

## مقایسه اثر ان-استیل سیستئین خوراکی و وریدی در درمان مسمومیت با استامینوفن

محمد عارفی<sup>۱</sup>، بهنام بهنوش<sup>۲</sup>، حامد پورعزیز<sup>۳</sup>، وحید یوسفی نژاد<sup>۴</sup>

۱. استادیار گروه داخلی، مرکز سم شناسی بیمارستان بهارلو، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. استادیار گروه پزشکی قانونی، مرکز سم شناسی بیمارستان بهارلو، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. دستیار پزشکی قانونی، گروه پزشکی قانونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (مولف مسوول)، تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۰۵۵۸۸

hamedpk53@yahoo.com

۴. دستیار پزشکی قانونی، گروه پزشکی قانونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** تجویز وریدی یا خوراکی ان-استیل سیستئین تا امروز مورد بحث و اختلاف نظر بوده است. هر کدام از این راه‌های تجویز دارای معایب و مزایای خود می‌باشند. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تاثیر درمانی ان-استیل سیستئین وریدی و خوراکی در درمان مسمومیت با استامینوفن طراحی گردیده است.

**روش کار:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده parallel بود. جامعه آماری مطالعه شامل تمامی بالغین بالای ۱۸ ساله مراجعه کننده به بخش اورژانس مسمومین بیمارستان بهارلو تهران با مصرف بیش از ۷/۵ گرم استامینوفن در طی ۲۴ ساعت گذشته بودند. حجم نمونه در هر گروه ۳۰ نفر بود. پس از تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران، نمونه‌ها با استفاده از روش بلوک‌بندی تصادفی در دو گروه درمان خوراکی (۷۲ ساعته) و وریدی (۲۰ ساعته) ان استیل سیستئین، وارد مطالعه شدند. سطح آنزیم‌های کبدی در ابتدا و تا ۷۲ ساعت پس از درمان روزانه اندازه‌گیری شد. عوارض جانبی تجویز داروها نیز در هر دو گروه ثبت گردید. داده‌های بدست آمده وارد نرم افزار SPSS شده و جدول فراوانی داده‌ها تهیه شد، در آنالیز داده‌ها از آزمون‌های کای دو و t-test و در صورت نیاز آزمون آماری من‌ویتنی (Mann-Whitney U) استفاده شد.

**نتایج:** تفاوت معنی‌دار آماری در دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای مختلف در ابتدای مطالعه دیده نشد. میانگین سطح سرمی ALT، AST، بیلی‌روبین و زمان پروترومبین ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از درمان در دو گروه درمانی خوراکی و وریدی تفاوت معنی‌دار آماری نداشت و هر دو گروه دارای اثر درمانی بودند. تهوع و افت فشار خون بعد از درمان به طور معنی‌داری در گروه درمان خوراکی بیشتر از گروه درمان وریدی بود (بترتیب ۵۷/۶٪ در مقابل ۳۳/۳٪ و ۱۲/۱٪ در مقابل صفر) ( $p < 0/05$ ). تفاوت آماری معنی‌داری در بین دو گروه از نظر سایر عوارض بررسی شده مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** نظر به کارآیی و ایمنی مشابه در دو روش درمان خوراکی و وریدی استیل سیستئین و همچنین عوارض خفیف و قابل کنترل در روش خوراکی از یکسو و وضعیت اقتصادی و فرهنگی خاص جامعه ما در زمینه بستری و ترخیص بیماران از سوی دیگر، بهتر است استفاده از روش درمان خوراکی به عنوان روش اول درمان در اکثر بیماران، در صورت نداشتن کنترااندیکاسیون تجویز، در نظر گرفته شود.

**واژگان کلیدی:** استامینوفن، ان استیل سیستئین، مسمومیت، روش تجویز دارو، عوارض

وصول مقاله: ۹۱/۱۲/۶ اصلاحیه نهایی: ۹۲/۲/۳ پذیرش: ۹۲/۲/۴

Irct ID: IRCT201112218488N1

## مقدمه

استامینوفن یکی از علل شایع مسمومیت های دارویی در دنیا است (۱). حدود ۴٪ استامینوفن از طریق سیستم اکسیداز ایزوآنزیمی با عملکرد مختلط سیتوکروم اکسیداز p-450 به N-استیل-p-بنزوکینونین (NAPQI) متابولیزه می شود (۲). این محصول واسطه ای که دارای پتانسیل توکسیک است بوسیله گلوکوتایون کونژوگه می شود و متابولیت غیر توکسیک سیستین و کونژوگه مرکاپتوریک اسید را تشکیل می دهد. در موارد مسمومیت با استامینوفن بیشترین درصد استامینوفن بوسیله CYP متابولیزه می شود و گلوکوتایون به اتمام می رسند که این امر سبب تشکیل مقادیر بیشتر NAPQI می گردد. NAPQI سبب ایجاد نکروز ستیری لوبولار کبد می گردد (۳و۴). در سال ۱۹۹۵ مسمومیت با استامینوفن سبب ۷۶ مورد مرگ و بیش از ۱۰۰۰۰۰ در معرض قرار گیری گزارش شده به مراکز کنترل مسمومیت در ایالات متحده شد (۵). مسمومیت سبب آسیب کبدی شده و اغلب آمینوترانسفرازها در صورت عدم درمان مناسب به بیش از ۱۰۰۰ IU/ml می رسند. تقریباً ۳/۵٪ بیماران درمان نشده که هپاتوتوکسیسیته را تجربه می کنند به سمت نارسایی فولمیننت کبد و مرگ می روند (۶). دوز داروی مصرف شده و تاخیر در درمان، ریسک خطر را افزایش می دهند (۷). اولین بار Prescott و Matthew در سال ۱۹۷۴ ان-استیل سیستین را به عنوان آنتی دوت هپاتوتوکسیسیته ناشی از استامینوفن پیشنهاد نمودند (۸). ان-استیل سیستین از باند شدن NAPQI به هپاتوسیت های کبدی جلوگیری می کند (۳و۴). در سال ۱۹۷۷، Prescott و همکارانش پیشنهاد نمودند که تجویز خوراکی ان-استیل سیستین ممکن است سبب بهبود تاثیر دارو گردد، چرا که معتقد بودند که بیشترین دوز دارو به دلیل مکانیسم گذر اول (first pass) از کبد عبور می نماید و لذا اثر گذاری بیشتری خواهد داشت (۹). از سال ۲۰۰۴ پس از تایید FDA استفاده از ان-استیل سیستین به صورت وریدی نیز مورد

تایید قرار گرفت (۲). این موضوع که ان-استیل سیستین باید به طریق خوراکی یا وریدی تجویز شود تا امروز مورد بحث و اختلاف نظر بوده است. در حال حاضر مکتب آمریکایی استفاده خوراکی ان-استیل سیستین و مکتب اروپایی و استرالیایی استفاده وریدی آن را در درمان مسمومیت با استامینوفن توصیه می نمایند (۲). در کشورمان نیز ان-استیل سیستین وریدی به صورت روتین در درمان مسمومیت با استامینوفن بکار می رود. هر کدام از این راه های تجویز ان-استیل سیستین دارای معایب و مزایای خود می باشد. تا کنون مطالعه ای در کشورمان در زمینه مقایسه این دو روش درمانی منتشر نشده است. تنها جلالی و همکاران در مطالعه خود در سال ۷۹ به بررسی عوارض درمان وریدی با ان-استیل سیستین در ۲۰۶ مورد بیمار مسمومیت با استامینوفن پرداختند و عوارض جانبی مصرف وریدی را در ۶۳/۱٪ بیماران گزارش نمودند که در این بین فراوانی واکنش های آنافیلاکتوئید ۲۳/۳٪ بود (۱۰).

برخی مطالعات انجام شده در ایالات متحده کارایی مشابهی را برای درمان خوراکی ۷۲ ساعته و ۵۲ ساعته وریدی ذکر کرده اند (۱۱). مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر ان-استیل سیستین وریدی و خوراکی در درمان مسمومیت با استامینوفن طراحی گردیده است.

## مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده parallel بود که به مقایسه اثر ان-استیل سیستین خوراکی و وریدی در درمان مسمومیت استامینوفن پرداخت. جامعه آماری مطالعه شامل تمامی بالغین بالای ۱۸ ساله مراجعه کننده به بخش اورژانس مسمومین بیمارستان بهارلو تهران با مصرف بیش از ۷/۵ گرم استامینوفن در طی ۲۴ ساعت گذشته بود. با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه بر اساس اختلاف میانگین ها، حجم نمونه در هر گروه ۳۰ نفر تعیین گردید که با در نظر گرفتن احتمال ریزش نمونه ها به هر گروه ۱۰٪

استاتوس اپیلپتیکوس پس از درمان با ان استیل سیستئین، سابقه آسم و واکنش های آنافیلاکتوئید بود. در این مطالعه پس از تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تهران (به شماره ۹۰/د/۱۳۰/۲۳۴۸ مورخ ۹۰/۱۲/۷) و رایه اطلاعات مطالعه به شرکت کنندگان به صورت شفاهی، از کلیه شرکت کنندگان فرم رضایت شرکت در مطالعه به صورت کتبی اخذ گردید. در صورت بروز واکنش آنافیلاکتوئید که به درمان کاهش سرعت دوز دارو و سایر درمان های نگهدارنده پاسخ نمی داد بیمار از ادامه تزریق وریدی خارج و ادامه درمان به صورت خوراکی تجویز می گردید و بیمار از مطالعه خارج می شد. داده های بدست آمده وارد نرم افزار SPSS شده و جدول فراوانی داده ها تهیه شد، مقادیر میانگین تست های کبدی در صورت داشتن توزیع نرمال پس از بکار بردن تست کولموگراف اسمیرنوف با استفاده از تست آماری t-test و در صورت نداشتن توزیع نرمال با استفاده از آزمون آماری من ویتنی (Mann-Whitney U) و عوارض هر کدام از پروتوکول های درمانی نیز با استفاده از آزمون کای دو مورد مقایسه قرار گرفت.

### نتایج

بر اساس یافته های این مطالعه، دو گروه در ابتدای مطالعه تفاوت معنی داری از نظر متغیرهای جنس، سن، دوز مصرفی استامینوفن، زمان گذشته شده از مصرف استامینوفن، مصرف همزمان سایر داروها، سطح سرمی استامینوفن در بدو مراجعه، سطح سرمی کراتینین و تست های کبدی، نداشتند (جدول ۱).

از نظر علائم بدو مراجعه، بی اشتهایی بدو مراجعه در گروه درمان خوراکی در ۱۳ نفر (۳۴/۹٪) و در گروه درمان وریدی در ۱۶ نفر (۴۸/۵٪) دیده شد. تعریق بدو مراجعه در گروه درمان خوراکی در ۲ نفر (۶/۱٪) و در گروه درمان وریدی در ۵ نفر (۱۵/۲٪) دیده شد. درد RUQ و ایکتر بدو مراجعه در هیچکدام از نمونه های دو گروه دیده نشدند.

برآورد اولیه اضافه گردید و در هر گروه ۳۳ نفر وارد مطالعه شدند. نمونه گیری به روش بلوک های تصادفی شده ۴ تایی انجام شد. معیار ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال و مصرف بیش از ۷/۵ گرم استامینوفن در طی ۲۴ ساعت قبل از مراجعه بود. اطلاعات دموگرافیک شامل جنس، سن، نتایج آزمایشات اولیه و بعدی تست های کبدی و عوارض احتمالی ایجاد شده در پرسشنامه ای که از قبل به این منظور تهیه شده بود ثبت گردید. پس از توضیح هدف مطالعه و اخذ رضایت کتبی، بیماران بالای ۱۸ ساله مراجعه کننده به بخش اورژانس مسمومین بیمارستان بهارلو تهران با مصرف بیش از ۷/۵ gr استامینوفن در طی ۲۴ ساعت گذشته با استفاده از روش بلوک بندی تصادفی در بلوک های چهارتایی در دو گروه درمان خوراکی و وریدی ان استیل سیستئین وارد مطالعه شدند. در یک گروه درمان با ان استیل سیستئین وریدی با پروتوکل ۲۰ ساعته (دوز اولیه ۱۵۰ mg/kg در عرض ۱۵ دقیقه، دوز دوم ۵۰ mg/kg طی ۴ ساعت و دوز سوم ۱۰۰ mg/kg طی ۱۶ ساعت) و در گروه دیگر درمان خوراکی ان استیل سیستئین با پروتوکل ۷۲ ساعته (دوز اولیه ۱۴۰ mg/kg و ۱۷ دوز نگهدارنده ۷۰ mg/kg هر ۴ ساعت) قرار گرفتند. نمونه جهت تعیین سطح سرمی استامینوفن در ابتدا ارسال می گردید. سطح آنزیم های کبدی (ALT، AST، Prothrombine و بیلی روبین) در ابتدا و تا ۷۲ ساعت پس از درمان روزانه اندازه گیری شد. عوارض جانبی تجویز داروها شامل تهوع، استفراغ، گر گرفتگی چهره، راش، خارش، تنگی نفس، تاکیکاردی، سرفه، ویزینگ، هیپوتانسیون (فشار خون سیستولیک کمتر از ۱۰۰ میلیمتر جیوه طی ۲ ساعت بعد از تجویز دارو) و برونکواسپاسم در هر دو گروه ثبت گردید. معیارهای خروج از مطالعه شامل مراجعه بعد از ۲۴ ساعت پس از مصرف دارو، مصرف همزمان داروهای کولینرژیک، اختلال هوشیاری اولیه، آنسفالوپاتی کبدی اولیه، بروز

(۳/۰٪) دیده شد. استفراغ بعد از درمان در گروه درمان خوراکی در ۹ نفر (۲۷/۳٪) و در گروه درمان وریدی در ۵ نفر (۱۵/۲٪) دیده شد. ویزینگ بعد از درمان در هیچکدام از نمونه های دو گروه دیده نشد. گرگرفتگی بعد از درمان در هیچکدام از نمونه های گروه درمان خوراکی دیده نشد و در گروه درمان وریدی نیز تنها در ۳ نفر (۹/۱٪) دیده شد. راش، برونکواسپاسم و خارش بعد از درمان نیز در هیچکدام از نمونه های دو گروه دیده نشدند. تنگی نفس بعد از درمان در هیچکدام از نمونه های گروه درمان خوراکی دیده نشد و در گروه درمان وریدی نیز تنها در ۱ نفر (۳/۰٪) دیده شد. تکیه‌کاری بعد از درمان در گروه درمان خوراکی در ۳ نفر (۹/۱٪) و در گروه درمان وریدی در ۱ نفر (۳/۰٪) دیده شد. به جز تهوع و افت فشار خون، در دو گروه درمان خوراکی و وریدی تفاوت آماری معنی داری از نظر سایر عوارض بررسی شده مشاهده نشد.

استفراغ بدو مراجعه در گروه درمان خوراکی در ۱۶ نفر (۴۸/۵٪) و در گروه درمان وریدی در ۱۷ نفر (۵۱/۵٪) دیده شد. در هیچ یک از متغیرهای فوق، تفاوت معنی داری در بین دو گروه دیده نشد. میانگین سطح سرمی AST، ALT، بیلی‌روبین و زمان پروترومبین ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از درمان در دو گروه درمان خوراکی و وریدی تفاوت معنی دار آماری نداشت و هر دو گروه دارای اثر درمانی بودند (جدول ۲). از نظر عوارض پس از درمان، تهوع بعد از درمان در گروه درمان خوراکی در ۱۹ نفر (۵۷/۶٪) و در گروه درمان وریدی در ۱۱ نفر (۳۳/۳٪) دیده شد که تفاوت معنی دار بود (P= ۰/۰۴). افت فشار خون بعد از درمان در گروه درمان خوراکی در ۴ نفر (۱۲/۱٪) دیده شد اما در هیچکدام از نمونه های گروه درمان وریدی دیده نشد که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (P= ۰/۰۳). سرفه بعد از درمان در گروه درمان خوراکی در هیچکدام از موارد دیده نشد و در گروه درمان وریدی نیز تنها در یک مورد

جدول ۱- مقایسه میانگین متغیرهای مختلف در دو گروه درمانی ان-استیل سیستین خوراکی و وریدی در ابتدای مطالعه

معنی داری	انحراف معیار	میانگین	
p = ۰/۱۱	۹/۵۲	۲۷/۷۶	درمان خوراکی
	۵/۹۵	۲۴/۶۱	درمان وریدی
p = ۰/۱۷	۲۸/۶۱	۱۶۰/۷۸	درمان خوراکی
	۱۷/۷۳	۱۷۰/۸۱	درمان وریدی
p = ۰/۸۴	۷/۰۴	۱۱/۸۸	درمان خوراکی
	۷/۰۲	۱۲/۲۱	درمان وریدی
p = ۰/۶۸	۶۴/۱۲	۷۸/۰۹	درمان خوراکی
	۶۱/۲۶	۷۲/۰۶	درمان وریدی
p = ۰/۷۰	۹/۸۸	۴۴/۰۰	درمان خوراکی
	۱۰/۹۳	۴۴/۵۷	درمان وریدی
p = ۰/۵۵	۱۰/۳۰	۳۶/۶۶	درمان خوراکی
	۱۰/۵۶	۳۷/۳۳	درمان وریدی
p = ۰/۹۰	۰/۲۷	۱/۰۸	درمان خوراکی
	۰/۲۳	۱/۰۹	درمان وریدی
p = ۰/۱۸	۰/۹۸	۱۳/۲۶	درمان خوراکی
	۰/۸۲	۱۳/۴۶	درمان وریدی
p = ۰/۴۸	۰/۱۶	۰/۸۷	درمان خوراکی
	۱/۲۵	۱/۱۲	درمان وریدی

جدول ۲- مقایسه میانگین سطح سرمی ALT، AST، بیلی روبین و زمان پروترومبین در دو گروه درمانی ان-استیل سیستئین خوراکی و وریدی در درمان مسمومیت با استامینوفن در بیماران بعد از مداخله

معنی داری	انحراف معیار	میانگین		
	۱۰/۲۸	۳۸/۴۲	درمان خوراکی	
p=۰/۶۴	۸/۶۲	۳۷/۰۶	درمان وریدی	سطح سرمی AST، ۲۴ ساعت بعد از درمان (IU/ml)
	۵/۲۹	۲۷/۴۵	درمان خوراکی	
p=۰/۴۲	۷/۶۱	۲۸/۷۵	درمان وریدی	سطح سرمی AST، ۴۸ ساعت بعد از درمان (IU/ml)
	۵/۳۷	۱۹/۵۷	درمان خوراکی	
p=۰/۹۸	۶/۶۸	۱۹/۵۴	درمان وریدی	سطح سرمی AST، ۷۲ ساعت بعد از درمان (IU/ml)
	۱۱/۸۳	۳۱/۲۱	درمان خوراکی	
p=۰/۴۴	۸/۲۹	۳۲/۰۹	درمان وریدی	سطح سرمی ALT، ۲۴ ساعت بعد از درمان (IU/ml)
	۱۰/۷۷	۲۳/۱۵	درمان خوراکی	
p=۰/۶۶	۷/۱۳	۲۴/۱۲	درمان وریدی	سطح سرمی ALT، ۴۸ ساعت بعد از درمان (IU/ml)
	۶/۱۵	۱۵/۵۷	درمان خوراکی	
p=۰/۹۲	۶/۷۶	۱۵/۷۲	درمان وریدی	سطح سرمی ALT، ۷۲ ساعت بعد از درمان (IU/ml)
	۰/۲۸	۱/۰۰	درمان خوراکی	
p=۰/۲۲	۰/۲۱	۱/۰۳	درمان وریدی	سطح سرمی بیلی روبین، ۲۴ ساعت بعد از درمان (mg/dl)
	۰/۲۴	۰/۹۱	درمان وریدی	
p=۰/۶۶	۰/۲۰	۰/۹۱	درمان خوراکی	سطح سرمی بیلی روبین، ۴۸ ساعت بعد از درمان (mg/dl)
	۰/۱۳	۰/۷۸	درمان خوراکی	
p=۰/۷۹	۰/۱۳	۰/۷۷	درمان وریدی	سطح سرمی بیلی روبین، ۷۲ ساعت بعد از درمان (mg/dl)
	۰/۹۵	۱۳/۴۵	درمان خوراکی	
p=۰/۴۲	۰/۵۶	۱۳/۶۰	درمان وریدی	زمان پروترومبین ۲۴ ساعت بعد از درمان (ثانیه)
	۰/۸۶	۱۳/۱۳	درمان خوراکی	
p=۰/۳۶	۰/۵۶	۱۳/۲۴	درمان وریدی	پروترومبین ۴۸ ساعت بعد از درمان (ثانیه)
	۰/۵۸	۱۲/۶۹	درمان خوراکی	
p=۰/۳۱	۳/۵۴	۱۳/۴۹	درمان وریدی	زمان پروترومبین ۷۲ ساعت بعد از درمان (ثانیه)

### بحث

درمان مسمومیت استامینوفن است. بر اساس یافته های مطالعه تفاوت معنی داری از نظر متغیرهای سن، جنس، دوز مصرفی، زمان گذشته از مصرف، سطح سرمی اولیه، مصرف همزمان سایر داروها، سطح اولیه تست های کبدی و علائم بالینی بدو مراجعه در بین دو گروه درمان خوراکی و وریدی دیده نشد.

در این مطالعه اثر دو روش درمانی خوراکی و وریدی ان-استیل سیستئین در درمان مسمومیت استامینوفن سنجیده شد و عوارض هر کدام از این دو روش درمانی نیز مقایسه گردید. بر اساس مرور منابع منتشر شده، به نظر می رسد این مطالعه اولین مطالعه در سطح کشور در زمینه مقایسه دو روش درمانی خوراکی و وریدی ان-استیل سیستئین در

زودهنگام دارند و یا اقدام به دادن رضایت شخصی می‌نمایند و لذا پروسه درمان ان-استیل سیستین در این بیماران ناقص می‌ماند، بنابراین در صورت استفاده از روش خوراکی در صورت عدم همکاری بیمار برای ادامه درمان در بیمارستان، می‌توان درمان را به صورت سرپایی برای بیمار ادامه داد و احتمال ایجاد عوارض کبدی را در بیماران کاهش داد.

مطالعات قبلی مهم ترین فاکتورهای انتخاب روش تجویز را شامل مستعد بودن بیمار، شدت سمیت استامینوفن (بر اساس سطح خونی در ارتباط با زمان مصرف)، و فاصله زمانی بین مصرف استامینوفن و شروع درمان با NAC، اعلام کرده‌اند (۱۳). به نظر می‌رسد در کشور ما در نظر داشتن وضعیت اجتماعی، اقتصادی بیمار نیز علاوه بر موارد فوق نیز باید مدنظر قرار گیرد و نهایتاً در مورد روش درمانی بر حسب مورد تصمیم‌گیری گردد.

در این مطالعه شیوع عوارضی همچون تهوع (۵۷/۶٪)، افت فشار خون (۱۲/۱٪)، استفراغ (۲۷/۳٪) و تائیکاردی (۹/۱٪) در گروه تحت درمان با روش خوراکی بیشتر از روش وریدی بود (به ترتیب ۳۳/۳٪، صفر، ۱۵/۲٪ و ۳/۰٪ در گروه وریدی) این امر با نتایج مطالعات قبلی که شیوع عوارض را در روش خوراکی بیشتر از نوع وریدی اعلام کرده‌اند و ذکر کرده‌اند که روش خوراکی می‌تواند عوارض جانبی خفیف تا متوسطی مثل تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال و راش ایجاد کند (۱۸ و ۱۲)، هماهنگی دارد. در مقابل شیوع واکنش‌های آنافیلاکتوئیدی همچون گرگرفتگی (۹/۱٪)، تنگی نفس (۳٪) و سرفه (۳٪)، اگر چه نادر بود، اما در گروه درمان وریدی بیشتر بود (این عوارض در گروه خوراکی دیده نشد). سایر واکنش‌های آنافیلاکتوئید از قبیل ویزینگ، راش، برنکواسپاسم و خارش نیز در هیچکدام از دو گروه دیده نشد. اکثر مطالعات قبلی نیز به نادر بودن واکنش‌های آنافیلاکتوئید اشاره کرده‌اند (۱۹ و ۱۸ و ۱۲)، گرچه در برخی مطالعات نیز شیوع بیشتری برای این واکنش‌ها ذکر شده است (۲۰ و ۱۰).

در حال حاضر روش غالب مورد استفاده در درمان مسمومیت استامینوفن در کشور استفاده از روش وریدی است. بر اساس نرخ داروی ان-استیل سیستین خوراکی و وریدی در دیماه ۱۳۹۱، هزینه دوره درمان خوراکی (۶۰۴۵۰۰ ریال) تقریباً نصف هزینه درمان وریدی (۱۱۵۵۰۰۰ ریال) است، البته طولانی‌تر بودن بستری در روش خوراکی تا حدودی می‌تواند این تفاوت قیمت را جبران کند، اما به نظر می‌رسد با توجه به کارآیی مشابه دو روش درمانی، استفاده از روش خوراکی بتواند جایگزین مناسبی برای روش وریدی در کشور باشد.

تا کنون هیچ مطالعه‌ای تفاوت بین کارآیی روش خوراکی با روش وریدی را نشان نداده است (۱۲) و اکثر مطالعات قبلی کارآیی دو روش درمانی خوراکی و وریدی را تایید کرده‌اند (۱۷-۱۳)، با این وجود پزشکان ناآشنا با درمان NAC ممکن است در انتخاب درمان بخاطر وجود پروتوکل‌های مختلف وریدی و خوراکی سردرگم شوند. در ایالات متحده معمولاً روش تجویز خوراکی است مگر اینکه شرایط زمینه‌ای بیمار (مثل استفراغ مقاوم) سبب تجویز وریدی شود. در سایر کشورها نوع وریدی بطور روتین تجویز می‌شود. هنوز بحث بر سر اینکه کدام روش ایمن‌تر و کارآتر است، ادامه دارد (۲).

کمتر بودن هزینه روش خوراکی و خوراکی بودن این روش، اهمیت بسزایی در درمان بیماران با مسمومیت استامینوفن در کشورمان خواهد داشت، چراکه بسیاری از بیماران مراجعه کننده به اورژانس‌های مسمومیت در کشورمان به دلیل مشکلات مادی و فقدان پوشش بیمه‌ای مناسب و یا به دلایل فرهنگی و اجتماعی علاقمند به ترخیص زود هنگام از بیمارستان هستند و در بسیاری از موارد با توجیه‌های گوناگونی از جمله نداشتن علائم حاد و افت هوشیاری در طی بستری و یا نگرانی در زمینه اطلاع یافتن سایر اعضای خانواده و یا دوستان و همکاران در موارد خودکشی، بیمار و یا خانواده وی اصرار به ترخیص

توصیه می شود استفاده از روش درمان خوراکی به عنوان روش اول درمان در اکثر بیماران، در صورت وجود تحمل خوراکی و سطح هوشیاری مناسب و نبود مصرف همزمان داروهایی که ممکن است در روند هوشیاری و مصرف خوراکی بیمار تاثیر بگذارد، در نظر گرفته شود. انجام مطالعات آتی و با حجم نمونه بیشتر و در مراکز درمانی دیگر می تواند در تایید و تعمیم هرچه بیشتر نتایج این مطالعه کمک کننده باشد.

### نتیجه گیری

بر اساس نتایج این مطالعه و با توجه به هزینه کمتر درمان خوراکی NAC در مقایسه با نوع وریدی آن (تقریباً نصف) علیرغم بیشتر بودن عوارضی مانند افت فشار خون و تهوع در آن که قابل کنترل است، استفاده از پروتوکل درمان خوراکی NAC به عنوان انتخاب اول در درمان بیماران مسمومیت با استامینوفن در بیمارستان بهارلو و سایر مراکز درمانی توصیه می گردد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب پایان نامه دکتر حامد پورعزیز جهت کسب دکترای تخصصی پزشکی قانونی و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسیده است. نویسندگان مقاله بدین ترتیب مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به پرسنل محترم اورژانس مسمومیت بیمارستان بهارلو تهران و کلیه دستیاران پزشکی قانونی که در اجرای این مطالعه کمال همکاری داشته اند، ابراز می دارند.

با توجه به عدم استفاده از روش خوراکی در کشور ما، مطالعه‌ای برای مقایسه عوارض این روش در سطح کشور یافت نشد، اما در مطالعه انجام شده در سال ۱۳۷۹ توسط جلالی و همکاران، عوارض جانبی درمان با ان استیل سیستین وریدی در ۲۰۶ بیمار با مسمومیت استامینوفن مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم تهران، مورد بررسی قرار گرفته است. در آن مطالعه ۱۳۰ مورد ۶۳/۱٪ پس از مصرف ان-استیل سیستین دچار عوارض جانبی شدند که شامل تهوع و استفراغ در ۱۱۸ مورد (۵۷/۲٪) و واکنش های آنافیلاکتوئید در ۴۸ مورد (۲۳/۳٪) بوده است. فراوانی واکنش های آنافیلاکتوئید نیز به ترتیب شامل؛ برافروختگی چهره ۱۴/۶٪، تنگی نفس ۱۱٪، سرفه ۳٪، تاکیکاردی ۱/۵٪، راش ۱٪، خارش ۱٪، ویزینگ ۰/۵٪، هیپوتانسیون ۰/۵٪ و برونکواسپاسم ۰/۵٪ بوده است (۱۰). مقایسه فراوانی عوارض دیده شده در گروه درمان خوراکی در این مطالعه با نتایج مطالعه جلالی و همکاران (۱۰) نشان می دهد به جز فراوانی مشابه در تهوع و استفراغ در دو مطالعه، فراوانی سایر عوارض، خصوصاً عوارض آنافیلاکتوئید در آن مطالعه بیشتر بوده و تقریباً هیچکدام از عوارض آنافیلاکتوئید در مطالعه ما دیده نشده است که البته با توجه به متفاوت بودن دو روش مورد مقایسه، این امر کاملاً قابل پیش بینی است. اما مقایسه عوارض دیده شده در گروه درمان وریدی در این مطالعه با نتایج مطالعه جلالی و همکاران نیز شیوع بالاتر تمامی عوارض را به جز تاکیکاردی (که در مطالعه ما بیشتر بود ۳٪ در مقابل ۱/۵٪ در آن مطالعه) و سرفه (که در هر دو مطالعه ۳٪ بود) در آن مطالعه نشان می دهد که این امر ممکن است ناشی از حجم بالاتر نمونه در مطالعه آنان باشد.

در کل با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد، نظر به ایمنی مشابه در دو روش درمان خوراکی و وریدی استیل سیستین و همچنین عوارض خفیف و قابل کنترل در روش خوراکی از یکسو و وضعیت اقتصادی و فرهنگی خاص جامعه ما در زمینه بستری و ترخیص بیماران از سوی دیگر،

## References

1. Perry H, Shannon MW, Analgesic in: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, Editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. WB Saunders, 3<sup>rd</sup> ed. 1998.p.664-673.
2. Kanter MZ. Comparison of oral and IV acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63:1821-1827.
3. Lauterburg BH, Corcoran GB, Mitchell JR. Mechanism of action of N-acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats in vivo. *J Clin Invest* 1983; 71:980-91.
4. Slattery JT, Wilson JM, Kalhorn TF, Nelson SD. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: evidence of glutathione depletion in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:413-8.
5. Litovitz TL, Felberg L, White S, Klein-Schwartz W. 1995 Annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 1996;14:487-537.
6. Hamlyn AN, Douglas AP, James O. The spectrum of paracetamol (acetaminophen) overdose: clinical and epidemiological studies. *Postgrad Med J* 1978;54:400-4.
7. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-62.
8. Prescott LF, Matthew H. Cysteamine for paracetamol overdosage. *Lancet* 1974;1:998. Letter.
9. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977; 2:432-4.
10. Jalali N, Kariman H, Sanaei Zadeh H. Adverse effects of IV N-acetyl cysteine in acetaminophen poisoning treatment. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences And Health Services* 2001;9: 28-25 [In Persian ]
11. Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine in acetaminophen overdose: Results of an open-label, clinical trial. *J Pediatr* 1998;132:149-52.
12. Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD003328.
13. Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 2005; 45:409-13.
14. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1058-63.
15. Woo OF, Mueller PD, Olson KR, Anderson IB, Kim SY. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen over-dose. *Ann Emerg Med* 2000; 35:363-8.
16. Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine in acetaminophen overdose: results of an open-label, clinical trial. *J Pediatr* 1998; 132:149-52.
17. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:759-67.
18. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:525-548.
19. Makin AJ, Williams R. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: predisposing factors and treatments. *Adv Intern Med* 1997;42:453-483.
20. Lynch RM, Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. *Accid Emerg Nurs* 2004; 12:10-5.