

اثر N-Acetylcystein (NAC) در بیماران مبتلا به آسیب حاد ریوی تحت تهویه مکانیکی: مطالعه بر ۵۰ بیمار

چکیده

محمد رضا خاجوی^۱، مهدی صابری^۲

رضا شریعت محرری^۱

مجتبی مجتهد زاده،^۳ اتابک نجفی^{۱*}

۱- گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی تهران

۲- متخصص بیهوشی

۳- گروه فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: آسیب حاد ریوی یک ضایعه پاتولوژیک ریوی است که به دنبال عفونت، تروما، سوختگی و سپسیس بروز می‌کند. مدياتورهای شیمیایی که به دنبال آسیب‌های بافتی رها می‌شوند موجب صدمه بافتی، اختلال ارگان‌ها و نارسایی تنفسی می‌شوند. درمان‌های متعددی شامل NAC، ویتامین E، دفروکسامین و آلپورینول جهت کنترل و کاهش مدياتورهای التهابی استفاده می‌شود که اثرات آنها تا حدودی در کنترل و بهبود علائم بیماری و کاهش سطح فاکتورهای التهابی ثابت شده است. NAC به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند. سیستم‌های سنتز گلوکوتایون کاهش یافته را افزایش می‌دهد و موجب افزایش مقدار اکسیژن شریانی می‌شود. **روش بررسی:** در این مطالعه Open Label Analytical Clinical Trial که بر روی ۵۰ بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا انجام گرفت تاثیر NAC بر پارامترهای تهویه، اکسیژناسیون و بهبود وضعیت ریوی ارزیابی گردید. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری مورد و شاهد تقسیم شدند. در گروه مورد ۱۵۰ mg/kg NAC در ۱۰۰ ml نرمال سالین طی ۲۰ دقیقه سپس ۵۰ mg/kg در ۱۰۰ ml نرمال سالین طی چهار ساعت انفوزیون گردید و سپس روزانه به مدت سه روز ۵۰ mg/kg ادامه داده شد، در هر دو گروه شاخص‌های تهویه و اکسیژناسیون و همودینامیک هر شش ساعت بررسی گردید. **یافته‌ها:** بیماران در گروه از نظر دموگرافیک با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند میانگین SpO₂ و شاخص‌های ABG، CX Ray و میزان مرگ و میر بیماران تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند و بهترین بهبودی در بیماران ترومایی و جوان دیده شد. **نتیجه‌گیری:** در صورت تشخیص سریع آسیب حاد ریوی و شروع به موقع اقدامات درمانی درصد زیادی از بیماران بهبود خواهند یافت و NAC تاثیر چندانی در بهبودی مبتلایان ALI/ARDS در این مطالعه نداشت.

کلمات کلیدی: ان اسیتیل سیستئین، نارسایی حاد تنفسی، آنتی‌اکسیدان، ویتیلایون مکانیکی

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان امام خمینی، بیمارستان سینا، رئیس بخش ICU
تلفن: ۶۶۷۰۱۰۴۱
email: nadjafia@tums.ac.ir

مقدمه

جهت سنتز گلوکوتایون کاهش یافته را افزایش می‌دهد، به طور مستقیم رادیکال‌های آزاد را تصفیه می‌کند، درایو تنفسی را افزایش می‌دهد و موجب افزایش مقدار اکسیژن شریانی می‌شود.^{۱،۳} هدف از این مطالعه بررسی اثرات NAC در جهت کاهش مدياتورهای التهابی و بهبود شاخص‌های تهویه و اکسیژناسیون و بهبود پیامد و کاهش مورتالیتته و موربیدیتته بیماران تحت ویتیلایون مکانیکی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه به صورت Open Label Analytical Clinical Trial بر روی ۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا در سال

آسیب حاد ریوی Acute Lung Injury (ALI) یک ضایعه پاتولوژیک ریوی بوده که به دنبال عفونت، تروما، سوختگی و سپسیس بروز می‌کند. مدياتورهای شیمیایی که به دنبال عفونت یا آسیب بافتی رها می‌شوند موجب صدمه بافتی و اختلال ارگان‌ها به خصوص نارسایی تنفسی شده که با مرگ و میر زیادی همراه هستند. در سالیان اخیر علاوه بر درمان‌های استاندارد در ALI/ARDS درمان‌های متعدد دیگری شامل N-Acetylcystein (NAC)، ویتامین E، دفروکسامین و آلپورینول جهت کنترل و کاهش مدياتورهای التهابی استفاده شده است که عمدتاً با کاهش سطح فاکتورهای التهابی و کنترل و بهبود علائم بیماری مؤثر بوده‌اند.^۱ NAC به عنوان یک آنتی‌اکسیدان، سیستم‌های

بود که T-test اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر سنی نشان نداد ($p=0/663$). توزیع جنسی دو گروه در گروه کنترل (۳۲٪) زن و (۶۸٪) مرد و در گروه NAC (۲۸٪) زن و (۷۲٪) مرد بود که توزیع جنسی نسبتاً یکسانی داشتند ($p=0/758$). نسبت PaO_2/FiO_2 در گروه کنترل $241/3 \pm 238/7$ و در گروه NAC معادل $245/8 \pm 44/3$ بوده که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید ($p=0/14$). میانگین SpO_2 روز سوم در گروه کنترل $92/4 \pm 3/6$ و گروه NAC $92/1 \pm 5/1$ بود که تفاوت معنی داری نشان نداد ($p=0/797$). بهبودی در وضعیت CX ray و بر طرف شدن انفیلتراسیون‌های ریوی در هر دو گروه یکسان و تفاوتی نداشت ($p=1$). بهبودی سه روزه بیماران با توجه به شاخص‌های ABG، CX ray، کنترل (۵۶٪) ۱۴ مورد و در گروه NAC (۶۰٪) ۱۵ مورد بود که تفاوت معنی داری نشان نداد ($p=0/774$). میزان مرگ و میر بعد از ۲۰-۱۵ روز پی‌گیری در گروه کنترل (۴۴٪) ۱۱ مورد در گروه NAC (۴۰٪) ۱۰ مورد که از لحاظ آماری معنی دار نبودند ($p=0/774$). بهترین بهبودی در بیماران ترومایی و سنین کمتر از ۴۵ سال دیده شد (۱۷ نفر از مجموع ۲۹ نفر).

بحث

امروزه با تشخیص سریع فاز حاد نارسایی تنفسی و شروع به موقع اقدامات درمانی و اکسیژناسیون سریع بیماران از پیشرفت بیماری به سمت ALI/ARDS پیشگیری می‌شود و درصد زیادی از بیماران از مرگ حتمی نجات می‌یابند. اساس درمان، مرتفع نمودن مشکل زمینه‌ای و اکسیژناسیون به موقع بیماران می‌باشد ARDS معمولاً عارضه‌ای است که در مراحل میانی یا انتهایی بسیاری از بیماری‌های ریوی و خارج ریوی بروز می‌کند و می‌تواند مرگ و میر این بیماران را افزایش دهد. در مطالعاتی که توسط Clintock در دانشگاه سیاتل بر فاکتورهای مرگ و میر بیماران بسیار بد حال انجام گرفت بیماران ARDS که، سن بالا و APACHI Score بالایی داشتند، مرگ و میر در آنها بیشتر بود.^۴ در مطالعه Damian Vassilev مشخص گردید که دوز پایین NAC باعث حمایت در مقابل اندوتوکسین‌ها و اکسیدان‌ها می‌شود و در صورتی که NAC با دوز بالا حتی مورتالیتی را افزایش خواهد داد و از طرفی تجویز با تاخیر NAC بیش از ۲۴ ساعت مضر خواهد بود.^۵ دکتر Crouser و همکاران نشان دادند که سپسیس باعث عدم تعادل آنزیم‌های آنتی اکسیدانت به‌ویژه در حضور H_2O_2 می‌شود

۸۵-۱۳۸۳ که تحت ونتیلاسیون مکانیکی قرار داشتند انجام گرفت معیارهای ورود به مطالعه بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی، $PaO_2/FiO_2 < 300$ ، هیپوکسی به دلایل غیر قلبی، قرارگیری بیماران در قالب معیارهای SIRS، ($T < 36$) یا ($T > 38$)، $PR > 90$ ، $RR > 20$ یا $PaCO_2 < 32$ و ($WBC > 12000$ یا $WBC < 4000$) بود. معیارهای خروج از مطالعه $PaO_2/FiO_2 > 300$ ، بیماری قلبی، آمبولی ریه یا ادم ریه، سن کمتر از ۱۸ سال، حاملگی و نداشتن معیارهای SIRS. بیمارانی که به علت تروما، سپسیس، پانکراتیت، سوختگی در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا بستری شده و تحت حمایت تنفسی قرار گرفته و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند توسط نرم افزار کامپیوتری تصادفی‌سازی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. در هر دو گروه درمان‌های رایج و استاندارد شامل تهویه مکانیکی با $V_T = 6-8 \text{ ml/kg}$ ، RR (تا ۳۰ تنفس در دقیقه)، PEEP بر اساس وضعیت بالینی بیمار، لازیکس، محدودیت مایع و درمان بیماری زمینه‌ای انجام شد و در گروه Case پس از اخذ رضایت کتبی از همراهان درجه اول NAC به صورت انفوزیون داده می‌شود که 150 mg/kg در 100 ml نرمال سالیین طی ۲۰ دقیقه سپس 50 mg/kg در 100 ml نرمال سالیین طی چهار ساعت و سپس 50 mg/kg در 100 ml نرمال سالیین روزانه به مدت سه روز انفوزیون می‌شود در هر دو گروه شاخص‌های تهویه و اکسیژناسیون بیمار شامل SpO_2 ، ABG (PaO_2 ، SpO_2 ، HCO_3 ، $Paco_2$) و تغییرات تنظیم ونتیلاتور و شاخص‌های همودینامیک هر شش ساعت طبق فرم ضمیمه ثبت گردید. پس از تکمیل برگه‌های اطلاعات بیماران، این اطلاعات به صورت Master-Sheet و سپس Code-Sheet خلاصه شده و به صورت کد وارد کامپیوتر شده و توسط برنامه نرم‌افزاری SPSS ویراست دوازدهم مورد آنالیز قرار گرفت و پس از محاسبه معیارهای مرکزی و پراکندگی متغیرها و فراوانی متغیرهای کیفی برای ارزیابی و مقایسه متغیرهای کیفی از تست χ^2 و برای متغیرهای کمی پس از تعیین میانگین‌ها از T-test، T، student، χ^2 استفاده شد. مقدار $p < 0/05$ با ارزش تلقی گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه جمعاً ۵۰ بیمار در دو گروه ۲۵ نفری وارد مطالعه شد. هیچ بیماری از مطالعه حذف نگردید و میانگین سن در گروه کنترل $48/4 \pm 12/1$ (mean \pm SD) سال و در گروه NAC $46/7 \pm 14/3$

حمایت‌های تنفسی در آنها کمتر شده بود ولی در بروز ARDS شدید و مورتالیتی فرق چندانی مشاهده نشد.^۹ در مطالعه سلطانی شریف خواص آنتی‌اکسیدانی NAC در بیماران ARDS بیمارستان سینا با اندازه‌گیری مقدار گلوکوتاتیون RBC و مولکول‌های تیول و آنتی‌اکسیدان‌های پلاسما مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه ثابت شد که در بیماران ARDS توازن اکسیدان-آنتی‌اکسیدان کاهش یافته است و با افزودن NAC، گلوکوتاتیون درون سلولی و قدرت آنتی‌اکسیدانی پلاسما نیز افزایش نشان داد.^{۱۱} در مطالعه مرکز ما NAC به‌طور کلی بر روی شاخص‌های ABG و اکسیژناسیون بیماران تأثیرات واضحی نشان نداد ولی در بیماران ترومایی اثرات درمانی مفیدی در پیشگیری از SIRS و بروز Sever ARDS داشته است و به‌دلیل آنکه بیماران با مشکلات تنفسی که به ICU وارد می‌شدند و تحت مطالعه ما قرار می‌گرفتند معمولاً ساعت‌ها از بروز حادثه و درگیری تنفسی آنها گذشته بود. شاید کاهش اثرات مفید NAC در این بیماران تاخیر در شروع درمان بوده باشد به‌هر جهت در هر بیماری که دیسترس تنفسی پیدا می‌کند و احتمال ALI برای آن مطرح می‌شود اقدامات درمانی حمایت تنفسی بلافاصله باید شروع شود و در صورت نیاز به NAC در همان ۲۴ ساعت اول انفوزیون آن شروع گردد.

NAC به‌عنوان یک تصفیه‌کننده H₂O₂ به‌خصوص در کنار دفروکسامین اثرات تصفیه‌کنندگی رادیکال‌های آزاد بهتری خواهد داشت.^۶ در مطالعه Thierry Laurent صدمات ریوی به‌واسطه التهاب و تحریک سیستم ایمنی و آزاد شدن فاکتورهای التهابی از نوتروفیل‌ها ایجاد می‌شود. رادیکال‌های آزاد اکسیژن که از گرانولوسیت‌ها آزاد می‌شوند، تخریب سلولی ایجاد می‌کنند و اگر NAC را در عرض هشت ساعت اول بروز بیماری، انفوزیون نمائیم ذخایر آنتی‌اکسیدان گلوکوتاتیون در گرانولوسیت‌ها افزایش یافته و اثرات حفاظتی در مقابل اکسیدان‌ها خواهد داشت.^{۱۰} در مطالعه Chuang، تأثیر NAC به‌صورت پیش‌درمانی در آسیب‌های ریوی ایجاد شده در موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت و موش‌هایی که قبل از بروز آسیب ریوی NAC دریافت نموده بودند، تخریب بافتی کمتر و علائم ALI در آنها کمتر بروز نمود، بنابراین NAC به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدان و مهار رهایی سیتوکین‌ها و افزایش گلوکوتاتیون سلولی اثرات حفاظتی در ریه داشته است.^۷ در مطالعه Peter M. Stuer تأثیر NAC بر بروز ARDS شدید و میزان مرگ و میر بیماران ارزیابی گردید و بیمارانی که نارسایی تنفسی خفیف تا متوسط داشته و در طی ۷۲ ساعت اول درمان NAC دریافت نموده بودند بهبود واضحی در اکسیژناسیون داشته و نیاز به

References

- Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004; 202: 145-56.
- Paterson RL, Galley HF, Webster NR. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor-kappa B activation, interleukin-6, interleukin-8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2574-8.
- Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Menna-Barreto S, Moreira JC, Dal-Pizzol F. Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 342-9.
- McClintock DE, Matthay MA. Why does acute lung injury have no impact on mortality in patients with major trauma? *Crit Care Med* 2004; 32: 583-4.
- Vassilev D, Hauser B, Bracht H, Iványi Z, Schoaff M, Asfar P, et al. Systemic, pulmonary, and hepatosplanchnic effects of N-acetylcysteine during long-term porcine endotoxemia. *Crit Care Med* 2004; 32: 525-32.
- Crouser ED. Therapeutic benefits of antioxidants during sepsis: is protection against oxidant-mediated tissue damage only half the story? *Crit Care Med* 2004; 32: 589-90.
- Chuang IC, Liu DD, Kao SJ, Chen HI. N-acetylcysteine attenuates the acute lung injury caused by phorbol myristate acetate in isolated rat lungs. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 726-33.
- Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 1997; 112: 164-72.
- Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverrière MC, Ritz R, Perret C. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105: 190-4.
- Laurent T, Markert M, Feihl F, Schaller MD, Perret C. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine. *Chest* 1996; 109: 163-6.
- Soltan-Sharif MS, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Reza Khajavi M, Reza Rouini M, Moradi M, et al. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and antioxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 697-703.

Effect of N-Acetylcystein in ICU patients with acute lung injury requiring mechanical ventilation

Abstract

Khajavi M R.¹
Saber M.²
Moharari R.¹
Mojtahed Zadeh M.³
Najafi A.^{1*}

1- Department of Anesthesiology,
Tehran University of Medical
Sciences

2- Anesthesiologist

3- Department of
Pharmacotherapy, Faculty of
Pharmacy, Tehran University of
Medical Sciences

Background: Acute lung injury (ALI) is a pulmonary pathology occurring in context of infection, trauma, burn, and sepsis. Tissue injury and release of chemical mediators result in tissue damage and organ failure especially respiratory failure. Many therapeutic modalities including vitamin E, allopurinol, and N-acetylcystein (NAC) have been used to decrease levels of inflammatory factors and to control and improve signs and symptoms. The antioxidant feature of NAC induces synthesis of glutathione- the scavenger of free radicals- and increase respiratory drive and PaO₂. In time diagnosis of ALI, prompt institution of treatment will reduce mortality and morbidity in critical illness.

Methods: This open label analytical clinical trial included a total of 50 patients admitted in the ICU ward of Sina University Hospital. They were randomly divided into two groups of 25, the case group received NAC 150mg/kg in 100ml Normal saline within 20 minutes then 50mg/kg in 100ml Normal saline within 4 hr after that 50mg/kg daily for three days. The controls received only normal saline. Oxygenation and ventilation parameters were studied In both groups.

Results: There were no significant difference between the groups in terms of demographic indices, mean SpO₂, ABG values, mortality rates, and clearing of chest x-rays. The best outcome was seen in young traumatic patients.

Conclusion: In this relatively small group of patients presenting with an established ALI/ ARDS subsequent to a variety of underlying disease, intravenous NAC treatment during first four days neither significantly improved systemic oxygenation nor reduced the need for ventilatory support.

Keywords: N-Acetylcystein, ALI/ ARDS, mechanical ventilation, antioxidant

* Corresponding author: Imam
Khomeini Ave., Sina University
Hospital, Chief of Department of
Anesthesiology And Critical Care,
Tehran, IRAN
Tel: +98-21-66701041
email: najafia@tums.ac.ir