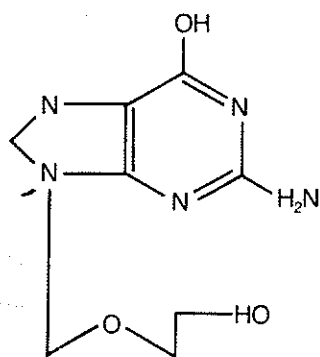


### آسایکلوویر، یک داروی جدید ضد ویروسی

دکتر عباس پوستنی - شهلا وفا زاده\*

- 1- Herpes simplex virus types I and II
- 2- Varicella zoster virus.
- 3- Epstein barr virus.
- 4- Cytomegalovirus.

شیمیائی: آسایکلوویر یک ۹- (۲- هیدروکسی اتوکسی متیل) گوانین است که از نظر ساختمانی یک آنالوگ غیر حلقوی داکسی گوانوزین است با فرمول زیر:



Acyclovir

مقدمه: اولین بار Elion و همکارانش در سال ۱۹۷۷ اثر ضد ویروسی آسایکلوویر (Acyclovir, Zovirax) را گزارش دادند (۴). سپس آزمایشات متعدد *in vitro* و *in vivo* در روی حیوانات و بررسی اثرات ضد ویروسی آن در انسان این ادعا را ثابت کرد. و امروزه این دارو پس از گذراندن مراحل کلینیکال فارماکولوژی در بسیاری از کشورهای جهان در دسترس بوده و مورد استقبال پزشکان قرار گرفته است و برای بیماران مورد نظر تجویز میگردد.

رمز موفقیت بیشتر این دارو نسبت بداروهای مشابه ضد ویروس موجود طبقه عمل اختصاصی آنست، زیرا آسایکلوویر با آنزیم اختصاصی ویروس بنام تیمیدین کیناز ترکیب شده و تبدیل بیک ماده ضد ویروس میگردد بدون اینکه روی سلولهای بدن میزبان اثر سوئی داشته باشد و این بزرگترین وجه تمایز این دارو نسبت بداروهای ضد ویروسی دیگر است که با حداقل سمیت روی بدن میزبان یک اثر ضد ویروسی کاملاً انتخابی را دارا میباشد.

ویروسهای حساس به آسایکلوویر از گروه ویروسهای تب خال بوده که به ترتیب حساس بودن بدارو بقرار زیر است.

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی تهران.

\* دانشجوی دانشکده دندانپزشکی تهران.

## مکانیسم عمل:

Elion نشان داد که آسایکلویر وارد سلولهای آلوده بویروس تب خال شده و توسط آنزیم مخصوص موجود در ویروس بنام تیمیدین کیناز به آسایکلویر مونوفسفات تبدیل میشود (۵) و این یکی از اختصاصات این دارو است که اولاً "تمایل شدید دارد که وارد سلولهای آلوده به ویروس شود. ثانياً" توسط آنزیم خود ویروس بیک ماده ضد ویروسی تبدیل میشود. بهر حال آسایکلویر مونوفسفات توسط آنزیمهای سلول میزبان بصورت آسایکلویر دی فسفات و بالاخره به آسایکلویر تری فسفات فعال درمیآید (۱۰) و سرانجام این آسایکلویر تری فسفات فعال با رقابت با داکسی گوانوزین تری فسفات موجود در سلول موجب مهار DNA پولیمراز ویروس گشته و بدین ترتیب از سنتز DNA ویروس جلوگیری بعمل میآورد و بالنتیجه تکثیر ویروس را متوقف میسازد (۷). ویروسهایی که قادر به تولید تیمیدین کیناز کافی نیستند (مثل سیتومگالوویروس) نسبت به آسایکلویر حساسیت کمتری نشان میدهند.

## فارماکوکینتیک:

نیمه عمر پلاسمائی دارو در افراد سالم حدود ۳ ساعت است که در مبتلایان بنارسائی کلیه این مدت بیشتر میشود. میزان اتصال پلاسمائی دارو حدود ۱۵٪ است و قسمت اعظم دارو دست نخورده از راه تصفیه گلومرولی و ترشح لوله ای از ادرار دفع میشود. و تقریباً "۱۵٪ از کل داروی تجویز شده بصورت متابولیت فعال ۹- کربوکسی متیل گوانین در میآید که اثر ضد ویروسی کمی دارد البته در نارسائی کلیه ممکن است این مقدار خیلی بیشتر شود. جذب سریع دارو از راه خوراکی حدود ۲۰٪ است.

مقدار استعمال: مقدار معمولی دارو در شخص بالغ از راه وریدی ۵-۱۰ میلیگرم / برای کیلوگرم وزن است که هر ۸ ساعت از راه انفوزیون بمدت یک ساعت تزریق میشود و در کودکان پیشنهاد میشود این مقدار به ۲۵۰-۵۰۰ میلی گرم برای هر متر مربع سطح بدن هر ۸ ساعت در نظر گرفته شود ولی برای نوزادان ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم وزن هر ۸ ساعت مرجح است و چنانچه ضایعه کلیوی در کار باشد باید تناوب بین مقادیر دارو را زیاد کرد.

مقدار استاندارد آسایکلویر از راه دهان ۲۰۰ میلی گرم هر ۴ ساعت در زمان بیداری است (از صبح تا آخر شب هر ۴ ساعت یک قرص و شب را بخوابد و صبح دو مرتبه شروع کند) و در صورت کراتیت تب خالی درمان را با مالیدن پماد چشمی ۳٪ آسایکلویر هر ۴ ساعت شروع کرده و تا دو روز بعد از بهبودی درمان را ادامه دهند.

## موارد استعمال بالینی:

۱- تب خالهای تناسلی. عفونت حاصل از تب خال تناسلی گاهی در شروع بیماری یا حملات آن آنقدر شدید است که لازم است بیمار را در بیمارستان بستری کرد. ولی مسئله مهم در این عفونت عود بیماری است. نشان داده شده است که آسایکلویر در عفونتهای شدید اولیه تب خال تناسلی و در کاهش مدت، علائم و پیشرفت ضایعات کاملاً " موثر و مفید است (۹) و کل مدت بیماری را به نصف تقلیل میدهد. (از ۱۴ روز به ۷ روز میرساند) و تجویز دارو از راه وریدی نیز چنین نتایج درخشانی را تأیید کرده است. تجویز دارو بصورت پماد و کرم از راه موضعی نیز در ضایعات تب خال تناسلی نتایج شاید با اثر کمتری را ببار آورده است. در بیماران سرپای تجویز دارو بصورت قرص و پماد موضعی مناسب است ولی در بیماران بستری در بیمارستان با ضایعات شدید، تجویز دارو از راه وریدی ممکن است مفیدتر باشد. چنانچه درمان با آسایکلویر را هرچه زودتر شروع کنند نتایج درمانی واضح تر بوده و میتوان انتظار داشت از عود بیماری نیز جلوگیری شود و چنانچه درمان بتاخیر افتاده باشد و حملات عود بیماری بطور مکرر دیده شود پیشنهاد شده است که درمان با آسایکلویر را آنقدر ادامه دهند تا از حملات بعدی جلوگیری بعمل آید. در گزارش دیگری ارزش مصرف دارو را بصورت کرم قابل مقایسه با راه خوراکی دانسته اند (۶).

## ۲- تب خال لب ها و اطراف دهان:

Spruance و همکارانش در سال ۱۹۸۲ نشان دادند که مصرف آسایکلویر بصورت پماد در ضایعات تب خالی لب ها و اطراف دهان موجب کاهش ترشحات و بهبود ضایعات میشود بخصوص اگر درمان هرچه زودتر شروع شده

احتیاج به بستری کردن بیمار در بیمارستان دارد (۱۱) و گزارشاتی مبنی بر مصرف موضعی (کرم) و خوراکی آسایکلویر در درمان ضایعات زونا منتشر شده است که نتایج آن هنوز بطور کامل عرضه نشده است. همچنین آسایکلویر در عفونتهای چشمی حاصل از زونا نیز موثر بوده و شاید مصرف پماد موضعی دارو در چشم این بیماران بتواند از سرایت ویروس ضایعات جلدی زونا به چشم جلوگیری کند.

۵- عفونتهای ویروسی ایشتاین بار (مونونوکلئوز عفونی) و سیتومگالوویروس (بیماریهای ویروسی غدد بزاقی، عفونتهای ویروسی مادرزادی، عفونتهای ویروسی اکتسابی بخصوص در بیمارانی که پیوند اعضا یا مغز استخوان انجام داده اند و سیستم ایمنیته آنها دچار اشکال شده است)، نتایج متناقضی ببار آورده است. Balfour و همکارانش در سال ۱۹۸۲ نشان دادند که آسایکلویر در درمان عفونتهای حاصل از سیتومگالوویروس در برخی بیمارانی که سیستم ایمنیته آنها تضعیف یافته بخصوص در آنهایی که پیوند کلیه انجام داده اند نتایج مفیدی ببار آورده است (۱).

#### ۶- سایر عفونتها:

در بعضی عوارض نادر عفونتهای ویروسی تب خال مثل آنسفالیت تب خالی بخصوص در نوزادان و کودکان آسایکلویر نتایجی ببار آورده است زیرا گزارشات زیادی نائید میکند که چنانچه معالجه با این دارو در چنین بیمارانی انجام نپذیرد مرگ و میرخیلی زیاد است (۳) در حالیکه اگر درمان بموقع و سریع با آسایکلویر شروع شود مرگ و میر بیماری بطور فاحشی کاهش مییابد. البته در این موارد مقدار دارو ۲ برابر مقدار عادی است و مدت درمان هم بایستی ۱۰ روز یا بیشتر ادامه یابد. دیگر از عوارض عفونتهای تب خال اگر ماههای هرپتیک است که در این موارد نیز آسایکلویر مفید بوده است (۸). همچنین ویروس هیاتیت نوع B نیز به آسایکلویر تا اندازه ای حساسیت نشان داده است بطوریکه در یک گزارش در ۲ بیماریکه مبتلا به عفونت مزمن هیاتیت نوع B بوده اند بتوسط مقادیر زیاد آسایکلویر از راه وریدی بمدت ۷ روز تا اندازه ای جواب داده اند (۱۳). منتهی این اثرات موقتی بوده و احتیاج به مطالعات و بررسیهای بیشتری در این زمینه

باشد ولی روی عود بیماری اثری ندارد (۱۲) و نیز نشان دادند که فرمولاسیون جدید دارو بصورت کرم موضعی موجب نفوذ بیشتر دارو در ضایعه شده و موثرتر خواهد بود. بطوریکه در یک مورد با مصرف کرم موضعی از عود ضایعات تب خالی نیز جلوگیری بعمل آمده است. و البته آزمایشات کلینیکال فارماکولوژی جهت ارزیابی توام دارو از راه خوراکی و پماد موضعی در حال پیشرفت است.

#### ۳- کراتیت های تب خالی:

مقالات زیادی در جهت نائید تاثیر آسایکلویر بصورت پماد موضعی در درمان عفونتهای چشمی معلول ویروس تب خال گزارش شده است. همچنین نشان داده اند که آسایکلویر بصورت پماد بطور کامل از زخمهای داندیریتیک ویروسی قرنیه جلوگیری میکند و با مقایسه با داروهای مشابه مدت بهبودی را از ۹ روز به ۴ روز تقلیل میدهد. و در گزارش دیگری ضایعات شدید چشمی حاصل از ویروسهای تب خالی را که نسبت به داروهای دیگر مقاوم بوده و جواب نداده اند، با آسایکلویر نتایج رضایتبخشی حاصل شده است و بعلت سمیت کم دارو، درمان طولانی آنرا در ضایعات چشمی جایز دانسته و ارجحیت آنرا بر بیشتر داروهای ضد کراتیت هرپتیک موجود گزارش کرده اند (۲).

#### ۴- عفونتهای واریسلوزوستر (آبله مرغان):

در این مورد مطالعات بالینی زیادی بچشم نمیخورد. اگرچه این بیماری در اطفال با رشد طبیعی شدت چندانی ندارد ولی در کودکان مبتلی به سوء تغذیه و یا بالفینی که دوران کودکی بآن مبتلان شده اند میتواند بطور جدی و شدید تظاهر کرده و عوارض سیستمیک مختلفی بخصوص در ریتین بجا بگذارد.

در یک سری مطالعات بالینی نشان داده شده که آسایکلویر از راه وریدی موجب کاهش مدت بیماری و شدت و زیکولها میشود.

در زونا (Herpes Zoster) نیز گزارشات زیادی مبنی بر بهبودی در دهای حاد و میزان عفونت بیماری بتوسط تزریق وریدی آسایکلویر بچشم میخورد که البته چنین درمانی

است.

## عوارض:

واکنش‌های نامطلوب با این دارو مختصر و جزئی است. مصرف موضعی آن در چشم نادرا باعث تحریک موضعی، ورم سطحی و در دستگاه تناسلی پماد موضعی آن ممکن است باعث خارش و سوزش و بثورات موقتی شود.

مهمترین رآکسیون نامطلوب آن بعد از تزریق وریدی ممکن است اتفاق افتد که بصورت ضایعات موقتی کلیوی است بهمین جهت در بیماران کلیوی بایستی احتیاط کرد. در محل تزریق ممکن است فلبیت و التهاب ایجاد شود. همچنین تهوع، استفراغ، رآکسیونهای عصبی قابل برگشت، افزایش آنزیمهای کبدی و بثورات جلدی بعد از تزریق وریدی آن گزارش شده است.

## نتیجه:

بنظر میرسد آسایکلویر اکنون نقش مهمی در درمان بعضی عفونتهای ویروس تب خال بازی میکند. بخصوص عفونت های معلول تب خال ساده در افراد سالم یا بیمارانیکه

داروهای ایمنوسوپرسیو دریافت کرده اند. (اختلال ایمنی دارند). با تجویز یک شکل یا احیانا " دو نوع از اشکال دارویی نتایج رضایتبخشی داده است. نکته مهم آنست که چنانچه درمان این بیماری هرچه زودتر شروع شود اثر آن درخشانتر و موفقیت آمیز تر از موقعی است که بیماری استقرار یافته باشد بخصوص اگر عفونت ویروسی شدید باشد. در گزارشات جدیدتر مسئله پروفیلاکسی با این دارو مورد توجه قرار گرفته است بخصوص در بیمارانی که خطر توسعه عفونت ویروسی در کار است.

برای عفونتهای ویروسی آبله مرغان و زونا مصرف دارو از راه وریدی محقق شده است و روشهای دیگر نیز در دست بررسی است و مسئله پروفیلاکسی آنها نیز در مد نظر است و برای عفونتهای ویروسی ایشتاین بار و سیتومگالوویروس آیا این دارو در درمان آنها موثر است یا نه باید منتظر بود و از آنجائیکه آسایکلویر در روی سلولهای میزبان سالم اثر سوئی ندارد مورد اعتماد بیشتری قرار گرفته و در آینده نیز باید منتظر و امیدوار بود که ایندارو بعنوان یک داروی سالم ضد ویرال توسعه یابد.

## REFERENCES

- 1- Balfour, H.H; et al. Amer. J. Med. 73: 241-248, 1982.
- 2- Barry, D.W; et al. In Recent Advances in Clinical Pharmacology. Turner, P; et al. pp 58-80, 1983. London, Churchill Livingstone Co.
- 3- Chapman, J.R; et al. Lancet. II: 1103, 1981.
- 4- Elion, G.B; et al Proc. Natl. Acad. Sci. 74: 5716-5720, 1977.
- 5- Elion, G.B; Amer. J. Med. 73:7-13, 1982.
- 6- Fiddian, A.P; In Transplantation and clinical immunology (Tourian, J.L; et al.) Vol XIV, PP 130-134, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 7- Furaman, P.A; et al. J. Virol. 32:72-77, 1977.
- 8- Gould, J.M; et al. J. Infect. 5: 283-289, 1982.
- 9- Mindel, A; et al. Lancet. I:697-700, 1982.
- 10-Miller, W.H. et al. Biochem. Pharmac. 31: 3879-3884, 1982.
- 11-Petersland, N.A. et al. Lancet. II: 827-830, 1981.
- 12-Spruance, S.L; et al. Clinical Research. 30(1): 100A (Abstract)
- 13-Weller, I.V.D.; et al. Lancet. I: 273, 1982.