



## Pulmonary Effects of N-acetylcysteine in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery with Cardiopulmonary bypass

Omid Aghadavoodi, M.D.

Reza Mohammad-Ali Beygi, M.D.

### ABSTRACT

**Background:** Cardiac surgery and cardiopulmonary bypass (CPB) initiate a systemic inflammatory response which adversely affects postoperative pulmonary function. The purpose of the present study was to assess the pulmonary effects of N-acetylcysteine (NAC) in patients undergoing Coronary artery bypass graft surgery (CABG)

**Materials and methods:** In a randomized, double blind, clinical trial study (April-October 2005) in our institution, forty consenting patients undergoing elective CABG were randomized into two groups. Group I (20 patients) received a physiologic saline solution as a placebo one hour before CPB; group II (20 patients) received 50 mg/kg NAC intravenously for one hour before CPB. Perioperative hemodynamic and pulmonary data were recorded. Data were analyzed by SPSS 11.5 software using appropriate tests including Chi-square and T-tests. The results were evaluated as the mean  $\pm$  SE and considered statistically significant for  $p < 0.05$ .

**Results:** The preoperative demographic and basic clinical variables including mean age ( $59.1 \pm 1.4$ ), body mass index ( $25.7 \pm 0.6$ ), cardiac ejection fraction ( $47.1 \pm 1.7$ ), and pulmonary function test (PFT) and CPB time ( $109.2 \pm 4.7$ ) were similar in the two groups. Patients in group I exhibited significantly lower dynamic lung compliances in the ICU ( $p < 0.05$ ). The rapid shallow breathing index (RSBI) was significantly more in group I ( $p < 0.001$ ). The static lung compliance was better in group II ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference in terms of mechanical ventilation duration, intubation time and ICU stay.

**Conclusion:** This clinical study reveals that administration of NAC to patients undergoing elective CABG with CPB improves some pulmonary parameters in the postoperative period but does not alter the duration of mechanical ventilation and ICU stay. So we believe that the effect of NAC in the pulmonary function after CPB needs to be further evaluated.

**Key Words:** Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, N-acetylcysteine, Pulmonary effects

اثرات ریوی آن - استیل سیستین در  
جراحی عروق کرونر همراه با بای پاس  
قلبی ریوی

دکتر امید آقاداتودی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - بیمارستان دکتر چمران اصفهان

دکتر رضا محمدعلی بیگی

دستیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - بیمارستان دکتر چمران اصفهان

## چکیده

مقدمه: جراحی قلب و بای پاس قلبی ریوی باعث تحریک سیستم التهابی در بدن و از جمله ریه می‌گردد. امروزه تلاش‌های بسیاری برای کنترل و کاهش این پاسخ التهابی در عمل جراحی قلب انجام می‌گیرد. هدف این تحقیق ارزیابی تأثیر ریوی تجویز ان-استیل سیستئین<sup>۱</sup> در بیماران جراحی قلب است.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه بالینی دو سویه کور در سال ۱۳۸۴ در مرکز شهید چمران، ۴۰ بیمار داوطلب جراحی عروق کرونر<sup>۲</sup> همراه با بای پاس قلبی ریوی<sup>۳</sup> انتخاب شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم گردیدند. گروه اول یک ساعت قبل از شروع بای پاس قلبی ریوی، نرمال سالین به عنوان دارونما دریافت کردند و گروه دوم ان-استیل سیستئین با دوز ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم به شکل تزریقی در همان زمان دریافت داشتند. پارامترهای ریوی و همودینامیک قبل و بعد از عمل ثبت می‌شد. یافته‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمون‌های تست تی<sup>۴</sup> و کای اسکوار<sup>۵</sup> تحلیل گردید. نتایج به شکل میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شده‌اند و  $p < 0/05$  معنی‌دار محسوب گردید.

یافته‌ها: متغیرهای پایه شامل متوسط سن ( $59 \pm 1/4$ )، شاخص توده بدنی<sup>۶</sup> ( $25/7 \pm 0/6$ ) کسر جهشی ( $47 \pm 1/7$ ) و زمان پمپ ( $109 \pm 4/7$  دقیقه) در هر دو گروه یکسان بودند. گروه شاهد کمپلینس دینامیک ریوی کمتری را در بخش مراقبت‌های ویژه در ساعت سوم و ششم نشان داد ( $p < 0/05$ ). RSBI<sup>۷</sup> در گروه شاهد بیشتر بود ( $p < 0/004$ ). همچنین کمپلینس استاتیک ریوی در ششمین ساعت پس از پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه در گروه دوم بهتر بود ( $p < 0/001$ ). در مورد زمان تهویه مکانیکی و مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در بیماران تفاوتی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه تجویز ان-استیل سیستئین در بیماران باعث بهبود برخی از پارامترهای ریوی پس از جراحی قلب شد در حالی که مدت زمان تهویه مکانیکی و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه تغییر نکرد. بنابراین بررسی اثرات ان-استیل سیستئین در بیماران CABG با دوزهای دیگر و در بیماران ریوی توصیه می‌شود.

کلواژگان: جراحی قلب، بای پاس قلبی ریوی، ان-استیل سیستئین

1. N-acetylcysteine
2. Coronary Artery Bypass Graft (CABG)
3. Cardiopulmonary Bypass (CPB)
4. T - test
5. Chi-square
6. body mass index (BMI)
7. Rapid shallow breathing Index (RSBI)

## مقدمه

فعال شدن سیستم‌های التهابی بر اثر بای پاس قلبی ریوی یکی از مهم‌ترین عوارض بعد از عمل جراحی قلب و از جمله عمل جراحی CABG است.<sup>(۱)</sup> علل فعال شدن سیستم‌های التهابی بر اثر بای پاس قلبی ریوی (CPB) شامل برخورد اجزای خون با سطح مدار CPB در خارج از بدن، آسیب ایسکمی، ری پرفیوژن،<sup>۱</sup> اندوتوکسمی<sup>۱</sup> و ترومای جراحی است. آزاد شدن اکسیژن فعال و یا ترکیبات نیتروژن و پروتازها و سیستم کمپلمان C3a و C5a، عامل اولیه‌ی پاسخ ناشی از حمله‌ی نوتروفیل‌ها به عروق آسیب دیده هستند.<sup>(۲)</sup> در حالی که فعال شدن لکوسیت‌ها و سایر مواد التهابی باعث نشت مویرگی و نهایتاً کاهش عملکرد ارگان‌های بدن می‌گردد که ریه نیز از این امر مستثنی نیست.<sup>(۳)</sup> فعال شدن نوتروفیل‌ها همراه با به دام افتادن اجزای آنها در اندوتلیوم عروقی باعث آسیب بافت بینایی و اپی تلیال ریوی می‌شود و این آسیب احتمالاً باعث افزایش نفوذپذیری مویگرهای اندوتلیال، کاهش کمپلیمانس‌های ریوی و کاهش تبادل گازی می‌گردد. به عبارت دیگر، مجموعه‌ی واکنش التهابی، آسیب ری پرفیوژن، آتلکتازی ریوی، تغییر در الگوی جریان خون و کاهش فشار انکوئیک پلازما باعث بروز حالتی شبیه به ARDS در بیماران، پس از CPB، می‌شود. در ضمن افزایش زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و افزایش هزینه‌ها نیز از جمله سایر عوارض است.<sup>(۴)</sup> راهکارهای متعدد و عوامل دارویی گوناگونی شامل داروهای کورتیکواستروئیدی و استفاده از محلول‌های کوللوئید به جای کریستالوئید برای کاهش شدت و شیوع التهاب سیستمیک به کار گرفته شده است.<sup>(۴-۱)</sup> علی‌رغم بعضی پیشرفت‌ها در تجهیزات CPB، هیچ داروی ضد التهابی یا سرکوب‌کننده‌ی ایمنی به تنهایی نتوانسته است نقش خود را در این مورد نشان دهد.<sup>(۴)</sup> یکی از شایع‌ترین روش‌ها در

کاهش پاسخ ایمنی استفاده از عوامل تعدیل‌کننده‌ی گلوکوتایون<sup>۲</sup> مانند تیول یا ترکیبات سولفیدریل<sup>۴</sup> است که در این میان داروی ان - استیل سیستین (NAC) توجه برخی تحقیقات را به خود اختصاص داده است.<sup>(۲-۵)</sup> این دارو که بیشتر برای درمان مسمومیت با پاراستامول استفاده می‌شود به عنوان پیش‌ساز گلوکوتایون عمل کرده و باعث افزایش سطح گلوکوتایون سلول‌ها می‌گردد و در ضمن نقش مستقیم زائده‌خواری<sup>۵</sup> هم دارد و معمولاً وقتی مؤثر است که در طی ۱۲ ساعت اول پس از مسمومیت با پاراستامول تجویز شود. پاراستامول در کبد به یک متابولیت واسطه‌ای فعال و سمی به نام NAPQI<sup>۶</sup> تبدیل شده و گلوکوتایون نقش خنثی کردن این متابولیت فعال را به عهده دارد که در بدن مقادیر محدودی تولید می‌شود و داروی ان - استیل سیستین این ذخایر را افزایش می‌دهد.<sup>(۲-۴)</sup> علاوه بر اثر ضد اکسیدان ان - استیل سیستین اثر ضد التهاب آن به وسیله‌ی سرکوب تولید و آزاد کردن سیتوکین‌ها و جلوگیری از چسبندگی عوامل ایمنی و فاکتور هسته‌ای کاپایی<sup>۷</sup> است.<sup>(۲)</sup> پس از تجویز وریدی ان - استیل سیستین نیمه‌عمر آن حدود ۲ تا ۶ ساعت است و در حدود ۲۰ تا ۳۰٪ آن بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود. در مان اولیه با ان - استیل سیستین می‌تواند با مکانیسم افزایش ذخایر آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن، روش قابل قبولی برای کاهش اثرات مضر CPB پس از عمل روی ارگان‌ها باشد. از آنجا که نقش بالینی ان - استیل سیستین در پاسخ التهاب سیستمیک کماکان واضح نیست و با توجه به اینکه

1. reperfusion

2. endotoxemia

3. glutathione

4. sulfhydryl

5. scavenger

6. n-acetyl-p-benzo-quinoneimine

7. Kappa B

کیلوگرم انجام شد. پس از شروع گردش خون برون-پیکری (CPB) می‌دازولام ۱ میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه و فنتانیل ۲ میکروگرم/کیلوگرم/ساعت و پانکرونیوم ۰/۰۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تجویز گردید. به دنبال اطمینان از ثبات همودینامیک بیمار پس از القای بیهوشی و قبل از شروع CPB، مقدار ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ان-استیل سیستین در عرض ۳۰ دقیقه به بیماران گروه مورد انفوزیون گردید و در گروه شاهد نیز معادل همان حجم سرم نمکی ۰/۹٪ به همان شکل تزریق شد.

در مورد سیستم CPB، دهلیز راست قلب به وسیله کانول واحد دبل لومن کانوله می‌شد. کانول شریانی در آئورت صعودی قرار می‌گرفت و بطن چپ از ریشه آئورت ونت می‌گردید. کلیه بیماران تا دمای ۲۸ درجه سرد شده و در تمام موارد از اکسیژناتور<sup>۱</sup> و محلول کریستالوئید پرایم شامل ۱ لیتر رینگر لاکتات و ۵۰۰ سی‌سی هماکسل و ۶۰ گرم مانیتول برای همه بیماران استفاده می‌شد. بیماران برای رسیدن به  $ACT > 450$ <sup>۲</sup>، ۳-۴ میلی‌گرم/کیلوگرم هپارین دریافت می‌کردند. در حین CPB جریان مداوم ۲/۸-۲/۴ لیتر/دقیقه/ستر مربع در جهت حفظ فشار پرفوزیون ۵۰ تا ۷۰ میلی‌متر جیوه استفاده می‌شد. محلول کاردیوپلژی شامل ۲۵ میلی‌اکی‌والان/لیتر پتاسیم و ۱ گرم منیزیم همراه با ۱۰ سی‌سی بی‌کربنات محلول در ۵۰۰ سی‌سی سرم رینگر بود که به صورت آنتی‌گرید<sup>۴</sup> به میزان ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم انفوزیون می‌شد. دوزهای بعدی محلول کاردیوپلژی شامل ۱۲ میلی‌اکی‌والان/لیتر پتاسیم هر ۲۰ دقیقه تکرار می‌گردید. سرد کردن مستقیم قلب به وسیله سرم نمکی

تحقیقات فعلی بیشتر بر مبنای سلولی بوده و تا به حال نقش بالینی این تغییرات کمتر بررسی شده است بر آن شدیم که اثر ان-استیل سیستین در پارامترهای ریه را به صورت جزء به جزء بررسی کنیم.

### مواد و روش‌ها

در یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی از بین بیماران نیازمند به عمل جراحی انتخابی CABG همراه با CPB تعداد ۴۰ بیمار به روش غیر احتمالی آسان انتخاب شدند. بعد از پذیرفته شدن روش اجرای کار توسط کمیته اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه و گرفتن رضایت از بیماران، تحقیق شروع شد. حجم نمونه براساس احتساب  $\alpha = 0.05$  و  $\beta = 0.08$  برای هر گروه ۲۰ نفر محاسبه گردید که نهایتاً این ۴۰ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه ۲۰ تایی مورد و شاهد تقسیم گردیدند.

شرایط ورود عبارت بود از: شاخص توده بدنی کمتر از ۳۵، عدم اعتیاد به سیگار و مواد مخدر، عدم ابتلا به بیماری ریوی، عدم وجود سابقه حساسیت و آلرژی. البته ۴۴ بیمار وارد مطالعه شدند که به دلایل بیان شده در بخش نتایج، ۴ نفر از مطالعه خارج شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱) زمان پمپ بیشتر از ۱۸۰ دقیقه طول بکشد، ۲) بیمار نیاز به بالن پمپ داخل آئورت پیدا کند، ۳) بعد از عمل ترشحات چست تیوب<sup>۱</sup> بیش از ۱۵۰ سی‌سی در ساعت باشد که منجر به عمل جراحی مجدد گردد.

همه جراحی‌ها توسط یک جراح و با یک روش انجام گرفت. القاه بیهوشی به وسیله ۴ میکروگرم/کیلوگرم فنتانیل + ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تیوپتال سدیم + ۰/۱ میلی‌گرم پانکرونیوم + ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم لیدوکائین انجام گرفت. ادامه بیهوشی به وسیله تجویز ایزوفلوران (MAC ۱/۵-۰/۵) و اکسیژن ۱۰۰٪ و مورفین ۰/۱ میلی‌گرم/

1. chest tube

2. Affinity, Medtronic, USA

3. Activated Clotting Time

4. Ante grade

بیش از ۰/۷۵ و حداقل برای جداسازی بیمار از دستگاه ۰/۳۵ است. نسبت PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> نرمال بیش از ۳۰۰ و برای جداسازی بیمار از دستگاه بیش از ۲۰۰ است.<sup>(۴)</sup> داده‌ها پس از ورود به رایانه، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 11.5 تحلیل گردید. پارامترهای دو گروه مورد و شاهد در موارد کمی به کمک آزمون تست تی و در موارد کیفی با آزمون کای اسکوار تجزیه و تحلیل شد.  $p < 0/05$  معنی دار محسوب گردید.

### یافته‌ها

در طی این بررسی ۴۴ بیمار وارد تحقیق گردیدند که از این تعداد ۲ بیمار به دلیل طولانی شدن زمان گردش خون برون‌پیکری، یک بیمار به دلیل استفاده از بالن پمپ داخل آئورت و یک بیمار به دلیل نیاز به جراحی مجدد ناشی از خونریزی از مطالعه خارج و نهایتاً ۴۰ بیمار ارزیابی شدند. مشخصات پایه‌ای و دموگرافیک در دو گروه قبل از مداخله در جدول شماره ۱ خلاصه شده است که با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. نتایج به شکل میانگین  $\pm$  خطای معیار بیان شده‌اند.

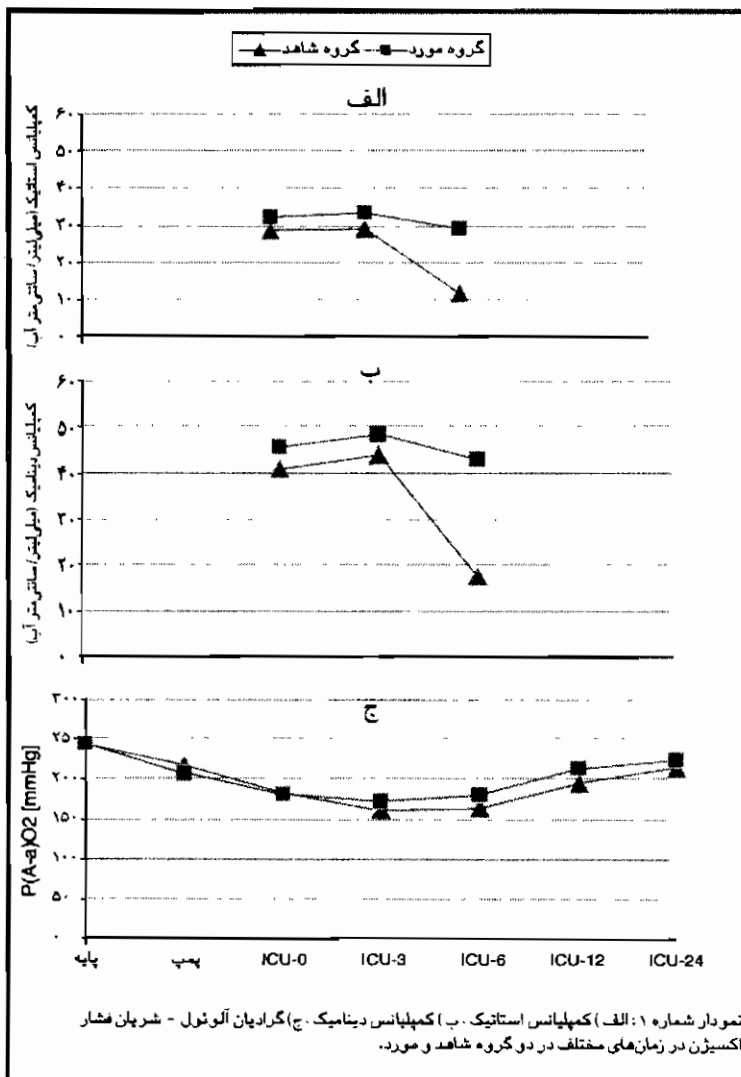
بعد از مداخله، پارامترهای ریوی بیمارانی در دو گروه اندازه‌گیری شد که نتایج در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. بر اساس داده‌های جدول شماره ۲، کمپلیانس دینامیک در ساعت سوم و ششم و کمپلیانس استاتیک در ساعت ششم پس از پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه

فیزیولوژی (۴ درجه) بود. در برخورد با گازهای خون شریانی، وضعیت  $\alpha$  stat پیش‌گرفته شد (گرم کردن بیمار تا ۳۷ درجه قبل از خارج شدن از پمپ). خارج شدن از پمپ، در صورت نیاز توسط اینوتروپ‌ها حمایت می‌شد. پس از خاتمه جراحی، بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه پذیرفته می‌شدند و به وسیله دستگاه دراگر<sup>۱</sup> مدل اویتا<sup>۲</sup> تحت تهویه مکانیکی با شرایط زیر قرار می‌گرفتند: حجم جاری = ۱۰ سی‌سی / کیلوگرم، تعداد تنفس = ۱۲ (متناسب با کنترل فشار دی‌اکسید کربن شریانی در حد ۳۵-۴۰ میلی‌متر جیوه)، FIO<sub>2</sub> = ۰/۶ و PEEP = ۵ (متناسب با نگهداری SPO<sub>2</sub>  $\geq$  ۹۰٪) تنظیم گردید. FEV<sub>1</sub> و FVC بیماران از روی تست اسپرومتری قبل از عمل ثبت می‌شد. گازهای خون شریانی در ابتدای القای بیهوشی، حین پمپ، ابتدای پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه و ساعت‌های ۳ و ۶ و ۱۲ و ۲۴ پس از پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه ارزیابی شد. برای محاسبه RSBI کمپلیانس‌های مورد نیاز (ضمیمه ۱) به ترتیب زیر عمل شد: شش ساعت پس از پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه، در صورت وجود معیارهای لازم و کافی (ضمیمه ۲)، اسلوب<sup>۳</sup> دستگاه تهویه از SIMV<sup>۴</sup> به CPAP<sup>۵</sup> (حمایت فشاری = ۱۰<sup>۶</sup> و PEEP = ۵) تغییر داده می‌شد و سپس اسلوب حجم تنفسی جاری در عرض یک دقیقه (حجم جاری با بیشترین فراوانی در طی یک دقیقه) ثبت می‌شد. مدت تعداد تنفس در عرض یک دقیقه (تعداد تنفس در دقیقه با بیشترین فراوانی پس از ده دقیقه مشاهده) نیز ثبت گردید. فشار ماکزیمم راه هوایی<sup>۷</sup> و فشار کفه<sup>۸</sup> بیماران از روی پایشگر دستگاه تهویه در بدو پذیرش و ساعت سوم و ششم پذیرش ارزیابی شد. مدت زمان تهویه مکانیکی و همچنین ساعت اقامت بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه ثبت گردید. معیارهای جدا کردن بیمار از دستگاه تهویه<sup>۹</sup> در ضمیمه ۲ آورده شده است. PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> در حال نرمال

1. Drager
2. Evita
3. mode
4. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation
5. Continuous Positive Airway Pressure
6. pressure support
7. P max
8. P plateau
9. Weaning

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک و پایه بیماران در دو گروه مورد و شاهد

متغیرها	گروه شاهد	گروه مورد	p-value
سن (سال)	۵۸/۹ ± ۱/۸	۵۹/۳ ± ۲/۳	> ۰/۰۵
جنس	مرد	۱۴ (%۷۰)	> ۰/۰۵
	زن	۶ (%۳۰)	
شاخص توده بدنی	۲۵/۱ ± ۰/۸	۲۶/۴ ± ۰/۸	> ۰/۰۵
FEV1/FVC (درصد)	۱۱۵/۱ ± ۳/۹	۱۱۴/۶ ± ۴/۸	> ۰/۰۵
کسر جهشی (درصد)	۴۸/۱ ± ۲/۶	۴۶/۲ ± ۲/۳	> ۰/۰۵
زمان پمپ (دقیقه)	۱۰۹/۸ ± ۶/۸	۱۰۸/۶ ± ۷/۱	> ۰/۰۵



افزایش معنی‌داری را در گروه مورد نشان داد ( $p < 0/05$ ). RSBI نیز در ساعت ششم پس از پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه اندازه‌گیری شد که در گروه مداخله وضعیت بهتری را نشان داد ( $p < 0/004$ ).

به صورت خلاصه وضعیت گرادیان آلوتول - شریان فشار اکسیژن و کمپلایانس‌های ریه در نمودار شماره ۱ خلاصه شده است.

بر اساس پارامترهای نشان داده شده در جدول شماره ۲، زمان تهویه مکانیکی و مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در بیماران دو گروه مشابه بود. نسبت  $PaO_2/FiO_2$  و همچنین نسبت  $PaO_2/PAO_2$  در بدو ورود و ساعات سوم و ششم پس از پذیرش بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه تفاوتی بین دو گروه نداشت. در هیچ یک از بیماران عوارض داروی ان-استیل سیستین مثل تهوع و استفراغ بعد از عمل یا حساسیت نسبت به تزریق دیده نشد.

جدول شماره ۲: پارامترهای ارزیابی شده در دو گروه مورد و شاهد پس از انجام مداخله

p-value	گروه مورد	گروه شاهد		
۰/۹	۲۴۲±۲۱	۲۴۱±۱۵	پایه	P(A-a)O2
۰/۷	۲۰۶±۱۱	۲۱۶±۲۱	پمپ	
۰/۸	۱۸۰±۱۶	۱۸۲±۹	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ۰	
۰/۵	۱۷۲±۱۲	۱۶۱±۹	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت سوم	
۰/۲	۱۷۸±۱۱	۱۶۲±۹	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ششم	
۰/۲	۲۱۰±۹	۱۹۳±۸	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت دوازدهم	
۰/۴	۲۱۹±۷	۲۱۰±۷	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت بیست و چهارم	
۰/۰۶	۳۲±۱	۲۸±۱	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ۰	کمپلینس دینامیک
۰/۰۲	۳۳±۱	۲۹±۱	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت سوم	
۰/۰۰۰۱	۲۹±۲	۱۱±۲	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ششم	
۰/۱۰	۴۵±۱	۴۰±۲	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ۰	کمپلینس استاتیک
۰/۱۲	۴۸±۲	۴۳±۲	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت سوم	
۰/۰۰۰۱	۴۲±۳	۱۷±۳	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ششم	
۰/۰۰۴	۲۸±۳	۵۲±۶	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ششم	RSBI
۰/۲	۲۱۸±۰/۲	۲۱۳±۰/۱	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ۰	درصد اشباع اکسیژن شریانی / فشار اکسیژن شریانی
۰/۵	۲۳۴±۰/۲	۲۵۱±۰/۱	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت سوم	
۰/۸	۲۱۸±۰/۲	۲۴۵±۰/۱	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ششم	
۰/۸	۰/۴۱±۰/۰۵	۰/۴۱±۰/۰۳	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ۰	فشار اکسیژن خون شریانی
۰/۰۴	۰/۴۴±۰/۰۳	۰/۴۸±۰/۰۳	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت سوم	
۰/۰۲	۰/۴۲±۰/۰۳	۰/۴۷±۰/۰۳	بخش مراقبت‌های ویژه ساعت ششم	
۰/۷	۸/۶±۱/۳	۹/۱±۱/۳		مدت تهویه مکانیکی (ساعت)
۰/۲	۲۱/۴±۱/۶	۲۳/۴±۱/۷		مدت اقامت در آی سی یو (ساعت)

RSBI: Rapid shallow breathing index

ضمیمه شماره ۱: فرمول‌های محاسبه اندکس‌های مورد مطالعه

$A-a \text{ gradient} = P(A-a)O_2 = PA_{O_2} - Pa_{O_2}$	کمتر از ۳۵۰ میلی‌متر جیوه (درصد اشباع اکسیژن خون شریانی = ۱)
$PAO_2 = (P_b - PH_2O) (FIO_2) - (PACO_2 [FIO_2 + (1 - FIO_2) / R])$	
Dynamic lung compliance = mL/cm H2O	مساوی و بیشتر از ۲۲ میلی‌لیتر / سانتی‌متر آب
$C_{dyn} = \text{Tidal Volume} (P_{peak} - PEEP)$	
Static lung compliance = mL/cm H2O	مساوی و بیشتر از ۳۳ میلی‌لیتر / سانتی‌متر آب
$C_{stat} = \text{Tidal Volume} (P_{plateau} - PEEP)$	
$RSBI = RR / TV$	مساوی و بیشتر از ۱۰۵-۶۰ تنفس در دقیقه

ضمیمه شماره ۲: معیارهای شروع کاهش حمایت دستگاه تهویه برای جدا کردن بیمار از دستگاه تهویه

<p>اکسیژناسیون کافی</p> <p><math>PaO_2 \geq 60 \text{ mmHg}</math> on <math>FIO_2 \leq 0/4</math> ; <math>PEEP &lt; 5-10 \text{ cmH}_2O</math></p> <p>همودینامیک ثابت (فشار خون ثابت و ضربان قلب کمتر از ۱۴۰)</p> <p>تب و اسیدوز تنفسی واضح نداشته باشد</p> <p>هموگلوبین بیشتر از ۱۰</p> <p>هوشیاری مناسب (<math>GCS \geq 13</math>) و قطع داروهای آرام بخش</p> <p>عدم وجود اختلال الکترولیتی</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

میلی گرم / کیلوگرم از داروی آن - استیل سیستین یک ساعت قبل از شروع بای پاس قلبی ریوی و مقدار ۴۰ میلی گرم / کیلوگرم آن در ۲۴ ساعت بعد از عمل تجویز شد.  $P(A-a)O_2$  بعد از عمل در گزوه دریافت کننده آن - استیل سیستین وضعیت بهتری داشته است اما فشار اوج ریه، مقاومت عروق ریه و میزان شنت و کمپلینانس دینامیک و استاتیک اندازه گیری شده در ریه در تحقیق مورد نظر تفاوتی در دو گروه مورد (آن - استیل سیستین) و شاهد نداشت.<sup>(۱)</sup> البته فعالیت آنزیم مایلوپراکسیداز<sup>۲</sup> که یکی از فاکتورهای التهابی است نیز در گروه مورد کمتر بود.

یکی از موضوع هایی که امروزه به آن پرداخته می شود زمان خارج کردن لوله تراشه و ترخیص هر چه سریع تر از بخش مراقبت های ویژه و بیمارستان و همچنین کاهش هزینه ها است.<sup>(۶)</sup> در همین راستا موضوع جدا کردن بیمار از دستگاه تهویه نقش مهمی را ایفا می نماید. یکی از پارامترهای مهم برای این امر، RSBI (ضمیمه ۱) است که در آن عدد کمتر از ۱۰۵ وضعیت مناسب را نشان

### بحث

در این مطالعه، تجویز آن - استیل سیستین باعث بهبود پارامترهای گوناگونی شامل کمپلینانس دینامیک در ساعت سوم و ششم پذیرش و کمپلینانس استاتیک در ساعت ششم پس از پذیرش در بخش مراقبت های ویژه و نیز در RSBI مقایسه با گروه شاهد گردید؛ ولی در معیارهای بالینی دیگر که مشخص کننده پیش آگهی بیمار است (شامل مدت زمان تهویه مکانیکی و همچنین مدت زمان بستری در بخش مراقبت های ویژه) تغییری حاصل نشد. پارامترهای دیگر مورد بررسی در این مطالعه شامل بودند ساعت های  $P(a-a)O_2$ ،  $PaO_2/FIO_2$  و  $PaO_2/PAO_2$  که در مورد بررسی تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد با یکدیگر نداشتند. در مجموع تحقیقات متعددی که در این ارتباط انجام گرفته است بیشتر شامل تحقیقات حیوانی و یا در سطح سلولی و فاکتورهای خونی التهاب سیستمیک بوده و پارامترهای فیزیکی ریه کمتر در یک تحقیق به صورت کامل بررسی شده است.

تنها یک تحقیق در سال ۲۰۰۳ توسط صغیر<sup>۱</sup> بر روی فیزیکی ریه در ۲۰ بیمار تحت عمل CABG انجام شد؛ بدین ترتیب که در گروه مورد (ده بیمار)، مقدار ۱۰۰

1. Cakir

2. myeloperoxidase



در تحقیق دیگری در سال ۲۰۰۳ که توسط ونتو<sup>۱</sup> و همکاران او بر روی ۳۵ بیمار داوطلب عمل CABG انجام شد، با افزودن آن - استیل سیستین به محلول کار دیو پلتریک و سپس بیوپسی میوکارد در زمان بعد از برداشتن کلامپ آئورت، فعالیت مایلوپراکسیداز در گروه مداخله دو برابر کمتر شده بود که نشان دهنده افزایش ظرفیت استرس اکسیداتیو<sup>۲</sup> بیماران است.<sup>(۱۰)</sup>

بر مبنای تحقیق سوتر<sup>۵</sup> و همکاران، تجویز آن - استیل سیستین با دوز ۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم به مدت ۳ روز در بیماران مبتلا به آسیب حاد ریوی<sup>۶</sup> از نوع ملایم تا متوسط، داروی مزبور خارج شدن از وضعیت بحرانی را تسهیل می‌کند که با کاهش زمان وصل به دستگاه تهویه و افزایش میزان اکسیژناسیون بافتی نشان داده شد، اما در اندکس آسیب ریوی<sup>۷</sup> تغییری داده نشد.<sup>(۹)</sup> البته در یک تحقیق دیگر که در مورد بیماران مبتلا به نوع شدیدتر آسیب حاد ریوی یعنی ARDS انجام شد، تجویز وریدی آن - استیل سیستین با دوز ۱۹۰ میلی‌گرم / کیلوگرم در روز به مدت ۳ روز، نه میزان اکسیژناسیون بافتی را بهبود بخشید و نه زمان وصل به دستگاه تهویه را کاهش داد.<sup>(۱۱)</sup> این اختلاف شاید به این دلیل باشد که پس از استقرار درجه شدید آسیب ریوی، دیگر تجویز آن - استیل سیستین مؤثر نخواهد بود و باید آن را به‌طور پیشگیرانه به کار برد.

دی بیکر<sup>۸</sup> و آندرسن<sup>۹</sup> هم در دو مطالعه جداگانه نشان

می‌دهد.<sup>(۷)</sup> در گروه کنترل تحقیق فعلی، بهبود قابل توجه و در دینامیک RSBI کمپلیانس‌های ریه مخصوصاً کمپلیانس در گروه مداخله دیده شد؛ اما از نظر زمان مورد نیاز برای وصل بیمار به دستگاه تهویه در بخش مراقبت‌های ویژه و زمان بستری در این بخش در دو گروه تفاوت محسوسی مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). این موضوع می‌تواند ناشی از عوامل گوناگونی باشد. در تحقیقات متعددی که انجام گرفته است، آن - استیل سیستین در دوزهای مختلفی استفاده گردیده است و در برخی مقالات دوز ۱۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم و در بیش از یک نوبت استفاده شده است،<sup>(۹،۱۱،۱۲)</sup> در حالی که در تحقیق انجام شده با توجه به تصویب کمیته اخلاقی طرح و برای جلوگیری از عوارض آن - استیل سیستین در بیمار پس از بیدار شدن (عوارضی مثل تهوع و استفراغ)، فقط اقدام به یک مرتبه تجویز دارو و با دوز ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم صورت گرفت. احتمالاً با تجویز دوزهای بالاتر آن - استیل سیستین و نیز تجویز دوزهای متعدد آن، تأثیرات این دارو را با وضوح بیشتری می‌توان مشاهده کرد.

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۴ توسط صغیر و همکاران که بر روی گونه‌ای سگ انجام گرفت، نشان داده شد که اضافه کردن آن - استیل سیستین با دوز ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم در حین پمپ به محلول پمپ در شرایط هیپوترمی عمیق و سپس ایست کامل گردش خون را در بسرون‌پیگیری، گرادیان P(A-a)O<sub>2</sub> نمونه‌ها کاهش می‌دهد.<sup>(۳)</sup> در سال ۲۰۰۴ در تحقیق دیگری در انگلستان که توسط گلاتنزونیس<sup>۱</sup> و همکاران بر روی خرگوش (پس از القای ایسکمی کبد) انجام گرفت، نشان داده شد که فعالیت الاین امینوترانسفراز<sup>۱</sup> سلول‌های کبدی، به دنبال تجویز آن - استیل سیستین با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم کاهش پیدا کرد که نشان دهنده کاهش آسیب کبدی ناشی از ایسکمی ری‌پرفوزیون است.<sup>(۸)</sup>

1. Glantzounis
2. alanine aminotranferase
3. Vento
4. oxidative stress
5. Suter
6. Acute Lung Injury
7. Lung Injury Score
8. DE Backer
9. Andersen

بیمار که می تواند در پیش آگهی بیمار نقش ایفا نماید). شاید اگر آن - استیل سیستین با دوز بالاتر و به دفعات بیشتر به بیماران دچار نارسایی تنفسی واضح تری داده شود تغییرات به وجود آمده محسوس گردد و پارامترهای ریوی به میزان قابل توجه تری تغییر نمایند.

### نتیجه گیری

به نظر می رسد که با توجه به خاصیت جذب رادیکال های آزاد و قابلیت ضد التهابی آن - استیل سیستین، این دارو در بهبود نارسایی تنفسی بتواند نقشی مؤثر را ایفا نماید. تحقیقات بیشتری مورد نیاز است تا بتوان بر مبنای آنها - استیل سیستین را یکی از پایه های درمان نارسایی تنفسی در بیماران جراحی قلب همراه با بای پاس قلبی ریوی دانست.

دادند که تجویز پیشگیرانه آن - استیل سیستین در بیماران جراحی قلب، میزان رادیکال های آزاد اکسیژن را کاهش می دهد. (۱۳، ۱۲)

بر حسب تجربه محققان مقاله فعلی مشاهده شد که افرادی که نارسایی تنفسی قابل توجه تری دارند پاسخ بهتری به آن - استیل سیستین می دهند و بهبود ریوی در آنها نسبت به سایر افراد عادی واضح تر است. اما در این بررسی آن - استیل سیستین به همه بیماران به صورت تصادفی تزریق گردید و عملاً بیماران با شرایط ویژه ای برای این موضوع انتخاب نگردیدند. از جمله معیارهایی که در بدو ورود به مطالعه برای همه بیماران مد نظر بود نسبت FEV1/FVC که در هر دو گروه یکسان بود ولی پارامترهای دیگری هم علاوه بر پارامترهای ذکر شده می تواند عامل مخدوش کننده در مطالعه باشد که عوامل مورد اشاره در مطالعه فعلی بررسی نگردیدند (از جمله مکان زندگی بیمار (شهر یا روستا)، شغل بیمار، درگیری قلبی ریوی بیمار، آستانه تحمل درد بیمار و میزان همکاری

### REFERENCES

1. Eren N, Cakir O, Oruc A, et al. Effects of N-acetylcysteine on pulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2003 Nov; 18(6): 345-50.
2. Sucu N, Cinel I, Unlu A, et al. N-acetylcysteine for preventing pump-induced oxidative inflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Surg Today*. 2004; 34(3): 237-42.
3. Cakir O, Oruc A, Kaya S, et al. N-acetylcysteine reduces lung reperfusion injury after deep hypothermia and total circulatory arrest. *J Card surg*. 2004 May-Jun; 19(3): 221-5.
4. Luyten CR, van Overveld FJ, De Backer LA, et al. Antioxidant defence during cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Apr; 27 (4): 611-6.
5. Vargas FS, Terra-Fiho M, Hueb W, et al. Pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Respir Med*. 1997 Nov; 91 (10): 629-33.
6. Moon RE, Camporesi EM. **Respiratory Monitoring**; in: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 6th ed.

Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 1469-71.

7.

*Fisher D, Hess D. Respiratory Monitoring*; in: Hurford WE. Critical care Handbook of the Massachusetts General Hospital. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 33-52.

8.

*Glantzounis GK, Yang W, Koti RS, et al. Continuous infusion of N-acetylcysteine reduces liver warm ischaemia-reperfusion injury.* Br J Surg. 2004 Oct; 91(10): 1330-9.

9.

*Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study.* Chest. 1994 Jan; 105(1): 190-4.

10.

*Vento AE, Nemlander A, Aittomaki J, et al. N-acetylcysteine as an additive to crystalloid cardioplegia increased oxidative stress capacity in CABG patients.* Scand Cardiovasc J. 2003 Dec; 37(6) 349-55.

11.

*Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, et al. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study.* J Crit Care. 1997 Dec; 12(4): 177-82.

12.

*De Backer WA, Amsel B, Jorens PG, et al. N-acetylcysteine pretreatment of cardiac surgery patients influences plasma neutrophil elastase and neutrophil influx in bronchoalveolar lavage fluid.* Intensive Care Med. 1996 Sep; 22 (9): 900-8.

13.

*Andersen LW, Thijs J, Kharazmi A, et al. The role of N-acetylcysteine administration of the oxidative response of neutrophils during cardiopulmonary bypass.* Perfusion. 1995; 10(1): 21-6.