



مجله
تحقیقات دانشجویی

فصلنامه علمی دانشجویی الزکو

سال ۱۰، شماره ۲۷ و ۲۸، بهار و تابستان ۸۵



دانشگاه علوم پزشکی اهواز

معاونت پژوهشی

رژیمهای درمانی جدید برای تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس

افشین زندی^۱، منا صالحی^۲

چکیده

این مقاله مروری بر روی نقش ویروسها به عنوان تشدید کننده آسم تأکید خواهد کرد و به طور خلاصه به بازمینی مقالات خواهد پرداخت. در این مقاله رینوویروس (RV) انسانی که ویروس اصلی مرتبط با تشدید آسم است، مورد توجه ویژه قرار گرفته است. سپس به راهکارهای ممکن جهت درمان اشاره خواهد کرد و شامل یک بحث درمانی از طریق عملکردهای ضد ویروسی اختصاصی و مصرف اینترفرون نوع I برای درمان رینوویروس خواهد بود. همچنین این مقاله بخشی را در ارتباط با درمانهای رایج آسم مانند درمان گلوکوکورتیکواستروئیدی و داروهای آگونیستی β_2 به صورت مجزا و به صورت ترکیبی و علت احتمالی مناسب بودن آنها برای تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس، در بر خواهد گرفت. در نهایت با توجه ویژه NF- κ B پتانسیل درمانهای آتی از طریق مکانیسم تعدیل سیستم ایمنی و یا عملکرد ضد التهابی مورد بحث قرار خواهند گرفت.

۱- مقدمه

آسمهای تشدید شده که به طور عمده از عفونت ویروسی سیستم تنفسی نشأت می گیرد، به عنوان مشکلی مداوم در زمینه درمان بیماریهای سیستم تنفسی محسوب می شود. اکثر تشدیدهای ویروسی ناشی از ویروسهای سن سیتال تنفسی (RSV)، کورونا ویروسها، ویروسهای آنفلونزا یا رینوویروس انسانی (RV) است که این رینوویروس مؤثرترین عامل به شمار می آید.

رینوویروس در محیط آزمایشگاه و در محیط طبیعی بدن، اپی تلیوم برونشها را عفونی کرده و محدوده فعالیت سیتوکین های پیش التهابی، کموکین ها، مولکولهای چسبنده، موسین ها و فاکتورهای رشد را به صورت آبشاری تنظیم می کند. تصور می شود که کلیه این فرایندها منجر به از دست دادن عملکرد ریه ها و التهاب مجاری هوایی تحتانی می گردد. تعداد زیادی از این واسطه ها به صورت انحصاری یا به صورت جزئی توسط عامل رونویسی NF- κ B تنظیم رویه بالا می شوند. این موضوع بیان کننده آن است که مهار

۱- دانشجوی ترم چهارم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

عملکردهای این فاکتور رونویسی ممکن است علائم مربوط به تشدیدهای آسمی ناشی از رینوویروس را کاهش دهد.

در آسم و ویروسی، نمونه برداری از برونشها و خلط، حاوی ارتشاحات لنفوسیتی و نوتروفیلی است و در نتیجه این نوع سلولها در پاتوژن تشدیدها درگیر هستند. در نتیجه کمبود نمونه‌های حیوانی کوچک بخشهای مبهمی در ارتباط با ایمونولوژی عفونت رینوویروس و چگونگی این ارتباطات با تشدیدکننده‌های آسم وجود دارد.

یک مطالعه اخیر تأثیر اقتصادی آسم را در آلمان در حدود ۶ میلیارد یورو برآورد کرده است. اگرچه هزینه‌های واقعی مربوط به تشدیدکننده‌های ویروسی دقیقاً مشخص نیست، اما این موضوع که آنها می‌توانند به طور قابل توجهی در این هزینه‌ها دخالت داشته باشند جای بحث دارد؛ چرا که عفونتهای ویروسی در حدود ۸۰ درصد تشدیدهای آسمی در میان کودکان و بین ۴۰ تا ۷۶ درصد بزرگسالان نقش دارد. در انگلستان در یک مطالعه، هزینه‌ای که برای یک بیمار مبتلا به تشدید آسمی برآورد شده، در حدود ۳/۵ برابر بیشتر از بیمار مبتلا به آسمی است که به تشدید دچار نمی‌شود. معمولاً نیازهای دارویی بیماران مبتلا به تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس غیر قابل تأمین است. هیچگونه واکسنی برای

رینوویروس و ویروسهای سن سیثیال تنفسی (RSV) وجود ندارد و استفاده از واکسنهای آنفلونزا برای کاهش تشدیدهای ناشی از ویروس هنوز جای بحث و بررسی دارد. تاکنون آزمایش استروئیدها در کنترل علائم مدل‌های آزمایشی چالنج (تجویز ماده ای برای پایش واکنش فیزیولوژیک طبیعی) رینوویروس در بیماران آسمی ناامیدکننده بوده است. استفاده از استروئیدها با دوز بالا فقط به صورت جزئی در کنترل تشدیدهای ناشی از ویروس مؤثر بوده است. یکسری از ترکیبات ضد ویروسی، ضد رینوویروسی و یا ترکیبی از آنها به عنوان درمان عفونت رینوویروسی مصرف شده‌اند که کارآیی‌های متفاوتی را در کنترل بیماریهای مرتبط با رینوویروس نشان داده‌اند.

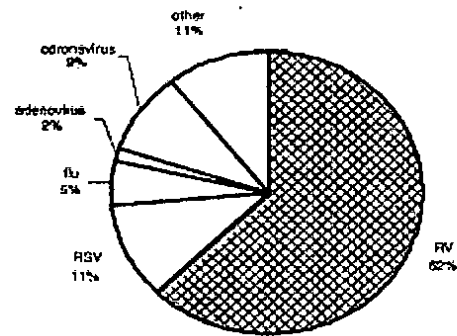
این مقاله، درک تازه‌ای از تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس با تأکید ویژه‌ای بر رینوویروس ارائه می‌دهد که شامل اپیدمیولوژی، دفاع میزبان و ایمونولوژی می‌باشد را خلاصه می‌کند. همچنین مطالعات درمانی با هدف مقابله با تشدیدهای ویروسی مورد بحث قرار خواهند گرفت که بر تأثیر درک بهتر فرآیند عفونت و تنظیم آبشاری بیان ژن ماده میانجی پیش التهابی در کمک به طراحی درمانهای نوین تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس، تأکید می‌کنند (شکل ۱).

بزرگسالان که در مطالعات گذشته بدست آمده، در شکل یک خلاصه شده است و برآوردی تقریبی را جهت معمول‌ترین ویروسهای تنفسی شناخته شده نشان می‌دهد.

۳- تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس: پاتولوژی و مکانیسم عمل‌های مشابه یا متمایز با آسم مزمن

تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس دارای شباهت و تفاوتی با آسم مزمن هستند. در برخی بیماران ممکن است تشدیدهای ویروسی تنفسی آسم با فنوتیپ‌هایی که با فنوتیپ آسم آلرژیک متفاوت است، ظهور یابند.

یک تفاوت فاحش بین آسم آلرژیک و تشدیدها این است که استنشاق کورتیکواستروئیدها که در درمان آسم مزمن مؤثرند، کارایی یکسانی را در تشدیدهای آسمی ندارد. مدرکی دال بر مکانیسم عمل مشابه با بیان این واقعیت ارائه شده است که قرار گرفتن در معرض عامل آلرژیک عفونت ویروسی می‌تواند به صورت تشدیدکننده یا افزایش دهنده موجب بالارفتن خطر ابتلا به تشدیدهای آسمی شود. آلاینده‌هایی مانند دی‌اکسیدنیترژن ممکن است خطر تشدیدهای ویروسی آسم را افزایش دهند. برخی از تفاوت‌های جالب بین تشدیدهای آسمی و آسم مزمن در مشاهدات زیر مشخص شده‌اند. تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس ممکن است از لحاظ ظهور نوتروفیل‌ها که نقش بسیار برجسته‌ای را در تشدیدها دارند، (در حالیکه انوزینوفیل‌ها در آخر تعدادشان افزایش



شکل ۱

۲- عفونتهای تنفسی ویروسی تشدید کننده آسم محسوب می‌شوند

در حال حاضر شواهد فراوانی مبنی بر ارتباط ویروسهای تنفسی با ۸۰ تا ۸۵ درصد تشدیدهای حاد تنفسی، وجود دارد. در مابین ویروسهای تنفسی معمول، رینوویروس نقش ویژه‌ای را ایفا می‌کند. همچنین سایر ویروسهای تنفسی مانند ویروس سن سیتیال تنفسی (RSV)، ویروسهای آنفلوانزا، ویروسهای پاراآنفلوانزا، کروناویروسها، آدنوویروسها و جدیداً متاپنوموویروسها ممکن است با تشدیدهای آسمی مرتبط باشند. عفونت RSV در کودکان کمتر از ۲ سال یک عامل رایج بیماری به شکل خس خس سینه یا التهاب برونشها به شمار می‌آید. RSV در کودکان بزرگتر و بزرگسالان در تشدیدهای حاد آسمی دخیل است، اما اهمیت آن به اندازه رینوویروس نیست. آنفلوانزا یک پاتوژن مهم در طول اپیدمی‌های زمستانی محسوب می‌شود، اما در خارج از این دوره نقش مهمی را در تشدیدهای آسمی ایفا نمی‌کند. میزان نسبی هر یک از انواع ویروس تشدیدکننده در کودکان بالای ۲ سال و

سیتوکین پیش التهابی و رکروتمان سلولهای التهابی مشاهده شد. زمانی که سلولهای تک هسته‌ای خونی محیطی در بیماران آسمی همراه با RV در محیط کشت قرار گرفتند، مقادیر پائینی از IFN- γ و TNF- α cytokines و اینترلوکین ۱۲ (IL-12) را نشان دادند که بیانگر این مطلب است که بیماران آسمی ممکن است به عفونت ویروسی به صورت ناقصی پاسخ TH1 دهند. این اطلاعات به ۲ نکته مهم اشاره می‌کند: اولاً تشدیدهای ویروسی ناشی از آسم ویژگیهای متفاوتی را نسبت به آسم مزمن یا آلرژیک دارد؛ ثانیاً محققان هنوز در حال توضیح و ارائه ویژگیهای تشدیدهای ویروسی و جمعیتی از جامعه که در معرض خطرند، می‌باشد. این نکات مهم باید پیش از بحثهای درمانی جدید برای تشدیدهای ویروسی آسم ارزیابی شوند.

۴- رینوویروس انسانی - شایعترین ویروس مرتبط با تشدیدهای آسمی ۴/۱- اپیدمیولوژی:

رینوویروسها متعلق به خانواده پیکورناویریداها از ویروسها هستند. این ویروسها ژنوم RNA کوچکی دارند (حدود 7kb)، فاقد پوششند و در محیط به صورت پایدار وجود دارند. حداقل ۱۰۰ سروتیپ وجود دارند که بر اساس خصوصیات گیرنده‌هایشان گروههای بزرگ و کوچک تقسیم می‌شوند. بیشتر رینوویروسها جزء گروه رینوویروس بزرگ هستند و با ICAM-1 انسانی باند می‌شوند. رینوویروسهای گروه کوچک با گیرنده LDL باند می‌شوند. می‌توان گفت

می‌یابد)، با آسم آلرژیک یا مزمن متفاوت باشد. عملکرد لنفوسیت‌های T نسبت به این دو برجسته تر به نظر می‌رسند. اهمیت نوتروفیل و لنفوسیت‌های T⁺CD4 و T⁺CD8 در تشدیدهای آسمی مشخص شده است. همچنین در افراد مبتلا به آسم آتوپیک، تعداد ائوزینوفیل‌ها یا فعال سازی آنها در آسم ناشی از ویروس افزایش می‌یابد. با توجه به وجود ترکیبی از ایتولوژی‌ها، همپوشانی‌های فراوان در پاتوژنز این بیماری امر شگفت‌انگیزی نخواهد بود. همچنین تفاوت‌هایی در پاسخ‌دهی افراد مبتلا به آسم به عفونتهای ویروسی وجود دارد که ممکن است بر نتیجه عفونت و از این رو شدت بیماری اثر بگذارد. اگرچه افرادی آسمی و افرادی معمولی دارای علائم یکسانی در هنگام ابتلا به عفونتهای ویروسی هستند، اما در افراد آسمی شدت و طول دوره علائم بیماری در بخشهای پائینی مجاری تنفسی افزایش یافته و عملکرد ریه‌ها نسبت به افراد عادی کاهش می‌یابد. یک بررسی جدید نشان می‌دهد در حضور رینوویروس (RV) در کودکانی که دچار تشدید آسمی هستند و همچنین در کودکانی که حضور رینوویروس در آنها مشاهده شده، با تشدیدهای سخت‌تری مواجهند. همچنین افزایش میزان تکثیر RV همراه با کاهش سطح بیان اینترفرون ناشی از ویروس (IFN- β) و آپوپتوز ناشی از ویروس در مقایسه با افراد عادی وجود داشت. در یک مطالعه دقیق سطح بالاتری از پیچیده سازی

تفاوت در اختصاصات گیرنده ها ناشی از تفاوت لسوپ H1 پروتئین ساختاری VP1 می باشد. رینوویروس می تواند به طور مؤثری در مجاری هوایی فوقانی تکثیر یافته و در مجاری تحتانی مورد شناسایی قرار گیرد، اگرچه تکثیر آن فقط در داخل بدن موجود زنده اثبات شده است. عفونت رینوویروس از طریق نمونه برداری از مجاری هوایی فوقانی و تحتانی به راحتی در اپی تلیوم برونشها در داخل و خارج بدن موجود زنده قابل مشاهده است. در حال حاضر رینوویروسها به عنوان ویروسهای اصلی مرتبط با تشدیدهای آسمی و همچنین بیماریهای ریوی انسدادی مزمن (COPD) مطرح می شوند. با استفاده از RT-PCR ویژه ویروسها، تکنیکهای کشت ویروس و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که رینوویروسها بیشترین نقش را نسبت به سایر ویروسهای تنفسی در تشدید آسم بزرگسالان و کودکان بالای ۲ سال ایفا می کنند. با توجه به شکل (۱) حدود ۶۰ تا ۶۵ درصد از تشدیدهای ویروسی ناشی از عفونت رینوویروس است. به نظر می رسد که عفونت رینوویروسی در کودکانی که به مدرسه می روند شایع بوده و منجر به اپیدمی های وسیع و افزایش میزان مراجعه به بیمارستان در ماه سپتامبر در نیمکره شمالی می گردد. مقالات مروری کاملی مربوط به اپیدمیولوژی عفونت رینوویروس در مجاری تنفسی تحتانی قابل دسترس می باشد.

۴/۲- ایمونوپاتولوژی و دفاع میزبان:

در نتیجه کمبود نمونه های حیوانی کوچک بسیاری از جنبه های ایمنی شناسی و دفاع میزبان علیه عفونت رینوویروس به صورت مبهم باقی مانده است. عفونتهای طبیعی و آزمایشی و عفونتهای آزمایشگاهی که سلولهای پوششی ریه را درگیر می کنند، در مطالعات مربوط به التهاب ناشی از رینوویروس و همچنین آسم و COPD مفید بوده اند. ایمونولوژی عفونت رینوویروس به یک موضوع در حال توسعه تبدیل شده است که به طور جامع و کامل در تمام دنیا مورد بازنگری و بررسی قرار گرفته است. این مطالعه مروری یافته های مهمی را نشان داده و در مورد برخی از مسائل مبهم و حل نشده بحث خواهد کرد. رینوویروس در بیان مجموعه از واسطه های پیش التهابی از بافت پوششی ریه محیط طبیعی بدن و محیط آزمایشگاه عبارتند از: کموکین های اینترلوکین ۱۸ IL-18/CXCL5, ENA78/CXCL5, CCL10/اوتوتاکسین IP10/CXL10, RANTES/CCL5, فاکتورهای رشد و تمایز مانند اینترکولین ۶ IL-6, GM-CSF, اینترلوکین ۱۱ IL-11 و همچنین مولکولهای چسبنده ICAM-1 و VCAM، و موسین های تنفسی.

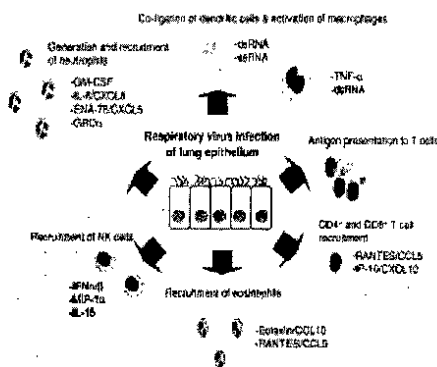
تشدیدهای ویروسی مرتبط با آسم و COPD در ارتباط با عفونت مجاری هوایی تحتانی هستند و منجر به پاسخهای التهابی این مجاری شده که از طریق ارتشاح $CD8^+$ و $CD4^+$ و سلولهای T، نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها

۴/۳- اهمیت پیام رسانی NF-κB

یک مشاهده قابل توجه این است که کل مولکولهای پیش التهابی و فاکتورهای رشد که تنظیم آبخاری یافته‌اند، توسط رینوویروس که تاکنون با جزئیات کامل مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، به عامل رونویسی NF-κB نیاز دارند (در ادامه بحث می‌شود). NF-κB خانواده Rel در میان فاکتورهای رونویسی، در بیان بیش از ۱۰۰ ژن پیش التهابی درگیرند. NF-κB توسط مهارکننده‌های ویژه ی خودش (IκB) غیر فعال می‌شود. در هنگام فسفوریله شدن توسط کینازهای مخالف، IκB در یک زمان در همه جا حضور یافته و بوسیله پروتئازوم غیر فعال می‌گردد و به NF-κB اجازه ورود به هسته را می‌دهد. کینازهای مخالف مسئول تعویض پیام عبارتند از: کیناز الفاکتند NF-κB (NIK) و کینازهای IκB-α/β (IKK) و اکثراً مواردی که اخیراً مشخص شده‌اند NF-κB در یک مرحله در هسته می‌تواند با جایگاههای عملگر سیس که در داخل پروموتور ژن مسئول NF-κB قرار دارند، متصل شده و سرعت رونویسی را افزایش دهد.

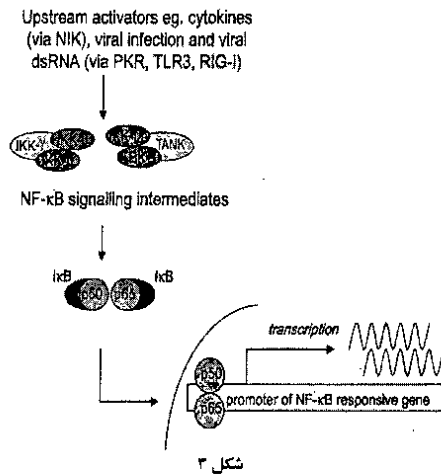
پروموتورهای GM-CSF و ICAM1، CXCL8، CXCL10 و VCAM همگی دارای قطعاتی برای باند شدن با NF-κB هستند و NF-κB جهت بیان ژنهای آنها به دنبال عفونت رینوویروس در خارج بدن مورد نیاز است. همچنین ما این آنالیز را برای CXCL8 و IL-6 به صورت گسترده‌ای اجرا کرده و نشان

و فعال سازی ماکروفاژهای محلی و ماست سل‌ها مشخص می‌شوند. همچنین عفونتهای طبیعی و آزمایشی نشان داده‌اند که میزان سیتوکین‌های فوق در ترشحات بینی و خلط افراد آلوده به رینوویروس افزایش می‌یابد. در یک مطالعه تجمع سلولهای التهابی و مولکولهای مرتبط با افزایش درجه علائم و در مطالعه‌ای دیگر کاهش عملکرد ریه در افراد مبتلا به آسم از فرضیه رایجی مبنی بر این که واکنش‌های التهابی موضعی در تشدید وضعیت بیماران آسمی شرکت می‌کنند، حمایت می‌کند. بنابراین اگر از تنظیم آبخاری مولکولها و سلولهای التهابی بتوان جلوگیری کرد، ممکن است از بروز بیماری جلوگیری شود. مهار تولید سیتوکین / کموکین‌های التهابی ناشی از رینوویروس یک هدف درمانی مهم برای آسم محسوب می‌شود. تعدادی از مولکولهای التهابی که از عفونت ویروسی تنفسی نشأت می‌گیرند و سلولهایی که آنها جذب می‌کنند، در (شکل ۲) نشان داده شده است.



شکل ۲

الفاکننده رتینوئیک اسید (RIG-I) در پاسخ به عفونت ویروسی یا dsRNA موجب فعال شدن NF-κB می‌شوند. Gern و همکاران در واسطه‌های پیش التهابی ناشی از رینوویروس از سلولهای پوششی برونش نقش PKR را مشخص کرده‌اند. از این رو به نظر می‌رسد که PKR یک هدف درمانی بالقوه در تشدیدهای رینوویروسی آسم باشد. به هر حال PKR در پاسخهای مفید ضد ویروسی میزبان شرکت دارد. از آنجا که PKR قادر به فسفوریلاسیون فاکتور α -آغازگر یوکاریوتی است، در جهت محدود کردن تکثیر ویروس موجب توقف سنتز پروتئین میزبان به دنبال عفونت ویروس می‌گردد. همچنین PKR در پاسخهای اینترفرون (INF) تیپ I نیز درگیر است. از این رو آثار زیان‌آور و یا مفید مهار PKR در تشدیدهای آسمی ناشی از رینوویروس، امکان مطالعه و تحقیق بیشتری را در این زمینه فراهم آورده است (شکل ۳).



داده‌ایم که قطعات عملگر سیس NF-κB قطعاً برای فعال سازی پروموتور رینوویروسی جهت این ژنها در سلولهای پوششی برونش‌ها مورد نیازند و همچنین نقش IKK-β با استفاده از مهارکننده ویژه آن (AS602868) مشخص شده است.

اگرچه نقش پیام رسانی NF-κB در بیان ژن CCL5 و IL-11 ناشی از رینوویروس هنوز مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد که احتمالاً در این فرآیند شرکت دارد؛ زیرا هر دو پروموتور حاوی قطعات NF-κB هستند که این قطعات برای بیان ژن به دنبال عفونت با سایر ویروسهای تنفسی حائز اهمیتند.

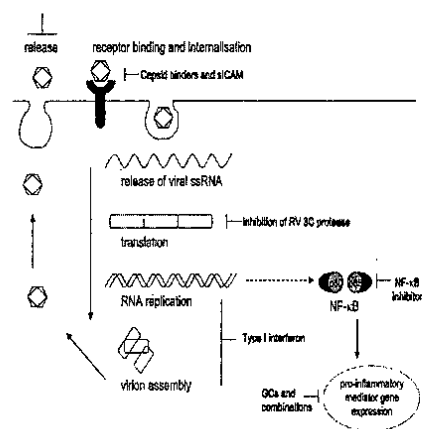
نقش NF-κB در CXCL5 و CCL10 ناشی از رینو ویروس هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است؛ اگرچه هر دو ژن دارای جایگاههایی درون پروموتورهایشان برای NF-κB هستند که برای بیان ژن در سیستم‌های مختلف مورد نیاز است. از این رو مهار جابه‌جایی و پیام رسانی NF-κB یک زمینه بالقوه از مداخلات درمانی را معرفی می‌کند.

یک سؤال بی‌پاسخ در بیولوژی رینوویروس این است که پیام رسانی NF-κB چگونه توسط عفونت ویروس آغاز می‌شود. dsRNA باند شده با پروتئین کیناز ضد ویروس (PKR) به طور گسترده‌ای از طریق واکنش با IKK-α/β یا از طریق فسفوریلاسیون مستقیم IκB در پیام رسانی NF-κB درگیر شده است. همچنین رسپتور پلی شکل ۳ (TLR3) و ژن

۵- نکات درمانی برای تشدیدهای آسمی ناشی از ویروسی

۵/۱- ترکیبات ضد رینوویروسی، مهارکننده‌های پروتئازی RV 3C و اتصال دهنده های کپسید.

در اواخر سالهای دهه ۸۰ و اوایل دهه ۹۰ تمایلات زیادی جهت درمانهای ضد رینوویروسی بالاخص برای کنترل سرماخوردگی‌ها مشاهده شد. ترکیباتی را که مانع جسییدن ویروس شده و یا از طریق اتصال به پروتئین کپسید پیکورناوی ویروسی (VP1) باعث از بین رفتن پوشش آن می‌شدند، اولین بار در اواخر دهه ۸۰ و همچنین مهارکننده‌های پروتئازی RV 3c مانند راپرینتریویر (Ruprintrivir) مدتها بعد مورد بررسی قرار گرفتند. این داروها در محیط آزمایشگاه موجب مهار گسترده عفونت رینوویروسی می‌شدند. چگونگی عملکرد این شیوه‌های درمانی که در این مطالعه مطرح شده، در شکل ۴ نشان داده شده است (شکل ۴).



شکل ۴

باند شونده کپسید ویروسی R61837 نخستین بار در سال ۱۹۸۹ در یک مدل عفونت آزمایشگاهی با RV9 مورد استفاده قرار گرفت. R61837 در یک دوز واحد (۲/۵mg) از طریق بینی ۲۸ و یا ۴ ساعت پیش از چالنج داده می‌شد و بمدت ۴ یا ۶ روز پس از چالنج به طور منظم ادامه می‌یافت. سرماخوردگیهای کلینیکی بر اساس درگیر بودن بیش از ۴ بافت با میزانی بیشتر از حد پایه به همراه بروز یکی از علائم مرتبط با آن (زخم گلو- عطسه و ...) تعریف می‌شود. زمانی که R61837 ۴ ساعت قبل از چالنج (challeng) و به مدت ۶ روز داروی مورد نظر به بیمار داده می‌شود، میانگین میزان علائم کلی و مقدار ترشحات بینی در مقایسه با گروه کنترل که دارونما دریافت کرده بودند، کاهش یافت. اثرات R61837 بر طول دوره سرماخوردگی کلینیکی یا مدت زمان بروز علائم بررسی نشد. در مقابل آگزازولین WIN54954 در سال ۱۹۹۳ مورد آزمایش قرار گرفت و اثر ضعیفی را در مدل‌های آزمایشگاهی مبتلا به RV39 و RV23 نشان داد. دوز به کار رفته در این مطالعه ۶۰۰mg به صورت خوراکی هر ۸ ساعت و به مدت ۶ روز بود. چالنج در روز دوم مطالعه صورت گرفت. WIN54954 هیچ یک از پارامترهای تست شده مانند بروز سرماخوردگی، میانگین میزان علائم کلی و تیترو ویروس را در مقایسه با دارونما کاهش نداد. یک توضیح برای عملکرد ضعیف WIN54954 پائین بودن سطح دارو بود

که پس از درمان در بزاق و شستشوی بینی به بیمار مشاهده شد. تعداد کمی از بیماران غلظتهای بیش از غلظت مهارى حداقل (MIC) را برای تست ویروسی داشتند. همچنین اثر (Pirodavir (R77,975) زمانی که به عنوان یک درمان از طریق بینی (۲mg) در یک مطالعه عفونت ویروسی طبیعی به بیمار داده شد، ناامیدکننده بود. پرودایر در مقایسه با گروههای کنترل درمان شده با دارونما، تنها تیر ویروسی را کاهش داد و طول دوره سرماخوردگی و میانگین میزان علائم کلی کاهش نیافت.

(Pleconaril) پلکوناریل (عامل ضد پیکورناویروس) به صورت تصادفی در کارآزماییهای بالینی فاز II کنترل شده با دارونما به عنوان درمانی برای سرماخوردگی مورد استفاده قرار گرفته است. پلکوناریل از طریق جلوگیری از حذف پوشش پیکورناویروس ها که اغلب سروتیپهای رینوویروسهای تست شده در آزمایشگاه را شامل می شوند، عمل می کند. داوطلبان شرکت کننده ای که ۱ تا ۱/۵ روز پس از یک عفونت پیکورناویروسی بالینی درمان را شروع کرده بودند، معالجه شدند. افرادی که یک دوز ۴۰۰mg از پلکوناریل را به صورت مایع یا قرصهای ۴۰۰ میلی گرمی روزانه ۳ بار دریافت می کردند، ۲ تا ۵ روز پس از شروع درمان بهبودی قابل توجهی را در میانگین میزان علائم نشان دادند و میانگین طول دوره بیماریشان نیز

کاهش یافت. علی رغم نتایج ابتدایی امیدبخش، پلکوناریل هنوز در زمینه تشدیدهای آسمی ناشی از رینوویروس تست نشده است.

همچنین Rupintrivir (مهارکننده پروتئاز RV3C) در یک کارآزمایی فاز دوی دوسوکور (کنترل شده با دارونما) برای چالنج آزمایشگاهی RV39، مورد بررسی قرار گرفته است. پروتئاز RV3C پیش از تجمع ویروسها، پروتئاز، RV3C جهت تقسیم پلی پروتئین پیشگام رینوویروسی به اجزاء کوچکتر مورد نیاز است. علاوه بر این پروتئاز RV3C برای تولید RNA پلیمر در نتیجه تکثیر RNA ویروسی ضروریست. همچنین پروتئاز RV3C در پیام رسانی سلول میزبان که منجر به تولید سیتوکین پیش التهابی می شود، نقش دارد. Rupintrivir با استفاده از ساختارهای کریستالی اشعه X حل شده از پروتئاز RV3C، جهت اتصال برگشتناپذیر به جایگاه فعال RV3C طراحی شد و یک طیف وسیع ضد پیکورناویروسی را با حداقل غلظتهای مهارى (MIC) 0.023µM در محیط آزمایشگاه نشان داد.

مطالعه فوق از Rupintrivir روزانه ۲ یا ۵ بار بعنوان عامل پیگیری، ۶ ساعت قبل از عفونت و یا روزانه ۵ بار ۲۴ ساعت پس از عفونت به عنوان عامل درمانی استفاده کرد. اگرچه Rupintrivir به عنوان یک عامل پیگیری موجب کاهش میانگین میزان علائم کلی، تیر ویروسی و ترشحات بینی شد؛ اما با

کاهش تولید ماده واسطه تأثیر ۱۰۰ درصد ندارد. در ارتباط با داروهایی مثل Ruprintrivir که به صورت اسپری بینی تجویز می‌شوند، می‌توان گفت که مصرف آنها با چنین روشی ممکن است برای درمان مجاری هوایی تحتانی که تشدیدهای آسمی ناشی ویروس آنجا را درگیر می‌کنند، مؤثر واقع نشود. به علاوه رژیم‌های دارویی نیز می‌تواند برای کودکان در تنظیم تشدید آسم به خوبی بزرگسالان مناسب باشد. شاید بحران آینده بسیاری از این دسته از مطالعات در رابطه با این مسأله این باشد که با استفاده از اغلب این درمانها نمی‌توان طول دوره سرماخوردگی بالینی را تغییر مؤثری داد. Pleconaril تنها درمان موفق در کاهش طول این دوره بود. اگرچه این درمانها علائم را تخفیف می‌دهند، اما الزاماً بر روی طول دوران وجود علائم اثری نخواهند گذاشت و در نتیجه قادر به بهبود میزان مشاورات پزشکی عمومی، میزان پذیرشهای بیمارستانی و غیبتهای تحصیلی و کاری برای افراد مبتلا به تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس، نخواهند بود.

5.2- ICAM-1 انسانی یا نو ترکیب قابل

حل و مشتقات

انواع مختلف ICAM-1 انسانی در مطالعات بالینی که شامل ICAM-1 محلول (Tremacamra/BIRR4)، آنتی‌بادیها برای ICAM-1 و پروتئینهای الحاقی ICAM-1 و IgA هستند، در مطالعات بالینی مورد استفاده

توجه به سنجش تعداد افراد مبتلا به سرماخوردگی های کلینیکی، در کاهش بروز یا تکرار سرماخوردگیهای کلینیکی اثری نداشت. همچنین Ruprintrivir به عنوان عامل درمانی شدت علائم، ترشحات بینی و تیتسر ویروسی را کاهش داد. بر خلاف این مطالعه که نیازمند تجویزهای متعدد Ruprintrivir به صورت اسپری بینی بود، این دارو عموماً تحمل (tolerance) مناسبی داشت.

مطالعات فوق شواهدی را ارائه می‌کند که درمان سرماخوردگیهای کلینیکی با مکانیسم ضد رینوویروسی مفید است. به هر حال این روشها نسبت به درمانهای بالقوه برای تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس، مشکلات بالقوه خود را دارند. به عنوان مثال درمان مولکولهای باند شونده کپسید منجر به توسعه جهش‌های گریزی شده است. این موضوع را می‌توان در مورد مهارکننده‌های پروتئاز RV3C مورد بحث قرار داد؛ زیرا اتصال، از دست دادن پوشش و درگیر شدن ویروس ممکن است محرکی برای وقایع پیام رسانی سلول شود که منجر به آغاز بیان ژن واسطه پیش التهابی می‌گردد. درمانهای آینده باید در جهت پیشگیری از مراحل اولیه از دست دادن پوشش و درگیر شدن ویروس هدایت شوند. به منظور حمایت از این دیدگاه یک مطالعه با عنوان Ruprintrivir به منظور پیشگیری از IL-6 و CXCL8 ناشی از RV14 نشان داد که این عامل علیرغم دوز بالای مصرفی ۱۰μM در

قرار گرفته‌اند. در محیط آزمایشگاه مشخص شده است که محلولهای آماده ICAM-1 تیرهای طیف وسیعی از گروه اصلی رینوویروسها را کاهش می‌دهند. Tremacamra در مطالعات کنترل شده با دارونما و دو سوکور به صورت تصادفی به عنوان مداخله درمانی و پیشگیرانه برای مقابله با RV 39 آزمایش شده است. در این مطالعات بالینی، Tremacamra به عنوان یک روش درمانی مطرح می‌شود که در مقایسه با دارونما موجب کاهش میزان سرماخوردگیهای بالینی ناشی از چالنج آزمایشی RV 39، کاهش شدت علائم و میزان ترشحات موکوسی بینی و به طور قابل توجهی کاهش رهاسازی CXCL8 در روزهای سوم و چهارم پس از عفونت می‌گردد. این دارو ۲ تا ۴ روز پس از عفونت به طور قابل توجهی موجب کاهش تکثیر RV 39 شد.

همچنین اگر Tremacamra پیش از چالنج (Challenge) یا اینکه بعد از challenge (البته قبل از مشخص شدن علائم) تجویز شود، در کنترل علائم ناشی از رینوویروس مفید خواهد بود. همچنین می‌تواند به عنوان درمانی برای سرماخوردگیهای بالینی به شمار آید. اگرچه این دارو در رابطه با تشدیدهای آسمی تست نشده است، اما قادر به درمان سرماخوردگیهای کلینیکی می‌باشد.

۳-۵ درمان بوسیله اینترفرون نوع I

اینترفرونهای نوع I واسطه‌های ضد ویروسی بالقوه‌ای هستند که دارای طیفی از

اثرات محدودکننده عفونت و انتشار ویروسی می‌باشند. اینترفرونهای نوع I شامل انواع متعدد α ، β و نوع تازه کشف شده λ می‌باشد. آنها بر روی سلولهای آلوده یا غیر آلوده به ویروس عمل کرده و یک برنامه ضد ویروسی برنامه‌ریزی شده را القا کرده و در تنظیم آبخاری و فعال سازی محدودده‌ای از ژنهای قابل القای اینترفرون مانند RKR (2α -eIF) را فسفریله کرده و از این طریق مانع ترجمه می‌شود) و همچنین پروتئینهای ضد ویروسی RNase L، M_x شرکت دارند. اینترفرونها می‌توانند موجب آپوپتوز و یا بیان بیشتر ژن اینترفرون در یک وضعیت اتوکراین یا پاراکراین شوند. آنها سلولهای NK را نیز فعال کرده و برای زنده ماندن این سلولها ضروری هستند و می‌توانند اثرات دیگری را هم بر ایمنی ذاتی و هم اکتسابی بگذارند.

از دهه ۱۹۸۰ نوع I اینترفرونهای α و β به طور وسیعی در رابطه با پیشگیری از سرماخوردگیهای بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. نیروی بالقوه اینترفرون 2α -IFN توجه زیادی را به خود جلب کرده و از اوایل تا اواسط دهه ۱۹۸۰ منجر به ثبت چندین گزارش گردیده است.

در سال ۱۹۸۴ 2α -IFN به عنوان درمانی برای عفونت آزمایشی RV 39 استفاده شد. بر اساس مطالعات گذشته اثر 2α -IFN بستگی به دز آن داشت. دزهای بالا (روزانه $10^7 \times 4/5$ -) موجب کاهش همزمان علائم بیماری و

دوره درمان، تجویز روزانه ۲ بار IFN- $\alpha 2b$ به مقدار زیادی تعداد سرماخوردگی‌های مرتبط با رینوویروس را کاهش داد، اما اثری بر روی سرماخوردگی‌های مرتبط با پارائفلوآنزا نداشت. اثرات IFN به طور آهسته‌ای پس از دوره درمان از دست رفت، به طوری‌که سرماخوردگی‌های ناشی از رینوویروس حدود ۸ روز پس از درمان دوباره ظاهر شدند. IFN- $\alpha 2b$ در هر دو دوز عوارض جانبی را که به طور عمده در شکل موکوس آلوده به خون بود، نشان داد.

چندین مطالعه پتانسیل IFN- β را در درمان سرماخوردگی‌های کلینیکی بررسی کرده‌اند. اولین مطالعه داخلی IFN- β نوترکیب (IFN- β Ser) را به کار برد که شامل ۱۳ دز $10^6 \times 2$ IU در مدت ۴ روز بود. این درمان توانست چالنج آزمایشی RV9 یا RV14 کنترل کند. این مطالعه چالنج RV را پس از چهارمین دز IFN- β اجرا کرد. به طور قابل توجهی میزان کمتری از علائم، ترشحات بینی و آزادسازی ویروس در مقایسه با دارونما وجود داشت. مطالعه بعدی با IFN- β Ser به طور همزمان تحمل (tolerance) و کارآیی را در مقابل چالنج آزمایشی RV بررسی کرد. داوطلبان پیش از چالنج بوسیله IFN- β Ser ($10^6 \times 3$ یا $10^6 \times 12$) ۳۶ ساعت قبل از عفونت تحت درمان قرار گرفتند که به مدت ۲۵ روز ادامه داشت. مطالعه مرتبط با تحمل اثرات جانبی متعددی را بویژه با رژیم دز بالا نشان داد که این اثرات شامل موکوس آلوده به خون و

عفونت رینوویروس شده و دزهای پائین‌تر (10^6 IU) تنها در کاهش میزان علائم بیماری مؤثر بودند؛ اما الزاماً در بروز سرماخوردگی‌ها اثری نداشتند. علیرغم تأثیر IFN- $\alpha 2$ در مدل‌های آزمایشی عفونت رینوویروس در این دزهای بالا، عوارض جانبی قابل توجهی مشاهده شد که شامل موکوس آلوده به خون و حتی ناهنجاری‌های هیستوپاتولوژیک موکوسی می‌شد. این مطالعه کارآیی 10^6 IU از IFN- $\alpha 2$ (روزانه ۳ بار به مدت ۵ روز از طریق اسپری یا قطره بینی) را آزمایش کرد.

۲۸ ساعت بعد چالنج RV 39 صورت گرفت. IFN- $\alpha 2$ به شکل قطره‌هایی با یک اثر بالقوه بیشتر موجب پائین آمدن ریزش ویروس شد. همچنین IFN- $\alpha 2$ به شکل قطره به طور قابل توجهی مقدار موکوس بینی را کاهش داد اما موجب کاهش تکرر سرماخوردگی‌های کلینیکی نگردید.

همچنین IFN- $\alpha 2$ به عنوان معالجه پیشگیرانه در عفونتهای ویروسی طبیعی مورد آزمایش قرار گرفته است. در یک مطالعه IFN- $\alpha 2$ روزانه دو بار به مدت ۲۸ روز موجب کاهش سرماخوردگی‌های ناشی از رینوویروس گردید، اما در مقایسه با دارونما (placebo) تفاوت قابل توجهی نداشت. مطالعه دیگری IFN- $\alpha 2b$ را در واحدهای $10^6 \times 1/5$ روزانه دوبار یا $10^6 \times 2/5$ روزانه یک بار هر کدام به مدت ۴ هفته مورد استفاده قرار داد؛ به افراد کنترل دارونمای وابسته به دز داده شد. در طول

افزایش ارتشاح لنفوسیتی زیر اپی تلیومی در بیویسی های بینی می شد. همچنین مطالعه کار آیی کاهش های قابل توجهی را در مقدار موکوس بینی و پیشرفت یا بروز کمتر سرماخوردگی های بالینی (اما بدون کاهش ریزش ویروسی) گزارش داد و این تفاوتها فقط در اثر رژیم با دز بالا قابل توجه بودند.

مطالعه سوم که با هدف پیشگیری علیه عفونتهای طبیعی انجام شد، نتایج نسبتاً ناامیدکننده ای را گزارش کرد. دو کار آزمایی تصادفی تحت کنترل دارونما در سالهای ۸۷-۱۹۸۶ IFN-β Ser را ۶ روز در هفته به مدت ۴ هفته

(9×10^6 IU) و یا یک دز بالاتر (24×10^6 IU) به مدت ۲۴ روز متوالی مورد استفاده قرار دادند. هر دو مطالعه در مقایسه با دارونما کاهش قابل توجهی را در بروز سرماخوردگی های بالینی نشان ندادند و همچنین در بیماران مبتلا به سرماخوردگی، تعداد روزهای بیماری بین افراد تحت درمان IFN-β Ser و افراد گروه دارونما، تفاوتی نداشت.

این مطالعه ها پیش زمینه مفیدی را جهت دستیابی به پتانسیل درمانی اینترفرون برای تشدیدهای آسمی ناشی از ویروس ارائه می دهند. اینترفرون نوع I علاوه بر فواید درمانهای آنتی رینو ویروسی قادر به کنترل تمام تشدیدهای آسمی ناشی از عوامل ویروسی می باشد. درمانهای رینو ویروسی مخصوص فقط ۶۵-۶۰ درصد تشدیدهای ناشی از ویروس را

درمان می کند؛ در حالیکه درمانهای با طیف وسیع مثل اینترفرون این اشکال را ندارد. مطالعات فوق بویژه نشان می دهند که IFN-α۲ زمانیکه پیش از عفونت آزمایشی رینو ویروس داده شود، و یا به عنوان یک درمان پیشگیرانه در عفونتهای رینو ویروسی طبیعی مصرف شود، مؤثر خواهد بود. IFN-β تأثیر کمتری داشته و زمانیکه پیش از چالنج آزمایشی رینو ویروس داده شود، اثراتی را نشان می دهد؛ اما به عنوان یک عامل پیشگیرانه در عفونتهای طبیعی هیچ اثری نخواهد داشت. معتقدند که این تفاوتها در نتیجه تفاوتهای موجود در فعالیت آنتی ویروسی نیست زیرا IFN-α۲ و IFN-β هر دو فعالیتهای مشابه آنتی رینو ویروسی در محیط آزمایشگاه دارند و بی اثری نسبی IFN-β در نتیجه عدم ماندگاری آن است که به صورت اسپری بینی مصرف می شود؛ با این حال زمانی هم که در یک مطالعه پیشگیرانه به صورت قطره مصرف شد، در مقابل عفونتهای رینو ویروسی کاری از پیش نبرد.

Delivery (تحویل) و دوز به عنوان مسائل مورد بحث این مطالعات مطرح شده اند، بطوریکه اثر IFN-α با یک دز بالای کافی موجب پیشگیری از عفونت و سرماخوردگی های بالینی شود، اما به اندازه کافی پائین باشد تا از بروز عوارض جانبی ناخواسته جلوگیری کند. با این حال اغلب مطالعات عوارض جانبی را حتی در دوزهای روزانه پائین 10^6 IU گزارش کرده اند. این مسأله

که این چنین عوارض جانبی در افراد مبتلا به آسم ممکن است مشکل زاتر از خود بیماری باشد، باید بررسی شود؛ به ویژه افزایش التهاب گذرگاه بینی که به عنوان نشانه‌ای از وجود درمان بوسیله IFN از طریق داخل بینی محسوب می‌شود.

مسئله دیگر برای افراد مبتلا به آسم تحویل مؤثر به راههای هوایی بالاتر در مقابل راههای هوایی پائین تر است. زیرا رینوویروس زمانیکه از طریق اسپری بینی مصرف شود، به طور قطع می‌تواند در طول عفونت آزمایشی در راههای هوایی پائین تر یافت شود. معمولاً این مسئله که آیا اینترفرون مصرف شده داخل بینی در یک غلظت بالای کافی در راههای هوایی پائین تر عمل می‌کند یا نه، نامشخص است. تحقیقات آینده باید در راستای بررسی تأثیر نهایی درمان با اینترفرون در وضعیت تشدید شده ناشی از رینوویروس در آسم صورت گیرند.

همچنین اینترفرون به همراه درمانهای دیگری مثل عوامل ضد التهاب غیر استروئیدی تست شده است. این روش بر پایه عقیده ایست که تأثیر هیچ مولکول درمانی منفردی را بر سرماخوردگی‌های کلینیکی ناشی از رینوویروس اثبات نکرده است. زیرا هیچ درمانی به تنهایی نمیتواند مانع عفونت ویروسی و تکرار آن و پاسخ میزبان به عفونت از قبیل واکنشهای التهابی همورال و سلولار شود. هدف از این مطالعات درمان سرماخوردگیهای بالینی بوسیله ترکیبی از درمانها در زمان مراحل اولیه

عفونت است و این مسأله مورد بحث است که این رژیم در این زمان نه تنها در کنترل عفونت، بلکه در بسیاری از علائم مرتبط با پاسخ التهابی میزبان به عفونت نیز مؤثر می‌باشد.

IFN- $\alpha 2b$ مورد مصرف داخل بینی به همراه ایپراتروپیوم (ipratropium) و ناپروکسن (naproxen) خوراکی در مدلی از عفونت آزمایشی رینوویروس مورد استفاده قرار گرفت. درمان ۲۴ ساعت پس از عفونت آغاز شد و به مدت ۴ روز ادامه داشت. این معالجه به طور مؤثری روزهای ریزش و تیترو ویروس را در مقایسه با دارونما کاهش داد و نیز موجب کم شدن مقدار موکوس بینی در ۳ تا ۴ روز پس از عفونت شد. همچنین در عفونت آزمایشی RV 39، IFN- $\alpha 2b$ مورد مصرف داخل بینی به همراه کلرفنیرامین (chlorpheniramine) و ایبوپروفن (ibuprofen) در مقابل درمانهایی مانند دارونمای داخل بینی که به همراه کلرفنیرامین و ایبوپروفن خوراکی مصرف می‌شده و یا هر دو دارونمای خوراکی و داخل بینی، مورد مطالعه قرار گرفت. این ترکیب علائم کلی را حدود ۲۲٪ کاهش داد در حالیکه مصرف خوراکی کلرفنیرامین و ایبوپروفن به تنهایی ۲۷٪ علائم و دارونما ۱۹٪ علائم را کاهش داد. همچنین این ترکیب به طور قابل توجهی موجب کم شدن مقدار موکوس بینی تولید شده ناشی از سرماخوردگیهای بالینی گردیده و تیتروهای ویروسی را در مقایسه با گروههای دیگر ۳ روز

تشدید آسم ناشی از ویروس مورد اختلاف است. چندین مطالعه در داخل بدن موجود زنده از کارآیی ضعیف استروئیدها در پیشگیری از التهاب و کاهش عملکرد ریه‌ها در مدل‌های آزمایشی عفونت رینوویروسی خیر داده‌اند.

Farr و همکارانش بتانسیل مصرف پردنیزون (Prednisone) (۳۰ میلی‌گرم روزانه ۲ بار) یا بکلومتازون (beclomethasone) داخل بینی (۱۶۸ میکروگرم روزانه ۲ بار) را ۳ تا ۴ روز پیش از چالنج به عنوان یک درمان پیشگیرانه در یک مدل آزمایشی عفونت رینوویروسی امتحان کردند. ۵ روز پس از چالنج درمان متوقف شد. این درمان تا ۴۸ ساعت به صورت مؤثری در کاهش انسداد، مقدار موکوس و غلظت کینین بینی ظاهر شد؛ اگرچه این اثر با توقف درمان از بین رفت. مطالعه دیگری نیز پردنیزون (۲۰mg) روزانه ۳ بار به مدت ۵ روز) را با درمانی که ۱۱ ساعت پیش از عفونت رینوویروس شروع شد، آزمایش کرد. استروئیدها غلظت موکوس و کینین بینی را کاهش دادند، اما اثری جزئی بر دیگر علائم داشتند. بار ویروسی در گروه درمان شده با استروئید با توجه به تفاوت‌های عمده در روز سوم و چهارم پس از عفونت نسبت به گروه‌های دیگر بالاتر بود. براساس داده‌ها یک اثر زیان‌آور استروئیدها می‌تواند جلوگیری از عملکرد واسطه‌های ضد ویروسی باشد که جهت دفاع طبیعی علیه عفونت ویروسی در بدن موجود زنده مورد نیازند.

پس از عفونت کاهش داد. اثرات این درمانها بر مدت سرماخوردگی‌های بالینی مورد مطالعه قرار نگرفت. به نظر میرسد که عوارض جانبی در ارتباط با رژیم درمانی ترکیبی وجود داشته باشد. یک پنجم افرادی که ترکیب را دریافت کرده بودند، از موکوس بینی آلوده به خون شکایت می‌کردند همچنین خواب آلودگی و خشکی بینی در تمام گروهها معمول بود.

5.4 درمان با گلوکوکورتیکواستروئید (GC) استنشاقی

GCها نقطه اتکای درمانهای رایج آسم هستند. زمانیکه استروئیدها به طور موضعی مصرف می‌شوند، در نقش عوامل التهابی بالقوه‌ای عمل می‌کنند که با عملکرد خود به کاهش بیان ژن مولکول پیش التهابی که عملکرد وسیعی در مرحله پیش از رونویسی دارد، کمک می‌کنند. استروئیدها از طرق مختلفی التهاب را کاهش می‌دهند که عبارتند از: فعل و انفعالات GR-DNA (گیرنده گلوکوکورتیکوئید)، واکنش‌های فاکتور رونویسی و GR؛ القای داستیلاسیون هیستون و در نتیجه کاهش بازشدن DNA و رونویسی ژنهای مرتبط با التهاب و در نهایت القای عوامل ضدالتهابی.

علیرغم شواهد دال بر اینکه استروئیدها در محیط آزمایشگاه موجب کاهش شدت پاسخهای التهابی مربوط به رینوویروسها می‌شوند، بحث در مورد مصرف آنها در زمان

افزایش میزان واسطه‌های ضد التهابی در راه‌های هوایی می‌تواند اثرات مفیدتری را بر تشدید آسمی ناشی از رینوویروس بگذارند.

همچنین مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در معالجهٔ خس خس سینۀ ناشی از ویروس در کودکان زیر ۱۷ سال به دقت آزمایش شده است. متاتالیزی از داده‌های گردآوری شده از چندین مطالعه نشان داد که ماندگاری گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی با دز پائین هیچگونه اثر کاهشی واضحی بیشتر از دارونما برای افراد پذیرش شدهٔ ناشی از خس خس سینۀ در بیمارستان نداشته است و این درمان بر روی میزان تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی کسانی که در بیمارستان پذیرش شدند، اثری نداشت. چندین مطالعهٔ دیگر یافته‌های مشابهی را گزارش دادند. در مقابل یک مطالعه که در میان افراد پذیرش شده در اورژانس بیمارستانها و موارد مبتلا به عفونت ویروسی در فصل پائیز در کانادا انجام گرفت، مشخص کرد که بیماران کودک پذیرش شده در بیمارستان که دچار تشدید آسمی شده‌اند، کمتر محتمل است که در گذشته تحت درمان گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی یا آنتاگونیستهای گیرندهٔ leukotriene قرار گرفته باشند. همچنین دو مطالعهٔ بالینی انجام گرفته بر روی کودکان با سن بالاتر (بالتر از ۱۳ سال) و افراد بالغ نشان داد که گلوکوکورتیکوئیدها به تنهایی قادر به کاهش میزان تشدید آسمی نیستند. در این مطالعات افزایش دوز گلوکوکورتیکوئید میزان

هیچگونه حمایتی در این مورد در محیط آزمایشگاه مشاهده نشده است؛ اگرچه آثار نسبی استروئیدها بر روی اینترفرون‌های نوع I، دفنسین‌ها (defensins) (برای ویروسهای پوشش‌دار) یا دیگر اجزاء ضد ویروسی، هنوز مشخص نشده است.

Grunberg و همکارانش فواید احتمالی درمان با budesonide استنشاقی را (۸۰۰ میلی‌گرم روزانه ۲ بار) در طول عفونت آزمایشی رینوویروسی در افراد مبتلا به آسم خفیف امتحان کردند. درمان ۲ هفته پیش از چالنج آغاز شد و در طول دورهٔ مطالعه (تا ۲ هفته پس از چالنج) ادامه پیدا کرد. Budesonide عملکرد ششها را در افراد مبتلا به آسم بهبود بخشیده و تعداد انوزینوفیل‌ها را کاهش داد، اما نتوانست تعداد کل سلولهای التهابی را در ریه‌ها کاهش دهد. محققان اضافه می‌کنند که استروئیدها تنها موجب حفاظت نسبی در التهاب آسمی ناشی از رینوویروس شدند. در مطالعهٔ دیگری مشاهده شد که درمان بوسیلۀ budesonide موجب افزایش کوچک اما قابل توجهی در آنتاگونیست IL-1R قابل حل در ترشحات بینی شد. تفاوت قابل توجهی بین میزان CXCL8 و IL-1 β در میان افراد مبتلا به آسم درمان شده با budesonide و افراد مبتلا به آسم گروه کنترل درمان شده با دارونما وجود نداشت. اما این داده‌ها از این ایده حمایت می‌کنند که استروئیدها نسبت به اثر مستقیمشان بر بیان ژن واسطه‌های پیش التهابی، از طریق

عملکرد ریه‌ها فواید بیشتری نسبت به مصرف GC به تنهایی دارد.

با در نظر گرفتن قابلیت LABA در افزایش شدت ویزگیهای ضد التهابی GCها و نیز توانایی خود آنها در اعمال بعضی از اثرات ضد التهابی در محیط آزمایشگاه، یک پرسش مهم مطرح می‌شود که آیا درمان ترکیبی LABA و GCها قادر به کاهش میزان تشدید آسم هست؟ پس از تکمیل مطالعات مشخص شد که یک اثر مثبت آگونیستهای β_2 در زمان ترکیب با GCها، کاهش تکرر تشدیدهای آسمی است؛ اگرچه پیش از اینکه مصرف GCها از این روش عموماً مورد پذیرش قرار گیرد، شواهد بیشتری مورد نیاز است. همچنین این مطالعات می‌توانند اتیولوژی‌های گوناگونی داشته باشند، زیرا پس از بررسی تشدیدهایی که به طور معمولی رخ می‌دهد، روشن شد که آنها اختصاصاً تشدیدهای ناشی از ویروس نیستند. این مسأله نیز که اثر شدتی آگونیستهای β_2 در مطالعات فوق در نتیجه اتساع برونشها هستند، یا کاهش التهاب یا هر دو، نامشخص است.

هنوز هم مطالعات بالینی وجود دارند که در مدل‌های آزمایشی یا طبیعی عفونت رینوویروس در آسم، از درمان ترکیبی استفاده می‌کنند. تا زمانیکه این چنین مطالعاتی انجام می‌شوند، نقش بالقوه درمان ترکیبی در معالجه تشدیدهای آسمی ناشی از رینوویروس باز باقی می‌ماند. یک هشدار در رابطه با این عقیده، مشاهدات عمومی است که تشدیدهای آسمی

تشدید آسم را کاهش نداد. معمولاً شواهد زیادی مبنی بر این امر وجود دارد که مصرف گلوکوکورتیکوئیدها به تنهایی موجب محافظت نسبی در مقابل تشدید آسمی ناشی از ویروس شده و این درمان پیشگیرانه می‌تواند ارتقا یابد. همچنین این داده‌ها به طور غیر مستقیم نشان می‌دهند تشدیدهای آسمی ممکن است فرایندهایی را که نسبت به آسم مزمن متفاوتند، درگیر کنند.

5.5 گلوکوکورتیکوئیدها در ترکیب با آگونیستهای β_2

گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند در ارتباط با درمان‌های دیگر مثل آگونیستهای β_2 که عملکردشان در دراز مدت است (LABA) به صورت درمان ترکیبی عمل کنند. آگونیستهای LABA از طریق یک G پروتئین جفت شده با گیرنده، آدنیلات سیکاز را فعال کرده و بوسیله پیامبر ثانویه CAMP موجب وقایع پیام رسانی داخل سلولی گردیده که این وقایع منجر به محدوده وسیعی از فرایندهای فیزیولوژیک می‌شوند و به تنهایی یا ترکیب با GCها موجب رشد و تمایز عضلات صاف، التهاب و پاسخ به عفونتهای باکتریایی می‌گردند. چندین مطالعه در محیط آزمایشگاه و بدن موجود زنده در رابطه با آسم شدید یا مزمن نشان داده اند که استفاده ترکیبی GCها و LABA از نظر تسکین التهاب، کنترل بازسازی عضلات صاف و بهبود

ناشی از ویروس نه تنها ائوزینوفیل‌ها را درگیر می‌کند، بلکه موجب افزایش تدریجی رفلکس نوتروفیل‌ها و سلولهای T فعال شده به داخل راههای هوایی ملتهب و همچنین فعال سازی ماکروفاژهای محلی می‌گردند. توانایی درمان ترکیبی برای کنترل التهاب ناشی از نوتروفیل و لنفوسیت هنوز هم تحت آزمایش و بررسی است.

5.6. مهارکننده‌های پیام رسانی NF-κB

به دلیل درگیر بودن NF-κB در القای اغلب واسطه‌های پیش التهابی که تاکنون در عفونت رینوویروس مطالعه شده‌اند (قسمت بالا را مشاهده کنید)، اجزای پیام رسانی NF-κB اهداف درمانی احتمالی را نشان می‌دهند. در مدل‌های موش مبتلا به آسم آلرژیک، موفقیت‌هایی در مهار NF-κB مشاهده شده است. مهارکننده ردوکس MOL294 و الیگوداکسی نوکلئوتیدهای تجزیه کننده NF-κB در کاهش بیان مولکول پیش التهابی، التهاب ریه‌ها و پاسخ بیش از حد راههای هوایی به متاکولین، موفق بوده‌اند.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فرآیندی که رینوویروس موجب القای CXCL8 و IL-6 از سلولهای اپی‌تلیال برونشی می‌شود، یک پدیده وابسته به IKK-β بوده و نسبت به مهار بوسیله AS602868 (یک مهارکننده انتخابی IKK-β) حساس می‌باشد و نشان می‌دهد که مهار IKK-β می‌تواند به عنوان یک عمل

درمانی مفید واقع گردد. اخیراً یک مطالعه مروری چکیده کاملی را در ارتباط با طیف رایج مهارکننده‌های انتخابی IKK (هر دو نوع مهارکننده‌های آلی و مهارکننده‌های با مولکول کوچک) ارائه داده است. این طیف پس از نشان دادن تعهد در آزمایشهای بر پایه سلول و مدل‌های موشهای آزمایشگاهی بیمار، مسیر خود را به سوی کار آزمایشی‌های بالینی باز کرده است. این نوع مهارکننده‌ها در مدل‌های انسانی مبتلا به عفونت ویروسی آزمایشی یا آسم، تست نشده‌اند.

با توجه به تشدیدهای ویروسی آسم، یک هشدار در رابطه با ایده مهار NF-κB این است که واسطه‌های ضد ویروس محافظ می‌توانند به شکل وابسته به NF-κB القا شوند. مثال بارز آن IFN-β است که نخست در بسیاری از سیستم‌ها بر اساس عفونت ویروسی در یک شکل وابسته به NF-κB ساخته می‌شود. نقش بالقوه NF-κB در بیان واسطه‌هایی که برای پاسخ میزبان به عفونت مفیدند، لازم است پیش از اینکه مداخله بوسیله NF-κB یک عملکرد درمانی جدی گردد، با دقت در نظر گرفته شود. با کشف واسطه‌های پیام رسانی NF-κB جایگزینی همچون IKK-α/ε و TBK-1، مسأله مهار NF-κB پیچیده‌تر شده است. اگرچه نقش واسطه‌های پیام رسانی NF-κB منفرد (بیان ژن واسطه پیش التهابی مضر به همان اندازه بیان ژن واسطه ضد ویروسی مفید)، مسأله ایست که به دقت در حال بررسی است و چنانچه واسطه‌های

پیام رسان مجزا وجود داشته باشند، بیان ژن IFN در مقابل بیان ژن سیتوکین پیش التهابی معمولاً آشکار نیست؛ پیش از آنکه نقش این فاکتور مهم رونویسی و مسیرهای پیام رسانی اش کاملاً مشخص شود، تلاشهای تحقیقاتی بیشتری مورد نیاز است.

جدول ۱: چکیده‌ای از کارآیی برخی از درمانهای ضد ویروسی در کنترل سرماخوردگیهای بالینی

درمان	کاهش‌های مشاهده شده در علائم زیر ^a						محدودیت ^b
	تکرار سرماخوردگی‌ها	مدت زمان سرماخوردگی‌ها	تیر ویروسی	مقیاس کلی علائم	مقدار ترشحات بینی	شاخصهای التهابی	
ترکیبات ضد ویروسی Ruprintrivir	x	NS	√	√	√	NS	
Pirodavir	NS	x	√	x	NS	NS	عوارض جانبی کارآیی ضعیف
WIN 54954	x	NS	x	x	x	NS	کارآیی ضعیف
R61837	√	NS	NS	√	√	NS	
Pleconaril	NS	√	NS	√	NS	NS	عوارض جانبی
مشقات قابل حل ICAM Tremacamra	√	NS	√	√	√	√	
درمان به وسیله اینترفرون نوع ۱	√/x	x	√	√	√	NS	عوارض جانبی
IFN-α۲							عوارض جانبی
IFN-β	x	x	√/x	√/x	√/x	NS	کارآیی ضعیف

a علائم مطالعه شده توسط مؤلفان

b محدودیتهایی هستند که توسط مؤلفان در هر مطالعه پیشنهاد می‌شوند.

√ کنترل موفق علائمی که مطالعه شده‌اند

x کنترل ناموفق آن علائم ویژه

NS علائمی که هنوز مطالعه نشده‌اند.

۶. خلاصه و نتیجه‌گیری

میتواند موجب تسریع تشدید آسم در افراد مشخص شود.

کسانی که از تشدیدهای ویروسی آسم رنج می‌برند، قرار است که به طور مؤثری درمان شوند و نسبت به عملکردهای درمانی در راستای این نیازهای پزشکی برآورده نشده، تمایل وسیعی وجود دارد، درمان اختصاصی

بسیاری از ویروسهای تنفسی به ویژه رینوویروس، موجب تشدیدهای آسم می‌شوند و این یک مسأله بهداشتی جهانی محسوب می‌گردد. رینوویروسها واسطه‌های پیش التهابی را تنظیم کرده و موجب التهاب موضعی در مسیرهای هوایی پائین‌تر می‌شوند. این امر

هوایی فوقانی و تحتانی هستند، نسخه برداری مجدد ویروسها را نیز مهار می کنند.

مسئله دیگری که ظاهراً هنوز تحت آزمایش است، مهار NF-kB می باشد؛ زیرا بسیاری از واسطه های التهابی ناشی از رینوویروس وابسته به NF-kB هستند. محتوای مقالاتی که پیشتر در مورد تشدیدهای آسمی ناشی از رینوویروس گزارش شده اند، نشان می دهد که ارتباط بین عفونت و تشدید آسمی بویژه جنبه های سلولی و ایمونولوژی - مولکولی پساتوژن هنوز نامشخص بوده و مطالعات عفونی آزمایشی بیشتری جهت درک بهتر این فرایندها ضرورت می یابد.

بویژه مسئله چگونگی تفکیک افراد مبتلا به آسم از افراد نرمالی که از بیماریهای راههای هوای تحتانی رنج نمی برند، در اولویت قرار دارد. همچنین باید مکانیسمهای مولکولی عفونت و القای واسطه های پیش التهابی را شدیداً دنبال کرد، به عنوان مثال ارتقای مدل های جانوری کوچک که جهت تست کردن این ایده ها و ارائه اهداف درمانی آینده با ارزش می باشند.

ضد رینوویروس، درمان با IFN و درمانهای بر پایه استروئید همگی در گذشته با موفقتهایی مورد مطالعه قرار گرفته اند. درمانهای ضد ویروسی به صورت بسارزی در زمینه سرماخوردگی های بالینی تقاضا شده اند (جدول ۱)، اگرچه هنوز در تشدیدهای آسم مطالعه نشده اند. با وجود ارتباط میان رینوویروس و تشدیدهای آسمی که در حال حاضر بیشتر ثابت شده، درمانهای ضد رینوویروسی بوسیله Tremacamra و Pleconaril باید به عنوان اختیارات درمانی جدی مورد توجه قرار گیرد. مطالعه درمان از طریق IFN نوع I در سرماخوردگی های بالینی بسیاری از مشکلات این نوع درمان را روشن کرده است. دوز، delivery و ایمنی دارو همگی موضوعات مهمی در رابطه با تشدیدهای ویروسی آسم به شمار می آیند. اگرچه در بیان ژن IFN- β اخیراً نقایصی در افراد مبتلا به آسم مشخص شده، درمان IFN نوع I به عنوان یک کاندیدای درمانی باقی خواهد ماند. عرصه بالقوهی مطالعات بیشتر در آینده در مورد درمان ترکیبی ضد ویروسی - ضد التهابی خواهد بود که به همان اندازه که قادر به درمان التهاب راههای

Reference:

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2006)- Review