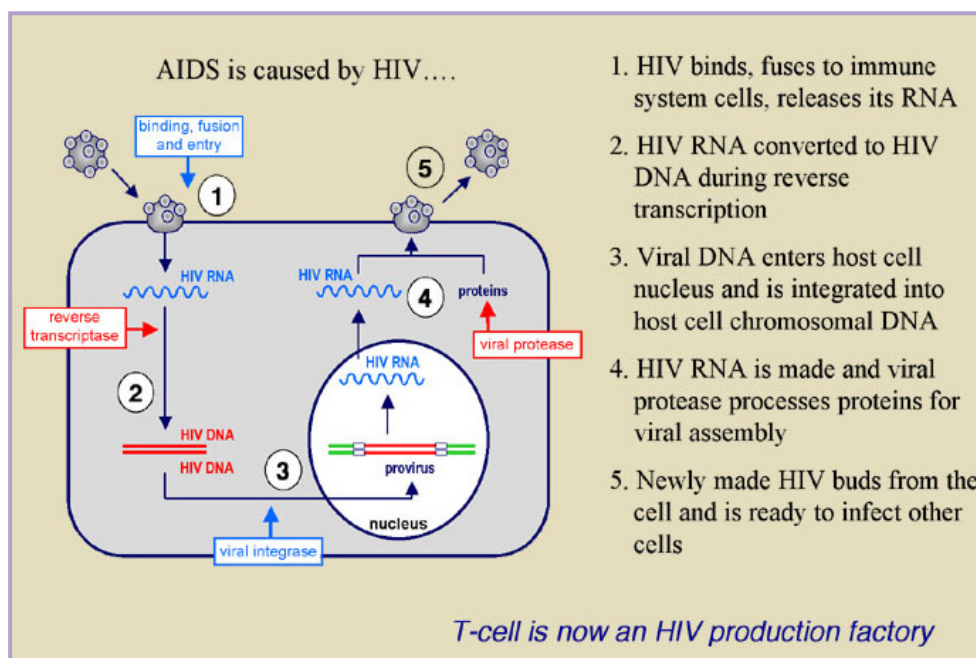


## داروهای آنتی رتروویرال (ضد رتروویروس) در درمان عفونت ویروس HIV

درمان عفونت ویروس HIV در سالهای اخیر پیشرفت زیادی داشته است. در ابتدای سال های 1980، زمانی که این بیماری شناخته شد، امکان انجام اقدامات زیادی برای بیماران مبتلا به سندروم نقص اکتسابی سیستم ایمنی (ایدز) وجود نداشت. گرچه هنوز هم این بیماری را نمیتوان درمان کرد، لیکن درمانهای جدید با مهار از دیدار (رپلیکاسیون) ویروس، عوارض و مرگ و میر ناشی از آن را کاهش داده اند و بیماران میتوانند مدت طولانی تری زندگی کنند از یک زندگی سالم بهره مند شوند.

داروهای موجود در حال حاضر قادر به ریشه کنی عفونت HIV و درمان کامل سندروم نقص اکتسابی سیستم ایمنی (ایدز) نمیشانند. آنها میتوانند ویروس را تا اندازه ای خاموش نگاه دارند، که حتی با روشهای آزمایشگاهی نیز قابل تشخیص نباشد، ولی نمیتوانند آن را بطور کامل از بدن پاک نمایند. به همین خاطر است که بیماران آلوده به ویروس ایدز همواره نیاز به استفاده از داروهای ضد ویروس رتروویرال دارند.

داروهای ضد رتروویروس که تحت عنوان ساده تر داروهای ضد ویروس نیز خوانده میشوند، ترکیباتی هستند که از رپلیکاسیون و تولیدمثل رتروویروس ها جلوگیری میکنند<sup>(1)</sup>. ویروس ایدز (HIV) یک رتروویروس است. علت نام گذاری آن تحت عنوان رتروویروس این است که ماده ژنتیکی آن از RNA ساخته شده است. ماده ژنتیکی انسان از DNA ساخته شده است. در شکل زیر، چرخه زندگی HIV به صورت خلاصه و ساده نشان داده شده است.



Source: Smith Lab Page, 2007<sup>(2)</sup>

1. ویروس HIV به سلول میزبان متصل شده و با عشای سلولی آن یکی شده، سپس RNA خود را به درون سلول رها میکند.
2. در مرحله ترانس کریپتاسیون معکوس، RNA ویروس به DNA تبدیل میشود.
3. DNA ویروس وارد هسته سلول میزبان شده، به داخل کروموزوم سلول میزبان نفوذ میکند.
4. RNA ویروسی ساخته میشود و آنزیم پروتئاز پروتئین ها را برای ساخت ویروس آماده میکند.
5. HIV ها تازه ساخته شده از سطح سلول جوانه زده و آماده آلوده ساختن سلولهای دیگر است.

لنفوسیت T اکنون دیگر یک کارخانه سازنده ویروس HIV است.

## انواع درمان های ضد رتروویرال موجود در درمان عفونت HIV

داروهای ضد ویروسی را میتوان به 3 دسته اصلی تقسیم نمود<sup>(3)</sup>:

### (1) مهار کننده های آنزیم ترانس کریپتاز معکوس

این داروها با ایجاد اختلال در یکی از مراحل بسیار مهم چرخه زندگی ویروس ایدز یعنی ترانسکریپتاسیون معکوس عمل میکنند. در این مرحله RNA ویروس تبدیل به DNA میشود که برای رپلیکاسیون ویروس حیاتی است. برای انجام این مرحله، نیاز به وجود آنزیمی است به نام ترانسکریپتاز معکوس. دو نوع اصلی مهار کننده آنزیم ترانسکریپتاز معکوس وجود دارد:

- مهار کننده های نوکلئوتید/نوکلئوزید آنزیم ترانسکریپتاز معکوس (NRTI)  
این ها شبیه بلوک های سازنده DNA هستند، با این تفاوت که آنها اشتباهی هستند. در این مرحله از تبدیل RNA به DNA، ویروس از بلوک های اشتباهی استفاده میکند و در نتیجه DNA ویروس ایدز نمیتواند تولید شود و مرحله رپلیکاسیون متوقف میشود.

در سال 1987 میلادی داروی رتوویر (**Retrovir**<sup>®</sup>) یا همان AZT به عنوان اولین داروی رتروویرال وارد بازار شد. جالب اینکه، AZT در ابتدا برای درمان بدخیمی ها و سرطان استفاده شد که به دلیل شکست آزمون های تاثیر دارو و نیز عوارض جانبی زیاد، کنار گذاشته شد. امروزه 13 داروی NRTI تایید شده از طرف FDA وجود دارند که همگی به طریقه مشابهی عمل میکنند.

جدول 1- داروهای مهار کننده ترانسکریپتاز معکوس نوکلئوتید/نوکلئوزید ی مورد تایید FDA که در حال حاضر مورد استفاده قرار میگیرند <sup>(4)</sup>		
نام تجاری	نام (ها) تجاری	شرکت سازنده
◦ <a href="#">Retrovir</a>	azidothymidine (AZT); zidovudine (ZDV)	GlaxoSmithKline
◦ <a href="#">Videx</a>	didanosine (ddI)	Bristol Myers-Squibb
◦ <a href="#">Videx EC</a>	enteric coated didanosine (ddI EC)	Bristol Myers-Squibb
◦ <a href="#">Hivid</a>	zalcitabine; dideoxycytidine (ddC)	Hoffmann-La Roche
◦ <a href="#">Zerit</a>	stavudine (d4T)	Bristol Myers-Squibb
◦ <a href="#">Epivir</a>	lamivudine (3TC)	GlaxoSmithKline
◦ <a href="#">Combivir</a>	lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline
◦ <a href="#">Ziagen</a>	abacavir sulfate, ABC	GlaxoSmithKline
◦ <a href="#">Trizivir</a>	abacavir + zidovudine + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ <a href="#">Viread</a>	tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Gilead
◦ <a href="#">Emtriva</a>	emtricitabine (FTC)	Gilead Sciences
◦ <a href="#">Epzicom</a>	abacavir + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ <a href="#">Truvada</a>	tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine	Gilead Sciences, Inc.

- مهار کننده های آنزیم ترانسکریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTI)

این داروها به آنزیم ترانسکریپتاز معکوس متصل میشوند و از تبدیل RNA به DNA جلوگیری میکنند.

ویرامون ( Viramune® ) اولین مهار کننده های آنزیم ترانسکریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی ( NNRTI ) بود که در سال 1996 میلادی به تائید رسید. در حال حاضر از این دسته، 3 داروی مورد تائید FDA در بازار دارویی موجود است.

جدول 2 - مهار کننده های ترانسکریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی مورد تائید FDA که در حال حاضر مورد استفاده قرار میگیرند<sup>(4)</sup>.

Brand Name	Generic Name(s)	Manufacturer
◦ <a href="#">Rescriptor</a>	delavirdine, DLV	Pfizer
◦ <a href="#">Sustiva</a>	efavirenz, EFV	Bristol Myers-Squibb
◦ <a href="#">Viramune</a>	nevirapine, NVP	Boehringer Ingelheim

### (2) مهار کننده های پروتئاز ( PI )

ویروس HIV ، علاوه بر آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، از آنزیم پروتئاز هم برای ساختن ذرات جدید استفاده میکند<sup>(5)</sup> . بنابراین مهار کننده پروتئاز در عملکرد آنزیم پروتئاز اختلال ایجاد میکنند. اولین مهار کننده پروتئاز بنام Invirase در سال 1995 به تائید رسید و در حال حاضر 11 داروی مورد تائید FDA از این دسته برای درمان ایدز موجود می باشد.

جدول 3- داروهای مهار کننده پروتئاز مورد تائید FDA که در حال حاضر مورد استفاده قرار میگیرند

نام تجاری	نام (ها) تجاری	شرکت سازنده
◦ <a href="#">Agenerase</a>	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
◦ <a href="#">Aptivus</a>	tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
◦ <a href="#">Crixivan</a>	indinavir, IDV,	Merck
◦ <a href="#">Fortovase</a>	saquinavir (no longer marketed)	Hoffmann-La Roche
◦ <a href="#">Invirase</a>	saquinavir mesylate, SQV	Hoffmann-La Roche
◦ <a href="#">Kaletra</a>	lopinavir and ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
◦ <a href="#">Lexiva</a>	Fosamprenavir Calcium, FOS-APV	GlaxoSmithKline
◦ <a href="#">Norvir</a>	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
◦ <a href="#">Prezista</a>	darunavir	Tibotec, Inc.
◦ <a href="#">Reyataz</a>	atazanavir sulfate, ATV	Bristol-Myers Squibb
◦ <a href="#">Viracept</a>	nelfinavir mesylate, NFV	Agouron Pharmaceuticals

### (3) مهار کننده های اتصال<sup>(6)</sup>

ویروس HIV ، سلولهای انسانی را مورد تهاجم قرار داده، وارد سلول میشود و بدین ترتیب انسان را آلوده میسازد. وجود پروتئین ویروسی GP41 برای ورود ویروس به داخل سلول مهم است. مهار کننده های اتصال از طریق اتصال به GP41 از اتصال ویروس به غشا سلولی و در نتیجه ورود آن به سلول جلوگیری میکنند. [Fuzeon®](#) که برای اولین بار در سال 2003 مورد تائید FDA قرار گرفت، در حال حاضر تنها داروی موجود از این دسته است.

جدول 4- داروهای مهار کننده اتصال مورد تائید FDA موجود در بازار

نام تجاری	نام (ها) تجاری	کارخانه سازنده
◦ <a href="#">Fuzeon</a>	enfuvirtide, T-20	Hoffmann-La Roche & Trimeris

## درمان ضد رتروویرال بسیار موثر (HAART)

متاسفانه داروهای ضد رتروویرال ها محدودیت هایی دارند. در زمان رپلیکاسیون ویروس، ( یعنی زمانی که ویروس کپی های جدیدی از خود میسازد) اغلب اشتباهاتی رخ میدهد که منجر به تولید گونه های مختلفی از ویروس ایدز میگردد که میتوانند در مقابل داروهای ضد رتروویرال مقاوم باشند. برای اینکه درمان ضد رتروویرال برای مدت طولانی تری موثر باقی بماند، درمان ترکیبی انتخاب بهتری است. در درمان ترکیبی ، میزان مقاومت دارویی بطور قابل ملاحظه ای کاهش می یابد.

اصطلاح درمان بسیار موثر به استراتژی درمانی اطلاق میشود که در آن ترکیبی از سه دارو یا بیشتر، مورد استفاده قرار میگیرند. در درمان ترکیبی، داروها حداقل از دو دسته دارویی مختلف انتخاب میشوند<sup>(3)</sup>. اگر داروها درست انتخاب شده باشند، فعالیت ویروسی سرکوب و احتمال عفونت های فرصت طلب کاهش میابد و عبارتی دیگر درمان موفقیت آمیز خواهد بود.

HAART بطور قابل ملاحظه ای موگ و میر ناشی از HIV/AIDS را کاهش داده است و طول عمر بیماران در حدود 4 تا 12 سال نسبت به قبل افزایش یافته است. البته این استراتژی نمیتواند ویروس را بطور کامل سرکوب کند و احتمال سرایت ویروس همواره وجود دارد. بنابر این بهترین راه کنترل سطح عفونت HIV ، تداوم درمان میباشد.

## عوارض جانبی درمان ضد رتروویرال

بیشتر بیمارانیکه درمان ضد رتروویرال دریافت میکنند، مبتلا به عوارض جانبی داروها میشوند که از فرم خفیف مانند خستگی و سردرد تا فرم های شدید و گاه کشنده ، مانند آسیب کبدی متغیر است<sup>(8و9)</sup>. بروشور داروهای نظیر داروهای ضد رتروویرال معمولاً حاوی یک بخش هشدار دهنده است ( BLACK BOX WARNING )<sup>(10و11)</sup> که گاهی اوقات تحت عنوان برجسب هشدار خطر ( BLACK WARNING LABEL ) خوانده میشود و نشان دهنده این است که این دارو دارای عوارض جانبی خطرناک و گاه کشنده میباشد. البته بروز عوارض دارویی در هر بیمار بستگی به چگونگی جذب، متابولیسم و شکستن دارو در بدن وی دارد. هرچه دوز مصرفی بیشتر باشد، احتمال عوارض دارویی نیز بیشتر خواهد بود.

## درمان های جدید

داروهای ضد رتروویرال جدید نیز مانند داروهای قبلی، مراحل مختلف چرخه زندگی ویروس را مورد هدف قرار میدهند:

### **الف. مهار کننده های ورودی**

این نوع از داروهای ضد رتروویرال از ورود ویروس HIV به داخل سلول هدف یعنی سلول های CD4 جلوگیری میکند. ورود به سلول هدف توسط مولکولهایی به نام کورسپتور تسهیل میشود که در سطح سلول قرار دارند. یکی از این کورسپتور ها به نام CCR5<sup>(12)</sup> در عفونت HIV نقش بسیار مهمی دارد. زمانیکه ویروس ایدز این گیرنده را شناخت از طریق آن به سلول هدف متصل میشود. سپس به غشای سلولی چسبیده و در نهایت وارد سلول میشود. داروهای آزمایشی جدیدی که در زیر مشاهده میکنید، به گونه ای طراحی شده اند که در مرحله اتصال ویروس ایدز به CCR5 اختلال ایجاد میکنند :

شرکت سازنده	داروهای در دست تحقیق
Progenics	PRO140
Schering Plough	Vicriviroc
GlaxoSmithKline	Aplaviroc
Pfizer	Maraviroc

CCR5 کو رسپتور اصلی در آلودگی با ویروس ایدز به شمار میرود، ولی گیرنده های دیگری نیز دست اندر کار هستند. داروهای آزمایشی دیگری که وجود دارند، ارتباط بین ویروس HIV و رسپتور دیگری بنام CXCR4<sup>(13)</sup> را مورد هدف قرار میدهند:

کارخانه سازنده	داروهای در دست تحقیق
Genzyme Corporation	AMD-070
Tanox Biosystem	TNX-355
Bristol-Myers Squibb	BMS-488043

#### ب- مهار کننده های انتگرز (14)

این دسته از داروهای ضد رتروویرال، آنزیمی به نام انتگرز را در ویروس HIV مورد هدف قرار میدهد. در چرخه زندگی ویروس ایدز، پس از اینکه آنزیم ترانسکریپتاز معکوس، RNA تک رشته ای ویروس را به DNA دو رشته ای تبدیل کرد، DNA ویروس به داخل سلول آلوده یعنی CD4 های انسانی نفوذ میکند. این مرحله با کمک آنزیم انتگرز صورت میگیرد. این امر به سلول آلوده این امکان را میدهد تا کپی های جدیدی از سلول را بسازد. داروهای مهار کننده انتگرز با ایجاد اختلال در کار این آنزیم، از ورود ماده ژنتیکی ویروس به داخل سلول میزبان جلوگیری کرده و بدین ترتیب رپلیکاسیون سلول را متوقف میسازند.

هنوز هیچ یک از داروهای مهار کننده انتگرز، مجوز رسمی ورود به بازار دارویی را دریافت نکرده است ولی دو دارویی که در زیر آورده شده است مراحل آزمایشی خود را طی میکنند.

کارخانه سازنده	داروهای در دست تحقیق
Merck	MK-0518
Gilead	GS-9137

#### ج- مهار کننده بلوغ (9)

بلوغ آخرین مرحله از چرخه زندگی ویروس است. در این مرحله ویروس "رشد" کرده و قابلیت عفونت زایی کسب میکند. داروهای مهار کننده بلوغ، با ایجاد اختلال در رشد و تکمیل صحیح ویروس، پوشش محافظ خارجی یا خروج از سلول میزبان، از انتشار عفونت جلوگیری میکنند. مهار این مرحله در واقع جدیدترین راه مهار یا توقف رپلیکاسیون ویروس است.

در حال حاضر از این گروه هیچ دارویی با مجوز FDA در بازار دارویی موجود نمیشود. تنها یک دارو مراحل آزمایشی خود را طی میکند که در زیر آورده شده است.

کارخانه سازنده	داروهای در دست تحقیق
Panacos	PA-457

PA-457 یا همان Bevirimat توسط شرکت دارویی panacos تولید شده است. این دارو با مهار مرحله نهایی تولید پروتئین ویروسی، بلوغ ویروس ایدز را متوقف میسازد. ذرات ویروسی ایجاد شده به لحاظ ساختاری ناقص بوده، قادر به پخش عفونت در بدن نمی باشند.

#### منابع

- (1) [http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment\\_cbrochure\\_en.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment_cbrochure_en.pdf)
- (2) [http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/smith/research\\_3.htm](http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/smith/research_3.htm)
- (3) <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/treat-hiv.htm>
- (4) <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>
- (5) [http://en.wikipedia.org/wiki/Protease\\_inhibitor\\_%28pharmacology%29](http://en.wikipedia.org/wiki/Protease_inhibitor_%28pharmacology%29)
- (6) [http://www.hivandhepatitis.com/hiv\\_and\\_aids/hiv\\_treat.html](http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html)
- (7) <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV#Treatment>
- (8) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (9) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (10) <http://hab.hrsa.gov/tools/HIVpocketguide/PktGDrugTables.htm>
- (11) Montessori et al. CMAJ, January 2004; 170(2) : 229 – 238
- (12) <http://en.wikipedia.org/wiki/CCR5>
- (13) [http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental\\_drugs/docs/cxcr4.html](http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental_drugs/docs/cxcr4.html)
- (14) [http://en.wikipedia.org/wiki/Antiretroviral\\_drug](http://en.wikipedia.org/wiki/Antiretroviral_drug)
- (15) [http://www.panacos.com/product\\_4.htm](http://www.panacos.com/product_4.htm)