گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۶۰ مهر و آبان سال ۱۳۸۶ (۱۰۷-۱۰۲)

# بررسی اثرات ان-استیل سیستئین در جلوگیری از نفروپاتی مواد حاجب ناشی از آنژیوگرافی عروق کرونر در افراد با عملکرد کلیوی طبیعی

**شهرام علا** (Ph.D.) *+ **اسدالله محسنی** (M.D.) ** **ساسان طبیبان**(M.D.) **

**زهرا قزلباش** (Pharm.D.) *** **نرجس هندوئی** (Pharm.D.) ****

## چکیده

**سابقه و هدف :** مطالعات زیادی در زمینه بررسی اثر ان- استیل سیستئین (NAC) در پیشگیری از ایجاد ضایعات کلیوی ناشی از مواد حاجب در بیماران تحت آنژیوگرافی با نارسایی مزمن کلیوی صورت گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی اثر NAC در پیشگیری از ضایعات کلیوی حاصل از مواد حاجب در بیماران تحت آنژیوگرافی عروق کرونر با عملکرد کلیوی طبیعی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها :** مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار تحت آنژیوگرافی عروق کرونر با ماده حاجب مگلومین کامپاند ۷۶ درصد صورت گرفت، بیماران به صورت کاملاً تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: در گروه اول مایعات همراه با دریافت NAC خوراکی به میزان ۶۰۰ mg دو بار در روز به مدت ۲ روز (روز قبل و روز تجویز ماده حاجب) و در گروه دوم (گروه شاهد)، فقط مایعات تجویز شد.

**یافته‌ها :** در ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری در مشخصات دموگرافیک اولیه وجود نداشت، ضایعات کلیوی ناشی از مواد حاجب در ۳۰ بیمار مشاهده شد، ۱۱ نفر (۲۲ درصد) در گروه NAC و ۱۹ نفر (۳۸ درصد) در گروه شاهد بودند، و تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در گروه شاهد میانگین کراتینین سرم بیماران به صورت معنی‌داری پس از ۴۸ ساعت افزایش یافت (P=۰/۰۰۱). اما در گروه NAC افزایش معنی‌داری در میانگین کراتینین سرم بیماران مشاهده نشد .

**استنتاج :** این نتایج بیانگر این واقعیت است که هر چند NAC توانسته از میزان ضایعات کلیوی ناشی از مواد حاجب بکاهد، در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی که مایعات کافی قبل از در معرض قرار گرفتن ماده حاجب، دریافت می‌کنند، استفاده معمول آن توصیه نمی‌گردد.

**واژه های کلیدی :** نفروپاتی ناشی ازماده حاجب، مگلومین کامپاند، هیدراتاسیون.

این تحقیق طی شماره ۹۳-۸۳ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص داروسازی بالینی، عضو هیئت علمی(استادیار) مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

+ ✉ **مولف مسئول** : ساری- کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد- دانشکده داروسازی E-mail: Sh204ala@yahoo.com

** متخصص قلب و عروق، هیئت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران *** دکترای داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**** دستیار داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت : ۸۵/۵/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۵/۹/۱۹ تاریخ تصویب: ۸۶/۱/۲۹



www.SID.ir

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11 ]

## مقدمه

ضایعات کلیوی (Nephropathy) ناشی از مواد حاجب، سومین علت شایع درایجاد نارسایی حادکلیوی، بعد از فشارخون پایین و جراحی در بیمارستان است(۱). افراد با سابقه نارسایی کلیه، خصوصا ضایعات کلیوی ناشی از دیابت، نارسایی احتقانی قلب، کم بودن فشار خون، میزان زیاد مواد حاجب مصرفی و مصرف همزمان داروهایی که در کار کلیه اختلال ایجاد می کنند، بیش‌تر در معرض خطر هستند(۲). مکانیسم تخریب کلیوی مواد حاجب نامشخص است اما به نظر می‌رسد مربوط به اثرات سمی این مواد بر روی سلول‌های پوششی کلیوی و افزایش تنش‌های اکسیداتیو باشد.

مواد مختلفی در مطالعات گوناگون برای جلوگیری از اثرات زیان بار مواد حاجب بر کلیه آزمایش شدند که از جمله آنان می توان به ان-استیل سیستئین (NAC)، تئوفیلین، سدیم بی‌کربنات، مهارکنندگان HMG-COA ردوکتاز، اسید اسکوربیک، دیورتیک‌ها و فنل دوپام اشاره نمود(۸). در بین این مواد، تا کنون مطالعات زیادی در زمینه اثر محافظتیNAC دربیماران تحت آنژیوگرافی با نارسایی مزمن کلیوی انجام گرفته است؛ به طوری که مطالعات بیلنیگر (Billinger) (۲۰۰۳)، دیاز سندووال (Diaz Sandoval) (۲۰۰۲)، کای (Kay) (۲۰۰۳)، شایو (Shyu) (۲۰۰۲) اثرمحافظتی این دارو را تایید ومطالعات دورهام (Durham) (۲۰۰۲)، ایلاکاباند (Ilaqaband) (۲۰۰۲) و گلان برگ (Goldenberg) (۲۰۰۴) این اثر را رد نمودند(۲تا۶). اما مطالعات محدودی در زمینه اثر NAC در پیشگیری از ضایعات کلیوی در بیماران تحت آنژیوگرافی با عملکرد کلیوی طبیعی وجود دارد؛ به طوری که والرو (Vallero) (۲۰۰۲) و کفر (Kefer) (۲۰۰۳) این اثر را تائید و هافمن (Hoffmann) (۲۰۰۴) این اثر را نفی نمودند(۹تا۱۱) و در تمام مطالعات پروتکل درمانی، نوع و مقدار ماده حاجب با هم متفاوت بود.

هدف از این مطالعه بررسی اثر NAC در پیشگیری از ضایعات‌کلیوی مواد حاجب دربیماران تحت‌آنژیوگرافی عروق کرونر با ماده حاجب مگلومین کامپوند ۷۶ درصد باعملکردکلیوی سالم درمرکز قلب مازندران (بیمارستان فاطمه زهرا (س) ساری) در زمستان ۸۴ بود.

## مواد و روش ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر تصادفی و یک سو بی خبر بوده که بر روی ۱۴۰ بیمار با عملکرد کلیوی طبیعی مراجعه کننده به مرکزقلب مازندران جهت آنژیوگرافی عروق کرونر در زمستان سال ۸۴ انجام گرفت. بیماران با فشار خون سیستولی کم‌تر از ۹۰mmHg و دیاستولی کم‌تر از ۵۰mmHg ، حساسیت به NAC یا ماده حاجب ازمطالعه خارج شدند. در ابتدای مطالعه، آزمایش خون برای کلیه بیماران جهت اندازه‌گیری کراتینین سرم و BUN انجام شد و کلیرانس کراتینین یا سرعت پالایش گلومرولی (GFR) با فرمول کوکروف گالف (Cokroft-Gaulf) محاسبه گشت .

روش اندازه‌گیری کراتینین، سنجش کالری، با اسباب (Kit) پارس آزمون و با دستگاه Autoanalyzer (Ciba- Corning- USA) در آزمایشگاه بیمارستان فاطمه زهرا بوده است. سپس بیماران به طور تصادفی به دو گروه NAC و شاهد تقسیم شدند. بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، بیماری دیابت، مصرف داروهای قلبی، میزان فشارخون، کراتینین وBUN سرم با همدیگر همسان سازی شدند(جدول شماره ۱). به هر دو گروه مگلومین کامپاند ۷۶ درصد (Urographin®) (.۲۰cc داروپخش) به عنوان ماده حاجب یونی با اسمولالیته بالا برای آنژیوگرافی عروق کرونر تزریق گشت که برای کل بیماران میزان ماده حاجب تزریقی ۱۲۰cc بود.

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11 ]

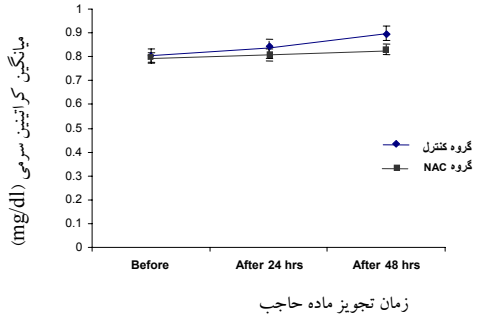


www.SID.ir

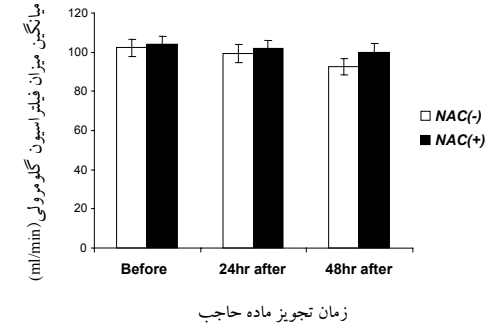
گروهNAC در۴ دوز منقسم (در روز قبل از آنژیوگرافی ۲ عدد و بلافاصله بعد از آنژیوگرافی ۲ عدد) قرص جوشان NAC ۶۰۰mg (Durabronchal®) به همراه انفوزیون نرمال سالین ۰/۹ درصد با سرعت ml/Kg ۱ از ۲ ساعت قبل تا ۲۴ ساعت بعد از آنژیوگرافی دریافت کردند. و به گروه شاهد نیز تنها نرمال سالین به مانند گروه NAC داده شد. ۲۴و۴۸ ساعت بعد از آنژیوگرافی نیز کراتینین سرم و BUN کنترل گردید و GFR یا کلیرانس کراتینین محاسبه شد. افزایش ۲۵ درصد در کراتینین سرم بعد از ۴۸ ساعت از آنژیوگرافی به عنوان آسیب کلیوی تلقی گشت.قابل ذکر است داروی ان-استیل سیستئین دارویی ایمن بوده و به عنوان حل‌کننده موکوس و خلط‌آوری نیز از آن استفاده می‌شود(۱۲،۳،۲). پس از جمع‌آوری و طبقه‌بندی، داده‌ها توسط نرم افزار (SPSS10 ) پردازش شد.

## یافته ها

در این مطالعه ۱۴۰ بیمار وارد پژوهش شدند که به طور تصادفی به دو گروه ۷۰ نفره تقسیم شدند.۴۰بیمار به دلیل عدم پذیرش، مصرف ناصحیح دارو و حساسیت به NAC از مطالعه حذف گشتند. (و بنابراین بیماران به دو گروه ۵۰ نفره- گروه NAC و گروه شاهد تقسیم شدند) بیماران دو گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک و کراتینین سرم، BUN و GFR با هم یکسان بوده و تفاوت معنی‌داری نداشتند ۵۲ درصد بیماران را مردان و ۴۸ درصد آنان را زنان تشکیل دادند. بیش‌ترین تعداد بیماران در رده سنی ۵۹- ۵۰ سال قرار داشتند. نفروپاتی ناشی از مواد حاجب در ۳۰ بیمار مشاهده شدکه از این تعداد ۱۱ نفر در گروه NAC (۲۲ درصد) و ۱۹ نفر در گروه شاهد (۳۸ درصد) قرار داشتند و بین دو گروه تفاوت معنی‌داری در بروز ضایعات کلیوی وجود نداشت (P=۰/۱۲). و از این ۳۰ مورد آسیب کلیوی، ۱۴ مورد در بین بیماران دیابتک مشاهده گشت (۵ نفر گروه NAC و ۹ نفر گروه شاهد) و بین دو گروه افراد دیابتیک نیز تفاوت معنی‌داری در بروز آسیب کلیوی وجود نداشت. نتایج کراتینین سرم و کلیرانس آن در دو گروه NAC و شاهد در زمان قبل، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از تجویز ماده حاجب و میزان P value آنها در نمودار شماره ۱ تا ۳ و جدول شماره ۱ آورده شده است.




**نمودار شماره ۱ :** تغییرات میانگین کراتینین سرم کل بیماران در دو گروه مورد و شاهد در سه زمان قبل، ۲۴و۴۸ ساعت پس از تجویز ماده حاجب (P=0.006 ** نسبت به حالت پایه و P=0.001 ** نسبت به زمان ۲۴ ساعت در گروه شاهد)




**نمودار شماره ۲ :** تغییرات میانگین ساعت پالایش گلومرولی GFR کل بیماران در دو گروه مورد و شاهد در سه زمان قبل، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تجویز ماده حاجب

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11 ]


www.SID.ir

**جدول شماره ۱ :** تغییرات میانگین کراتینین سرم، GFR و BUN کل بیماران در دو گروه مورد و شاهد در سه زمان قبل، ۲۴ و۴۸ ساعت پس از تجویز ماده حاجب

| | کراتینین سرم | (mg/dl) | GFR( ml/min) | BUN mg/dl |
|---|---|---|---|---|
| NAC | پایه | ۰/۷۹۸±۰/۲۲ | ۱۰۳/۱۶± ۲۹ | ۱۷/۳± ۴/۷۷ |
| | ۲۴ ساعت بعد | ۰/۸۱۲ ±۰/۱۶ | ۱۰۱/۳± ۰/۰۲ | ۱۶/۲±۰/۰۱ |
| | ۴۸ ساعت بعد | ۰/۸۲۸±۰/۲ | ۹۸/۰۴± ۰/۱ | ۱۶/۱± ۰/۰۳ |
| شاهد | پایه | ۰/۸۰۴±۰/۲۲ | ۱۰۲/۱۶±۳۰/۶ | ۱۶/۳۶±۴/۱۷ |
| | ۲۴ساعت بعد | ۰/۸۳۶±۰/۰۸۲ | ۱۰۰/۴± ۰/۰۶ | ۱۷/۲±۳/۰۱ |
| | ۴۸ساعت بعد | *۰/۸۹۷±۰/۱۸ | *۹۵/۳± ۰/۱۴ | ۱۷/۲۶± ۲/۰۳ |
| P Value بین گروه | پایه | ۰/۸۹ | ۰/۷۷ | ۰/۳ |
| | ۲۴ساعت بعد | ۰/۲۲ | ۰/۳۳ | ۰/۴۴ |
| | ۴۸ ساعت بعد | ۰/۱۲ | ۰/۱۴ | ۰/۴۱ |

* P< ۰/۰۵ درون گروه

## بحث

مواد حاجب یکی از مهم‌ترین عوامل آسیب رسان به توبول‌های کلیوی و ایجاد نکروز حاد توبولی می‌باشند. از عوامل خطرساز نکروز حاد توبولی ناشی از مواد حاجب می‌توان به دیابت، نارسایی مزمن کلیوی، نارسایی احتقانی شدید قلب، از دست دادن مایعات، افت فشارخون، نوع و حجم ماده حاجب اشاره کرد(۱۲)؛ به طوری‌که گفته می‌شود شیوع اثرات مسمومیت کلیوی با مواد حاجب یونی بیش‌تر از غیر یونی است(۱۳تا۱۵).

درمطالعه حاضر از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه، آسیب کلیوی در ۳۰ بیمار مشاهده شد.کراتینین سرم بعد از ۴۸ ساعت در گروه شاهد، افزایش معنی‌داری یافت؛ یعنی ماده حاجب یونی هیپراسمولار، آسیب‌های جدی به توبول‌های کلیه وارد کرده است. اما در گروه NAC میزان کراتینین تغییر معنی‌داری نیافت؛ یعنی در درون گروه بیماران دریافت‌کننده NAC ماده حاجب نتوانست آسیب‌های جدی به کلیه وارد کند و به نظر می‌رسد دارو اثرات محافظتی داشته است. ولی این تفاوت (تغییرات کراتینین سرم) بین دو گروه (گیرنده دارو و شاهد) معنی‌دار نبود؛ یعنی این‌که داروی NAC در پیشگیری از ضایعات کلیوی افراد با کلیه تقریبا سالم، اثرات محسوسی ندارد.

درمطالعه‌ای که توسط والرو (Vallero) و همکاران در سال ۲۰۰۲ در ایتالیا بر روی ۱۰۰ بیمار تحت آنژیوگرافی با ماده حاجب ایزو اسمولار(Iodixanol) با حجم ۲۰۳cc انجام گرفت.بیماران دو گروه , شاهد و NAC با نرمال سالین ۰/۴۵ درصد با سرعت ۱ml/kg/hr، از ۲-۱ ساعت قبل تا ۲۴ ساعت بعد از آنژیوگرافی مایع درمانی شدند وگروه NAC ، ۶۰۰ mg دوبار در روز قبل و بلافاصله بعد از آنژیوگرافی قرص NAC در یافت نمودند.

پس از ۴۸ ساعت، کراتینین سرم در هر دو گروه، (شاهد و NAC ) افزایش یافت اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود(۹) در مطالعه ما بعد از ۴۸ ساعت، افزایش معنی‌دار درکراتینین سرم فقط در گروه شاهد مشاهده شد. علت تفاوت در نتایج می‌تواند به خاطر تفاوت در نرمال سالین استفاده شده (در مطالعه حاضر ۰/۹ درصد و در مطالعه والرو (Vallero) ۰/۴۵ درصد) و حجم ماده حاجب استفاده شده (در مطالعه والرو (Vallero) (۲۰۳cc) و درمطالعه حاضر (۱۲۰cc) ) باشد. در این مطالعه کراتینین سرم در گروه شاهد، پس از ۴۸ ساعت افزایش معنی‌داری داشت. درمطالعه کفر(Kefer) ماده استفاده شده برای مایع درمانی، نحوه تجویز NAC و تعداد بیماران با کلیه سالم متفاوت با مطالعه حاضر بود که می‌تواند علت تفاوت نتایج با مطالعه حاضر باشد. در مطالعه هافمن (Hoffmann) و همکاران نیز که در سال ۲۰۰۴ بر روی ۵۰ بیمار با عملکرد کلیوی سالم تحت آنژیوگرافی بامواد‌حاجب(نامشخص وباحجم نامشخص) انجام گرفت، بیماران گروه NAC مانند مطالعه حاضر دارو را دریافت نمودند. پروتکل مایع درمانی نیز ذکر نشد. کراتینین سرم ۴۸ ساعت پس از آنژیوگرافی اندازه‌گیری شدکه کاهش معنی‌داری را نشان داد. این مطالعه اثر NAC را در پیشگیری از آسیب کلیوی مواد حاجب در بیماران با عملکرد کلیوی سالم تحت آنژیوگرا فی تایید کرد(۱۱).

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11 ]



www.SID.ir

نتایج این مطالعه بیانگر این واقعیت است که هر چند NAC توانسته از میزان آسیب کلیوی و کاهش GFR ناشی از مواد حاجب بکاهد، در بیماران با کلیه سالم که به میزان کافی مایعات کامل قبل از در معرض قرار گرفتن ماده حاجب، دریافت می‌کنند، اثرات محسوسی نداشته و علی‌رغم ارزان بودن دارو، استفاده معمول آن توصیه نمی‌گردد. اما با توجه به خطر بالای آسیب کلیوی ناشی از مواد حاجب خصوصا با اسمولاریته بالا که می‌تواند منجر به نارسایی کلیوی مزمن و در نهایت دیالیز بیماران و افزایش هزینه‌های درمانی آنها گردد، انجام مطالعات بیش‌تر در این زمینه با مقادیر مختلف NAC و پروتکل‌های مایع درمانی مختلف در بیماران تحت آنژیوگرافی ضروری به نظر می‌رسد.

## سپاسگزاری

در پایان شایسته است از زحمات کلیه کارکنان بخش قلب بیمارستان فاطمه زهرا در همکاری و گرفتن نمونه‌ها، جناب آقای شعبانخانی درانجام داده‌های آماری و خانم دکتر معصومه ابوالقاسمی جهت ویرایش مقاله تشکر و قدردانی گردد. این تحقیق حاصل پایان نامه دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران سرکارخانم دکتر زهرا قزلباش می باشد.

## فهرست منابع

1. Tepel M, Acetylcysteine for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy, ***Minerva Cardioangiol*** 2003; 51(5): 525-530.
2. Goldenberg I, Schechter M, Matetzki S. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. ***Eur Heart J*** 2004; 25: 212-218.
3. Billinger M, Hess O, Meier B. Prevention of contrast-induced renal dysfunctional by N- cetylcysteine. ***Eur Heart J*** 2003; 253: 188-189.
4. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW: Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (The APART Trial). ***Am J Cardioly*** 2002; 89: 356-358.
5. Kay J, Chow WH, Chan TM. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. ***JAMA*** 2003; 289: 553-558.
6. shyu K-G, Cheng J-J, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. ***J Am Coll Cardiol*** 2002; 40: 1383-1388.
7. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. ***Kidney Inter*** 2002; 62: 2202-2207.

Archive of SID
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11 ]
www.SID.ir

8. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik A. Prospective randomized study of N-acetylcystein, fenoldopam, and saline for perevention of radiocontrast-induced nephropathy. ***Catheter Cardiovasc Interv*** 2002; 57: 297-283.
9. Vallero A,Cesano G,Pozzato M. Contrast nephropathy in cardiac procedure: No advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC). ***G Ital Nefrol*** 2002; 19: 529-533.
10. Kefer J,Hanet C,Boitte S.Acetylecysteine coronary procedure and prevention of contrast-induced worsening of renal function: which benefit for which Patients? ***Acta Cardiol*** 2003; 58: 555-560.
11. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer B. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable, ***J Am Soc Nephrol*** 2004; 15: 407-410.
12. Koda-kimble MA, Young, L.Y. Applied Therapeutics The clinical use of Drugs, 7th edition, USA 2001 : 29-23.
13. Lasser EC. Contrast media for urography: In Pollach HM, ed. ***Clinical urography: An atlas and text book of Urological Imaging,*** Vol 1. philalelphia, pa : WB saunders Co; 1990: 23-36.
14. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR. Nephrotoxicity of high osmolality versus low-osmolality contrast media:randomized clinical trial. ***Radiology*** 1992; 189:649-655.
15. Parfery PS, Griffiths SM, Barrett BJ. Contrast material-induced renal failure in patient with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. ***Negl J Med*** 1989; 320: 143-149.

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11 ]



www.SID.ir