنیتال، پیرینه و رکتال و از Ganciclovir برای درمان التهاب شبکیه، کولیت و پنومونی ناشی از سیتومگالوویروس استفاده میشود (۲۲-۲۳).

با اینکه کاربرد HPA 23, SURAMIN در شرایط In-Vivo در همانند سازی HIV تا حدودی اثر کرده (قطع ویرومی یا کاهش در میزان- REVERSE TRANSCRIPTASE) ولی تحقیقات در مورد این ترکیبات تاکنون دلسرد کننده بوده و نتیجه کلینیکی آن بسیار ضعیف میباشد. (۲۱-۲۳) و نتایج بررسی های کلینیکی با ریباویرین در مورد بیماران مبتلا به ایدز هنوز قابل بهره برداری نیست. اطمینان بخش ترین دارویی که بر علیه بیماری ایدز بکار رفته ZIDOVUDINE (AZT) است که بررسی های کلینیکی بهتری شامل بقای طولانی تر بیماران، اصلاح اشتهای بیماران، بدست آوردن وزن، کاهش تب، طبیعی شدن حرارت بدن افزایش تعداد لنفوسیت های Helper در بیماران مبتلا

## REFERENCES

- 1- Aleniuss, Berg M, Broberg F, Eklind K, Lindborg B, and Oberg B, (1982): Therapeutic effects of Foscarnet Sodium and Acyclovir on cutaneous infections due to HSV-1 in guinea pigs J. Infect. Dis. 145: 569-573.
- 2- Allau HS, Kozarich JW, Bertino JR, and Declercq E, (1981) on the mechanism of selective inhibition of herpes virus replication by (E)-5-(2-bromovinyl)-2-deoxyuridine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2698-2702.
- 3- Bach MC, et al. 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine for cytomegalovirus infections in patients with AIDS. Ann. Intern. Med. 103: 381-382. 1985.
- 4- Dalfour HH, et al. Welcome collaborative acyclovir study group: Acyclovir halts progressios of herpes zoster in immuno compromised patients. N. Engl. J. Med. 308: 1448-53, 1983.
- 5- Braude A, Infectious diseases and medical microbiology 2nd edition 1986.
- 6- Bruggeman CA, et al. Treatment of experimental cytomegalovirus infections with acyclovir Arch. Virol, 1987, 97(1-2): 27-35.
- 7- Bryson YJ, et al: Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized doubleblind controlled trial in normal subjects. N. Engl. J. Med. 308: (16-921, 1983.
- 8- Carmine AA, et al (1982) Trifluridine a review of its antiviral activity and theraoeotic use in the topical treatment of viral eye infections drugs, 23: 329-353.

- 9- Chase AO, acyclovir for shingles (letter) Br. Med.J.(Clin Res) 1987.Oct 10, 295(6603)926-7.
- 10-Cheng YC, et al (1981) mode of action of phosphonoformate as an anti HSV agent Biochim Biophys. Acta 652: 90-98.
- 11-Coen OM, Furman PA, Gelep PT, and Schaffer PA, (1982); mutations in the HSV, DNA polymerase gene can confer resistance to 9-beta-D-arabino furanosyl adenine. J.Virol. 41: 909-18.
- 12-Davies WL, et al. antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine):Science 144: 862-3.
- 13-Dekker C, Ellis MN, McLaren C, Hunter G, Rogers J, Barry DW, virus resistance in clinical practice. J.Antimicrob. chemo 12(suppl B) 137-152, 1983.
- 14-Dolin R, Reichman RC, Modore HP, Maynard R, Linton and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N.Engl. J.Med. 307: 580-584, 1982.
- 15-Douglas JR: Amantadine as an antiviral agent in influenza. N. Engl. J.Med. 307: 617-618, 1982.
- 16- Felsenlein DD, et al: treatment of cytomegalovirus retinitis with 9-(2-hydroxyl-1-hydroxymethyl) ethoxymethylguanine. Ann. Intern. Med 103: 377-380, 1985.
- 17- Fields BN, Virology Raven press. New York 1985.
- 18- Gilbert BE, Knight V, Overview of ribavirine, selonazole and derivatives in antiviral chemotherapy: New directions for clinical application and research. edited by J Mills, Lcorey. New York, Elsevier Science Publishing company 1986 pp 63-85.
- 19- Hall CB, et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection: a randomized double-blind study. N. Engl.J. Med 308: 2443-1447, 1983.
- 20- Kaufman-HE: Ocular antiviral therapy in perspective. J.Infect. Dis 133, A96-100, 1978.
- 21- Kleim EB, et al. reverse transcriptase activity(RTA) in lymphocyte cultures of AIDS patients treatment with HPA-23. Program Abstr Intersci conf antimicrob agents chemother 26: 297, 1986.
- 22- Laskin OL, Stahl-Bayliss CM, Kalman CM, Rosecan LR: use of ganciclovir to treat serious cytomegalovirus infections in patients with AIDS. J.Infect. DIS 155: 323-27, 1987.
- 23- Levine AM, et al: Suramin antiviral therapy in the AIDS.Clinical, Immunologic and Virologic results. Ann Intern Med 105: 32-36, 1986.
- 24- Lynn WA, et al: successful use of oral acyclovir to prevent HSV-associated

- erythema *J. Infect.* 1987 sep, 15(2) 192-3.
- 25- Meyers JD, et al: Multicenter collaborative trial of in-eravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous HSV infection in the immuno compromised host. *Am. J73(suppl1A)* 229-235, 1982.
- 26- Michael J. Taussig, *Processes in Pathology and Microbiology* 1984.
- 27- Mills J, Corey L(eds): *antiviral chemotherapy: new directions for clinical application and research.* New York. Elsevier Science Publishing Company, 1986.
- 28- Monto AS, Gunn RA, Bandyk MG, Kingl CL: Prevention of Russian influenza by amantadine *JAMA* 241: 1003-1007, 1979.
- 29- Paya CV, Hermans PE, Wiesner RH, Krom RAF: Efficacy of 9-(2-hydroxy-hydroxymethyl-ethoxymethyl)guanine(BW B7594) in the treatment of severe cytomegalovirus infection in liver and kidney transplant patients (abstract) program of the third Europeancongress of clinical of Microbiology. May 11 to 14, 1987.
- 30- Prober CG, Kirk LE, Keeney RE: Acyclovir therapy of chicken pox in immuno suppressed children-a collaborative study. *J. Pediatr.* 101: 622-625, 1982.
- 31- Richman DD, et al. AZT collaborative working group: the toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double blind placebo-controlled trial. *N.Engl. J. Med* 317: 192-197, 1987.
- 32- Schaeffer HJ, et al: 9-(2-hydroxy, ethoxymethyl)guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* 272: 583-585, 1978.
- 33- Sidwell RWW, Huffman JH, Khare GP, Allen LB, Witkowski JT, Robis RK: Broad-spectrum antiviral activity of virazole: lbeta-Dribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science* 177: 705-706, 1972.
- 34- Skoldenberg B, et al: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis randomised multicenter study in conective Swedish patients. *Lancet* 2: 707-711, 1984.
- 35- Sommerville RG. *Essential Clinical Virology* 1983 pp 153-157.
- 36- Taber LH, et al: ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virusinfection in infants. *Pediatrics* 72: 613-618, 1983.
- 37- Togo Y, et al: Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. *JAMA* 211: 1149-1156, 1970.
- 38- Wade JC, et al: Oral acyclovir for prevention of HSV reactivation after marrow transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1984B,100,823-828.
- 39- Wade JC, et al: Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous, herpes simplex virus infection after marrow transplantation: *Ann. Intern. Med* 96: 265-269. 1982.

- 
- 40- Westheim AI, et al: Acyclovir resistance in a patient with chronic mucocutaneous herpes simplex infection. J.Am.Acad. Dermatol 1987. Nov; 17(5pt2): 875-80.
  - 41- Whitley RJ; et al: Vidarabine therapy of varicella in immunosupressed patients. J. Pediatr; 1982 a,101, 125-131.
  - 42- Whitley RJ, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis: N. Engl. J.Med: 314: 144-149, 1986.
  - 43- Whitley RJ, et al: Vidarabine therapy to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. N. Engl. J.Med. 307: 971-975, 1982.
  - 44- Yarchoan R,Broders: development of anti retroviral therapy for the AIDS and related disorders: a progress report. N. Engl. J. Med. 316: 557-564, 1987.