



کمیته تحقیقات راهنمایی

فصلنامه علمی دانشجویی (الکو)

سیار، شماره ۷۸ و ۷۹، نهر و تابستان ۸۵



Digitized by srujanika@gmail.com

معاونت پژوهشی

#### رژیمهای درمانی جدید برای تشخیص آسمی ناشی از ویروس

الفشن، زندی، منا صالحی

جگہ

این مقاله مزوری بر روی نقش ویروسها به عنوان تشیدکننده آسم تأکید خواهد کرد و به طور خلاصه به بازیشی مقالات خواهد پرداخت. در این مقاله رینوویروس (RV) انسانی که ویروس اصلی مرتبط با تشیدید آسم است، مورد توجه ویژه‌ای 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 ایترفرون نوع ۱ برای درمان رینوویروس خواهد بود. همچنین این مقاله بحثی را در ارتباط با درمانهای رایج آسم مانند درمان گلوبکورتیکوستروئیدی و داروهای آگونیستی  $\beta_2$  به صورت مجزا و به صورت ترکیبی و علت احتمالی مناسب بود آنها برای تشیدکنندهای آسمی ناشی از ویروس، در برخواهد گرفت. در نهایت با توجه ویژه-NF-B پتانسیل درمانهای آتی از طریق مکانیسم تعديل سیستم ایمنی و یا عملکرد ضد التهابی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

## رنوویر وسی در محیط آزمایشگاه و در

محیط طبیعی بدن، این تلیوم برونشها را عفونی کرده و محدوده فعالیت سیتوکین های پیش التهابی، کموکین ها، مولکولهای چسبنده، موسین ها و فاکتورهای رشد را به صورت آشیاری 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- $\kappa$ B تنظیم رویه بالا می شوند. این موضوع بیان کننده آن است که مهار

دعا - ۱

آسم‌های تشدید شده که به طور عمده از عفونت ویروسی سیستم تنفسی نشأت می‌گیرد، به عنوان مشکلی مداوم در زمینه درمان بیماریهای سیستم تنفسی محسوب می‌شود. اکثر تشدیدهای ویروسی ناشی از ویروسهای من سیتیال تنفسی (RSV)، کورونا ویروسها، ویروسهای آنفلوزا یا رینوویروس انسانی (RV) است که این رینوویروس مؤثرترین عامل به شمار می‌آید.

#### و-۲- دانشجوی ترم چهارم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

رینوویروس و ویروس‌های سین سیتیال تنفسی (RSV) وجود ندارد و استفاده از واکسن‌های آنفلوونزا برای کاهش تشديدهای 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 نامید‌کننده بوده است. استفاده از استروئیدها با دوز بالا فقط به صورت جزئی در کنترل تشديدهای 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، در ک تازه‌ای از تشديدهای آسمی ناشی از ویروس با تأکید ویژه‌ای بر رینوویروس ارائه میدهد که شامل اپیدمیولوژی، دفاع میزان و ایمونولوژی می‌باشد را خلاصه می‌کند. همچنین مطالعات درمانی با هدف مقابله با تشديدهای ویروسی مبورد بحث قرار خواهند گرفت که بر تأثیر در ک بهتر فرآیند عفونت و تنظیم آبشاری بیان زن ماده میانجی پیش‌النهایی در کمک به طراحی درمانهای نوبن تشديدهای آسمی ناشی از ویروس، تأکید می‌کنند (شکل ۱).

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

در آسم ویروسی، نمونه برداری از برونش‌ها و خلط، حاوی ارتشاحات لغنویسی و نوتروفیلی است و در نتیجه این نوع سلولها در پاتوژن‌تر تشديدها در گیر هستند. در نتیجه کمبود نمونه‌های حیوانی کوچک بخش‌های مهمی در ارتباط با ایمونولوژی عفونت رینوویروس و چگونگی این ارتباطات با تشديدهای آسم وجود دارد.

یک مطالعه اخیر اقتصادی آسم را در آلمان در حدود ۶ میلیارد یورو برآورد کرده است. اگرچه هزینه‌های واقعی مربوط به تشديدهای ویروسی دقیقاً مشخص نیست، اما این موضوع که آنها می‌توانند به طور قابل توجه‌ای در این هزینه‌ها دخالت داشته باشند جای بحث دارد؛ چرا که عفونتها ویروسی در حدود ۸۰ درصد تشديدهای 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 تشديدهای آسمی برآورد شده، در حدود  $\frac{3}{5}$  برابر بیشتر از بیمار مبتلا به آسمی است که به تشديدهای دچار نمی‌شود. عمولاً نیازهای دارویی بیماران مبتلا به تشديدهای آسمی ناشی از ویروس غیرقابل تأمین است. هیچگونه واکسنی برای

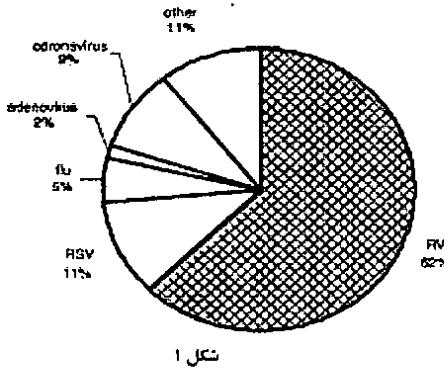
بزرگسالان که در مطالعات گذشته بدست آمده، در شکل یک خلاصه شده است و برآورده تقریبی را جهت معمول ترین ویروسهای تنفسی شناخته شده نشان می‌دهد.

**۳- تشیدهای آسمی ناشی از ویروس:** پاتولوژی و مکانیسم عمل های مشابه یا متمایز با آسم مزمن

تشیدهای آسمی ناشی از ویروس دارای شباهت و تفاوت هایی با آسم مزمن هستند. در برخی بیماران ممکن است تشیدهای ویروسی تنفسی آسم با فتوتیپ هایی که با فتوتیپ آسم آنژیک متفاوت است، ظهره باند.

یک تفاوت فاحش بین آسم آنژیک و تشیدهای این است که استشاف کورتیکو استروئیدها که در درمان آسم مزمن مؤثر نند، کارایی یکسانی را در تشیدهای آسمی ندارد. مدرکی دال بر مکانیسم عمل مشابه با بیان این واقعیت ارائه شده است که قرار گرفتن در معرض عامل آنژیک عفونت ویروسی می‌تواند به صورت تشید کننده یا افزایش دهنده موجب بالارفتن خطر ابتلاء به تشیدهای آسمی شود. آلانده هایی مانند دی اکسید نیتریزن ممکن است خطر تشیدهای ویروسی آسم را افزایش دهند. برخی از تفاوت های جالب بین تشیدهای آسمی و آسم مزمن در مشاهدات زیر مشخص شده اند.

تشیدهای آسمی ناشی از ویروس ممکن است از لحاظ ظهور نوتروفیل ها که نقش بسیار برجسته ای را در تشیدهای دارند، (در حالیکه انوزینو فیل ها در آخر تعداد بیش از افزایش



شکل ۱

**۲- عفونتهای تنفسی ویروسی تشید کننده آسم محسوب می شوند**  
در حال حاضر شواهد فراوانی مبنی بر ارتباط ویروسهای تنفسی با ۸۰ تا ۸۵ درصد تشیدهای حاد تنفسی، وجود دارد. در ماین ویروسهای تنفسی معمول، رینو ویروس نقش تفسی مانند ویروس سن سیتیال تنفسی (RSV)، ویروسهای آنفلو ازنا، ویروسهای پار آنفلو ازنا، کروناویروسها، آدنو ویروسها و جدیداً متابو مو ویروسها ممکن است با تشیدهای آسمی مرتبط باشند. عفونت RSV در کودکان کمتر از ۲ سال یک عامل رایج بیماری به شکل خس خس سینه یا التهاب برون شهاب شمار می‌آید. RSV در کودکان بزرگتر و بزرگسالان در تشیدهای حاد آسمی دخیل است، اما اهمیت آن به اندازه رینو ویروس نیست. آنفلو ازنا یک پاتوژن مهم در طول ایدمی های زمستانی محسوب می شود، اما در خارج از این دوره نقش مهمی را در تشیدهای آسمی ایفا نمی کند. میزان نسبی هر یک از انواع ویروس تشید کننده 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- $\gamma$  T<sub>H</sub>1 cytokines و اپترولوکین 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 تشیدهای ویروسی ناشی از آسم ویژگیهای متفاوتی را نسبت به آسم مزمن یا آلرژیک دارد؛ ثانیاً محققان هنوز در حال توضیح و ارائه جامعه که در معرض خطرند، می‌باشد. این نکات مهم باید پیش از بحثهای درمانی جدید برای تشیدهای ویروسی آسم ارزیابی شوند.

#### ۴- رینوویروس انسانی- شایعترین ویروس مرتبه با تشیدهای آسمی مرتبه ابیدمیولوژی:

رینوویروسها متعلق به خانواده پیکورناویریداهای 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 گیرنده هایشان گروههای بزرگ و کوچک تقسیم می شوند. بیشتر رینوویروسها جزء گروه رینوویروس بزرگ هستند و با ICAM-1 انسانی باند می شوند. رینوویروسهای گروه کوچک با گیرنده LDL باند می شوند. می توان گفت

می‌باید)، با آسم آلرژیک یا مزمن متفاوت باشد. عملکرد لنفوسيتهای T نسبت به این دو برجسته تر به نظر می‌رسند. اهمیت نوتروفیل و لنفوسيتهای T CD4<sup>+</sup> و CD8<sup>+</sup> در تشیدهای آسمی مشخص شده است. همچنین در افراد مبتلا به آسم آتوپیک، تعداد ائزوپلیتلی ها یا فعال سازی آنها در آسم ناشی از ویروس افزایش می‌باید. با توجه به وجود ترکیبی از ابیولوژی ها، همپوشانی های فراوان در پاتوژن این بیماری امر شگفت انگیز نخواهد بود. همچنین تفاوت هایی در پاسخ دهنده 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 علامت یکسانی در هنگام ابتلا به عفونتهای ویروسی هستند، اما در افراد آسمی شدت و طول دوره علامت بیماری در بخشهای پائینی مجاری تنفسی افزایش یافته و عملکرد ریهها نسبت به افراد عادی کاهش می‌باید. یک بررسی جدید نشان می‌دهد در حضور رینوویروس (RV) در کودکانی که دچار تشید آسمی هستند و همچنین در کودکانی که حضور رینوویروس در آنها مشاهده شده، با تشیدهای سخت تری مواجهند. همچنین افزایش میزان تکثیر RV همراه با کاهش سطح بیان ایترفرون ناشی از ویروس (IFN- $\beta$ ) و آپوپتوز ناشی از ویروس در مقایسه با افراد عادی وجود داشت. در یک مطالعه دقیق سطح بالاتری از بیچیده سازی

در نتیجه کمبود نمونه‌های حیوانی کوچک بسیاری از جنبه‌های اینمی شناسی و دفاع میزان علیه عفونت رینوویروس به صورت مبهم باقی مانده است. عفونتهای طبیعی و آزمایشی و عفونتهای آزمایشگاهی که سلولهای پوششی ریه را در گیر می‌کنند، در مطالعات مربوط به التهاب ناشی از رینوویروس و همچنین آسم و COPD مفید بوده‌اند. اینمولوزی عفونت رینوویروس به یک موضع 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 یافته‌های مهمی را نشان داده و در مورد برخی از مسائل مبهم و حل نشده بحث خواهد کرد. رینوویروس در بیان مجموعه از واسطه‌های پیش‌الهابی از بافت پوششی ریه محیط طبیعی بدن و محیط آزمایشگاه عبارتند از: کموکین‌های اینترلوکین ENA78/CXCL5، (IL-18)/CXCL8، IP10/CXCL10، CCL10، /اوتاک‌سین RANTES/CCL5، فاکتورهای رشد و تمايز GM-CSF، مانند اینترکوپلین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۱۱ (IL-11) و همچنین مولکولهای چسبنده ICAM-1 و VCAM، و موسین‌های تنفسی، تشیدهای ویروسی مرتبط با آسم و COPD در ارتباط با عفونت مجاری هوایی تحتانی هستند و منجر به پاسخهای الهابی این مجاری شده که از طریق ارتضاح  $CD8^+$  و سلولهای T، نوتروفیل‌ها، ائزوپنوفیل‌ها

تفاوت در اختصاصات گیرنده‌ها ناشی از تفاوت لسوپ H1 پروتئین ساختاری VP1 می‌باشد. رینوویروس می‌تواند به طور مؤثری در مجاری هوایی فوکانی 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 فوکانی و تحتانی به راحتی در اپی‌تیلوم برونشیا در داخل و خارج بدن موجود زنده قابل مشاهده است، در حال حاضر رینوویروسها به عنوان ویروسهای اصلی مرتبط با تشیدهای آسمی و همچنین بیماریهای ریوی انسدادی مزمن (COPD) مطرح می‌شوند. با استفاده از RT-PCR ویژه ویروسها، تکیکهای کشت ویروس و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که رینوویروسها بیشترین نقش را نسبت به سایر ویروسهای تنفسی در تشید آسم بزرگسالان و کودکان بالای ۲ سال ایفا می‌کنند. با توجه به شکل (۱) حدود ۶۰ تا ۶۵ درصد از تشیدهای ویروسی ناشی از عفونت رینوویروس است. به نظر می‌رسد که عفونت رینوویروسی در کودکانی که به مدرسه می‌روند شایع بوده و منجر به ایدمی‌های وسیع و افزایش میزان مراجعه به بیمارستان در ماه سپتامبر در نیمکره شمالی می‌گردد. مقالات مروری کاملی مربوط به اپیدمیولوژی عفونت رینوویروس در مجاری تنفسی تحتانی قابل دسترس می‌باشد.

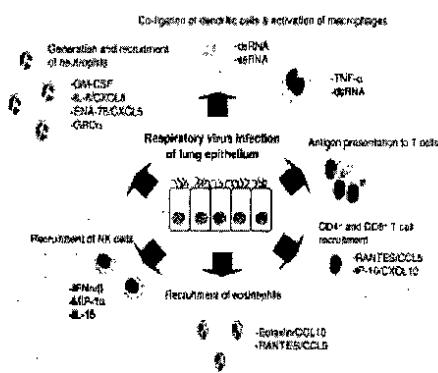
۴/۲- ایمunoپاتولوژی و دفاع میزان:

۳-۴۷- اهمیت پیام رسانی NF- $\kappa$ B

یک مشاهده قابل توجه این است که کل مولکولهای پیش التهابی و فاکتورهای رشد که تنظیم آبشاری یافته‌اند، توسط رینوویروس که تاکنون با جزئیات کامل مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، به عامل رونویسی NF- $\kappa$ B نیاز دارند (در ادامه بحث می‌شود). NF- $\kappa$ B خانواده Rel در میان فاکتورهای رونویسی، در بیان بیش از ۱۰۰ ژن پیش التهابی در گیرند. NF- $\kappa$ B توسط مهارکنندهای ویژه‌ی خودش (IkB) غیر فعال می‌شود. در هنگام فسفوریله شدن توسط کینازهای مخالف، IkB در یک زمان در همه جا حضور یافته و بوسیله پروتئازوم غیر فعال می‌گردد و به NF- $\kappa$ B اجازه ورود به هسته را می‌دهد. کینازهای مخالف مسئول تعریض پیام عبارتند از: کیناز القاکننده NIK (NIK) و کینازهای IkB- $\alpha/\beta$  (IKK) و اکثرًا مواردی که اخیراً مشخص شده‌اند NF- $\kappa$ B در یک مرحله در هسته می‌تواند با جایگاههای عملگر سیس که در داخل پروموتور ژن مسئول NF- $\kappa$ B قرار دارند، متصل شده و سرعت رونویسی را افزایش دهد.

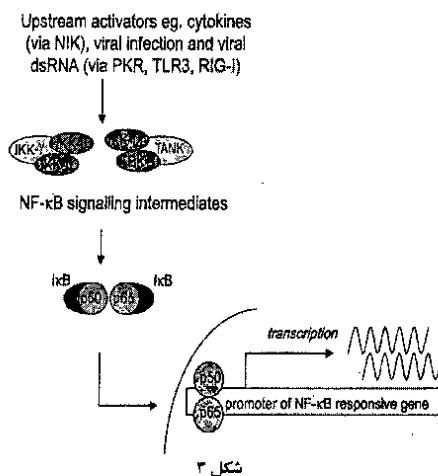
ICAM1، GM-CSF و پروموتورهای VCAM و CXCL10، CXCL8، IL-6 همگی دارای قطعاتی برای باند شدن با NF- $\kappa$ B هستند و NF- $\kappa$ B جهت بیان ژنهای آنها به دنبال عفونت رینوویروس در خارج بدن مورد نیاز است. همچنین ما این آنالیز را برای CXCL8 و IL-6 به صورت گسترده‌ای اجرا کرده و نشان

و فعال سازی ماکروفازهای 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 علاائم و در مطالعه‌ای دیگر کاهش عملکرد ریه در افراد مبتلا به آسم از فرضیه رایجی مبنی بر این که واکنشهای التهابی موضعی در تشید و ضعیت بیماران آسمی شرکت می‌کنند، حمایت می‌کند. بنابراین اگر از تنظیم آبشاری مولکولها و سلولهای التهابی بتوان جلوگیری کرد، ممکن است از بروز بیماری جلوگیری شود. مهار تولید سیتوکین / کم‌سیتوکین‌های 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

الفاکتندۀ رتینویک 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 بروونش نقش PKR را مشخص کردند. از این رو به نظر می‌رسد که PKR یک هدف درمانی بالقوه در تشیدهای رینوویروسی آسم باشد. به هر حال در پاسخهای مفید ضد ویروسی میزان شرکت دارد. از آنجا که PKR قادر به فسفوریلاسیون فاکتور-۲α-آغازگر یوکاریوتی است، در جهت محدود کردن تکثیر ویروس موجب توقف سنتز پروتئین میزان به دنبال عفونت ویروس می‌گردد. همچنین PKR در پاسخهای ایترافرون (INF) تیپ I نیز درگیر است. از این رو آثار زیان‌آور و یا مفید مهار PKR در تشیدهای آسمی ناشی از رینوویروس، امکان مطالعه و تحقیق پیشتری را در این زمینه فراهم آورده است (شکل ۳).



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

اگرچه نقش پیام رسانی NF-κB در بیان ژن CCL8 و IL-11 ناشی از رینوویروس هنوز مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد که احتمالاً در این فرآیند شرکت دارد؛ زیرا هر دو پرموتر حاوی قطعات NF-κB هستند که این قطعات برای بیان ژن به دنبال عفونت یا سایر ویروسهای تنفسی حائز اهمیتند.

نقش CXCL8 و CCL10 در NF-κB ناشی از رینوویروس هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است؛ اگرچه هر دو ژن دارای جایگاه‌هایی درون پرموتورهاشان برای NF-κB هستند که برای بیان ژن در سیستم‌های مختلف مورد نیاز است. از این رو مهار جایه‌جایی 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 باشد شده با پروتئین کیناز ضد ویروس (PKR) به طور گسترده‌ای از طریق واکنش با IKK- $\alpha/\beta$  یا از طریق فسفوریلاسیون مستقیم در پیام رسانی NF-κB درگیر شده است. همچنین رسپتور پلی شکل ۳ (TLR3) و ژن

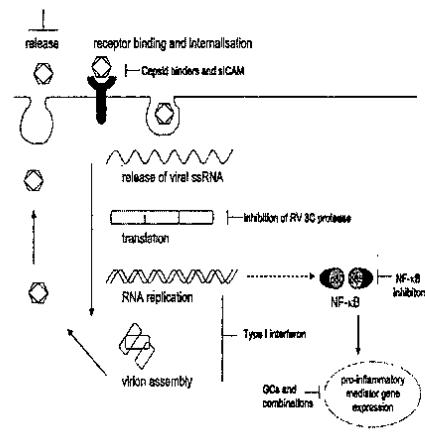
باند شونده کپسید ویروسی R61837 نخستین بار در سال ۱۹۸۹ در یک مدل عفونت آزمایشگاهی با RV9 مورد استفاده قرار گرفت. R61837 در یک دوز واحد (۲/۵mg) از طریق بینی و ۲۸ یا ۴ ساعت پیش از چالنج داده می‌شد و بمدت ۶ یا ۴ روز پس از چالنج به طور منظم ادامه می‌یافست. سرماخوردگی‌های کلینیکی بر اساس درگیر بودن بیش از 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 (challenge) و به مدت ۶ روز داروی موردنظر 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 خوارکی 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 تیتر ویروس را در مقایسه با دارونما کاهش نداد. یک توضیح برای عملکرد ضعیف WIN54954 پائین بودن سطح دارو بود

## ۵- نکات درمانی برای تشیددهای

آسمی ناشی از ویروسی

۵/۱- ترکیبات ضد رینوویروسی؛ مهارکننده‌های پروتئازی ۳C RV و اتصال دهنده‌های 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 چسبیدن ویروس شده و یا از طریق اتصال به پروتئین کپسید پیکورناوی ویروسی (VP1) باعث از بین رفتن پوشش آن می‌شوند، اولین بار در اوخر دهه ۸۰ و همچنین مهارکننده‌های پروتئازی ۳C RV مانند راپرینتریویر (Ruprintrivir) مدت‌ها بعد مورد بررسی قرار گرفتند. این داروها در محیط آزمایشگاه موجب مهار گسترده عفونت رینوویروسی می‌شوند. چگونگی عملکرد این شیوه‌های ذرمانی که در این مطالعه مطرح شده، در شکل ۴ نشان داده شده است (شکل ۴).



شکل ۴

کاهش یافت. علی‌رغم نتایج ابتدایی امیدبخش، پلکوناریل هنوز در زمینهٔ تشخیص‌های آسمی ناشی از رینوویروس تست نشده است.

**همچنین Ruprintrivir** (مهار کنندهٔ پروتازی RV3C) در یک کارآزمایی فاز دوی دوسوکور (کنترل شده با دارونما) برای چالنج آزمایشگاهی RV39، مورد بررسی قرار گرفته است. پروتازی RV3C پیش از تجمع ویروسها، پروتاز، RV3C جهت تقسیم پلی‌پروتئین پیشگام رینوویروسی به اجزاء کوچکتر مورد نیاز است. علاوه بر این پروتاز RV3C برای تولید RNA پلیمر در نتیجهٔ تکثیر RNA ویروسی ضروریست. همچنین پروتاز RV3C در پیام رسانی سلول میزان که منجر به تولید سیتوکین پیش التهابی می‌شود، نقش دارد. Ruprintrivir با استفاده از ساختارهای کریستالی اشعه X حل شده از پروتاز RV3C، جهت اتصال برگشت ناپذیر به جایگاه فعال RV3C طراحی شد و یک طیف وسیع ضد پیکورناویروسی را با حداقل غلظتهای مهاری (MIC ۰.۰۲۳ μM) در محیط آزمایشگاه نشان داد.

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

که پس از درمان در بزاق و شستشوی بینی به بیمار مشاهده شد، تعداد کمی از بیماران غلظتهای بیش از غلظت مهاری 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، نامیدکننده بود. پیکورناویروس در مقایسه با گروههای کنترل درمان شده با دارونما، تنها تیتر ویروسی را کاهش داد و طول دوره سرماخوردگی و میانگین میزان علائم کلی کاهش نیافت.

**پلکوناریل (Pleconaril)** عامل ضد پیکورناویروس (Pleconaril) 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 پیکورناویروس‌ها که اغلب سروتیپ‌های رینوویروس‌های تست شده در آزمایشگاه را شامل می‌شوند، عمل می‌کند. داوطلبان شرکت کننده‌ای که ۱ تا ۱/۵ روز پس از یک عفونت پیکورناویروسی بالینی درمان را شروع کرده بودند، معالجه شدند. افرادی که یک دوز ۴۰۰ mg از پلکوناریل را به صورت مایع یا قرصهای ۴۰۰ میلی گرمی روزانه ۳ بار دریافت می‌کردند، 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 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 تحاتی که تشیدهای آسمی ناشی ویروس آنجا را در گیر می‌کنند، مؤثر واقع نشود. به علاوه رژیم‌های دارویی نیز می‌تواند برای کودکان در تنظیم تشید آسم به خوبی بزرگسالان مناسب باشد. شاید بحران آینده بسیاری از این دسته از مطالعات در رابطه با این مسئله این باشد که با استفاده از اغلب این درمانها نمی‌توان طول دوره سرماخوردگی بالینی را تغییر ممکن است. 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 تشیدهای آسمی ناشی از ویروس، نخواهند بود.

#### ICAM-1 - 5.2 انسانی یا نوترکیب 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 سرماخوردگی‌های کلینیکی، در کاهش بروز یا تکرار سرماخوردگی‌های کلینیکی اثری نداشت. همچنین Ruprintrivir به عنوان عامل درمانی شدت علائم، ترشحات بینی و تیتر ویروسی را کاهش داد. برخلاف این مطالعه که نیازمند تجویزهای متعدد Ruprintrivir به صورت اسپری بینی بود، این دارو عموماً تحمل (tolerance) مناسب 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 تشیدهای آسمی ناشی از ویروس، مشکلات بالقوه خود را دارند. به عنوان مثال درمان مولکولهای باند شونده کپسید منجر به توسعه چهش‌های گربزی شده است. این موضوع را می‌توان در مورد مهارکننده‌های پروتئاز RV3C مورد بحث قرار داد؛ زیرا اتصال، از دست دادن پوشش و درگیرشدن ویروس ممکن است محركی برای وقایع پیام رسانی سلول شود که منجر به آغاز بیان ژن واسطه پیش‌تهابی 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

اثرات محدود کننده عفونت و انتشار ویروسی می‌باشد. اینترفرونها نوع I شامل انواع متعدد  $\alpha$ ،  $\beta$  و نوع تازه کشف شده  $\lambda$  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 آبشاری و فعال سازی محدودهای از ژنهای قابل القای اینترفرون مانند RKR-eIF-2 $\alpha$  را فسفریله کرده و از این طریق مانع ترجمه می‌شود) و همچنین پروتئینهای ضد ویروسی  $M_x$  RNase L، RNase L،  $M_x$  شرکت دارند. اینترفرونها می‌توانند موجب آپیتووز و یا بیان بیشتر ژن اینترفرون در یک وضعیت اتوکرین یا پاراکرین شوند. آنها سلولهای NK را نیز فعال کرده و برای زنده ماندن این سلولها خسروی هستند و می‌توانند اثرات دیگری را هم بر اینمی ذاتی و هم اکتسابی بگذارند.

از دهه ۱۹۸۰ نوع I اینترفرونها  $\alpha$  و  $\beta$  به طور وسیعی در رابطه با پیشگیری از سرماخوردگیهای بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. نیروی بالقوه اینترفرون IFN- $\alpha$  ۲ توجه زیادی را به خود جلب کرده و از اوایل تا اواسط دهه ۱۹۸۰ منجر به ثبت چندین گزارش گردیده است.

در سال ۱۹۸۴ IFN- $\alpha$  ۲ به عنوان درمانی برای عفونت آزمایشی ۳۹ RV استفاده شد. بر اساس مطالعات گذشته اثر IFN- $\alpha$  ۲ بستگی به دز آن داشت. دزهای بالا (روزانه  $4/5 \times 10^7$  IU-۲) موجب کاهش همزمان علائم بیماری و

قرار گرفته‌اند. در محیط آزمایشگاه مشخص شده است که محلولهای آماده ICAM-1 تیترهای طیف وسیعی از گستره اصلی رینوویروسها را کاهش می‌دهند. Tremacamera در مطالعات کنترل شده با دارونما و دو سوکور به صورت تصادفی به عنوان مداخله درمانی و پیشگیرانه برای مقابله با RV 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 ۳۹ RV، 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 ۳۹ RV 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 تشیدهای آسمی تست نشده است، اما قادر به درمان سرماخوردگیهای کلینیکی می‌باشد.

۳-۵ درمان بوسیله اینترفرون نوع I اینترفرونها نوع I واسطه‌های ضد ویروسی بالقوه‌ای هستند که دارای طیفی از

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 پارانفلوآنزا نداشت. اثرات IFN- $\alpha$  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  $\beta$ -IFN را در

درمان سرماخوردگی‌های کلینیکی بررسی کردند. اولین مطالعه داخلین بینی  $\beta$ -IFN نوترکیب (IFN- $\beta$  Ser) را به کار برد که شامل ۱۳ دز  $10^9$  IU در مدت ۴ روز بود. این درمان توانست چالنج آزمایشی RV14 را کنترل کند. این مطالعه چالنج RV را پس از چهارمین دز  $\beta$ -IFN- $\beta$  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- $\beta$  Ser به طور همزمان تحمل (tolerance) و کارآیی را در مقابل چالنج آزمایشی RV بررسی کرد. داوطلبان پیش از چالنج بوسیله IFN- $\beta$  Ser  $10^9$  IU یا  $3 \times 10^9$  IU 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 پائین تر ( $10^9$  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  $10^9$  IU از IFN- $\alpha 2$  را (روزانه ۳ بار به مدت ۵ روز از طریق اسپری یا قطره بینی) را آزمایش کرد.

۲۸ ساعت بعد چالنج 39 RV 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  $10^9$  IU روزانه دوبار یا  $2/5 \times 10^9$  روزانه یک بار هر کدام به مدت ۴ هفته مورد استفاده قرار داد؛ به افراد کنترل دارونمای وابسته به دز داده شد. در طول

درمان می‌گرد؛ در حالیکه درمانهای با طیف وسیع مثل اینترفررون این اشکال را ندارد. مطالعات فوق بویژه نشان می‌دهند که IFN- $\alpha 2$  زمانیکه پیش از عفونت آزمایشی رینو ویروس داده شود، و یا به عنوان یک درمان پیشگیرانه در عفونتهای رینوویروسی طبیعی مصرف شود، مؤثر خواهد بود.  $\beta$ -IFN تأثیر کمتری داشته و زمانیکه پیش از چالنج آزمایشی رینوویروس داده شود، اثراتی را نشان می‌دهد؛ 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  $\alpha 2$  IFN و  $\beta$  IFN هر دو فعالیتهای مشابه آنتی رینوویروسی در محیط آزمایشگاه دارند و بی اثری نسبی  $\beta$  IFN در نتیجه عدم ماندگاری آن است که به صورت اسپری بینی مصرف می‌شود؛ با این حال زمانی هم که در یک مطالعه پیشگیرانه به صورت قطره مصرف شد، در مقابل عفونتهای رینوویروسی کاری از پیش نبرد.

Delivery (تحویل) و دوز به عنوان مسائل مورد بحث این مطالعات مطرح شده‌اند، بطوريکه اثر  $\alpha$  IFN با یک دز بالای کافی موجب پیشگیری از عفونت و سرماخوردگی‌های 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  $10^3$  IU گزارش کرده‌اند. این مسئله

افرايش ارتياح لنفوسيتي زير ابي تليومي در بيوبيسي هاي بيني مي شد. همچنين مطالعه کارآبي کاهش‌های قابل توجهی را در مقدار موکوس بینی و پیشرفت یا بروز کمتر سرماخوردگی‌های 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 ناامید کننده‌ای را گزارش کرد. دو کارآزمایی تصادفی تحت کنترل دارونما در سالهای ۸۷-۸۶ IFN- $\beta$  Ser را ۶ روز در هفته به مدت

۴ هفته

$(9 \times 10^3$  IU) و یا یک دز بالاتر  $(24 \times 10^3$  IU) به مدت ۲۴ روز متوالی مورد استفاده قرار دادند. هر دو مطالعه در مقایسه با دارونما کاهش قابل توجهی را در بروز سرماخوردگی‌های بالینی نشان ندادند و همچنین در بیماران مبتلا به سرماخوردگی، تعداد روزهای بیماری بین افراد تحت درمان  $\beta$  Ser

IFN و افراد گروه دارونما، تفاوتی نداشت.

این مطالعه‌ها پیش زمینه مفیدی را جهت دستیابی به پتانسیل درمانی اینترفررون برای تشديدهای آسمی ناشی از ویروس ارائه می‌دهند. اینترفررون نوع I علاوه بر فراید درمانهای آنتی رینو ویروسی قادر به کنترل تمام تشديدهای آسمی ناشی از عوامل ویروسی می‌باشد. درمانهای رینوویروسی مخصوصاً فقط ۶۵-۶۰ درصد تشديدهای ناشی از ویروس را

عفونت است و این مسأله مورد بحث است که آسم معکن 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 محاسب می‌شود.

#### IFN- $\alpha 2b$ مورد مصرف داخل بینی به

همراه اپراتروپیوم (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 تیتر 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

IFN- $\alpha 2b$  مورد مصرف داخل بینی به

همراه کلرفیرامین (chlorpheniramine) و

(ibuprofen) ایسوپروفن در مقابل درمانهای

مانند دارونمای داخل بینی که به همراه

کلرفیرامین و ایسوپروفن 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 کلرفیرامین و

ایسوپروفن به تهایی 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 تیترهای

ویروسی را در مقایسه با گروههای دیگر ۳ روز

مسئله دیگر برای افراد مبتلا به آسم تحويل

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 مسأله که

آیا ایترفرون 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 ایترفرون در وضعیت تشید شده ناشی از

رینوویروس در آسم صورت گیرند.

همچنین ایترفرون به همراه درمانهای

دیگری مثل عوامل ضد التهاب غیر استروئیدی

تست شده است. این روش بر پایه عقیده ایست

که تأثیر هیچ مولکول درمانی منفرد را بر

سرماخوردگیهای کلینیکی ناشی از

رینوویروس اثبات نکرده است. زیرا هیچ

درمانی به تهایی نمیتواند مانع عفونت ویروسی

و تکرار آن و پاسخ میزان به عفونت از قبل

واکنشهای التهابی همورال و سلوЛАر شود. هدف

از این مطالعات درمان سرماخوردگیهای بالینی

بوسیله ترکیبی از درمانها در زمان مراحل اولیه

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 پتانسیل مصرف پردنیزون (Prednisone) (۳۰ میلی گرم روزانه ۲ بار) یا بکلومتازون (beclomethasone) داخل بینی (۱۶۸ میکرو گرم 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 (۲۰ mg 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.

#### ۵.۴ درمان با گلوكورتيكosteroid (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 افعالات GR (گیرنده گلوكورتيكوييد)، 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 ضدالالتهابی.

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 بگذاردند.

همچنین مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در معالجه خس خس سینه ناشی از ویروس در کودکان زیر ۱۷ سال به دقت آزمایش شده است.

متناالیزی از داده‌های گردآوری شده از چندین مطالعه نشان داد که ماندگاری گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی با ذپبائین هیچگونه اثر کاهشی واضحی بیشتر از دارونما برای افراد پذیرش شده ناشی از خس خس سینه در بیمارستان نداشته است و این درمان بر روی میزان تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی کسانی که در بیمارستان پذیرش شدند، اثری نداشت. چندین مطالعه دیگر یافته‌های مشابه 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 متحمل است که در گذشته تحت درمان گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی یا آنتاگونیستهای گیرنده میزان leukotriene قرار گرفته باشند. همچنین دو مطالعه بالینی انجام گرفته بر روی کودکان با سن بالاتر (بالاتر از ۱۳ سال) و افراد بالغ نشان داده که گلوکوکورتیکوئیدها به تهابی 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، دفسین‌ها (defensins) (برای ویروسهای پوشش‌دار) یا دیگر اجزاء ضد ویروسی، هنوز مشخص نشده است.

Grunberg و همکارانش فواید احتمالی درمان با budesonide استنشاقی را ۸۰۰ میلی گرم 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 دوره مطالعه (تا ۲ هفته پس از چالنج) ادامه پیدا کرد. Budesonide عملکرد ششها را در افراد مبتلا به آسم بهبود بخشیده و تعداد انزویوفیل‌ها 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 مطالعه دیگری مشاهده شد که درمان بوسیله 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 $\beta$  در میان افراد مبتلا به آسم درمان شده با budesonide و افراد مبتلا به آسم گروه کنترل درمان شده با دارونما به 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 تهایی دارد.

با در نظر گرفتن قابلیت LABA در افزایش شدت ویژگیهای 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  $\beta_2$  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 اتبولوژی‌های 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 مسئله نیز که اثر شدتی آگونیستهای  $\beta_2$  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 گلوکورتیکوئیدها به تنها یک 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، در گیر کنند.

### 5.5 گلوکورتیکوئیدها در ترکیب با آگونیستهای $\beta_2$

گلوکورتیکوئیدها می‌توانند در ارتباط با درمانهای دیگر مثل آگونیستهای  $\beta_2$  که عملکردشان در دراز مدت است (LABA) به صورت درمان ترکیبی عمل کنند. آگونیستهای LABA از طریق یک G پروتئین جفت شده با گیرنده، آذینلات سیکاز را فعال کرده و بوسیله پیامبر ثانویه CAMP موجب واقعی پیام رسانی داخل سلولی گردیده که این واقعی منجر به محدوده وسیعی از فرایندهای فیزیولوژیک می‌شوند و به تهایی یا ترکیب با GC‌ها موجب رشد و تمایز عضلات صاف، التهاب و پاسخ به عفونتهای باکتریایی می‌گردند. چندین مطالعه در محیط آزمایشگاه و بین 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

درمانی مفید واقع گردد. اخیراً یک مطالعه موروری چکیده کاملی را در ارتباط با طیف رایج مهارکننده‌های انتخابی IKK (هر دو نوع مهارکننده‌های آلتی 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 آزمایی‌های بالینی باز کرده است. این نوع مها رکننده‌ها در مدل‌های انسانی مبتلا به عفونت ویروسی آزمایشی یا آسم، تست نشده‌اند.

با توجه به تشیدهای ویروسی آسم، یک هشدار در رابطه با ایندۀ مهار NF-κB این است که واسطه‌های ضد ویروس محافظت می‌توانند به شکل وابسته به NF-κB الفقا شوند. مثال بارز آن IFN-β است که نخست در بسیاری از سیستم‌ها بر اساس عفونت ویروسی در یک شکل وابسته NF-κB ساخته می‌شود. نقش بالقوه NF-κB در بیان واسطه‌هایی که برای پاسخ میزان به عفونت مفیدند، لازم است پیش از اینکه مداخله بوسیله NF-κB یک عملکرد درمانی جدی گردد، با دقیق در نظر گرفته شود. با کشف واسطه‌های پیام رسان NF-κB جایگزینی همچون IKK- $\beta$ /C و TBK-1، مسئله مهار NF-κB پیچیده‌تر شده است. اگرچه نقش واسطه‌های پیام رسان NF-κB منفرد (بیان ژن واسطه پیش التهابی مضر به همان اندازه بیان ژن واسطه ضد ویروسی مفید)، مسئله ایست که به دقیق در حال بررسی است و چنانچه واسطه‌های

ناشی از ویروس نه تنها ائزوینوفیل‌ها را در گیر می‌کنند، بلکه موجب افزایش تدریجی رفلکس نوتروفیل‌ها و سلولهای T فعال شده به داخل راههای هوایی ملتهب و همچنین فعال سازی ماکروفائزهای محلی می‌گردد. توانایی درمان ترکیبی برای کنترل التهاب ناشی از نوتروفیل و لفوسيت هنوز هم تحت آزمایش و بررسی است.

#### 5.6 مهارکننده‌های پیام رسانی NF-κB

به دلیل در گیر 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 محتملی را نشان می‌دهند. در مدل‌های موش مبتلا به آسم آلمزینک، موقفيتهایی در مهار NF-κB مشاهده شده است. مهارکننده ردوكس MOL294 و الیگوداکسی نوکلئوتیدهای تجزیه کننده NF-κB در کاهش بیان مولکول پیش التهابی، التهاب ریه‌ها و پاسخ پیش از حد راههای هوایی به متاکولین، موفق بوده‌اند.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فرآیندی که رینوویروس موجب القای CXCL8 و IL-6 از سلولهای اپی تلیال 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

پیام رسان مجرا وجود داشته باشد، بیان زن کامل مشخص شود، تلاش‌های تحقیقاتی بیشتری مورد نیاز است. IFN در مقابل بیان زن سیتوکین پیش التهابی عموماً آشکار نیست؛ پیش از آنکه نقش این فاکتور مهم روئویسی و مسیرهای پیام رسانی اش

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

درمان	کاهش‌های مشاهده شده در علامت زیر <sup>a</sup>							محدودیت <sup>b</sup>
	تکرار	مدت زمان	نیتروبروسی	مقاس کلی	مقادیر	شاخصهای	التهابی	
ترکیبات ضد ویروسی	سرماخوردگی‌ها	سرماخوردگی‌ها	علام	ترشحات یعنی	ترشحات یعنی	التهابی		
Ruprintrivir	x	NS	✓	✓	✓	✓	NS	عوارض جانبی کارآبی ضعیف
	NS	x	✓	x	NS	NS	NS	
WIN 54954	x	NS	x	x	x	x	NS	کارآبی ضعیف
	✓	NS	NS	✓	✓	✓	NS	
R61837	NS	✓	NS	✓	NS	NS	NS	عوارض جانبی
Pleconaril	ICAM قابل حل	NS	✓	NS	✓	NS	NS	عوارض جانبی عوارض جانبی
	Tremacormra	✓	NS	✓	✓	✓	✓	
درمان به وسیله اینترفرون نوع I	✓/x	x	✓	✓	✓	✓	NS	عوارض جانبی کارآبی ضعیف
	IFN-α <sup>c</sup>	x	x	✓/x	✓/x	✓/x	NS	
IFN-β								

<sup>a</sup> علامت مطالعه شده توسط مؤلفان<sup>b</sup> محدودیت‌هایی هستند که توسط مؤلفان در هر مطالعه پیشنهاد می‌شوند.

✓ کنترل موفق علائمی که مطالعه شده‌اند

x کنترل ناموفق آن علامت ویژه

NS علائمی که هنوز مطالعه نشده‌اند.

## میتواند موجب تسریع تشدید آسم در افراد مشخص شود.

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

## ۶. خلاصه و نتیجه‌گیری

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

هوایی فوقانی وتحتانی هستند، نسخه بزداری مجدد ویروسها را نیز مهار می کنند.

مسئله دیگری که ظاهرآ هنوز تحت آزمایش است، مهار NF-kB می باشد؛ زیرا بسیاری از واسطه های التهابی ناشی از رینوویروس وابسته به NF-kB هستند. محتواي مقاالتی که پیشتر در مورد تشیدهای آسمی ناشی از رینوویروس گزارش شده‌اند، نشان می دهد که ارتباط بین عفونت و تشید آسمی برویژه جنبه های سلولی و ایمونولوژی - مولکولی پاتولوژی هنوز نامشخص بوده و مطالعات عفونی آزمایشی بیشتری در کمتر این فرایندها ضرورت می یابد.

برویژه 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 مدلهای 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 موفقیتهايی مسورد مطالعه قرار گرفته‌اند. درمانهای ضد ویروسی به صورت بسازی در زمینه سرماخوردگی های بالینی تقاضا شده‌اند (جدول ۱)، اگرچه هنوز در تشیدهای آسم مطالعه نشده‌اند. با وجود ارتباط میان رینوویروس و تشیدهای آسمی که در حال حاضر بیشتر ثابت شده، درمانهای ضد رینوویروسی بوسیله Tremacamra و Pleconaril 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 اینمنی دارو همگی موضوعات مهمی در رابطه با تشیدهای ویروسی آسم به شمار می آیند. اگرچه در بیان  $\beta$ -IFN- 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