



دانشگاه صنعتی شیراز

دانشکده علوم پایه، گروه ریاضی

پایان نامه کارشناسی ارشد

در رشته ریاضی کاربردی و گرایش تحقیق در عملیات

راهکارهای کنترل بهینه عفونت ویروس HIV با در نظر گرفتن مقاومت دارویی

بوسیله:

معصومه حسینی پور

استاد راهنما:

دکتر علیرضا فخارزاده جهرمی

اساتید مشاور:

دکتر محمدعلی داورپناه

دکتر محمد بخشی

تقدیم به:

آستان حقیقت

و

پدر و مادر فداکار و بزرگوام

که از نگاهشان صلابت،

از رفتارشان محبت

و از صبرشان ایستادگی را آموختم.

سپاسگزاری

سپاس خدایی را که اول و آخر وجود است، بی آن که اولی بر او پیشی گیرد یا آخری پس از او باشد؛ خدایی که دست هر چشمی از دامن دیدارش کوتاه است و فهم هر کبوتر توصیف‌گری از پرواز در آسمان وصفش عاجز. سپاس و تقدیر و تشکر از دو وجود مقدس، پدر و مادر عزیزم که از بدو تولد تا به امروز با گذشت و ایثار، وجود خویش را نثار فرزندان نمودند.

با پشتوانه و هدایت رب العالمین و تأسی از محمد رسول‌الله (ص) و همت والای استادان گرامی، ما حاصل این هدایت و تأسی و همت، دانش آموخته ایست که هر چه هست یا خواهد بود از به شمر رسیدن انوار نورانی دانش و زحمات بی دریغ استادان گرانقدر است. لذا بر خود لازم می‌دانم که مراتب سپاس و تقدیر بی‌پایان خویش را خدمت استاد راهنمای ارجمندم جناب آقای دکتر علی‌رضا فخارزاده جهرمی و اساتید مشاور بزرگوارم، جناب آقای دکتر محمدعلی داورپناه و جناب آقای دکتر محمد بخشی که راهنمایی‌های ارزنده و مساعدت‌های بی‌دریغشان، کلید موفقیت من در انجام این رساله بوده است، ابراز دارم. همچنین سپاس و قدردانی خود را به اساتید محترم جناب آقای دکتر حمیدرضا ملکی و سرکار خانم دکتر صدیقه جاهدی که زحمت داوری این پایان‌نامه را داشته و مرا از نظرات عالمانه خود بهره‌مند کرده‌اند، تقدیم می‌نمایم. در پایان نیز با تشکر از کلیه اساتید محترم بخش ریاضی دانشگاه صنعتی شیراز و مرکز تحقیقات HIV/AIDS شیراز وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز، توفیق همه‌ی مسئولین و عواملی را که در راه فرهنگ و ادب و دانش همت می‌گمارند، از خدای منان مسألت دارم.

معصومه حسینی‌پور

چکیده

راهکارهای کنترل بهینه عفونت ویروس HIV با در نظر گرفتن مقاومت دارویی

به وسیله‌ی:

معصومه حسینی پور

در این پایان‌نامه ضمن معرفی ویروس و عفونت HIV، که شامل راه‌های سرایت، نحوه تشخیص و درمان آن می‌باشد، ابتدا یک مدل ریاضی برای نحوه‌ی عملکرد عفونت HIV در بدن، مورد بررسی قرار گرفته است. از آن‌جا که علاوه بر درمان مناسب، همواره جلوگیری از بروز مقاومت دارویی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، با توجه به مدل مذکور و دانش نظریه‌ی کنترل بهینه، راهکارهای درمانی برای نیل به این هدف، بر اساس چگونگی مصرف دارو در طول دوره درمان را جستجو نموده‌ایم. بدین منظور، روش‌های PMP (اصل پیشینه پونت‌ریاگین)، STI، رویکرد شبکه‌های عصبی و یک روش گسسته‌سازی، برای حل مسأله کنترل بهینه عفونت HIV ارائه می‌شوند (در بین آن‌ها روش‌های گسسته‌سازی و شبکه‌های عصبی برای اولین بار ارائه گردیده است). نتایج عددی نشان می‌دهند که راهکارهای درمانی حاصل، علاوه بر قابلیت اجرایی، قادر به برآورده ساختن هدف مورد نظر نیز می‌باشند؛ در میان این راهکارها، رویکرد شبکه‌های عصبی، نتایج مطلوب‌تری را در پایان دوره درمان از نظر تحلیلی و تطابق با تجربه پزشکان بدست می‌دهد.

فهرست

صفحه	عنوان
۱	فصل ۱ اطلاعات پایه درباره HIV و ایدز
۲	۱-۱ تاریخچه بیماری ایدز
۴	۲-۱ ویروس عامل بیماری ایدز (HIV)
۶	۳-۱ درمان بیماری ایدز
۷	۱-۳-۱ روش های درمان
۱۰	۲-۳-۱ درمان ترکیبی
۱۱	۳-۳-۱ درمان عفونت های فرصت طلب
۱۱	۴-۱ مروری بر اهداف و مطالب پایان نامه
۱۴	فصل ۲ شرح مدل HIV و بیان مسأله کنترلی متناظر
۱۵	۱-۲ مقدمه
۱۷	۲-۲ مدل HIV
۱۹	۳-۲ HIV از دیدگاه نظریه کنترل بهینه
۲۰	۱-۳-۲ وجود کنترل بهینه

۲۳ سیستم بهینگی ۲-۳-۲
۲۶ طرح درمان بهینه در حالت پیوستگی کنترل ۴-۲
۳۱ شیوه درمان بهینه STI ۵-۲
۳۲ الگوریتم روش درمانی STI ۱-۵-۲
۳۴ نتیجه‌گیری ۶-۲
۳۵	فصل ۳ راهکار درمان بهینه عفونت HIV با رویکرد شبکه‌های عصبی
۳۶ مقدمه ۱-۳
۳۹ معرفی معادله HJB ۲-۳
۴۴ رابطه معادله HJB و اصل بیشینه پونت‌ریاگین ۳-۳
۴۸ تقریب تابع ارزش با استفاده از شبکه‌های عصبی ۴-۳
۵۱ کنترل عفونت به وسیله معادله HJB و شبکه‌های عصبی ۵-۳
۵۹ نتیجه‌گیری ۶-۳
۶۲	فصل ۴ درمان بر اساس گسسته سازی با شرایط انتهایی ایده آل
۶۳ مقدمه ۱-۴
۶۴ فرآیند گسسته سازی در مدل HIV ۲-۴
۶۹ نمایش مسأله کنترل بهینه HIV به صورت یک برنامه‌ریزی غیر خطی ۳-۴
۷۲ راهکار درمانی زیربهینه برای حالت گسسته‌سازی ۴-۴
۷۵ نتیجه‌گیری ۵-۴
۷۸	فصل ۵ جمع‌بندی، نتیجه‌گیری و پیشنهادها

۸۳	ساختمان ویروس	۱-۵
۸۵	چرخه زندگی HIV	۲-۵
۸۶	زمان تبدیل HIV به ایدز	۳-۵
۸۶	راه‌های سرایت و انتقال ویروس ایدز(HIV)	۴-۵
۸۹	سیستم ایمنی بدن	۵-۵
۹۰	ایمنی غیر اختصاصی یا ذاتی	۱-۵-۵
۹۲	ایمنی اختصاصی یا پاسخ ایمنی	۲-۵-۵
۹۴	اختلال در دستگاه ایمنی	۶-۵
۹۵	پیشگیری از عفونت HIV	۷-۵
۹۸	تشخیص آلودگی به HIV	۸-۵
		پیاده‌سازی راهکارهای کنترل بهینه ویروس HIV در حالت شروع درمان	۹-۵
۱۰۰	بلافاصله پس از ورود عفونت	

۸۳		پیوست یک
۱۱۰		پیوست دو
۱۱۳		واژه‌نامه فارسی-انگلیسی
۱۱۵		فهرست منابع

فهرست جدولها

- ۱-۱ برخی از داروهای مهارکننده آنزیم نسخه بردار معکوس نوکلئوزید ۸
- ۲-۱ برخی از داروهای مهارکننده آنزیم نسخه بردار معکوس غیر نوکلئوزید ۹
- ۳-۱ برخی از داروهای مهارکننده آنزیم پروتئاز ۱۰
- ۱-۲ معرفی و شرح پارامترهای موجود در مدل HIV ۱۹
- ۱-۳ مقایسه بین راهکارهای بهینه STI، PMP و رویکرد شبکه‌های عصبی ۶۰
- ۱-۴ مقایسه بین راهکارهای بهینه STI، PMP، رویکرد شبکه‌های عصبی و روش
گسترده‌سازی ۷۶

فهرست شکلها

- ۱-۲ نمودار مربوط به کنترل بهینه و متغیرهای حالت بر حسب زمان (روز) مثال
۴.۲ (شروع درمان با شرایط اولیه ی (۲-۲)). ۲۹
- ۲-۲ نمودار مربوط به کنترل بهینه و متغیرهای حالت بر حسب زمان (روز) مثال
۵.۲ (شروع درمان با شرایط اولیه ی (۲-۲)). ۳۳
- ۱-۳ نمودار مربوط به کنترل بهینه و متغیرهای حالت بر حسب زمان (روز) با
رویکرد شبکه‌های عصبی برای مثال ۴.۲ (شروع درمان با شرایط اولیه ی
(۲-۲)). ۵۸
- ۱-۴ نمودارهای کنترل بهینه و متغیرهای حالت متناظر بر حسب زمان (روز)
حاصل از روش گسسته‌سازی برای مثال ۴.۲ (شروع درمان با شرایط اولیه ی
(۲-۲)). ۷۱
- ۲-۴ نمودارهای زیربهینه کنترل و متغیرهای حالت متناظر بر حسب زمان (روز)
حاصل از روش گسسته‌سازی برای مثال ۴.۲ (شروع درمان با شرایط اولیه ی
(۲-۲)). ۷۳
- ۳-۴ نمودارهای زیربهینه تعدیل یافته کنترل و متغیرهای حالت متناظر بر حسب
زمان (روز) حاصل از روش گسسته‌سازی برای مثال ۴.۲ (شروع درمان با
شرایط اولیه ی (۲-۲)). ۷۴
- ۱-۵ نمودار مربوط به کنترل بهینه و متغیرهای حالت بر حسب زمان (روز) مثال
۱.۵ (شروع درمان با شرایط ابتدایی (۱-۵)). ۱۰۲
- ۲-۵ نمودار مربوط به کنترل بهینه و متغیرهای حالت بر حسب زمان (روز) مثال
۲.۵ (شروع درمان با شرایط ابتدایی (۱-۵)). ۱۰۴

- ۳-۵ نمودار مربوط به کنترل بهینه و متغیرهای حالت بر حسب زمان (روز) با رویکرد شبکه‌های عصبی برای مثال ۳.۵ (شروع درمان با شرایط ابتدایی (۱-۵)). ۱۰۵.
- ۴-۵ نمودارهای کنترل بهینه و متغیرهای حالت متناظر بر حسب زمان (روز) حاصل از روش گسسته‌سازی برای مثال ۴.۵ (شروع درمان با شرایط اولیه (۱-۵)). ۱۰۶.
- ۵-۵ نمودارهای زیربهینه کنترل و متغیرهای حالت متناظر بر حسب زمان (روز) حاصل از روش گسسته‌سازی برای مثال ۴.۵ (شروع درمان با شرایط اولیه (۱-۵)). ۱۰۷.
- ۶-۵ نمودارهای زیربهینه تعدیل یافته کنترل و متغیرهای حالت متناظر بر حسب زمان (روز) حاصل از روش گسسته‌سازی برای مثال ۴.۵ (شروع درمان با شرایط اولیه (۱-۵)). ۱۰۸.

فصل ۱

اطلاعات پایه درباره HIV و ایدز

فصل اول

اطلاعات پایه درباره HIV و ایدز

۱-۱ تاریخچه بیماری ایدز

در سال ۱۹۸۱ پنج مورد پنومونی (ذات الریه) ناشی از پنوموسیستیس کارینی^۱، در مردان هم جنس گرایی که سابقه بیماری زمینه‌ای یا مصرف داروهای سرکوب‌گر ایمنی را نداشتند در لوس آنجلس گزارش گردید. سپس در عرض یک ماه در نیویورک و کالیفرنیا حدود بیست و شش مورد سارکوم کاپوسی^۲ در بین مردان هم جنس گرا گزارش شد در حالی که این بیماری در کشور آمریکا پیش از ارائه گزارش مزبور، نوعی سرطان بسیار نادر به حساب می‌آمد و معمولاً در افراد مسن ظاهر می‌شد. از آنجا که سارکوم کاپوسی در آن زمان در بین گیرندگان پیوند عضو و سایر دریافت کنندگان داروهای سرکوب‌گر ایمنی، یافت می‌شد و همچنین بسیاری از مبتلایان به سارکوم کاپوسی، دچار عفونت‌های فرصت طلب نیز بودند، این تصور به وجود آمد که بروز سارکوم کاپوسی و پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی در افراد هم جنس گرا، می‌تواند در ارتباط با نقص ایمنی زمینه‌ای باشد. سرانجام به این نقص اکتسابی پی برده شد و وقوع سارکوم کاپوسی، عفونت‌های فرصت طلب یا هر دو آن‌ها در افرادی که دچار اختلال

^۱ نوعی میکروب فرصت طلب
^۲ نوعی سرطان که در افراد آلوده به ویروس HIV دیده می‌شود

ایمنی شناخته شده‌ای نبودند، سندروم نقص ایمنی اکتسابی یا ایدز (AIDS^۳) نامیده شد. هم زمان با ظهور ایدز در آمریکا، در آنسوی اقیانوس آتلانتیک پزشکان در فقیرترین قاره‌ی جهان، آفریقا، متوجه شیوع یک پدیده جدید بهداشتی شدند. این بیماری که در زبان محلی اسلیم^۴ (مرگ در اثر تحلیل تدریجی بدن) نام گرفته بود، در آفریقا به معضلی عمیق تبدیل می‌شد. در وهله‌ی اول پزشکان دلیلی نمی‌دیدند که ایدز، بیماری شایع در میان هم‌جنس‌گرایان آمریکایی ثروتمند را با اسلیم مرتبط بدانند. اما تحقیقات بعدی و شیوع علائمی مشابه در میان زنان نشان داد که هر دو این بیماری‌ها یکی و همان ایدز است. در هیاهویی از جنجال‌ها و ابهامات گسترده درباره‌ی این بیماری کشف‌شده جدید، تلاش‌ها برای تشخیص علت بروز ایدز و نحوه انتقال آن با شتابی بی‌سابقه آغاز شد.

در سال ۱۹۸۴ گروه محققین آمریکایی به ریاست رابرت گالوا^۵ اعلام کردند که عامل بیماری ایدز را کشف کرده‌اند، یعنی همان ویروسی که امروز آن را HIV^۶ می‌نامیم. البته ادعای ایشان با اعتراض لوک مونتانیه^۷ و گروه محققان فرانسوی او، که ماه‌ها پیش از آن ویروس را شناسایی کرده بودند، مواجه شد. در بحبوحه‌ی این جنجال‌ها محققان برای پیدا کردن درمان ایدز بسیج شدند؛ جستجویی که هنوز هم ادامه دارد. در سال ۱۹۸۵ نوعی آزمایش الایزای^۸ حساس ابداع شد که چشم‌انداز و نحوه تحول بیماری مسری HIV در ایالات متحده و سایر ملل توسعه یافته و سرانجام در کشورهای در حال توسعه در سراسر دنیا را آشکار ساخت. آزمایش‌های خون نشان داد که HIV سراسر جهان را در پنجه مهلک خود گرفته و در اندک زمانی به تمام قاره‌ها گسترش یافته است. در نتیجه، تلاش برای درک این ویروس

^۳ Acquired Immune Deficiency Syndrome

^۴ Slim

^۵ Robert Gallo

^۶ Human Immunodeficiency Virus

^۷ Luc Montagnier

^۸ نوعی آزمایش تشخیص ویروس HIV

بسیار اضطرابی شد؛ این که این بیماری از کجا آمده و چرا در قرن بیستم همزمان در دو نقطه مختلف، یعنی آفریقا و آمریکا ظهور کرده بود.

طی سال‌های ۱۹۸۱ تا ۱۹۸۳ بالغ بر ۲۸۳۸ مورد ایدز از آمریکا و بیست و یک کشور دیگر به مرکز کنترل بیماری‌ها گزارش گردید و سیل گزارش‌های بعدی نیز به سوی آن مرکز سرازیر شد، به نحوی که در اواخر سال ۱۹۸۳ به طور متوسط، هشت مورد ایدز در روز گزارش می‌شد؛ رقمی که در آستانه‌ی سال ۲۰۰۳ میلادی به چهارده هزار مورد در روز رسید. اولین مورد ایدز در ایران در سال ۱۳۶۶ در یک کودک شش ساله مبتلا به هموفیلی که از فاکتورهای انعقادی آلوده به ویروس ایدز وارداتی از اروپا استفاده می‌نمود، تشخیص داده شد [۳۳].

طبق آخرین گزارش آماری سازمان UNAIDS، تحت عنوان Reports on the global AIDS epidemic که در سال ۲۰۱۰ منتشر شده است، تعداد افراد آلوده به HIV تا سال ۲۰۰۹، ۳۳/۳ میلیون نفر تخمین زده شده است.

طبق همین آمار، تعداد کل افراد مبتلا به HIV تا سال ۲۰۰۹ در ایران، ۹۲۰۰۰ نفر تخمین زده شده است که از این تعداد، ۹۱۰۰۰ نفر، بزرگسال بالای ۱۵ سال هستند و از این تعداد بزرگسال، ۲۶۰۰۰ نفر، زن بوده‌اند (برای دیدن متن کامل این گزارش، به [۳۲] مراجعه کنید).

۱-۲ ویروس عامل بیماری ایدز (HIV)

HIV مخفف Human Immunodeficiency Virus، به معنی ویروس نقص ایمنی انسانی می‌باشد. ویروس که به عنوان گروهی از میکروب‌ها تلقی می‌شود، یک ذره زنده خیلی کوچک است که می‌تواند تکثیر و پخش شود، اما برای زندگی نیاز به موجود زنده دیگری دارد. وقتی

ویروس سلولی را آلوده کند، شروع به تکثیر در داخل آن سلول می‌کند که در آخر منجر به آسیب آن سلول می‌شود. HIV از گروه رتروویروس‌ها و زیر خانواده‌ی لنتی‌ویروس‌ها است که به سلول‌های سیستم ایمنی بدن حمله می‌کند. HIV را لوک مونتانیه فرانسوی و رابرت گالوای آمریکایی کشف کردند [۳۳]. رتروویروس‌ها ویروس‌هایی هستند که ماده ژنتیکی یا ژنوم آن‌ها از RNA^۹ تشکیل شده است. بنابراین برای تکثیر خود به آنزیمی به نام نسخه بردار معکوس نیاز دارند که ژنوم RNA آن‌ها را به صورت DNA^{۱۰} نسخه برداری کند تا بعد بتواند آن را با کمک آنزیم اینتگراز وارد ژنوم سلول میزبان کند و به این ترتیب امکان تکثیر ویروس به وجود آید. HIV دارای ژن‌های مختلفی است که پروتئین‌های ساختمانی آن را رمز بندی می‌کنند. ژن‌های عمومی رتروویروس‌ها gag^{۱۱}، pol^{۱۲} و env^{۱۳} و ژن‌های اختصاصی tat^{۱۴} و rev^{۱۵} هستند [۳۳].

عفونت ناشی از HIV با انتشار حاد ویروس در خون آغاز شده و در ابتدا ویروس به مقدار بسیار زیاد تکثیر می‌شود. پس از این مرحله، شمارش ویروس‌ها در خون تا صد برابر کاهش می‌یابد و دوره نهفتگی بالینی آغاز می‌گردد.

در آغاز تصور می‌شد که این دوره، دوره‌ی حقیقی نهفتگی ویروس است که در آن HIV درون ژنوم میزبان به صورت غیر فعال قرار می‌گیرد. بعدها مشخص شد که نوعی سلول در بافت‌های لنفاوی بدن (مانند گره‌های لنفاوی) به نام سلول‌های دندریتیک با ویروس پوشیده شده‌اند و بنابراین حتی در مرحله‌ای که ویروس در خون دیده نمی‌شود، میزان آن در بدن بالاست.

Ribonucleic Acid^۹
 Deoxyribonucleic Acid^{۱۰}
 Group-specific antigen^{۱۱}
 نوعی ژن در رتروویروس‌ها^{۱۲}
 نوعی پروتئین ویروسی^{۱۳}
 Trans-Activator of Transcription^{۱۴}
 Regulator of Virion Expression^{۱۵}

HIV با آلوده کردن گروه زیادی از سلول‌های سیستم ایمنی به نام لنفوسیت‌های T از نوع CD4+ بیماری ایدز را بوجود می‌آورد. این سلول‌ها زیرگروهی از گلبول‌های سفید هستند که به طور طبیعی پاسخ ایمنی به عفونت را تنظیم می‌کنند. HIV از سلول‌های T برای تکثیر خود استفاده کرده و در سراسر بدن گسترش می‌یابد و هم‌زمان باعث کاهش این سلول‌ها می‌شود. بدن برای دفاع از خود به سلول‌های یاد شده نیاز دارد. هنگامی که تعداد سلول‌های T CD4+ تا حد معینی سقوط کند، فرد آلوده به HIV به طیفی از بیماری‌ها مستعد می‌شود که معمولاً بدن توانایی مهار آن‌ها را ندارد. این عفونت‌های فرصت‌طلب باعث مرگ بیمار می‌شوند.

مبارزه با HIV به دلایل مختلفی مشکل است. از جمله این که HIV یک ویروس دارای RNA است که از آنزیم نسخه‌بردار معکوس برای تبدیل RNA خودش به DNA استفاده می‌کند. این روند باعث می‌شود که احتمال بیشتری برای جهش (موتاسیون) در HIV نسبت به ویروس‌های دارای DNA وجود داشته باشد. بنابراین، امکان ایجاد مقاومت سریع در مقابل درمان وجود دارد.

همچنین، تصور رایج این است که HIV یک ویروس کشنده است. این یک تصور نادرست است. اگر HIV یک ویروس کشنده بود، خودش هم به زودی از بین می‌رفت، چرا که فرصت چندانی برای عفونت‌های جدید باقی نمی‌ماند. حتی هنگامی که هیچ ویروسی در خون وجود ندارد، ویروس HIV در بدن به حالت نهفته باقی می‌ماند. پس از سال‌ها ویروس می‌تواند فعال شود و از امکانات سلولی برای تکثیر خودش استفاده کند.

۳-۱ درمان بیماری ایدز

برای درمان عفونت HIV به طور کلی دو فرضیه اصلی وجود دارد. یکی حذف کامل ویروس از بدن با تحریک ژنوم ویروس، ساخته شدن پروتئین نامناسب و تزریق پیش داروهای غیرسمی

که در سلول آلوده سمی می‌شوند. دیگر فرضیه، جلوگیری از تکثیر ویروس و یا کاهش سرعت آن است.

۱-۳-۱ روش های درمان

الف. جلوگیری از چسبندگی پروتئین GP120 به سلول؛

ب. جلوگیری از نفوذ ویروس به سلول؛

ج. جلوگیری از انجام اعمال آنزیم‌ها؛

د. مهار نواحی ژنی. غیر فعال کردن ژنوم tat که تکثیر ویروس را تحریک می‌کند یا فعال

کردن ژنوم nef که بازدارنده‌ی تکثیر ویروس است؛

ه. جلوگیری از رهایی ویروس از سلول.

درمان ضد رتروویروس که در برگیرنده‌ی موارد فوق می‌باشد، نوع اصلی درمان HIV یا ایدز می‌باشد که گرچه شفابخش نیست اما از بیمار شدن فرد برای سال‌ها جلوگیری می‌کند. این درمان شامل داروهایی است که بایستی روزانه و تا آخر عمر مصرف شود. HIV یک ویروس است و همانند سایر ویروس‌ها وقتی که وارد سلولی در بدن شود کپی‌های جدیدی از خود می‌سازد که بوسیله آن‌ها، دیگر سلول‌ها را آلوده می‌کند؛ اگر جلوی این امر گرفته نشود، میلیون‌ها سلول را در مدت کوتاهی آلوده می‌شوند. درمان ضد رتروویروسی برای HIV شامل داروهایی است که عمل آن‌ها، آهسته کردن سرعت تکثیر و تولید HIV در بدن است. این داروها به عنوان Anti Retrovirals، داروهای Anti-HIV و داروهای HIV antiviral نیز یاد می‌شود. این داروها را می‌توان به چهار گروه اصلی دسته بندی کرد که به آن‌ها می‌پردازیم.

مهارکننده آنزیم نسخه‌بردار معکوس نوکلئوزید (^{۱۶}NRTI): این دسته دارویی از سال ۱۹۸۷ در درمان HIV مورد استفاده قرار گرفته‌اند و بیشتر به‌عنوان مشابه نوکلئوزید یا Nukes شناخته می‌شود. از آن‌جا که HIV به آنزیم نسخه‌بردار معکوس برای تکثیر خود نیاز دارد، این گروه دارویی، این آنزیم را مهار می‌کند و روند تکثیر آنزیم را آهسته کرده تا دیگر HIV قادر به آلوده کردن سلول‌ها و تکثیر خود نباشد. از این دسته می‌توان به داروهای جدول ۱-۱ اشاره کرد.

جدول ۱-۱ برخی از داروهای مهارکننده آنزیم نسخه‌بردار معکوس نوکلئوزید

نام دارو در یک رده شیمیایی خاص و نام تجاری	نام شیمیایی (نام تحقیقاتی)
Epivir, Lamivudine	3TC
Ziagen, ABC	Abacavir
Retrovir, Zidovudine	AZT
(AZT/3TC combined)	Combivir
(AZT/3TC/Abacavir combined)	Trizivir
Zerit, Stavudine	d4T
Hivid, Zalcitabine	ddC
Videx(tablet), Videx FC (Capsule), Zalcitabine	ddl
Emtriva, Emtricitabine	FTC

مهارکننده آنزیم نسخه‌بردار معکوس غیر نوکلئوزید (^{۱۷}NNRTI): این دسته داروها از سال ۱۹۹۷ تأیید شده‌اند و به‌طور کلی به‌عنوان غیر نوکلئوزیدها یا Non-nukes شناخته می‌شوند. این دسته‌ی دارویی با مداخله در آنزیم نسخه‌بردار ویروس، جلوی آلوده کردن سلول‌ها به وسیله HIV را می‌گیرند. داروهای غیر نوکلئوزید، تا حدودی متفاوت از مشابه نوکلئوزیدها عمل می‌کنند و با روشی متفاوت به نسخه‌بردار معکوس سلول متصل می‌شوند. از این دسته می‌توان به داروهای جدول ۱-۲ اشاره کرد.

^{۱۶} Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
^{۱۷} Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

جدول ۱-۲ برخی از داروهای مهارکننده آنزیم نسخه بردار معکوس غیر نوکلئوزید

نام دارو در یک رده شیمیایی خاص و نام تجاری	نام شیمیایی (نام تحقیقاتی)
Sustiva	Efavirenz
Viramune	Nevirapine

مهارکننده آنزیم پروتئاز (^{PI}): این دسته از داروها، اولین بار در سال ۱۹۹۵ تأیید شدند. پروتئاز تقریباً در هر سلول زنده‌ای وجود دارد. پروتئاز، یک آنزیم گوارشی است که پروتئین را تجزیه می‌کند و یکی از آنزیم‌هایی است که HIV برای تکثیرش به کار می‌برد. این ماده در HIV به زنجیره طویل و سالم آنزیم‌ها و پروتئین‌ها در سلول‌ها حمله کرده و آن‌ها را به قطعات کوچک‌تری تقسیم می‌کند؛ این قطعات کوچک آلوده پروتئین و آنزیم، به آلوده کردن سلول‌های جدید ادامه می‌دهند. مهارکننده پروتئاز قبل از این که آنزیم شانس برای تقسیم کردن پروتئین‌ها و دیگر آنزیم‌ها داشته باشد، عمل می‌کند.

در این روش آنزیم مهارکننده پروتئاز، تکثیر ویروس و در نتیجه آلوده کردن سلول‌های جدید را آهسته می‌کند. NRTI ها و NNRTI ها فقط بر روی سلول‌هایی که به تازه‌گی آلوده شده‌اند، مؤثر هستند. مهارکننده آنزیم پروتئاز، قادر است فرآیند تبدیل ویروس نابالغ غیر عفونی را به ویروس بالغ عفونی، آهسته کند. آنزیم مهارکننده پروتئاز در سلول‌هایی که مدت طولانی است آلوده شده‌اند، اثر خود را از طریق آهسته کردن تکثیر ویروس اعمال می‌کند. از این دسته داروها می‌توان به موارد جدول ۱-۳ اشاره داشت.

مهارکننده ورود: این دسته‌ی دارویی در حال انجام مطالعات بالینی در انگلستان و آمریکا می‌باشد و در شرف تأیید شدن است. در سطح HIV، پروتئین‌هایی به نام gp41 و gp120 وجود دارد که به وسیله آن‌ها، HIV به سلول متصل شده و وارد آن می‌گردد. با بلوک کردن یکی از پروتئین‌ها، تکثیر ویروس آهسته می‌شود. به عنوان مثال، T-20 که یک مهارکننده

Protease Inhibitor ^{۱۸}

جدول ۱-۳ برخی از داروهای مهارکننده آنزیم پروتئاز

نام دارو در یک رده شیمیایی خاص و نام تجاری	نام شیمیایی (نام تحقیقاتی)
Agenerase	Amprenavir
Reyataz	Atazanavir
Crixivan	Indinavir
Kaletra	Lopinavir/Ritonavir
Viracept	Nelfinavir
Norvir	Ritonavir
Fortovase (soft gell), Invirase (hard gell)	Saquinavir

ورود و در شرف گرفتن تأییدیه است، به پروتئین gp41 متصل می‌گردد. این دارو یک پروتئین است و به دلیل این که در معده تجزیه می‌شود، باید به صورت تزریقی مصرف شود و به صورت خوراکی نمی‌تواند مصرف گردد.

۱-۳-۲ درمان ترکیبی

برای این که درمان ضد رتروویروس برای مدت طولانی مؤثر باشد، نیاز است که چند داروی ضد رتروویروس هم‌زمان تجویز گردند؛ این طرز درمان به عنوان درمان ترکیبی شناخته می‌شود. درمان ضد رتروویروس با فعالیت بالا یا HAART^{۱۹}، برای توصیف ترکیب ۳ داروی ضد HIV یا بیشتر از ۳ دارو به کار می‌رود. به طور کلی توصیه می‌شود که از حداقل ۳ داروی ضد رتروویروسی استفاده شود؛ زیرا مشخص شده است اگر تنها یک دارو استفاده شود، به مرور زمان عملکرد خود را از دست می‌دهد. در واقع، HIV به داروی موجود در بدن فرد واکنش نشان داده و تغییر می‌کند و دیگر دارو بر روی HIV مؤثر نخواهد بود و ویروس مجدداً شروع به تکثیر می‌کند؛ به عبارت دیگر ویروس به دارو، مقاوم می‌شود. اگر دو یا چند داروی ضد رتروویروسی با هم مصرف شوند، میزان مقاومت دارویی به مقدار قابل توجهی کاهش می‌یابد.

^{۱۹} Highly Active Anti Retroviral Therapy