

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

٧٥١٢٩



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد علوم پزشکی تهران

پایان نامه جهت دریافت دکترای حرفه ای

موضوع

کارآزمایی بالینی اتفاقی دو سویه کور مقایسه اثر آزیترومايسين و
کلاریترومایسین طولانی مدت و با دوز کم با دارونما در درمان
ضایعات مزمن ریوی ناشی از گاز موستارد

استاد راهنما

جناب آقای دکتر مصطفی قانعی

کتابخانه تخصصی داروهای
توسعه یافته

استاد مشاور

جناب آقای دکتر معصومی

۱۳۸۶ / ۸ / ۲ =

نگارش

سارا زاهدپور انارکی

۷۰۱۸۶

شماره پایان نامه : ۳۸۴۵

تابستان ۱۳۸۶

تقدیم به پدر و مادر عزیزم که راستای قامت
را مدیون فداکاری های آنان هستم
پدر و مادری که به من آموختند تا همان گونه که
آنها بانی خوشنامی من شدند من نیز
باعث غرور و سربلندی آنان گردم.
تا آخرین لحظه عمرم مدیون محبت و
فداکاری های آنان هستم و آرزوی سلامتی و سعادت را
برای این دو عزیز از خداوند منان خواهانم.

تقدیم به تمام اساتیدی که در تمام این مدت
باعث آموختن من بودند.

فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی
	فصل اول
۵	مقدمه
۸	مرور بر منابع
	فصل دوم
۲۲	روش ها و موارد
	فصل سوم
۳۸	یافته ها
	فصل چهارم
۵۰	بحث و نتیجه گیری
۵۷	چکیده انگلیسی
۵۸	منابع
۶۸	پیوست

کارآزمایی بالینی اتفاقی دو سویه کور: مقایسه اثر آزیترومایسین و کلاریترومایسین طولانی مدت و با دوز کم با دارونما در درمان ضایعات مزمن ریوی ناشی از گاز موستارد

نگارش: سارا زاهدپور انارکی استاد راهنما: دکتر قانعی استاد مشاور: دکتر معصومی

تاریخ دفاع ۱۳۸۶/۴/۲۴ شماره پایان نامه کد پایان نامه ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۵۱۰۷۸

خلاصه:

مقدمه و اهداف:

برونشیت مزمن به عنوان پاتوفیزیولوژی مسئول بیماری مزمن ریوی ناشی از گاز خردل شناخته شده است. اثر ماکرولیدها در درمان برونشیت حاد و برونشیت مزمن ثابت شده است و این اثر می‌تواند مربوط به فعالیت تنظیم کننده ایمنی این آنتی بیوتیک‌ها باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه میزان اثر کلاریترومایسین و آزیترومایسین طولانی مدت با دوز کم با دارونما در درمان برونشیت مزمن ناشی از گاز خردل انجام شد.

روش اجرا:

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور انجام شد. در گروه آزیترومایسین-پلاسیبو بیماران به صورت تصادفی به دو گروه آزیترومایسین (روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم) یا پلاسیبو وارد می شدند. در گروه‌ها به ترتیب ۷۰ و ۷۱ نفر وارد مطالعه شدند. در گروه I ۳۸ نفر و در گروه II ۳۰ نفر از مطالعه خارج نشدند و دوره مطالعه ۶ ماهه را به پایان رساندند. بیماران پیش از مداخله، سه ماه پس از آغاز مداخله، انتهای مداخله و انتهای دوره پیگیری تحت اسپرومتری و بررسی علایم بالینی (سرفه، تنگی نفس، خلط و خلط خونی) قرار گرفتند. در گروه کلاریترومایسین-پلاسیبو، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کلاریترومایسین (روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم) یا پلاسیبو وارد می شدند. در گروه‌ها به ترتیب ۶۵ و ۶۶ نفر وارد مطالعه شدند. در گروه I ۳۱ نفر و در گروه II ۳۰ نفر از مطالعه خارج نشدند. با توجه به اینکه از این تعداد ۲۹

نفر در گروه I و ۲۰ نفر در گروه II دوره مداخله ۶ ماه مطالعه را به پایان رسانده بودند، وارد آخرین آنالیز حین طرح شدند. آنالیز حین طرح (بر اساس این تعداد) نشان داد که اختلاف پیامدهای مورد بررسی (علایم و اسپرومتری) در دو گروه حتی با ادامه مطالعه (حتی حجم نمونه هر گروه برابر ۷۰ نفر) معنی دار نخواهد شد.

یافته ها:

۲ گروه از نظر متغیرهای پایه شامل متغیرهای دموگرافیک، یافته های ریوی تفاوت آماری معنی داری را نشان ندادند ($p > 0.05$). میزان بهبود هیچ یک از علایم ریوی مورد بررسی در گروه ماکرولید با گروه پلاسیبو تفاوت معنی داری را نشان نداد ($p > 0.05$).

نتیجه گیری:

بر اساس مطالعه حاضر، ماکرولیدها، در درمان برونشیت مزمن، به میزان پلاسبو به بهبود علایم بیماران منجر می گردد. مرور مطالعات نیز نشان می دهد که حداکثر اثر ماکرولیدها بر پان برونشیت منتشر موثر می باشد، که با پاتولوژی برونشیت در جانبازان شیمیایی متفاوت باشد. به نظر می رسد که برای درمان طولانی مدت، کلاریترومایسین و یا آزیترومایسین با دوز کم مناسب نیست. با توجه به اینکه در مطالعه حاضر، امکان بررسی اثربخشی ماکرولیدها بر اسپرومتری بیماران وجود نداشت، لازم است که در مطالعات آتی، بیماران دارای محدودیت در یافته های اسپرومتری وارد مطالعات مشابه گردند.

کلمات کلیدی: گاز خردل - برونشیت - کلاریترومایسین - آزیترومایسین - پلاسبو -

کارآزمایی بالینی

- سازمان‌های همکار طرح :
- پژوهشکده پزشکی مهندسی جانبازان
- معاونت درمان بنیاد شهید و امور ایثارگران
- شرکت تهران شیمی
- معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
- مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور

Abbreviations:

E selection	
NE	neutrophil elastase
TNF	Tumor Necrosis Factor
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factors
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
c-AMP	Cyclic adenosine monophosphate
HRCT	High Resolution Computer Tomography
FEV1	Forced Expiratory Volume
MEF-50	Maximal expiratory flow- 50
FVC	Forced Vital Capacity
MMEF	maximum midexpiratory flow
MEF	Maximal expiratory flow
COPD	Chronic Obstructive Lung Disease
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

فصل اول

مقدمه

بیان مسئله

در طی جنگ تحمیلی، عراق بارها گاز خردل را بر علیه مردم نظامی و غیر نظامی کشورمان بکار گرفت که مصدومیت ده ها هزار ایرانی با گاز خردل را به دنبال داشته است. اگر چه بر طبق آخرین آمار، این جمعیت سال گذشته ۴۰ هزار نفر بوده اند [۴۰]، اما با در نظر گرفتن روند مراجعات مدعیان مصدومیت شیمیایی و احراز جانبازی در سهمی از آنان، به نظر می رسد که حدود ۱۰۰ هزار جانباز شیمیایی در ایران زندگی می کنند.

از بین عوارض مزمن گاز خردل، عوارض ریوی به عنوان مهمترین و شایعترین عارضه شناخته می شود [۴۰]. تا چندی پیش، این علائم به بیماری های دیگری همچون فیروز ریه، آسم، برونشیت مزمن و ... نسبت داده می شد [۳۰، ۱ و ۲ و ۳]. بر همین اساس، درمانی که مورد استفاده قرار می گرفت، کورتیکواستروئیدها و برونکودیلاتورها بود، که بیماران پاسخ درمانی چندانی به آن نمی دادند. استفاده از کورتیکواستروئید طولانی مدت می تواند به سرکوب آدرنال (اثر مهلک)، اثرات متابولیک (مهار رشد، دیابت، تحلیل عضله، استئوپورز) و یا احتباس نمک منجر گردد (۴۰). برخی از عفونت های فرصت طلب، کاهش دانسیته استخوان و ... نیز به دنبال مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها مشاهده می شود (۴۰).

بنابراین می توان گفت که تا دو سال گذشته، به دلیل مشخص نبودن پاتولوژی بیماری درمان های رایج این بیماری تا چندی پیش، این بیماری به درستی مورد درمان قرار نمی گرفته است. اکنون برونشیت مزمن به عنوان بیماری ایجاد کننده علائم ریوی در این جانبازان پذیرفته شده است [۳۱ و ۳۲ و ۳۳ و ۳۴]. پس از روشن شدن بیشتر فیزیوپاتولوژی این بیماری، افق های جدیدی در درمان این بیماری گشوده شده است [۳۲].

با توجه به وجود هزاران بیمار مبتلا به برونشیت مزمن ناشی از گاز خردل در کشور، دشواری درمان این بیماران، عدم پاسخ مناسب این بیماری به برونکودیلاتورها و کورتون های استنشاقی، وجود شواهدی از اثر مناسب ماکروئیدها بر برونشیت ناشی

از پیوند ریه ، ضرورت انجام یک مطالعه با هدف سنجش اثربخشی کلاریترومایسین و آزیترومایسین بر برونشیولیت ناشی از گاز خردل احساس می شد. لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر آزیترومایسین و کلاریترومایسین طولانی مدت و با دوز کم با پلاسبو بر برونشیولیت ناشی از موستارد انجام شد. طراحی مطالعه حاضر که به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور اتفاقی دارای گروه کنترل اجرا شد.

شواهدی که از اثر درمانی ماکرولیدها در جانبازان شیمیایی دفاع می کند:

۱- افزایش نوتروفیلها یکی از مکانیسم های اصلی عوارض مزمن ریوی ناشی از گاز خردل است. ماکرولیدها بقای نوتروفیل ها را در بافت ها کاهش می دهند.

۲- آزاد سازی بیش از حد سیتوکین های التهابی یکی از مکانیسم های اصلی هر التهاب مزمن است که می تواند توسط ماکرولید ها جلوگیری شود.

۳- ماکرولیدها در برونشیولیت مزمن ناشی از پیوند ریه اثرات درمانی دارند، و در برونشیولیت مزمن ناشی از خردل نیز ممکن است موثر باشند. با این وجود، چنین مطالعاتی دارای حجم نمونه کم می باشند و فاقد دوره پیگیری و گروه شاهد می باشند (۱۴ و ۱۸ و ۳۲).

۴- درمان های معمول شامل برونکودیلاتورها و کورتیکواستروئیدها تاثیر قابل ملاحظه ای در بهبود روند بیماری ندارند.

۵- شواهدی از اثرات ماکرولیدها در بهبود برونشیولیت ناشی از گاز خردل وجود دارد، اما این مطالعات فاقد گروه شاهد بوده اند.

مروری بر منابع

مروری بر منابع

۱: بیماری مزمن ریه، شایعترین عارضه مزمن ناشی از گاز خردل

جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل به دسته ای از بیماریهای ریوی مزمن غیر قابل برگشت مبتلا هستند [۲۹] که با درجاتی از ناتوانی فیزیکی همراه است [۳۰]. مهمترین این عوارض شامل بیماری های مزمن پوستی، چشمی و ریوی می باشد. از این بین، ریه، مهمترین و شایعترین ارگان درگیر در فاز مزمن مصدومیت با گاز خردل محسوب می شود [۴۰].

۱-۱: بیماری ریوی مزمن ناشی از گاز خردل، یک بیماری با غلبه

نوتروفیلها

عماد و همکاران در سال ۱۹۹۹ بیان کردند که در برونکوالوئولار لاواژ این بیماران، سلول غالب در بسیاری از موارد نوتروفیل است (۵). عوارض ریوی ناشی از گاز مستارد را دسته ای از بیماریها تشکیل می دهد که در برخی از آنها غلبه با مهاجم نوتروفیل ها و لنفوسیت ها در بافت است^۱ (۹). از این جمله می توان COPD، برونشیت، برونشکتازی و آمفیزم را نام برد، که در این بیماری ها نیز افزایش التهاب و آسیب بافتی ناشی از آنزیم های حاصل توسط نوتروفیلها نقش داشته است (۹). یکی از تئوری های مطرح شده در توجیه عوارض ریوی این بیماران این است که نوتروفیل ها و لنفوسیت ها با ترشح پروتئاز ها باعث افزایش تولید اکسید کننده ها^۲ می گردد (۹). اینترلوکین ۸ یک سایتوکاین کموتاکسیک است که به تجمع نوتروفیل ها در مجاری هوایی مبتلا به بیماری های مزمن مجاری تنفسی نقش دارد (۱۸). IL-8 باعث تراوش نوتروفیل ها می شود. سپس نوتروفیل ها مهاجر IL-8 ترشح می کنند که بر افزایش بیشتر ارتشاح نوتروفیل ها منجر خواهد شد.

¹ Neutrophil Dominated Inflammatory Disease

² Oxygen Species

۱-۲: برونشیت مزمن پاتوفیزیولوژی اصلی بیماری ریوی مزمن

ناشی از گاز خردل

پیش از این، گزارشاتی منتشر شده بود که برونشیت مزمن را به عنوان شایعترین عارضه مزمن در ریه جانبازان شیمیایی مواجهه شده با گاز خردل معرفی می کرد، تا حدی که برخی مطالعات شیوع برونشیت مزمن را در این جمعیت بیش از ۵۰٪ گزارش کرده اند [۳۰]. برخی محققین دیگر نیز پیش از این، آسم برونشیال، افزایش حساسیت به محرک های استنشاقی، افزایش خطر عفونت های تنفسی و فیروز ایدیوپاتیک ریه [۳-۱] ، [۳۰] را عامل بیماری ریوی مزمن ناشی از گاز خردل گزارش کرده اند.

مطالعات جدید تر، تطابق قابل توجهی از تابلوی ریوی جانبازان شیمیایی و برونشیت مزمن را مطرح کرده است [۳۱-۳۴]. الگوی پاسخ به درمان [۳۲]، و یافته های پاتولوژی بیماران [۳۵] نیز تاییدی بر نقش برونشیت مزمن در ایجاد علایم مزمن ریوی در این جانبازان محسوب می شود. اخیرا، مطالعات هیستوپاتولوژیک نیز تایید دیگری بر این مدعا حاصل کرده اند [۶۳].

تا چندی پیش درمان این بیماران تنها به کنترل علائم و شکایات تنفسی، کاهش و درمان عوارض حاصل از جمله عفونتهای ریوی محدود بود. در این بین، برونکودیلاتورها و کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بیشتر از دیگر داروها بکار می روند.

۱-۳: تست عملکرد ریه در برونشیت

بسیاری از بیماران اسپرومتری طبیعی دارند. به علت الگوی شاخه شاخه برونکیال که باعث می شود تعداد بسیاری از مجاری هوایی کوچک در محیط وجود داشته باشد، این مجاری هوایی مقاومت کمی در برابر جریان هوا ایجاد می کنند. بنابراین با وجود درگیری نسبت زیادی از این مجاری هوایی کوچک در بیماران مبتلا به برونشیت ابلتران، تست عملکرد ریه می تواند طبیعی باشد [۳۶].

کاهش پیشرونده در MMEF بین ۲۵٪- ۷۵٪ ظرفیت حیاتی بیماران نشانه ای از برونشیت ابلتران محسوب می گردد. از بین شاخص های مختلف اسپرومتری بیماران مبتلا به برونشیت ابلتران، شاخص های FEV1، FVC، PEF و

FEV1/FVC کمترین پراکندگی را نشان می دهند، حال آنکه شاخص های FEV1، FEV1/FVC و MEF50 در مقایسه با سایر شاخص های اسپرومتری، در مراحل زودتر بیماری اختلال را نشان خواهند داد. از طرفی مشاهده گردیده است که MMEF، MEF50 و MEF75 در سهم بیشتری از بیماران مبتلا به برونشیت ابلتران غیر طبیعی هستند. لذا استفاده از شاخص های ساده اسپرومتری می تواند برونشیت ابلتران را تشخیص دهد. در مراحل نخستین FEV1، MEF 50، FEV1/FVC، بهتر از بقیه شاخص های اسپرومتری یافته غیر طبیعی برونشیت را نشان می دهند. تستی که دو خصوصیت مناسب یعنی الف) غیر طبیعی شدن سریع و ب) غیر طبیعی شدن در سهم بیشتری از بیماران را دارد، MEF50 و در درجه دوم FEV1 می باشد [37]. مشاهده گردیده است که پیش از آنکه FEV1 به میزان نشان دهنده برونشیت برسد، FEF25-75 کاهش نشان داده است و افزایش نوتروفیلی آلئولار مشاهده گردیده است [38]. برونشیت ابلتران یک نقص تهویه ای انسدادی را در بیماران ایجاد می نماید [15]. در واقع FEV1 بازتابی را از وضعیت برونشول ها نشان می دهد [38]. با توجه به اینکه برونشیت ابتدا مجاری هوایی دیستال را درگیر می نماید، لذا به نظر می رسد که اندازه گیری maximal mid-expiratory flow (FEF25-75) در مقایسه با FEV1 زودتر نتایج تشخیصی داشته باشد [38]. FEF25-75 در مقایسه با FEV1 در جهت تشخیص برونشیت ابلتران از حساسیت بیشتری برخوردار می باشد [39]. در بسیاری از این تحقیقات پیشنهاد شده است که FEF25-75 کمتر از 70% میزان مطلوب، به عنوان شروع و آغاز برونشیت ابلتران در نظر گرفته شود [39].

۲: اثرات ضد التهابی ماکرولیدها:

با توجه به اثرات ضد التهابی، ماکرولیدها در درمان برخی از بیماری های التهابی مزمن نقش ویژه ای یافته اند. ذیلا به برخی از اثرات این داروها اشاره می شود:

۱-۲: اثر ماکرولیدها در درمان پان برونشیت منتشر

ماکرولیدهای جدید از جمله کلاریترومایسین و آزیترومایسین اثرات ضد التهابی شامل مهار تولید اکسیژن فعال و سوپر اکسیدانها توسط پلی مورفونوکلتر را دارند. ماکرولیدهای جدید اثر مهاری روی ترشح سیتوکینها از لکوسیتها دارند، به خصوص مهار ترشح اینترلوکین ۲، ۳، ۴ و TNF. کلاریترومایسین یک اثر محافظتی در مقابل ترشح اینترلوکین ۸ از سلولهای ائوزینوفیل دارد [۷۰].

با شروع درمان به کمک ماکرولیدها در بیماران با پان برونشیت امید به زندگی ۱۰ ساله در اینها از ۲۵٪ به بیش از ۹۰٪ افزایش یافته با این وجود مکانیسم دقیق این اثر هنوز نامشخص است [۷۶].

۲-۲: اثر ماکرولیدها بر سیستمیک فیبروزیس

ماکرولیدهای ۱۴ و ۱۵ حلقه‌ای با مهار تولید alginate توسط پ سودوموناس آئروژینوزا باعث افزایش نفوذ سیروفلوکساسین و در نتیجه کاهش کلونیزاسیون باکتریها و ویسکوزیته خلط در بیماران سیستمیک فیبروزیس شده است [۷۶].

۳-۲: اثر ماکرولیدها بر مژک‌های دستگاه تنفسی

در یک تحقیق نیز ماکرولیدها در کبوترهای سالم به افزایش فعالیت مژک‌های تنفسی منجر گردیده است (۹).

۴-۲: اثر ماکرولیدها بر نوتروفیل

۱-۴-۲: کاهش بقای نوتروفیل

کلاریترومایسین و آزیترومایسین به کاهش بقای نوتروفیلها منجر شده اند (۱۵). ماکرولیدها به آپوپتوز نوتروفیلها (حتی پیش از ورود آنها به گردش خون) منجر شده اند (۹). نوتروفیلها با ترشح IL-8 نقش مهمی در فعال کردن پروسه التهابی دارند. بیماران که دوز پایین کلاریترومایسین را دریافت کرده‌اند تعداد نوتروفیلهای کمتری در ترشحات بینی داشتند، همینطور سطح IL-8 در ترشحات بینی اینها کمتر بوده است [۷۶]. کلاریترومایسین بر فعالیت اکسیداتیو نوتروفیلهای فعال شده اثر مهاری دارد [۷۳]. اثر

اکسیداتیو و پروتئولیتیک ناشی از تجمع دائم تعداد زیاد نوتروفیل‌های فعال شده، باعث تخریب مجاری هوایی می‌شود [۷۶].

برخی ماکرولیدها همچون کلاریترومایسین، آزیترومایسین، روکسی‌ترومایسن و میدکامایسین کاهش بقای نوتروفیل‌ها را به همراه داشتند، حال آنکه آمپی‌سیلین، سفازولین و جتتامایسین هیچ یک بر بقای این سلول‌ها موثر نبوده‌اند (۱۵).

۲-۴-۲: کموتاکسی نوتروفیل‌ها

ماکرولیدها توانسته‌اند کوتاکسی نوتروفیل‌ها را مهار نمایند [۹].

۲-۴-۳: کاهش تولید سوپراکسیداز و انفجار تنفسی

کلاریترومایسن و آزیترومایسین تولید سوپراکسیدانها را توسط پلی‌مورفونوکلئرها مهار می‌کند [۷۰].

۲-۵: اثر ماکرولیدها در کاهش حساسیت‌پذیری راه‌های هوایی

فوقانی و تحتانی

بهره‌گیری از ماکرولیدها به کاهش حساسیت‌پذیری برونش منجر شده است (۱۴). مصرف طولانی و با دوز کم ماکرولیدها برای درمان سینوزیت، پان‌برونشیت متشر، آسم، برونشکتازی و سیستیک فیبروزیس توصیه شده است زیرا باعث کاهش پاسخ التهابی غیر اختصاصی میزبان به آسیب می‌شود. با وجود کمبود تحقیقات گسترده، استفاده طولانی از این داروها با تضعیف سیستم ایمنی یا مقاومت باکتریایی واضح همراه نبوده است [۷۶].

ماکرولیدها با مهار اثر مدیاتورهای کلینرژیک مانع انقباض عضلات صاف جدار برونشها می‌شوند و از تحریک بیش از حد برونشها جلوگیری می‌کنند [۷۵].

۲-۶: اثر مهار ماکرولیدها بر نشانگرهای سطحی سلولها

۱-۶-۲: ICAM-1

اثرات مهار ماکرولیدها بر بروز ICAM-1 نشان داده شده است (۱۷).

۲-۶-۲: ET-1

اندوتلین-۱ یک پپتید برونکو کانستریکتور است. کلاریترومایسن باعث کاهش تظاهر اندوتلین-۱ روی سطح سلولها می‌شود [۷۲].

۷-۲: اثر ماکروئیدها بر سلولهای ایمنی

ماکروئیدها با اثر بر روی لنفوسیت‌ها، کاهش پرولیفراسیون آن‌ها را ایجاد کرده است (۲۶ و ۲۸). ماکروئیدها با اثر بر روی مونوسیت/ماکروفاژ، کاهش پرولیفراسیون مونوسیت/ماکروفاژ (۱۹)، تمایز سلولی (۲۰)، فاگوسیتوز (۲۱) را در پی دارند. همچنین فعالیت لکوسیت‌های چند هسته‌ای (به خصوص نوتروفیل‌ها) و همچنین ماکروفاژها را تغییر می‌دهند (۹). اثر مهاری ماکروئیدها بر کموتاکسی لکوسیت‌ها در خارج و یا داخل بدن^۱ شواهد قابل قبولی دارد (۹).

۸-۲: اثر ماکروئیدها بر مهار آزاد سازی مدیاتورهای التهابی

طیف وسیعی از مدیاتورهای التهابی به وسیله ماکروئیدها تغییر می‌یابند (۹). جدول ۱، لیستی از مدیاتورهای التهابی را ارائه کرده است که توسط ماکروئیدها تغییر می‌یابند. برخی از این مدیاتورها شامل $TNF-\alpha$ (۲۲ و ۲۳ و ۲۴)، $IL-1\alpha$ و $IL-1\beta$ (۲۵) و (۲۳)، $IL-6$ (۲۳)، $IL-8$ (۲۷)، $IL-10$ (۲۳)، $GM-CSF$ (۲۳) می‌باشند.

اٹوزینوفیلها $IL-8$ تولید می‌کنند که خود $IL-8$ باعث افزایش مهاجرت سایر اٹوزینوفیلها به راههای هوایی می‌شود. ماکروئیدها روی آزاد شدن $IL-8$ از اٹوزینوفیلها اثر مهاری دارند [۷۱].

$IL-6$ یک سیتوکین پیش التهابی است که توسط کلاریترومایسن در محیط آزمایشگاه مهار می‌شود [۷۲].

^۱ In vivo

جدول ۱: اثرات ماکروئیدها بر مدياتورهای التهابی (۱۷)

Target cells	Effects
monocytes/macrophages	proliferation (↓) differentiation (↓) phagocytosis (↑) cytokine production: TNF-α (↑) IL-1α, IL-1β (↑) IL-6 (↑) IL-8 (↑) IL-10 (↓) GM-CSF (↑)
lymphocytes	proliferation (↑) cytokine production: TNF-α (↑) IL-1β (↑) IL-2 (↑) IL-8 (↑) activity of transcription factor (↑)
neutrophils	motile ability (↑)(↓)(∅) phagocytosis (↑) membrane stability (↓) cytokine production: IL-8 (↑) expression of adhesion molecules (↑)
eosinophils	cytokine production: IL-8 (↑)