

کاربردهای بالینی آن - استیل سیستئین در درماتولوژی

آن - استیل سیستئین (NAC) N-acetylcysteine متابولیت استیل استیل سیستئین بوده و توسط FDA برای درمان مسمومیت با استامینوفن مجوز گرفته است. NAC از یک سو با افزایش گلوپتایون به عنوان آنتی اکسیدان عمل می کند و هم چنین از طریق تأمین گلوپتایون از مسمومیت ناشی از پاراستامول جلوگیری می کند. از سوی دیگر، NAC موکولیتیک، ضد التهاب و پیش ساز گلوپتایون نیز هست و از این طریق در بیماری های مختلفی کاربرد پیدا می کند. با توجه به اثرات مختلف فارماکولوژیک NAC و بی ضرری نسبی آن، طی سالیان اخیر تمایل به استفاده از NAC برای مصارف گوناگون افزایش یافته است. در این مقاله، کاربردهای احتمالی این ماده در درماتولوژی مرور خواهد شد.

کلیدواژه ها: آن - استیل سیستئین، ملانوم بدخیم، نکرولیز توکسیک اپیدرمال، تریکوتیلومانی

دریافت مقاله: ۸۹/۸/۲۵ پذیرش مقاله: ۸۹/۹/۹

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۸۹، دوره ۱ (۴): ۲۰۶-۲۰۱

دکتر امید زرگری

دکتر کامبیز کیانی فر

پارس کلینیک، رشت، ایران

نویسنده مسؤول:

دکتر امید زرگری

رشت، گلزار، پارس کلینیک، واحد ۵۰۲

پست الکترونیک:

ozargari@iranderma.com

مقدمه

آن - استیل سیستئین (NAC) N-acetylcysteine متابولیت سیستئین و پادسم اختصاصی استامینوفن است. در واقع این دارو توسط FDA فقط برای درمان مسمومیت با استامینوفن مجوز گرفته است، هر چند در طب داخلی عموماً برای درمان فیروزایدیوپاتییک ریه به کار می رود^۱. NAC به طور سنتی به عنوان خلط آور (موکولیتیک) مصرف می شود و واجد اثرات ضد میکروبی و گشادکننده رگ ها نیز می باشد^۲. هم چنین از این دارو برای پیش گیری از آسیب کلیه در جریان عکس برداری های با ماده ای حاجب، درمان کمکی در ریشه کنی هلیکوباکتریلوری، پیش گیری از ناشنوایی ناشی از مصرف جنتامایسین در بیماران دیالیزی و نیز به عنوان مکمل غذایی هم استفاده می شود^۳.

با توجه به اثرات مختلف فارماکولوژیک NAC و بی ضرری نسبی آن، طی سالیان اخیر تمایل به استفاده از NAC برای مصارف گوناگون افزایش یافته است. در این مقاله، کاربردهای احتمالی این ماده در درماتولوژی مرور خواهد شد.

فارماکولوژی

دوز معمول NAC ۱۲۰۰ تا ۲۴۰۰ میلی گرم روزانه است. پارامترهای فارماکوکینتیک NAC به خوبی مشخص نشده است. غلظت پلاسمایی NAC پس از مصرف در افراد مختلف بسیار متفاوت است و از آنجایی که این ماده به طور اندوژن نیز در بدن ساخته می شود، محاسبات فارماکوکینتیک آن دشوارتر هم می شود^۴.

در مطالعات انجام شده، تاکنون عوارض جانبی شدیدی با مصرف NAC گزارش نشده است و حتی مصرف آن در دوزهای بالا برای مدت یک سال در بیماران مبتلا به فیروز ریه، بدون عارضه بوده است^۱. با این وجود استفاده از NAC نیز همانند هر آنتی اکسیدان دیگری ممکن است با خطراتی همراه باشد^۵.

در اکثر مطالعات بالینی انجام شده، اثرات جانبی NAC در مقایسه با دارونما تفاوتی نداشته است^۶. تهوع، استفراغ، اسهال، نفخ، سردرد، خارش و افزایش فشارخون از جمله عوارض جانبی گزارش شده با مصرف NAC هستند، هر چند همگی نادر بوده و اغلب

برای مهار آن انجام شده است، میزان بروز آن کماکان در حال افزایش است.^{۱۱} مهم ترین عامل محیطی مؤثر در ایجاد ملانوم اشعه‌ی فرابنفش است. این اشعه باعث افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) شده و این رادیکال‌ها تخریب اکسیداتیو DNA را باعث خواهند شد.^{۱۲} علاوه بر این، این رادیکال‌های آزاد از طریق کاستن مواد احیاکننده‌ی داخل سلولی مثل گلوتاتیون باعث تخریب بیشتر سلول می‌شوند. ملانوسیت‌ها، به‌طور اخص نسبت به این استرس اکسیداتیو بسیار حساس هستند.^{۱۳} بنابراین کاستن استرس اکسیداتیو ناشی از اشعه‌ی فرابنفش می‌تواند نقش پیش‌گیری‌کننده داشته باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Goodson و همکارانش انجام شد، تجویز NAC قبل از تابانیدن اشعه‌ی فرابنفش به خال‌های بیماران تحت مطالعه، مانع از کاهش سطح گلوتاتیون در نیمی از بیماران شد. از این رو می‌توان چنین نتیجه گرفت که NAC می‌تواند به‌طور بی‌خطری به‌منظور تعدیل استرس اکسیداتیو القا شده توسط اشعه‌ی فرابنفش در خال‌ها به‌کار رود. این مطالعه پیشنهادکننده‌ی امکان استفاده از NAC به‌شکل پیش‌گیرانه قبلاًز قرارگرفتن در برابر اشعه‌ی فرابنفش به‌منظور پیش‌گیری از استرس اکسیداتیو پرو - انکوژنیک در خال‌ها می‌باشد که نهایتاً سبب کاهش خطر بروز ملانوم بدخیم در درازمدت می‌شود.^{۱۴}

در مطالعه‌ای دیگری نیز که همین گروه انجام داده‌اند، استفاده از NAC هم در *invivo* باعث محافظت ملانوسیت‌ها از تخریب اکسیداتیو ناشی از اشعه‌ی فرابنفش شده و هم در *invivo* باعث تأخیر در بروز ملانوم بر روی موش‌های مستعد شده است.^{۱۵}

ب. درمان نکرولیز توکسیک اپیدرمال

نکرولیز توکسیک اپیدرمال Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)، نوعی واکنش دارویی تهدیدکننده

وابسته به دوز هستند.^{۶-۲} NAC اثرات نیتروگلیسرین و داروهای وابسته را تشدید می‌کند، بنابراین در افرادی که از این داروها استفاده می‌کنند ممکن است باعث افت فشارخون شود.^۷

مکانیسم اثر

گلوتاتیون یکی از آنتی‌اکسیدان‌های اصلی بدن است و مواد سمی مختلف از جمله گزنوبیوتیک‌ها، ترکیبات پراکسید و سایر مولکول‌های مولد رادیکال‌های آزاد را غیرسمی کرده، از این طریق نقش مؤثری در حفاظت سلولی ایفا می‌کند.^۸

در جریان استرس‌های اکسیداتیو، غلظت گلوتاتیون کاهش پیدا می‌کند. مصرف NAC این کمبود را مرتفع ساخته، به‌این‌ترتیب NAC با افزایش گلوتاتیون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند.^۹ و از آن‌جایی که رادیکال‌های آزاد اکسیژن در طیف وسیعی از بیماری‌ها نقش دارند، از این رو قابل‌انتظار خواهد بود که NAC در طیف مختلفی از بیماری‌ها کاربرد پیدا کند. علاوه بر این‌ها به‌نظر می‌رسد NAC، به‌طور مستقل از اثرات آنتی‌اکسیدانی نیز واجد تأثیرات ضدسرطانی باشد. همان‌طور که گفته شد NAC در بدن به سیستئین تبدیل می‌شود که سوبسترای آنتی‌پورترگلوتامات - سیستئین است و در نتیجه باعث جابه‌جایی معکوس گلوتامات به فضای خارج سلولی شده، در نهایت رهاسازی گلوتامات از سیناپس‌ها را کاهش داده و از این طریق رفتارهای اجباری را مهار می‌کند.^{۱۰} از سویی دیگر NAC با تسهیل تولید و عمل اکسید نیتریک باعث گشادی رگ‌ها شده، از این طریق نیز کاربردهای درمانی بسیاری پیدا می‌کند.^۷

مصارف NAC در درماتولوژی

الف. پیش‌گیری از ملانوم بدخیم

ملانوم یک سرطان مهاجم با پیش‌آگهی بد است که علی‌رغم تمامی تلاش‌هایی که طی سالیان گذشته

حیات است که منجر به آسیب وسیع اپی تیال مخاطی و اپی درم می شود.

هرچند پاتوفیزیولوژی این بیماری هنوز به خوبی روشن نیست، اما دانسته های حاضر مطرح کننده ی نقش کراتینوسیت ها به عنوان سلول های کلیدی آغازگر پروسه هستند. این احتمال وجود دارد که اثر آسیب رساننده ی $TNF-\alpha$ و استرس اکسیداتیو به کراتینوسیت ها منجر به ترکیبی از آپوپتوز و نکروز شود. لذا ترکیبی از داروهای آنتی آپوپتوتیک / آنتی نکروتیک مثل آنتی بادی های ضد $TNF-\alpha$ و NAC که سطوح مختلف از مراحل نارسایی کراتینوسیت ها را هدف گیری می کنند می تواند در درمان این بیماری به کار رود.^{۱۶}

اولین مورد از تأثیر NAC در درمان TEN در سال ۱۹۹۴ توسط Redondo گزارش شده است که طی آن به طور موفقیت آمیزی از NAC وریدی در همراهی با پنتوکسی فیلین استفاده شد^{۱۷}، که در واقع ترکیبی از یک مهار کننده ی $TNF-\alpha$ و آنتی اکسیدان بود. پس از آن نیز به طور موردی گزارشاتی مبنی بر کارایی NAC به تنهایی یا همراه با داروهای دیگر در درمان TEN منتشر شده است^{۱۸-۲۰}. در کل، NAC از سه طریق ممکن است در بهبودی واکنش های شدید دارویی نقش بازی کند: (۱) از طریق افزایش سیستمین داخل سلولی و تداخل با واسطه های اکسیداتیو؛ (۲) مهار تولید $TNF-\alpha$ و اینترلوکین یک؛ (۳) با مهار بیان CLAAG (Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen).^{۱۹}

هم چنین در مطالعه ای که صابری و همکاران به بررسی آثار محافظتی NAC، اکسوتیازولیدین کربوکسیلات (OTC)، استامینوفن و یا ترکیب آن ها باهم علیه سیتوتوکسیسیته ناشی از سولفورموستارد روی رده ی سلولی فیبروبلاست های پوست انسان پرداختند، NAC به تنهایی باعث افزایش قابلیت زیست سلول ها، افزایش سطوح گلوکوتایون و افزایش فعالیت

کاتالاز شد. هرچند مؤثرترین ترکیب برای افزایش زیست پذیری سلول ها ترکیب این سه (NAC، OTC و استامینوفن) بود که به طور معنی داری سبب افزایش زیست پذیری سلول ها گردید.^{۲۱}

ج. درمان تریکوتیلومانیا

تریکوتیلومانیا یک اختلال وسواسی اجباری است که هرچند بیش از ۲ قرن است که از توصیف آن می گذرد اما کماکان پاتوفیزیولوژی آن کاملاً شناخته نشده است. در حال حاضر با وجود دو دهه تحقیق بر روی این بیماری، هنوز هیچ درمان استاندارد از سوی FDA برای این بیماری وجود ندارد. یک متاآنالیز حاکی از آن است که کلومی پرامین تنها کارایی متوسطی در قیاس با دارونما بر روی این بیماری داشته و هیچ شواهدی گواه بر کارایی مهار کننده های انتخابی برداشت سروتونین (SSRIs) نیز وجود ندارد.^{۲۲}

یکی از عواملی که در پاتوژنز اختلالات وسواسی - اجباری نقش دارد اختلال در عمل گلوتاماترژیک است و به نظر می رسد اختلال در مسیر گلوتاماترژیک در پاتوژنز تریکوتیلومانیا نیز نقش داشته باشد.^{۲۳} در یک مطالعه ی دو سویه ی کور روی ۵۰ بیمار مبتلا به تریکوتیلومانیا، NAC با دوز ۱۲۰۰ تا ۲۴۰۰ میلی گرم روزانه برای ۱۲ هفته با دارونما مقایسه شده است. در خاتمه ی دوره، ۵۶٪ بیماران در گروه NAC کاهش قابل ملاحظه ای در شدت بیماری داشتند که در مقایسه با ۱۶٪ در گروه شاهد نشان دهنده ی تفاوت معنی دار بوده است.^{۲۴}

د. در سایر بیماری های پوستی مرتبط با اختلالات وسواسی اجباری

کاملاً قابل حدس است که NAC در سایر اختلالات وسواسی اجباری نیز مؤثر باشد. برای مثال، Berk کارایی این دارو در بهبود عادت جویدن ناخن را در سه بیمار نشان داده است.^{۲۵}

nodular prurigo, lichen simplex, همچون
acne excorieii, Morgelon's disease
می توان انتظار داشت که این دارو کمک کننده باشد، هر چند طبیعی
است که برای تأیید یا رد این ادعا در تمام این موارد
تحقیقات جداگانه‌ای ضروری خواهد بود.

NAC ممکن است در سایر اختلالات وسواسی
اجباری همچون قمار وسواسی اجباری
(compulsive gambling)، اعتیاد به کوکائین نیز مؤثر
باشد. همچنین در سایر بیماری‌های جلدی که زمینه‌های
اضطرابی یا اختلالات وسواسی - اجباری دخیل هستند،

References

1. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.
2. Dodd S, Dean O, Copolov DL, et al. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1955-62.
3. Millea PJ. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am Fam Physician* 2009; 80: 265-9.
4. Pendyala L, Creaven PJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of N-acetylcysteine, a potential chemopreventive agent during a phase I trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 245-51.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842-57.
6. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22: 209-21.
7. Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S, et al. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 941-7.
8. Dickinson DA, Moellering DR, Iles KE, et al. Cytoprotection against oxidative stress and the regulation of glutathione synthesis. *Biol Chem* 2003; 384: 527-37.
9. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine - a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 355-9.
10. McFarland K, Lapish CC, Kalivas PW. Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 2003; 23: 3531-7.
11. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 51-65.
12. Scharffetter-Kochanek K, Wlaschek M, Brenneisen P, et al. UV-induced reactive oxygen species in photocarcinogenesis and photoaging. *Biol Chem* 1997; 378: 1247-57.
13. Jimbow K, Chen H, Park JS, Thomas PD. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 144: 55-65.
14. Goodson AG, Cotter MA, Cassidy P, et al. Use of oral N-acetylcysteine for protection of melanocytic nevi against UV-induced oxidative stress: towards a novel paradigm for melanoma chemoprevention. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7434-40.

15. Cotter MA, Thomas J, Cassidy P, et al. N-acetylcysteine protects melanocytes against oxidative stress/damage and delays onset of ultraviolet-induced melanoma in mice. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5952-8.
16. Paquet P, Piérard GE. New insights in epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathology and targeted treatments revisited. *Drug Saf* 2010; 33:189-212.
17. Redondo P, Ruiz de Erenchum F, Iglesias ME, et al. Toxic epidermal necrolysis: treatment with pentoxifylline. *Br J Dermatol* 1994; 130: 688-9.
18. Redondo P, de Felipe I, de la Peña A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997; 136: 645-6.
19. Vélez A, Moreno JC. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 469-70.
20. Claes P, Wintzen M, Allard S, et al. Nevirapine-induced toxic epidermal necrolysis and toxic hepatitis treated successfully with a combination of intravenous immunoglobulins and N-acetylcysteine. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 255-8.
21. Saberi M, Zaree Mahmodabady A. The protective effects of N-Acetyl-cysteine, oxo-thiazolidine-carboxylate, acetaminophen and their combinations against sulfur mustard cytotoxicity on human skin fibroblast cell line (HF2FF). *Iran Biomed J* 2009; 13: 215-21.
22. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Dombrowski P, et al. Systematic review: pharmacological and behavioral treatment for trichotillomania. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 839-46.
23. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1735-40.
24. Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 756-63.
25. Berk M, Jeavons S, Dean OM, et al. Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail-biting. *CNS Spectr* 2009; 14: 357-60.

Clinical applications of N-acetylcysteine in dermatology

Omid Zargari, MD
Kambiz Kianifar, MD

Pars Clinic, Rasht, Iran

N-acetylcysteine (NAC) is the acetylated metabolite of cysteine and is approved by the Food and Drug Administration (FDA) for treating acetaminophen toxicity. By boosting glutathione, NAC acts as an antioxidant and through replenishing glutathione, it can also prevent paracetamol toxicity. From the other hand, NAC has mucolytic and antiinflammatory effects and also is a glutamate precursor and therefore can be used in a variety of diseases. Regarding the various pharmacological effects of NAC and its low rate of adverse events, NAC has attracted increasing interest for a range of indications during the recent years. Here, the possible applications of this drug in dermatology are reviewed.

Keywords: N-acetylcysteine, malignant melanoma, toxic epidermal necrolysis, trichotillomania

Received: Nov 16, 2010

Accepted: Nov 30, 2010

Dermatology and Cosmetic 2010; 1(4): 201-206

Corresponding Author

Omid Zargari, MD, FAAD

Unit 502, Pars Clinic, Rasht, Iran.
Email: ozargari@iranderma.com