

بررسی اثرات اریترومايسين با دوز کم و طولانی مدت در بهبود وضعیت تنفسی مصدومین ناشی از موستارد

مجید شهرتی^ک، M.D.، مصطفی قانعی^{*}، M.D.، مهدی قاسم زاده^{*}، M.D.

چکیده

هدف: اثر اریترومايسين با دوز کم و طولانی مدت در بهبود وضعیت تنفسی مصدومین ناشی از موستارد. **روش بررسی:** اریترومايسين با دوز کم (۴۰۰-۶۰۰ mg/day) برای ۴۳ بیماری که مسمومیت با خردل در آنها قطعی بود، بمدت ۶ ماه تجویز شد و سپس علائم بالینی از قبیل تنگی نفس، اختلال خواب، سرفه و هموپتزی بیماران بوسیله یک پرسشنامه در ابتدا و انتهای مطالعه بررسی شد. **یافته‌ها:** شدت و تواتر تنگی نفس و اختلال خواب به علت تنگی نفس، سرفه و هموپتزی به شکل معنی‌داری پس از درمان کاهش پیدا کردند ($P < 0.05$). **نتیجه‌گیری:** نتایج اولیه این مطالعه نشان‌دهنده این است که علائم ریوی بیماران مصدوم با خردل با دوز کم اریترومايسين بهتر میشود و یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور و پلاسبو کنترل برای اثبات آن مورد نیاز است. در مورد بیماران با تشخیص برونشپولیت ابلیتران (ناشی از عوارض مزمن خردل) نتایج نشان می‌دهد اریترومايسين با دوز کم می‌تواند برای کنترل و درمان بیماری مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: برونشپولیت، اریترومايسين، سولفور موستارد (خردل)، التهاب

مقدمه

(IL8)، اینتر لوکین ۴ (IL4)، اینترلوکین ۱ (IL1)، و کمو تاکسی پلی مورفونوکلترها (۹،۱۰) و لنفوسیتها است. (۱۲،۱۱) بسیاری از مصدومین شیمیایی که در جنگ تحمیلی عراق علیه ایران با گاز خردل مصدوم شده‌اند در حال حاضر مشکلات مزمن تنفسی دارند. (۱۳) در حقیقت عوارض ریوی یکی از مهمترین عوارض مزمن استفاده از جنگ افزارهای شیمیایی بخصوص خردل می‌باشد (۱۴-۱۶) بسیاری از این مصدومین از سرفه مزمن، تنگی نفس و هموپتیزی شکایت دارند. تحقیقات نشان داده است که یافته اصلی در مایع لاواژ برونش (BAL) این بیماران، تجمع عوامل التهابی و افزایش نوتروفیل

گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد آنتی‌بیوتیکهای ماکرولیدی علاوه بر اثر آنتی باکتریال، آثار ضد التهابی نیز دارند. (۱) بنظر می‌رسد ماکرولیدها طیف مدیاتورهای التهابی آزاد شده از بافتهای تخریب شده و ملتهب را تغییر می‌دهند. اریترومايسين برخی بیماریهای ریوی مثل برونشپولیت منتشر و برونشکتازی را بخوبی بهبود می‌بخشد. (۲-۵) مکانیسم اثر اریترومايسين در این بیماریها شامل آثار ضد التهابی و جلوگیری از ترشحات است. (۶-۸) مکانیسمهای دیگر اثرات ضد التهابی اریترومايسين شامل کاهش سایتوکینهای التهابی نظیر: اینترفرون آلفا ($TNF\alpha$)، اینتر لوکین ۸

دریافت مقاله: ۸۴/۱۱/۱، پذیرش مقاله: ۸۵/۱/۲۱

^ک نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی، پژوهشکده طب رزمی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»، تهران - ایران
^{*} مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی، پژوهشکده طب رزمی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»

آدرس پست الکترونیکی: majid.shohrati@yahoo.com

بالای برونکودیلاتور (Salmetrol 2puff BD) و کورتیکوستروئید استنشاقی (Flixotide 125mg/2puff BD) پاسخ نداده بودند. این بیماران در طرح باقی ماندند و برای جلوگیری از تداخل دارویی استفاده از برونکودیلاتور و کورتیکوستروئید استنشاقی در حین درمان ادامه پیدا کرد.

معیارهای خروج. اگر بیماران یکی از شرایط زیر را داشتند از مطالعه خارج می‌شدند.

۱- مدارک رادیوگرافیک دال بر پنومونی، سل ریوی فعال، کارسینوم ریوی و یا یک عفونت ریوی که به آنتی بیوتیک همراه نیاز داشته باشد.

۲- سابقه مصرف سیگار یا مشاغلی که مواجهه با عوامل توکسیک در آن وجود داشته باشد.

۳- سابقه حساسیت به بتالاکتامها یا ماکرولیدها.

۴- سابقه مصرف آنتی بیوتیکهای سیستمیک در ۷ روز از شروع مطالعه، آنتی بیوتیک تزریقی طولانی اثر ۶ هفته پیش از مطالعه و مصرف همراه تتوفیلین یا کاربامازپین

۵- بیماریانی که در فاز تشدید علائم ریوی بودند.

جمع‌آوری اطلاعات. مشخصات دموگرافیک بیماران شامل: سن، جنس و سن در زمان مواجهه و سایر اطلاعات مورد نیاز در زمان وارد شدن بیماران در مطالعه ثبت می‌گردید.

یک پرسشنامه رده بندی شده جهت بررسی شدت سرفه و تنگی نفس و مقدار و کیفیت خواب بسته به شدت تنگی نفس شبانه طراحی شد. از بیماران خواسته شد بر اساس شدت علائم در جدول ۵ امتیازی Likert با حداقل نمره صفر و حداکثر نمره ۴ که نمره بالاتر نشان‌دهنده شدت بیشتر است قبل و بعد از درمان به خود نمره بدهند (جدول ۱) سوال دیگری که قبل و بعد از درمان از بیماران شد در مورد دفعات همپتیزی بود. از بیماران انتخاب شده پس از آموزشهای لازم خواسته شد تا اریترومایسین خوراکی را با دوز ۶۰۰-۴۰۰ میلی گرم بصورت روزانه و بمدت ۶ ماه مصرف کنند. بیماران در طی مدت مصرف دارو بصورت تلفنی پیگیری می‌شدند و در صورت بروز عوارض دارویی توسط پزشک متخصص تحت ویزیت قرار می‌گرفتند.

آنالیز آماری. برای اطلاعات کمی میانگین و انحراف معیار

است. (۱۷) بیماریهای با غلبه نوتروفیل مثل برونشیت، انسداد مزمن راههای هوایی (COPD)، برونشکتازی و آمفیزم، عمده‌ترین عوارض ریوی ناشی از مواجهه با گاز خردل هستند. (۱۸) التهاب و آسیب بافتی ناشی از آنزیمهای مترشحه توسط نوتروفیلها، نقش مهمی در پاتوژنز این بیماریها دارند. بعلاوه تحقیقات اخیر نشان داده است که برونشپولیت ابلتران مشکل دیگر این بیماران است (۱۳،۱۹) ضمناً درمانهای رایج در پیوند ریوی مثل ایمونوساپرسورها و کورتیکواستروئیدها برای بیماران مصدوم با گاز خردل و با مشکل برونشپولیت ابلتران (BO) معمولاً ناامید کننده است. (۱۹-۲۱) در این مطالعه پایلوت اثر اریترومایسین با دوز کم و طولانی مدت را بر بهبود علائم ریوی مزمن ناشی از مواجهه با گاز خردل را بررسی کردیم.

روش بررسی

روش مطالعه. در این مطالعه بالینی که در سال ۱۳۸۲ صورت گرفت تعدادی از جانبازان شیمیائی با شکایت ریوی ساکن تهران که در جنگ ایران و عراق یکبار در معرض دوز بالای خردل قرار گرفته بودند مورد مطالعه واقع شدند. از کلیه بیماران مورد مطالعه پس از توضیح کامل طرح رضایتنامه کتبی گرفته شد و طرح مذکور مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه قرار گرفت.

معیارهای ورود. بیماریانی که معیارهای زیر را داشتند وارد این مطالعه شدند:

۱- مدارک تایید شده بنیاد جانبازان و داشتن سابقه پزشکی دال بر مواجهه باخردل (منظور از مواجهه، برخورد یکبار با دوز بالای گاز خردل که منجر به ناتوانی دائم یا گذرا مصدومین شده باشد).

۲- یکی از شکایات سرفه مزمن، تنگی نفس یا همپتیزی را داشته باشند.

۳- مدارک گیر افتادن هوا (Air trapping) را در HRCT بصورت حداقل ۲۵٪ از قطع عرضی در حداقل یک قطع از تصاویر را در سه ماه گذشته داشته باشند.

۴- داشتن یافته های اسپیرومتري نرمال مطابق با grade 0 در برونشپولیت ابلتران (BO)

برخی بیماران وارد طرح شده در سه ماهه گذشته به دوزهای

و اسهال) که البته عارضه جانبی هیچکدام از آنها به حدی نبودند که نیاز به قطع مصرف دارو باشد. متغیرهای تنگی نفس، سرفه و اختلال خواب بعلت سرفه در بیش از ۹۰٪ بیماران متعاقب مصرف دارو یا بهبود حاصل کرده است و یا بدون تغییر می‌باشد. جدول ۲ تغییرات شدت علائم را پس از دریافت اریترومايسين نشان می‌دهد. تنگی نفس بیماران به طور معنی داری کاهش پیدا کرد ($P < 0/05$). اختلال خواب به علت تنگی نفس هم به طور معنی داری کاسته شد ($P < 0/05$). همچنین تواتر سرفه به میزان قابل توجهی کاهش پیدا کرد ($P < 0/05$). در تمام ۱۰ بیماری که دچار هموپتیزی بودند پیشرفت در بهبود و کاهش علائم رخ داده است و هیچکدام دچار بدتر شدن هموپتیزی نشدند ($P > 0/05$).

تعیین شد. برای محاسبه تفاوت بهبودی بین گروه کنترل و بیماران از نرم افزار آماری SPSS استفاده شد که تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). تست (Wilcoxon Signed Ranks) برای مقایسه میانگین سرفه، تنگی نفس، اختلال خواب و هموپتیزی استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع ۴۳ بیمار مرد با میانگین سنی ۳۷/۶ سال (۳/۴۵) بررسی شدند، از کل بیماران مورد مطالعه، ۶ بیمار در خلال مطالعه به علت عدم دریافت مناسب دارو از مطالعه خارج شدند. ۱۶ بیمار دچار برخی عوارض جانبی دارو شدند (۱۰ نفر درد شکم، ۱ نفر تهوع و استفراغ، ۱ نفر اسهال و ۴ نفر با درد شکم و تهوع

جدول ۱. پرسشنامه طبقه بندی شده برای ارزیابی بهبود علائم

امتیاز/علائم	تنگی نفس	سرفه	اختلال خواب به علت سرفه
۰	ندارد	ندارد/سرفه ناگهانی	ندارد
۱	خفیف/تنگی نفس در فعالیت	خفیف/بندرت ایجاد مشکل میکند	نادر/کمتر از یکبار در ماه
۲	متوسط/قابل توجه در فعالیت روزانه معمولی	متوسط/بعضاً یک مشکل قابل توجه است	گاهی اوقات/کمتر از یکبار در هفته
۳	قابل توجه/قابل توجه در فعالیت سبکتر از فعالیت روزانه	قابل توجه/تکرار شونده اختلال فعالیت روزانه ایجاد می کند	قابل توجه/تکرار شونده تقریباً هر هفته
۴	شدید/اغلب مواقع وجود دارد. تنگی نفس در حین استراحت	شدید/تقریباً همیشه در فعالیت روزانه و خواب اختلال ایجاد می کند	شدید/تقریباً همیشه ۲ شب یا بیشتر در هفته

جدول ۲. تغییرات علائم بیمار پس از دریافت اریترومايسين

تغییرات/علائم	تنگی نفس	سرفه	اختلال خواب به علت سرفه
بهبود پیدا کرده	۱۱ (۲۹/۷٪)	۱۶ (۴۳/۲٪)	۱۹ (۵۱/۳٪)
بدون تغییر	۲۴ (۶۴/۴٪)	۲۱ (۵۶/۷۵٪)	۱۷ (۴۵/۹٪)
بدتر شده	۲ (۵/۴٪)	۰	۱ (۲/۷٪)

بحث

رایج برای این بیماران شامل برونکودیلاتورها، کورتیکواستروئیدها، سرکوب کننده‌های سیستم ایمنی و موکولیتیکها می باشد، اما آثار آنها چندان مطلوب نیست. ضمناً استفاده طولانی مدت از این داروها عوارضی دارد که مصرف آنها را محدود می‌کند. برای مثال،

مطالعات نشان داده است که خردل توانایی ایجاد آسیبهای شدید ریوی را دارد. مصدومان شیمیائی ناشی از خردل معمولاً از سرفه مزمن، هموپتیزی و تنگی نفس رنج می‌برند. (۱۴-۱۶) درمانهای

HRCT در آنها تایید کننده برونشیت ابلیتران (BO) است. (۱۳) دو مطالعه معرفی بیمار (Case-report) اخیر نشان داده‌اند برونشیت ابلیتران پاتولوژی اصلی ریه در بیماران مواجهه با خردل است (۱۹،۲۶) که در آنها اختلالات عملکردی ریه با درمان کورتیکواستروئیدی یا برونکودیلاتورها تغییری نمی‌کند. (۱۹) همچنین، در مطالعه اخیر ما بیماران انتخاب شده ۲۵٪ گیرافتادن هوا در HRCT دارند. هیچ‌کدام از آنها به برونکودیلاتورها و کورتیکواستروئیدها پاسخ مناسب نمی‌دادند که بشدت مطرح کننده برونشیت ابلیتران (BO) به عنوان یک پاتولوژی زمینه‌ای می‌باشد. این حقیقت که اریترومیسین با دوز کم و طولانی مدت علائم را بصورت قابل ملاحظه‌ای بهبود می‌بخشد، می‌تواند مطرح کننده تاثیر داروهای مشابه آن در درمان برونشیت ابلیتران (BO) باشد. این موضوع قبلاً با داروهای جدیدتر ماکرولیدها مثل تاکرولیموس نشان داده شده است بنحوی که با اثرات ایمونوساپرسوری در کنترل برونشیت ابلیتران (BO) پس از پیوند ریه استفاده شده است. (۲۷) تجویز داروی ارزاتر اریترومیسین نسبت به برونکودیلاتورها و با عوارض کمتر نسبت به کورتیکواستروئیدها، این دارو را به عنوان یک درمان خوب برای بیماران مصدوم بوسیله خردل مطرح می‌کند. اگرچه این مطالعه تنها بهتر شدن علائم بیماران با اسپرومتری نرمال را بررسی کرده است.

نتیجه گیری: در این بیماران، علائم بالینی تنها معیارهای قابل بررسی قبل و بعد از درمان بودند. مطالعات بیشتر برای بررسی اثر دارو بر روی بیماران با علائم شدیدتر و درگیری بیشتر، با در نظر گرفتن اسپرومتری و دیگر اندازه‌گیریهای پاراکلینیکی بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسویه کور و با کنترل دارو نما لازم و ضروری بنظر می‌رسد.

References

1. Culic O, Erakovic V, Parnham MJ. (2001) Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur J Pharmacol 2001; 429(1-3): 209-29.

استفاده طولانی کورتیکواستروئید می‌تواند باعث ساپرس شدن آدرنال، محدودیت رشد، دیابت و استئوپروز شود. (۲۲) یافته اصلی در مابغ لاواژ برونش (BAL) در بیماران مواجهه یافته با خردل شامل افزایش عوامل التهابی و افزایش نوتروفیل است. همچنین مطالعات نشان داده است که در این بیماران TGF-B و فاکتورهای ضد التهاب افزایش پیدا می‌کند. (۲۳) از طرفی آثار ضد التهابی برای آنتی بیوتیکها ماکرولیدی در برخی بیماریها گزارش شده است. اریترومیسین با دوز کم و طولانی مدت برای درمان پان برونشیت منتشر یا برونشکتازی کاملاً موثر بوده است که اثر آن از طریق مکانیسمهای غیر از خاصیت ضد باکتریایی آن بوده است. مثل آثاری که هورمون vasointestinal بعنوان اثرات ضد التهابی و محدودکننده ترشحش دارد. (۱-۳) مصرف اریترومیسین همچنین در پیشگیری از تشدید انسداد مزمن راههای هوایی (COPD) موثر و مفید بوده است. (۲۴) در راستای این مطالعات پیش بینی کردیم اریترومیسین در کاهش علائم مصدومین با خردل نیز می‌تواند موثر باشد.

در این مطالعه پابلوت نشان دادیم دوز کم و طولانی مدت اریترومیسین علائم ریوی مزمن بیماران با سابقه مواجهه با گاز خردل را بهبود می‌بخشد. بیماران مورد مطالعه از بیماران علامت داری انتخاب شدند که اسپرومتری نرمال داشتند که بیان کننده درگیری خفیف سیستم تنفسی است. اساس این انتخاب، اجتناب از فاکتورهای مخدوش کننده به علت شدت و عوارض بیماری بود.

آثار ضدالتهابی اریترومیسین شامل کاهش سیتوکینها التهابی: (IL-1,IL-4,IL-6,IL-8,TNF- α) (۹،۱۰،۲۵) و کموتاکسیس پلی مرفونوکلترها، کاهش لنفوسیتها و هیستوسیتها (۱۱،۱۲) می‌باشد. با گذشت ۱۵ سال از مواجهه مصدومین شیمیایی با خردل به عنوان یک عامل شیمیایی، هنوز بیماران از علائم مزمن و اغلب ناتوان کننده تنفسی مثل تنفس کوتاه، سرفه و احساس فشار در قفسه سینه رنج می‌برند. یافته‌های برجسته برونشکتازی، گیرافتادن هوا در دم و بازدم و نازک شدن پارانشیم موزائیکی، ما را به سمت تشخیص برونشیت ابلیتران (BO) در این بیماران سوق می‌دهد. اغلب این بیماران عکس ریه خوابیده نرمال دارند، درحالی‌که

2. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose Erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6): 1829-32.
3. Tsang K.W, HoP I, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 13(2): 361-4.
4. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, Sugiyama Y. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987; 25(6): 632-42.
5. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125(2 Suppl): 41-50.
6. Umeki S. Anti-inflammatory action of erythromycin. Its inhibitory effect on neutrophil NADPH oxidase activity. *Chest* 1993; 104(4): 1191-3.
7. Tamaoki J, Isono K, Sakai N, Kanemura T, Konno K. Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 1992; 5(2): 234-8.
8. Goswami S K, Kivity S, Marom Z. 1990. Erythromycin inhibits respiratory glucoconjugate secretion from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 72-78.
9. Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, Iwagaki A, Nagatake T, Matsushima K, Matsumoto K. Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases. *Infect Immun* 1994; 62(10): 4145-52.
10. Kadota J, Sakito O, Kohno S, Sawa H, Mukae H, Oda H, et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 153-159.
11. Keicho N, Kudoh S, Yotsumoto H, Akagawa KS. Antilymphocytic activity of erythromycin distinct from that of FK506 or cyclosporin. *J Antibiot (Tokyo)* 1993; 46(9): 1406-13.
12. Keicho N, Kudoh S, Yotsumoto H, Akagawa KS. Erythromycin promotes monocyte to macrophage differentiation. *J Antibiot (Tokyo)* 1994; 47(1): 80-9.
13. Ghanei M, Mokhtari M, Mohammad MM, Aslani J. Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: chest high resolution computed tomography. *Eur J Radiol* 2004; 52(2) : 164-9.
14. Wormser U. Toxicology of mustard gas. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12(4) : 164-7.
15. Somani SM, Babu SR. Toxicodynamics of sulfur mustard. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1989; 27(9): 419-35.
16. Perrotta, D M. Long-term health effects associated with subclinical exposure to GB and mustard (online). A review conducted by Environmental Committee. Armed Forces Epidemiological Board. 1996; Available from www.gulflink.osd.mil/agent.html
17. Emad A, Rezaian GR. The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure: analysis of 197 cases. *Chest* 1997; 112(3): 734-8.
18. Emad A, Rezaian GR. Immunoglobulins and cellular constituents of the BAL fluid of patients with

- sulfur mustard gas-induced pulmonary fibrosis. *Chest* 1999 115(5): 1346-51.
19. Thomason JW, Rice TW, Milstone AP. Bronchiolitis obliterans in a survivor of a chemical weapons attack. *JAMA* 2003; 290(5): 598-9.
20. Laohaburanakit P, Chan A, Allen RP. Bronchiolitis obliterans. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25(3): 259-74.
21. Chan A, Allen R. Bronchiolitis obliterans: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(2): 133-41.
22. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(4): 289-94.
23. Aghanouri R, Ghanei M, Aslani J, Keivani-Amine H, Rastegar F, Karkhane A. Fibrogenic cytokine levels in bronchoalveolar lavage aspirates 15 years after exposure to sulfur mustard. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287(6): 160-4.
24. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, Sasaki H. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001; 120(3): 730-3.
25. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1995; 8(9): 1451-7.
26. Dompeling E, Jobsis Q, Vandevijver NM, Wesseling G, Hendriks H. Chronic bronchiolitis in a 5-year-old child after exposure to sulphur mustard gas. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 343-6.
27. Cairn J, Yek T, Banner NR, Khaghani A, Hodson ME, Yacoub M. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(1): 50-7.