

بررسی عوارض جانبی دوز کم و طولانی مدت اریترومایسین در درمان ضایعات مزمن ریوی ناشی از گاز خردل

یونس پناهی^{۱*} Ph.D.، مصطفی قانعی^{۲*} M.D.، جعفر اصلانی^{۳*} M.D.، حمیدرضا سعیدفر^{۴*} M.D.، شروین آثاری^{۵**} M.D.

آدرس مکاتبه: * دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع) - مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی - تهران - ایران

** دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع) - مرکز تحقیقات بالینی

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۸۵/۱۱/۲۵ تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۳/۱۰ تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۸۶/۳/۱۵

خلاصه

مقدمه: برونشیولیت انسدادی به عنوان یکی از عوارض مواجهه با گاز خردل شناخته شده است. تجویز طولانی مدت دوز کم ماکرولیدها در درمان بیماران مبتلا به برونشیولیت انسدادی ناشی از مواجهه با گاز خردل مفید به نظر می‌رسد. تا کنون عوارض این داروها در بیماران مبتلا به برونشیولیت انسدادی ناشی از گاز خردل بررسی نشده است. در این مطالعه عوارض اریترومایسین به مقدار ۴۰۰mg روزانه در طول مدت ۶ ماه در برابر دارونما در درمان برونشیولیت انسدادی ناشی از گاز خردل بررسی شد.

مواد و روش کار: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور در مرکز مطالعات مصدومین شیمیایی دانشگاه بقیه... (ع) صورت گرفت. ۱۲۰ بیمار برونشیولیت انسدادی ناشی از گاز خردل به صورت تصادفی وارد دو گروه شدند. ۶۰ نفر از بیماران، اریترومایسین روزانه ۴۰۰ میلی گرم (گروه ۱) و ۶۰ نفر، دارونما دریافت کردند (گروه ۲). دوره درمان ۶ ماه در نظر گرفته شد. عوارض دارو (سردرد، راش ماکولوپاپولر، فارنژیت، تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم، گیجی، تب و زردی) در هر دو گروه ارزیابی شد.

نتایج: شایعترین عوارض در گروه گیرنده اریترومایسین به ترتیب فارنژیت (۳۷/۵۰٪) و سردرد (۳۶/۳۶٪) و در گروه گیرنده دارو نما به ترتیب فارنژیت (۳۷/۵۰٪) و راش ماکولوپاپولر (۳۷/۵۰٪) گزارش شدند. شیوع سردرد، درد شکم، زردی، گیجی، استفراغ و اسهال در گروه گیرنده اریترومایسین بیشتر از دارونما بود.

بحث: با توجه به مطالعات قبلی مبنی بر شدت عوارض جانبی اریترومایسین و اثر آن در کاهش استفاده بیماران از این دارو و همچنین کاهش نتایج درمانی، استفاده از سایر ماکرولیدها مانند کلاریترومایسین و آزیترومایسین در درمان برونشیولیت انسدادی ناشی از گاز خردل توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: برونشیولیت انسدادی، عوارض جانبی، گاز خردل، اریترومایسین، ماکرولید.

مقدمه

عوارض به صورت فیبروز ریه، آسم و برونشیت مزمن گزارش می‌شد [۱-۴]. بر همین اساس، درمانی که مورد استفاده قرار می‌گرفت، کورتیکواستروئیدها و برونکودیلاتورها بودند که بیماران

از میان عوارض مزمن گاز خردل، عوارض ریوی به عنوان مهمترین و شایعترین عارضه‌ها شناخته می‌شود. تا چندی پیش

۲- استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع)

۴- پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع)

۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع) - نویسنده مسؤؤل

۳- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (ع)

سنجش عوارض جانبی اریترومایسین در درمان ضایعات مزمن ریوی ناشی از گاز خردل احساس می‌شد و پژوهش حاضر به همین منظور انجام گرفت.

مواد و روش کار

این مطالعه به صورت یک پژوهش تجربی مداخله‌ای از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور طراحی شده بود. جامعه مورد مطالعه از مصدومین شیمیایی دچار برونشیت ناشی از سولفور مستارد تشکیل می‌شد. حدود ۱۶۷ بیمار برای ورود به مطالعه ارجاع شدند. ۱۵ نفر (۸/۴٪) به دلیل عدم برخورداری از شرایط شرکت در مطالعه و ۳۲ نفر (۱۲/۹٪) به دلیل عدم رضایت جهت مشارکت در تحقیق به مطالعه وارد نشدند. بدین ترتیب ۱۲۰ نفر باقی ماندند که به صورت تصادفی به دو گروه ۶۰ نفره تقسیم و وارد مطالعه شدند. جانبازان شیمیایی دارای شرایط شرکت در مطالعه از مراجعین به درمانگاه بیمارستان بقیه‌ا.. (عج) انتخاب می‌شدند.

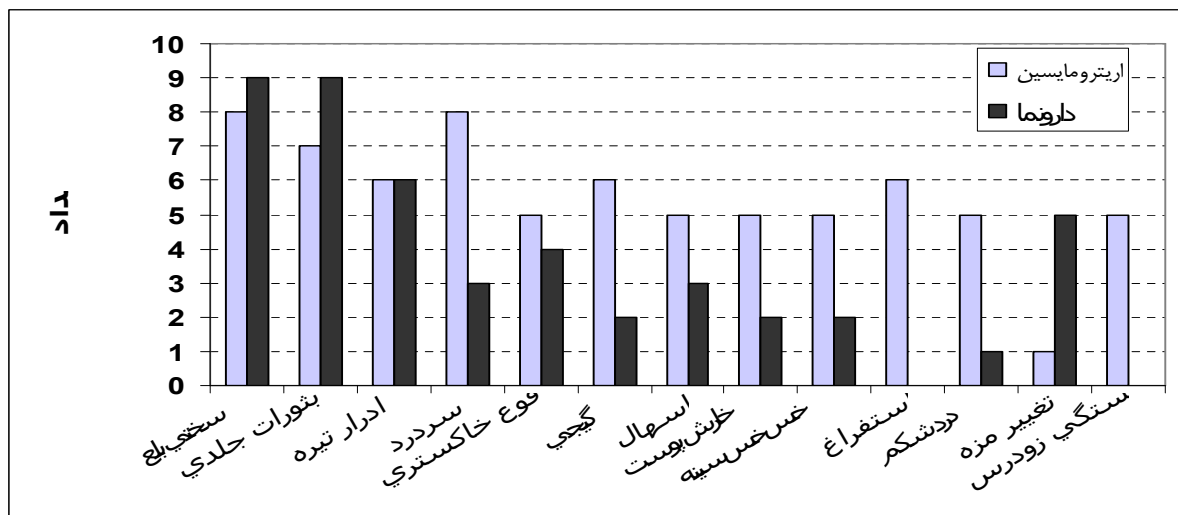
شرایط ورود به مطالعه: مردانی که مواجهه اثبات شده با گاز خردل داشته، تشخیص برونشیت در آنها به واسطه اسپیرومتري و یافته‌های HRCT تأیید شده بود؛ عدم پاسخ به داروهای برونکودیلاتور با دوز بالا و طولانی اثر (سالمترول ۲μg، ۲ پاف روزانه) و کورتیکواستروئید استنشاقی طولانی اثر (فلوتیکازون پروپیونات ۱۲۵μg، ۲ پاف ۲ بار در روز) در این بیماران، دو شرط دیگر ورود به مطالعه بودند.

شرایط خروج از مطالعه: سابقه آلرژی به انواع ماکرولیدها، مصرف هر یک از داروهای که در مصرف همزمان با ماکرولیدها خطرناک است (ترفنادین، توفیلین یا آنالوگ‌های آن، کاربامازپین، ارگوتامین، داروهای ضدانعقاد خوراکی (وارفارین)، کاربامازپین، سیزپراید، دیگوکسین، دی هیدرو ارگوتامین، تریازولام و فنی‌توئین)، شرکت در یک کارآزمایی بالینی دیگر در همان زمان، تشدید حملات طی یک ماه گذشته، دریافت کورتیکواستروئید در طول یک هفته پیش از آغاز مداخله، نیاز به مصرف هر گونه استروئید خوراکی یا تزریقی، استفاده از داروهای اثر ایمنوساپرسیو و آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک در طول مدت مداخله، عدم رضایت بیمار جهت ادامه درمان، استفاده کمتر از ۸۰٪ رژیم دارویی در طول دوره درمان و ابتلای بیمار به نارسایی قلبی، کلیوی، کبدی، وضعیت تنفسی تهدیدکننده، کراتینین سرم

پاسخ درمانی چندانی به آنها نمی‌دادند. پیش از این، گزارش‌هایی منتشر شده بود که برونشیت مزمن را به عنوان شایع‌ترین عارضه مزمن در ریه جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل معرفی می‌کرد، تا حدی که برخی مطالعات شیوع برونشیت مزمن را در این جمعیت بیش از ۵۰٪ گزارش کرده‌اند [۴]. در گذشته، برخی محققین دیگر نیز آسم برونشیتال، افزایش حساسیت به محرک‌های استنشاقی، افزایش خطر عفونت‌های تنفسی و فیبروز ریه را عامل بیماری ریوی مزمن ناشی از گاز خردل گزارش کرده‌اند [۱،۲،۴].

مطالعات جدیدتر، شباهت قابل توجهی بین تابلوی ریوی جانبازان شیمیایی و برونشیتال انسدادی مطرح کرده‌اند [۵،۶]. الگوی پاسخ به درمان نیز تأییدی بر نقش برونشیتال در ایجاد علائم مزمن ریوی در این جانبازان محسوب می‌شود [۷]. مطالعات هیستوپاتولوژیک اخیر نیز تأیید دیگری بر این مدعی هستند [۸].

ماکروئیدها در برونشیتال مزمن ناشی از پیوند ریه اثرات درمانی دارند [۹] و در برونشیتال انسدادی ناشی از گاز خردل نیز ممکن است مؤثر باشند. با این وجود، مطالعات قبلی در این مورد، دارای حجم نمونه کم، فاقد دوره پیگیری و فاقد گروه شاهد می‌باشند و عوارض دارویی نیز در این مطالعات به روشنی بررسی نشده است [۷،۱۰،۱۱]. ماکرولیدها جزئی از آنتی‌بیوتیک‌های کم عارضه محسوب می‌شوند. شایع‌ترین عوارض جانبی آنها عوارض گوارشی به خصوص تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال است [۱۲]. تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌های گروه ماکرولیدها مانند اریترومایسین، کلاریترومایسین و روکسیترومایسین به عنوان داروی ضدالتهاب خصوصاً برای درمان برونشیتال منتشر مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده از اریترومایسین با دوز کم و به مدت طولانی در درمان برونشیتال منتشر مؤثر بوده است [۸]. عوارض جانبی اریترومایسین به شدت میزان مصرف دارو در بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیمارانی که بیش از ۸۰٪ مقدار تجویز شده دارو را مصرف کرده‌اند، بیش از افرادی که کمتر از این نسبت از مقدار تجویز شده را مصرف کرده‌اند، به اهداف درمانی نزدیک شده‌اند [۱۴]. با توجه به وجود هزاران بیمار مبتلا به برونشیتال مزمن ناشی از گاز خردل در کشور و دشواری درمان این بیماران، عدم پاسخ مناسب این بیماری به برونکودیلاتورها و کورتون‌های استنشاقی و وجود شواهدی از اثر مناسب ماکرولیدها بر برونشیتال ناشی از پیوند ریه، ضرورت انجام یک مطالعه با هدف



نمودار ۱: مقایسه عوارض جانبی در دو گروه گیرنده اریتروماسین و دارونما

جدول ۱: فراوانی عوارض جانبی مصرف اریتروماسین

معنی داری	کلاس II (۲۴ نفر)		کلاس I (۲۲ نفر)		عوارض
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۹۳۶	۳۷/۵۰	۹	۳۶/۳۶	۸	سختی در بلع
۰/۶۸۶	۳۷/۵۰	۹	۳۱/۸۲	۷	بثورات جلدی
۰/۸۶۱	۲۵/۰۰	۶	۲۷/۲۷	۶	ادرار تیره
۰/۰۵۸	۱۲/۵۰	۳	۳۶/۳۶	۸	سر درد
۰/۸۷۶	۲۰/۸۳	۵	۲۲/۷۳	۵	کرامپ شکم
۰/۶۰۵	۱۶/۶۷	۴	۲۲/۷۳	۵	مدفوع خاکستری
۰/۰۹	۸/۳۳	۲	۲۷/۲۷	۶	گیجی
۰/۳۶۱	۱۲/۵۰	۳	۲۲/۷۳	۵	اسهال
۰/۸۹۲	۱۶/۶۷	۴	۱۸/۱۸	۴	سنگینی سر دل
۰/۸۹۲	۱۶/۶۷	۴	۱۸/۱۸	۴	افسردگی
۰/۱۷۵	۸/۳۳	۲	۲۲/۷۳	۵	خارش پوست
۰/۱۷۵	۸/۳۳	۲	۲۲/۷۳	۵	خس خس سینه
۰/۵۶۲	۱۲/۵۰	۳	۱۸/۱۸	۴	زردی
۰/۰۰۶	۰/۰۰	۰	۲۷/۲۷	۶	استفراغ
۰/۰۶۲	۴/۱۷	۱	۲۲/۷۳	۵	درد شکم
۰/۹۰۹	۱۲/۵۰	۳	۱۳/۶۴	۳	تب
۰/۹۰۹	۱۲/۵۰	۳	۱۳/۶۴	۳	خشونت صدا
۰/۱۰۱	۲۰/۸۳	۵	۴/۵۵	۱	تغییر مزه
۰/۰۱۳	۰/۰۰	۰	۲۲/۷۳	۵	خستگی زودرس
-	۰	۰	۰	۰	گلوپیت
-	۰	۰	۰	۰	استئوماتیت
-	۰	۰	۰	۰	تغییرات رفتاری

نظر میزان فراوانی تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشت ($P=0/936$). بثورات جلدی در گروه یک ($31/82\%$) و در گروه دو ($37/50\%$) از نظر میزان فراوانی تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/686$). شیوع سردرد در گروه یک ($36/36\%$) و در گروه دو ($12/50\%$) اختلاف آماری معنی‌داری را در دو گروه نشان می‌داد ($P=0/058$) (نمودار ۱). شیوع استفراغ و درد شکم و خستگی زودرس نیز در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری داشتند (به ترتیب $P=0/006$ ، $P=0/062$ و $P=0/013$). خستگی زودرس و استفراغ تنها در گروه گیرنده اریترومایسین دیده شد. گلوپیت، استوماتیت و تغییرات رفتاری در هیچ‌یک از دو گروه در مدت درمان و در زمان پیگیری مشاهده نگردید.

بحث

در این مطالعه پس از گذشت ۶ ماه از شروع درمان، در گروه گیرنده اریترومایسین، دیسفاژی و سردرد بیش از بقیه عوارض مشاهده شدند. در گروه پلاسبو، دیسفاژی و بثورات جلدی شایع‌ترین عوارض بودند. سردرد به وضوح در گروه گیرنده اریترومایسین بیشتر از پلاسبو مشاهده شد. در میان عوارض کمتر شایع، استفراغ، درد شکم و خستگی زودرس به صورت آشکار در گروه گیرنده اریترومایسین بیشتر از پلاسبو دیده شد. سایر عوارض در دو گروه تفاوت بارزی نداشتند. در مطالعه قاسم‌زاده و همکاران پس از ۶ ماه مصرف اریترومایسین در جانبازان شیمیایی، درد شکم 23% ، تهوع و استفراغ 2% و اسهال 2% گزارش شد [۱۴]. از میان این عوارض، شیوع درد شکم در هر دو مطالعه مشابه است، ولی تهوع و استفراغ و اسهال در مطالعه حاضر در میان مصرف‌کنندگان اریترومایسین بسیار شایع‌تر است. در مطالعه Wasilewski و همکاران عوارض گوارشی ناشی از اریترومایسین $22/6\%$ گزارش شده است که تهوع $7/8\%$ ، سردرد $8/2\%$ ، اسهال $9/5\%$ و دل‌درد $6/1\%$ عوارض شایع اریترومایسین را تشکیل می‌دادند [۱۲]. در حالی که در مطالعه حاضر شیوع این عوارض بسیار بیشتر بود.

عوارض گوارشی اریترومایسین در بیشتر از ده درصد مصرف‌کنندگان این دارو مشاهده می‌شود که موجب کاهش مصرف این دارو توسط بیماران می‌گردد. همچنین اریترومایسین سطح خونی داروهایی چون کاربامازپین، ترفنادین، الفنتانیل، سیکلوسپورین،

بیش از حد طبیعی، عفونت ریه همزمان (پنومونی، آبسه ریه)، تومور ریه، سل، آمپیم و انفیلتراسیون حاد. به هر یک از بیماران، پس از مراجعه و تکمیل فرم رضایت‌نامه، یک کد اختصاص داده شد. کدها بر اساس اعداد اخذشده اتفاقی به دو گروه یک و دو تقسیم شدند و اعضای هر گروه به مدت ۶ ماه، تحت درمان با اریترومایسین به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز و یا دارونما قرار گرفتند. لیست کامل عوارض منتسب به ماکرولیدها شامل سردرد، تب، بثورات پوستی، سنگینی سر دل، اسهال، استفراغ، مدفوع خاکستری، زردی، خس‌خس سینه، خارش پوست، ادرار تیره، کرامپ شکمی، استوماتیت، افسردگی، تغییر مزه، تغییرات رفتاری، خستگی زودرس، سختی در بلع، گلوپیت و گیجی تهیه شد. در طول مطالعه هر دو هفته یک بار بیماران از نظر عوارض جانبی تحت معاینه قرار می‌گرفتند، و پس از ۶ ماه مصرف دارو نیز بار دیگر عوارض جانبی دارو بررسی گردید.

پیش از آغاز عملیات اجرایی، مجوز اجرای پروژه از طرف کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه صادر شد؛ به علاوه در ابتدای مطالعه از بیماران رضایت‌نامه کتبی برای شرکت در طرح اخذ گردید. در نهایت پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز، آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمون کای-دو در محیط نرم‌افزار SPSS¹³ انجام شد.

نتایج

۱۲۰ بیمار مورد مطالعه در این کارآزمایی به صورت تصادفی وارد دو گروه شدند. در گروه یک ۲۸ نفر از بیماران و در گروه دو ۲۹ نفر از بیماران مطالعه را ترک کردند. ۶ نفر از بیماران گروه یک و ۴ نفر از بیماران گروه دو به علت تشدید بیماری در بیمارستان بستری و از مطالعه خارج شدند. در نهایت در گروه یک ۲۴ نفر و در گروه دو ۲۳ نفر در مطالعه باقی ماندند و دوره مداخله شش ماهه مطالعه را به پایان رساندند. در گروه یک ۲ نفر به دلیل عوارض شدید از مطالعه خارج شدند (۱ نفر اسهال شدید و ۱ نفر استفراغ شدید). در گروه دو نیز ۴ نفر به دلیل عوارض شدید از مطالعه خارج شدند (۱ نفر اسهال شدید، ۲ نفر دل‌درد شدید و ۱ نفر اسهال و استفراغ شدید). عوارض مورد مشاهده در دو گروه در جدول ۱ به ترتیب شیوع مشاهده می‌شود. از میان عوارض شایع، اشکال در بلع در گروه یک ($36/36\%$) و در گروه دو ($37/50\%$) از

- 5-yr-old child after exposure to sulphur mustard gas. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 343-346.
- 6- 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): 164-169.
- 7- Ghanei M, Abolmaali K, Aslani J. Efficacy of concomitant administration of Clarithromycin and Acetylcysteine in Bronchiolitis Obliterans in Seventeen Sulfur Mustard-exposed patients: An open label study. *Current Therapeutic Research* 2005; 65(6): Accepted.
- 8- Kadota J, Mukae H, Ishii H, Nagata T, Kaida H, Tomono K et al. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med* 2003; 97(7): 844-850.
- 9- Chacon RA, Corris PA, Dark JH, Gibson GJ. Tests of airway function in detecting and monitoring treatment of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(3): 263-269.
- 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(1): 153-159.
- 11- Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, Iwagaki A, Nagatake T, Matsushima K et al. 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): 4145-4152.
- 12- Wasilewski MM, Johns D, Sides GD. Five-day dirithromycin therapy is as effective as seven-day erythromycin therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;

تریازولام و دیگوکسین را افزایش می‌دهد که هر کدام عوارض خاص خود را دارند [۱۵].

عوارض گوارشی کلاریترومایسین و آزیترومایسین در یک تا ده درصد بیمار مشاهده شده است و بیماران مصرف کننده این داروها به خاطر شیوع کمتر عوارض گوارشی در مقایسه با اریترومیسین پذیرش (کمپلیانس) بهتری را در دریافت دارو نشان می‌دهند. اریترومیسین، با داروهایی چون بروموکریپتین، دیزوپرامید، الفنتانیل، فلودیپین، فنی توئین و سدیم والپروات نیز تداخل ایجاد می‌کند حال آن که در کار آزمایشی‌های بالینی انجام شده این تداخلات دارویی در همراهی با آزیترومایسین مشاهده نشده است [۱۶].

با توجه به مطالعات قبلی که نشان داده‌اند عوارض جانبی اریترومیسین به شدت پذیرش بیمار و نتایج درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۳] و با توجه به نتایج به دست آمده در این بررسی، به نظر می‌رسد که برای درمان طولانی‌مدت، اریترومیسین با دوز کم مناسب نیست و حداکثر توجه باید به اجرای سایر مطالعات با به کارگیری ماکرولیدهای دیگر از جمله آزیترومایسین و کلاریترومایسین معطوف گردد.

منابع

- 1- Wormser U. Toxicology of mustard gas. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12(4): 164-167.
- 2- Somani SM, Babu SR. Toxicodynamics of sulfur mustard. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27(9): 419-435.
- 3- Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14(4): 611-622.
- 4- 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): 734-738.
- 5- Dompeling E, Jobsis Q, Vandevijver NM, Wesseling G, Hendriks H. Chronic bronchiolitis in a

43(4): 541-548.

13- Anastasio GD, Little JM, Jr., Robinson MD, Pettice YL, Leitch BB, Norton HJ. Impact of compliance and side effects on the clinical outcome of patients treated with oral erythromycin. *Pharmacotherapy* 1994; 14(2): 229-234.

14- Ghanei M, Ghasem zadeh M, Shohrati M. Improvement of respiratory symptoms by long-term low-dose erythromycin in sulfur mustard exposed

cases: A Pilot Study. *Journal of Medical Chemical Defense* 2005; 3.

15- Bradley GP, Virend KS. *Drug Information Handbook for Cardiology*. 3rd ed. Lexi-Comp INC. 2001. P.176-179.

16- Andrew JD, Francesca EC, Verna LB. *Anaesthesiology Critical Care Drug Hand book*. Lexi-Comp INC. 2001. P.293-295.

Archive of SID