مجله دانشگاه علوم پزشکی گرگان

پاییز ۱۴۰۵ / دوره ۲۸ / شماره ۳ (پی در پی ۹۹)

دارای رتبه علمی -پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

e-ISSN: ۲۰۰۸-۴۰۸۰ p-ISSN: ۱۵۶۲-۴۷۶۵

با دسترسی آزاد

تحقیقی

اثر تجویز همزمان سیلی مارین و ان استیل سیستئین و مقایسه آن با ان استیل سیستئین بر شاخص‌های بیوشیمیایی و بالینی بیماران مبتلا به آسیب کبدی ناشی از مسمومیت دارویی: یک کارآزمایی بالینی

لیدا شجاعی آرانی[۱]، سیده مریم نقیبی[۲]، آوا دوستی[۳]، فرنگیس صادقی*[۴]

۱ گروه طب اورژانس و سم شناسی، مرکز سم شناسی بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج ، ایران. ۲ گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

۳ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج ، ایران. ۴ واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی، مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: *آسیب کبدی ناشی از دارو (Drug induced liver injury : DILI) یکی از چالش‌های جدی طب داخلی است که می‌تواند منجر به نارسایی کبدی و حتی مرگ بیماران شود. این عارضه شایع‌ترین علت نارسایی کبدی در بسیاری از کشورها محسوب می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر تجویز همزمان سیلی مارین و ان استیل سیستئین (N-acetylcysteine: NAC) و مقایسه آن با ان استیل سیستئین بر شاخص‌های بیوشیمیایی و بالینی بیماران مبتلا به آسیب کبدی ناشی از مسمومیت دارویی انجام شد.*

روش بررسی: *این کارآزمایی بالینی روی ۱۰۸ بیمار ۸۰-۱۲ ساله مبتلا به آسیب کبدی ناشی از مسمومیت دارویی مراجعه کننده به بیمارستان کوثر کرج در سال ۱۴۰۳ انجام شد. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده NAC (۵۴ نفر) و گروه دریافت کننده NAC و سیلی‌مارین (۵۴ نفر) تقسیم شدند. گروه کنترل NAC وریدی با دوز تقسیم شده هر ۸ ساعت mg/kg/day ۳۰۰ دریافت کرد. گروه مداخله همان رژیم NAC به همراه سیلی‌مارین خوراکی با دوز ۷۰ تا ۱۴۰ میلی‌گرم هر ۶ تا ۸ ساعت تا زمان ترخیص دریافت کرد. سطوح آنزیم‌های کبدی (AST, ALT, ALKP) و بیلی‌روبین، مدت بستری و علایم بالینی قبل و پس از درمان ثبت و مقایسه شدند.*

یافته‌ها: *میانگین کاهش سطح AST در گروه دریافت‌کننده NAC به‌همراه سیلی‌مارین ۲۹۶/۵۷±۵۶۵/۷۳ واحد بر لیتر و در گروه دریافت‌کننده NAC ۱۴۰/۵۵±۱۷۸/۹۳ واحد بر لیتر بود (P<۰/۰۵). میانگین کاهش ALT در گروه درمان ترکیبی ۱۷۷/۱۰±۴۲۹/۹۸ واحد بر لیتر و در گروه NAC ۱۴۹/۴۴±۱۸۰/۴۰ واحد بر لیتر تعیین شد؛ اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین زمان رفع علائم بالینی در گروه درمان ترکیبی ۱/۶۱±۲/۸۳ روز و در گروه NAC ۲/۵۷±۳/۷۲ روز بود (P<۰/۰۵). میانگین مدت زمان طبیعی‌شدن AST و ALT در گروه NAC به‌ترتیب برابر با ۹/۹۴±۹/۰۰ و ۲/۶۴±۹/۷۸ و در گروه درمان ترکیبی ۱/۶۳±۴/۷۵ و ۲/۱۷±۴/۱۸ تعیین شد. میانگین مدت بستری در گروه درمان ترکیبی ۳/۴۰±۶/۱۵ روز و در گروه NAC برابر با ۳/۲۷±۵/۲۶ روز بود و تفاوت معنی‌داری یافت نشد. همچنین، میزان مرگ‌ومیر داخل بیمارستانی در گروه درمان ترکیبی ۱۴ نفر (۲۵/۹ درصد) و در گروه NAC تعداد ۱۰ نفر (۱۸/۵ درصد) تعیین شد که اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.*

نتیجه‌گیری: *افزودن سیلی‌مارین به اناستیل‌سیستئین در بیماران مبتلا به مسمومیت حاد دارویی با کاهش سریع‌تر آنزیم‌های کبدی، کوتاه‌تر شدن زمان رفع علائم بالینی و تسریع در طبیعی شدن AST و ALT می‌گردد. با این حال، این مداخله اثر معنی‌داری بر مدت بستری یا مرگ‌ومیر داخل بیمارستانی ندارد.*

واژه‌های کلیدی: *سیلی مارین ، آسیب کبدی ناشی از مواد شیمیایی و دارویی ، استیل سیستئین ، آسپارتات آمینوترانسفراز ، آلانین ترانسفراز ، آلکالین فسفاتاز*

* نویسنده مسؤول: فرنگیس صادقی ، پست الکترونیکی: sadeghifarangis72@gmail.com

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی، تلفن ۰۱۷-۳۲۲۰۲۱۵۴

تاریخچه مقاله	دریافت	اصلاح نهایی	پذیرش	انتشار
	۱۴۰۴/۸/۲۸	۱۴۰۵/۳/۲۰	۱۴۰۵/۳/۲۴	In Press

مقدمه

آسیب کبدی ناشی از دارو (Drug induced liver injury : DILI) یک مشکل سلامت عمومی است و می‌تواند ناشی از مصرف داروهای شیمیایی مانند استامینوفن و NSAID، داروهای ضد قارچ، ضد صرع، داروهای گیاهی یا مکمل‌های غذایی باشد.[۱و۲] شیوع این اختلال در کشورهای مختلف متفاوت است و در برخی مطالعات

شیوع آن در بیماران بستری حدود ۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر گزارش شده است که این نرخ در کشورهای در حال توسعه به‌دلیل دسترسی کمتر به مراقبت‌های پزشکی و استفاده بیشتر از داروهای گیاهی و بدون نسخه بیشتر است. عوامل متعددی از جمله دوز دارو، مدت مصرف، بیماری‌های زمینه‌ای، ژنتیک و مصرف همزمان داروهای دیگر در بروز این آسیب نقش دارند.[۳] تشخیص با چالش‌های فراوانی همراه است که این مسأله به‌دلیل تظاهرات بالینی متنوع DILI و تشابه بالینی این اختلال با سایر بیماری‌های کبدی است. مکانیسم‌های ایجاد DILI پیچیده و چند عاملی است و شامل استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری، تولید رادیکال‌های آزاد و تحریک مسیرهای التهابی است.[۴] در این میان ان استیل سیستئین (N-acetylcysteine: NAC) به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی و پیش‌ساز گلوتاتیون، نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو و بازسازی ذخایر گلوتاتیون ایفا می‌کند.[۵] اگرچه NAC اثربخشی قطعی در مسمومیت با استامینوفن دارد؛ اما در سایر موارد DILI نتایج متناقضی گزارش شده است؛ ولی در کل استفاده از NAC در درمان DILI ممکن است به بهبود نتایج بالینی کمک کند و نیاز به پیوند کبد را در بیماران مبتلا به نارسایی کبد ناشی از DILI کاهش دهد.[۶]

سیلی‌مارین به‌عنوان عصاره‌ای از گیاه خار مریم، دارای ترکیبات فلاونوئیدی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است.[۷و۸] مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده‌اند که سیلی‌مارین می‌تواند با مهار رادیکال‌های آزاد، تعدیل سیتوکین‌های التهابی و افزایش سنتز پروتئین‌های محافظتی در سلول‌های کبدی، اثر محافظتی اعمال کند.[۹و۱۰] در مطالعه‌ای نشان داده شد که در بیش از ۶۵درصد مطالعات، سیلی‌مارین باعث کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی (ALT/AST) در شرایط مختلف آسیب کبدی از جمله DILI شده و آن را به‌عنوان گزینه حمایتی مؤثر معرفی می‌کند.[۱۱] با توجه به این شواهد ترکیب NAC و سیلی مارین ممکن است اثرات هم افزایی بر بهبود عملکرد کبد داشته باشد. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر تجویز همزمان سیلی مارین و ان استیل سیستئین و مقایسه آن با ان استیل سیستئین بر شاخص‌های بیوشیمیایی و بالینی بیماران مبتلا به آسیب کبدی ناشی از مسمومیت دارویی انجام شد.

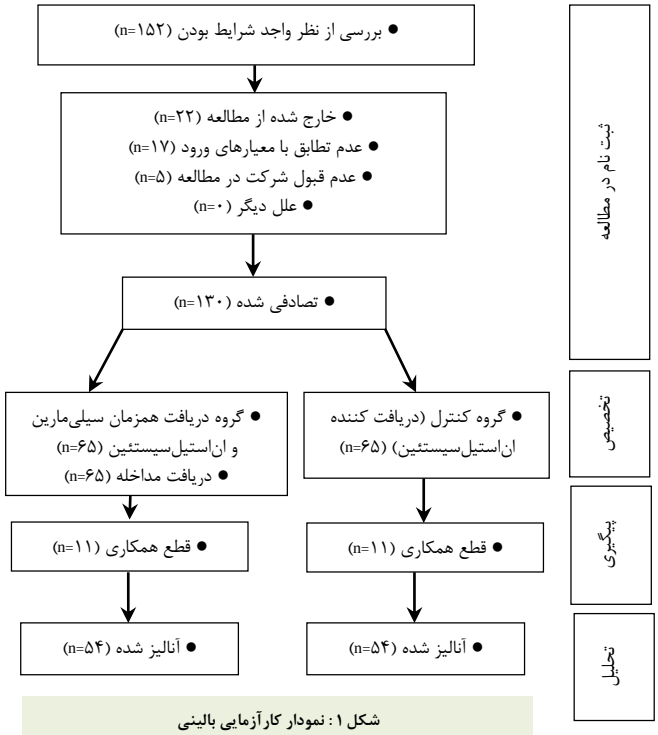
روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی ۱۰۸ بیمار ۸۰-۱۲ ساله مبتلا به آسیب کبدی ناشی از مسمومیت دارویی مراجعه کننده به بیمارستان کوثر کرج در سال ۱۴۰۳ انجام شد.

نمونه‌گیری به‌صورت متوالی انجام شد. به این ترتیب که تمامی بیماران بستری شده در سال ۱۴۰۳ روزانه توسط همکار طرح مستقر در بیمارستان از نظر معیارهای ورود و عدم ورود به مطالعه بررسی شدند.

حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه دو میانگین مستقل و بر اساس تغییرات ALT به‌عنوان یکی از پیامدهای اصلی مطالعه محاسبه شد. براساس مطالعه Baniasadi و همکاران[۱۲] اختلاف میانگین مورد انتظار میان دو گروه ۳۶/۵۶واحد بر لیتر و انحراف معیار تجمیعی ۶۱/۳۱ واحد بر لیتر در نظر گرفته شد. با فرض سطح خطای نوع اول ۵ درصد، توان آزمون ۹۰درصد، آزمون دوطرفه و نسبت تخصیص ۱:۱، حجم نمونه اولیه ۵۹ نفر در هر گروه برآورد شد. با درنظرگرفتن حدود ۱۰ درصد افزایش برای جبران ریزش احتمالی نمونه‌ها، حجم نمونه هدف ۶۵ نفر در هر گروه و در مجموع ۱۳۰ نفر تعیین شد.

پس از احراز شرایط ورود، ارائه توضیحات لازم و اخذ رضایت آگاهانه کتبی از بیمار یا قیم قانونی وی، برای هر شرکت‌کننده یک کد اختصاصی ثبت شد و بیمار وارد مرحله تخصیص تصادفی گردید. لازم به ذکر است در ابتدا ۱۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند و در نهایت ۱۰۸ بیمار مطالعه را به پایان رساندند (شکل یک).



شکل ۱ : نمودار کارآزمایی بالینی

معیارهای ورود شامل محدوده سنی ۱۲ تا ۸۰ سال، بستری به‌علت مسمومیت دارویی، وجود معیارهای آزمایشگاهی آسیب کبدی شامل افزایش AST/ALT بیش از ۵ برابر حد بالای نرمال بدون توجه به علائم، یا افزایش AST/ALT/ALKP حداقل ۲ برابر حد بالای نرمال همراه با بیلی‌روبین توتال بیش از ۲ mg/dL، یا افزایش AST/ALT حداقل ۳ برابر حد بالای نرمال همراه با علائم بالینی مانند کاهش اشتها، خستگی، ضعف، تهوع و استفراغ، درد شکم، خارش،

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران در دو گروه اناستیل‌سیستئین به تنهایی (کنترل) و گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین (مداخله)

متغیرها		گروه اناستیل‌سیستئین به تنهایی تعداد (درصد)	گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین تعداد (درصد)	P-value آزمون کای دو
جنسیت	مرد	۴۴ (۸۱/۵)	۴۶ (۸۵/۲)	۰/۶۰
	زن	۱۰ (۱۸/۵)	۸ (۱۴/۸)	
نوع مسمومیت	متادون	۴ (۷/۴)	۱۰ (۱۸/۵)	۰/۰۲
	آمفتامین	۱۰ (۱۸/۵)	۱ (۱/۹)	
	کربن مونوکسید (گاز گرفتگی)	۰	۱ (۱/۹)	
	قرص برنج	۲ (۳/۷)	۰	
	بنزودیازپین	۴ (۷/۴)	۵ (۹/۳)	
	ترامادول	۰	۱ (۱/۹)	
	استامینوفن	۲ (۳/۷)	۰	
	چند دارویی	۳۲ (۵۹/۳)	۳۶ (۶۶/۷)	
بیماری زمینه‌ای	بدون بیماری زمینه‌ای	۴۲ (۷۷)	۳۸ (۷۰/۴)	۰/۳۷
	دیابت	۴ (۷/۴)	۱ (۱/۹)	
	پرفشاری خون	۰	۱ (۱/۹)	
	DVT/PTE	۰	۱ (۱/۹)	
	بیماری‌های روانپزشکی	۸ (۱۴/۸)	۱۱ (۲۰/۴)	
	بیماری‌های کلیوی	۰	۱ (۱/۹)	
	بیماری‌های گوارشی	۰	۱ (۱/۹)	

زردی، مدفوع بی‌رنگ یا ادرار تیره بودند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل سابقه بیماری مزمن کبدی یا صفراوی مانند سیروز، هپاتیت ویروسی فعال، هپاتیت خودایمنی، بیماری کبد چرب پیشرفته یا بیماری شناخته‌شده مجاری صفراوی بودند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل انصراف بیمار یا قیم قانونی، خروج از بیمارستان با رضایت شخصی، ناقص بودن داده‌های اصلی، عدم همکاری برای ادامه پایش، و بروز واکنش آلرژیک شدید به سیلی‌مارین یا اناستیل‌سیستئین بودند.

به‌دلیل دریافت سیلی‌مارین خوراکی تنها در گروه مداخله و استفاده نشدن از دارونمای مشابه، کورسازی بیماران و پزشکان معالج امکان‌پذیر نبود و مطالعه به‌صورت باز انجام شد. با این حال، کارشناس آزمایشگاه، ارزیاب پیامدها و تحلیل‌گر آماری از نوع تخصیص بیماران اطلاع نداشت.

اطلاعات دموگرافیک، نوع داروی مصرف‌شده، بیماری‌های زمینه‌ای، علائم بالینی و نتایج آزمایشگاهی شامل آسپارتات آمینوترانسفراز (Aspartate aminotransferases: AST)، آلانین ترانس‌آمیناز (Alanine transaminase: ALT)، آلکالین فسفاتاز (Alkaline phosphatase: ALKP)، بیلی‌روبین توتال و مستقیم، BUN (Blood urea nitrogen)، کراتینین (Creatinine: Cr)، کراتین کیناز (Creatine kinase: CPK)، قندخون و شاخص‌های گاز خون در چک‌لیست‌های از پیش تعیین‌شده ثبت شد.

بیماران به روش تخصیص تصادفی بلوکی به دو گروه مداخله (درمان ترکیبی) و کنترل (درمان تک دارویی) وارد شدند. توالی تخصیص با استفاده از نرم‌افزار Randomization تولید شد و بیماران به‌صورت تصادفی به گروه‌های کدگذاری‌شده A و B اختصاص یافتند. گروه A تحت درمان ترکیبی و گروه B تحت درمان تک‌دارویی قرار گرفتند.

گروه کنترل اناستیل‌سیستئین وریدی با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه را به‌صورت منقسم هر ۸ ساعت دریافت کرد.[۱۳]

گروه مداخله همان رژیم اناستیل‌سیستئین را همراه با سیلی‌مارین خوراکی با دوز ۷۰ تا ۱۴۰ میلی‌گرم هر ۶ تا ۸ ساعت دریافت کرد.[۱۴]

بیماران هر دو گروه از نظر علائم بالینی و آزمایش‌های کبدی روزانه تا زمان ترخیص یا خروج از مطالعه پایش شدند.

پیامد اولیه مطالعه شامل تغییر AST و ALT از قبل از مداخله تا آخرین اندازه‌گیری پیش از ترخیص بودند. پیامدهای ثانویه شامل نرمال‌شدن AST و ALT در زمان ترخیص، زمان رفع علائم بالینی، مدت بستری، و مرگ‌ومیر داخل بیمارستانی بودند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-26 تجزیه و تحلیل شدند. متغیرهای کمی با میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی با تعداد و درصد گزارش شدند. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای‌دو یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون تی مستقل و در صورت عدم برقراری نرمالیتی از آزمون من-ویتنی استفاده شد. برای مقایسه قبل و بعد درون هر گروه از آزمون تی زوجی و در صورت عدم برقراری نرمالیتی از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. تحلیل داده‌ها به‌صورت per-protocol انجام شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و همه آزمون‌ها دوطرفه بودند.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در گروه اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی ۱۶/۱۱±۳۴/۵۶ سال و در گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین ۱۴/۰۱±۳۵/۷۴ سال بود. توزیع جنسیت در دو گروه مشابه بود و بیشتر بیماران مرد بودند. به طوری که در گروه اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی ۴۴ بیمار (۸۱/۵ درصد) و در گروه ترکیب

جدول ۲ : مقایسه نتایج تست‌های آزمایشگاهی قبل از مداخله گروه اناستیل‌سیستئین به تنهایی (کنترل) و گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین (مداخله)

متغیرها	میانگین و انحراف معیار		P-value
	گروه اناستیل‌سیستئین به تنهایی	گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین	
Alk.P	۲۴۵/۳۸±۸۵/۳۳	۲۳۰/۲۴±۹۰/۷۵	۰/۴۴۴
BS	۱۳۹/۱۶±۸۳/۲۲	۱۱۳/۶۶±۴۳/۷۶	۰/۶۴۰
PH	۷/۳۴±۰/۱۰	۷/۳۰±۰/۱۲	۰/۰۷۴
PCO2	۴۵/۳۶±۱۰/۶۸	۴۷/۹۸±۱۳/۵۵	۰/۲۶۹
HCO3	۲۴/۵۵±۵/۲۳	۲۳/۵۸±۴/۸۱	۰/۳۲۳
BUN	۴۱/۰۰±۲۰/۲۷	۵۵/۰۰±۳۴/۶۵	۰/۰۱۳
Cr	۱/۳۳±۰/۴۶	۱/۷۷±۰/۹۸	۰/۰۰۵
CPK	۲۱۶۸/۸۱±۳۱۰۷/۱۷	۷۹۱۳/۵۶±۸۲۱۳/۸۰	۰/۰۰۱

جدول ۳ : مقایسه سطح آنزیم های کبدی قبل و بعد از مداخله بین دو گروه اناستیل‌سیستئین به تنهایی (کنترل) و گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین (مداخله)

متغیرها	زمان	میانگین و انحراف معیار		P-value
		گروه اناستیل‌سیستئین به تنهایی	گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین	
AST	قبل از مداخله	۲۷۰/۸۹±۱۷۹/۴۱	۳۹۳/۸۰±۵۶۳/۴۵۴	۰/۱۳۰
	بعد از مداخله	۱۳۰/۳۳±۱۶۸/۱۳	۹۷/۲۲±۷۲/۸۱	۰/۱۸۷
	P-value	۰/۰۰۱>	۰/۰۰۱>	–
	تفاوت بعد و قبل از مداخله	-۱۴۰/۵۵±۱۷۸/۹۳	-۲۹۶/۵۷±۵۶۵/۷۳	۰/۰۳۱
ALT	قبل از مداخله	۲۱۵/۵۹±۱۶۵/۴۱۱	۳۲۴/۴۴±۴۳۹/۹۲۴	۰/۰۹۲
	بعد از مداخله	۱۶۶/۱۵±۲۳۰/۱۵	۱۴۷/۳۵±۱۳۶/۲۵	۰/۷۰۷
	P-value	۰/۰۴۹	۰/۰۰۵	–
	تفاوت بعد و قبل از مداخله	-۴۹/۴۴±۱۸۰/۴۰	-۱۷۷/۱۰±۴۲۹/۹۸	۰/۱۰۷

جدول ۴ : مقایسه پیامدهای ثانویه بین دو گروه اناستیل‌سیستئین به تنهایی (کنترل) و گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین (مداخله)

متغیر	میانگین و انحراف معیار		P-value
	گروه اناستیل‌سیستئین به تنهایی	گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین	
مدت بستری (روز)	۵/۲۶±۳/۲۷	۶/۱۵±۳/۴۰	۰/۱۶۹
زمان رفع علائم بالینی (روز)	۳/۷۲±۲/۵۷	۲/۸۳±۱/۶۱	۰/۰۳۴
مدت زمان نرمال شدن AST	۹/۰۰±۹/۹۴	۴/۷۵±۱/۶۳	۰/۰۰۴
مدت زمان نرمال شدنALT	۹/۷۸±۲/۶۴	۴/۱۸±۲/۱۷	۰/۰۰۲

اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین ۴۶ بیمار (۸۵/۲ درصد) مرد بودند.

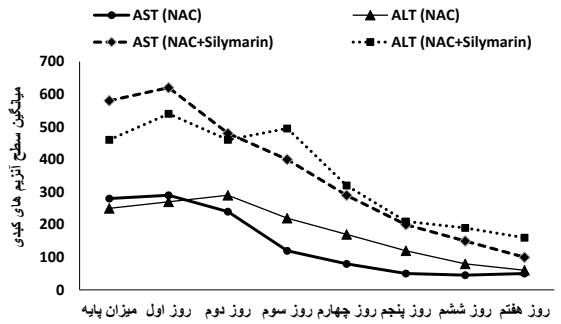
از نظر نوع مسمومیت تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه کنترل و مداخله مشاهده نشد و شایع‌ترین نوع مسمومیت در هر دو گروه، مسمومیت چندداروی بود. همچنین فراوانی بیماری‌های زمینه‌ای در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت (جدول یک).

نتایج آزمایشگاهی اولیه بیماران پیش از مداخله بین دو گروه از نظر بیشتر شاخص‌های آزمایشگاهی شامل Alk.P، BS، PH، PCO_2 و HCO_3 تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. با این حال، مقادیر BUN، کراتینین و CPK در ابتدای مطالعه بین دو گروه اختلاف معنی‌داری داشتند. به‌طوری‌که سطح BUN در گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین بیشتر از گروه اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی بود (P<۰/۰۱۳). همچنین میانگین کراتینین (P<۰/۰۰۵) و CPK (P<۰/۰۰۱) نیز در گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (جدول ۲).

مقایسه سطح آنزیم‌های کبدی قبل و بعد از مداخله نشان داد که در هر دو گروه، سطح AST پس از درمان کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۱). میزان کاهش AST در گروه درمان ترکیبی بیشتر از گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار گزارش شد (P<۰/۰۳۱). همچنین سطح ALT نیز پس از مداخله در هر دو گروه کاهش به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (P<۰/۰۴۹ برای اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی و P<۰/۰۰۵ برای درمان ترکیبی). اگرچه میزان کاهش در درمان ترکیبی بیشتر بود؛ با این حال اختلاف میزان تغییرات ALT بین دو گروه از نظر آماری

معنی‌دار نبود (جدول ۳).

بر اساس نمودار روند روزانه تغییرات آنزیم‌های کبدی، در هر دو گروه درمانی روند کاهشی تدریجی در مقادیر AST و ALT مشاهده شد. این کاهش از روزهای ابتدایی درمان آغاز شده و تا روز هفتم ادامه یافت. با این حال، در گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین روند کاهش ALT و AST سریع‌تر و منظم‌تر از گروه اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی مشاهده شد (شکل ۲).



شکل ۲: مقایسه میزان تغییرات روزانه سطح آنزیم‌های کبدی به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

در ارزیابی پیامدهای ثانویه میزان مرگ‌ومیر داخل بیمارستانی در گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین (۱۴ بیمار، ۲۵/۹ درصد) بیشتر از گروه اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی بود (۱۰ بیمار، ۱۸/۵ درصد)؛ اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. درصد بیماران با AST بالاتر از ۴۰ واحد در زمان ترخیص در گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین (۱۴ بیمار، ۳۱/۸ درصد) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی (۲۵ بیمار، ۶۲/۵ درصد) بود (P<۰/۰۰۸). درصد بیماران با ALT بالاتر از ۴۰ واحد در زمان ترخیص در گروه ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین (۲۴ بیمار، ۵۴/۵ درصد) در مقایسه با گروه اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی (۲۸ بیمار، ۷۰ درصد) تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. همچنین زمان رفع علائم بالینی (P<۰/۰۳۴)، مدت زمان طبیعی شدن AST (P<۰/۰۰۴) و ALT (P<۰/۰۰۲) در گروه دریافت‌کننده سیلی‌مارین به‌طور معنی‌داری کوتاه‌تر بود. با این وجود، تفاوتی از نظر مدت بستری بین دو گروه کنترل و مداخله مشاهده نشد (جدول ۴).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، ترکیب اناستیل‌سیستئین و سیلی‌مارین منجر به بهبود قابل‌توجه‌تر سطح آنزیم‌های کبدی و بهبودی بالینی سریع‌تر بیماران مبتلا به آسیب کبدی ناشی از دارو (DILI) در مقایسه با درمان با اناستیل‌سیستئین به تنهایی شد. این یافته با نتایج روزافزون مطالعاتی درباره نقش محافظت‌کننده کبدی سیلی‌مارین و اثربخشی درمان‌های ترکیبی آنتی‌اکسیدانی همراستا است.[۱۵-۱۷]

پیش‌تر پژوهش‌های متعددی اثرات جداگانه NAC و سیلی‌مارین را در بیماری‌های مختلف کبدی بررسی کرده‌اند؛ اما مطالعات اندکی به ارزیابی تأثیر همزمان این دو دارو پرداخته‌اند. نتایج ما با متاآنالیز Li و همکاران همسو است که گزارش کردند مصرف سیلی‌مارین در بیماران مبتلا به DILI منجر به کاهش معنی‌دار سطح آنزیم‌های ALT و AST نسبت به دارونما می‌شود.[۱۸] همچنین، شواهد قبلی نشان می‌دهد که مصرف NAC در موارد DILI غیر استامینوفنی نیز باعث بهبود شاخص‌های عملکرد کبد می‌شود. هرچند میزان این بهبود نسبت به موارد ناشی از استامینوفن کمتر بوده است.[۱۹و۲۰] مطالعه‌حاضر این یافته‌ها را بسط و گسترش داده و نشان می‌دهد که هم‌افزایی NAC و سیلی‌مارین می‌تواند پاسخ درمانی سریع‌تر و پایدارتر ایجاد نماید.

مطابق با گزارشات گذشته، عملکرد محافظت‌کننده کبدی سیلی‌مارین در بیماران، احتمالاً ناشی از ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و پایدارکننده غشای سلولی آن است.[۱۰-۸و۲۱] مطالعات حیوانی و انسانی پیشین نشان داده‌اند که سیلی‌مارین قادر است با کاهش استرس اکسیداتیو، مهار پراکسیداسیون لیپیدی و بهبود پایداری غشای هپاتوسیت‌ها، بقای سلولی را افزایش دهد.[۸و۹و۲۲] این سازوکارها احتمالاً اثر NAC را که از طریق افزایش سطح گلوتاتیون و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد عمل می‌کند؛ تکمیل کرده و موجب اثرات تقویتی در درمان ترکیبی شده‌اند.[۲۳و۲۴]

با این حال، همه مطالعات پیشین نتایج یکسانی گزارش نکرده‌اند. برای مثال Kullak-Ublick و همکاران به نتایج متغیری از کاربرد NAC در موارد DILI غیر استامینوفنی اشاره کرده و بیان نمودند که اثربخشی آن به علت و زمان شروع درمان بستگی دارد.[۲۵] همچنین برخی مطالعات مربوط به درمان با سیلی‌مارین به‌صورت منفرد، تنها بهبود اندکی در شاخص‌های بیوشیمیایی نشان داده‌اند؛ بدون آنکه بهبودی بالینی چشمگیری حاصل شود.[۲۶و۲۷] در مقابل، یافته‌های مطالعه حاضر بیانگر آن است که ترکیب NAC و سیلی‌مارین می‌تواند این محدودیت‌ها را برطرف کرده و با هدف قرار دادن هم‌زمان مسیرهای اکسیداتیو و التهابی، اثر درمانی قوی‌تری ایجاد کند.

از منظر بالینی، یکی از نکات قابل‌توجه در مطالعه ما سرعت بالاتر بهبودی علائم و کوتاه‌تر بودن مدت بستری بیماران در گروه ترکیبی بود. این یافته با نتایج گذشته مطابقت دارد که نشان دادند افزودن آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی به درمان با NAC در بیماران دچار مسمومیت دارویی موجب تسریع بهبودی و کاهش مدت بستری می‌شود.[۲و۱۹] همچنین در مدل‌های حیوانی با سمیت کبدی نشان داده شده است که سیلی‌مارین باعث بازسازی سریع‌تر سلول‌های کبدی و کوتاه‌تر شدن روند بیماری می‌شود.[۲۳و۲۸] چنین شباهت‌هایی فرضیه ما

را مبنی بر برتری درمان ترکیبی NAC و سیلی‌مارین در بهبود بالینی بیماران تقویت می‌کند.

در عین حال، برخی تفاوت‌ها میان مطالعه حاضر و تحقیقات پیشین مشاهده می‌شود. برخلاف پژوهش‌های چندمرکزی، مطالعه‌ی ما در یک مرکز واحد و با حجم نمونه نسبتاً محدود انجام شده است که می‌تواند تعمیم‌پذیری نتایج را کاهش دهد. همچنین در حالی‌که مطالعات قبلی بیماران با طیف گسترده‌ای از بیماری‌های کبدی را شامل شده‌اند؛ جامعه آماری ما صرفاً بیماران مبتلا به DILI تأییدشده بود. این محدودیت از یک‌سو باعث یکنواختی نمونه‌ها و افزایش دقت نتایج شد؛ اما از سوی دیگر، تعمیم نتایج به سایر بیماری‌های کبدی را محدود می‌سازد.

نکته‌ی مهم دیگر میزان کاهش آنزیم‌های کبدی است. در مطالعه ما، ترکیب NAC و سیلی‌مارین باعث کاهش بیشتر ALT و AST نسبت به درمان‌های منفرد گزارش‌شده در مطالعات پیشین شد. استرس اکسیداتیو عامل کلیدی در تخریب سلول‌های کبدی است[۸و۲۵] و یافته‌های ما نشان می‌دهد که استفاده هم‌زمان از دو داروی آنتی‌اکسیدان می‌تواند این روند را به‌طور مؤثری مهار کند. علاوه بر این، درمان‌های ترکیبی مبتنی بر آنتی‌اکسیدان‌ها معمولاً اثرات قوی‌تر و پایدارتری نسبت به داروهای منفرد دارند[۲۳] که این موضوع با یافته‌های ما کاملاً هم‌خوانی دارد.

سیلی‌مارین می‌تواند به‌عنوان یک درمان کمکی بالقوه در کنار NAC برای بهبود روند عملکرد کبدی در این بیماران مطرح باشد؛ هرچند برای تأیید قطعی اثربخشی آن، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی بزرگ‌تر، چندمرکزی و با کنترل دقیق‌تر عوامل مخدوش‌کننده ضروری است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که افزودن سیلی‌مارین به ان‌استیل‌سیستئین در بیماران مبتلا به مسمومیت حاد دارویی با کاهش سریع‌تر آنزیم‌های کبدی، کوتاه‌تر شدن زمان رفع علائم بالینی و تسریع در طبیعی شدن AST و ALT همراه است. با این حال، این مداخله تأثیر معنی‌داری بر مدت بستری یا مرگ‌ومیر داخل بیمارستانی نداشت. بنابراین، استفاده از درمان ترکیبی NAC و سیلی‌مارین می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد کمکی امیدوارکننده در بهبود عملکرد کبدی مطرح باشد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی البرز (IR.ABZUMS.REC.1403.098) و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20240720062482N1) قرار گرفت.

این مقاله حاصل پایان نامه خانم آوا دوستی برای اخذ درجه دکتری حرفه‌ای در رشته پزشکی عمومی (کد پژوهشی ۵۸۴۷) از دانشگاه علوم پزشکی البرز بود.

تعارض منافع

بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

لیدا شجاعی آرانی: انجام پروژه و تایید نسخه نهایی مقاله. **سیده مریم نقیبی:** مدیریت و طراحی پروژه، نوشتن نسخه اولیه مقاله و تایید نسخه نهایی مقاله. **آوا دوستی:** انجام پروژه، جمع‌آوری داده‌ها و تایید نسخه نهایی مقاله. **فرنگیس صادقی:** آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج و تایید نسخه نهایی مقاله.

References

1. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. Ther Adv Gastroenterol. 2023 Mar;16:17562848231163410. https://doi.org/10.1177/17562848231163410.
2. Fontana RJ, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. Hepatology. 2023 Mar;77(3):1036-65. https://doi.org/10.1002/hep.32689.
3. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Am J Gastroenterol. 2021 May;116(5):878-98. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259.
4. Villanueva-Paz M, Morán L, López-Alcántara N, Freixo C, Andrade RJ, Lucena MI, et al. Oxidative Stress in Drug-Induced Liver Injury (DILI): From Mechanisms to Biomarkers for Use in Clinical Practice. Antioxidants (Basel). 2021 Mar;10(3):390. https://doi.org/10.3390/antiox10030390.
5. Walayat S, Shoaib H, Asghar M, Kim M, Dhillon S. Role of N-acetylcysteine in non-acetaminophen-related acute liver failure: an updated meta-analysis and systematic review. Ann Gastroenterol. 2021;34(2):235-40. https://doi.org/10.20524/aog.2021.0571.
6. Ahmed T, Ahmad J. Recent advances in the diagnosis of drug-induced liver injury. World J Hepatol. 2024 Feb;16(2):186-92. https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i2.186.
7. Vajdi M, Adeli S, Karimi A, Asghariazar V, Moini Jazani A, Nasimidoost Azgomi R. The Impact of Silymarin on Inflammation and Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Int J Clin Pract. 2025; 3985207. https://doi.org/10.1155/ijcp/3985207.
8. Sayyad M, Sutar AD, Shivhare K, Shukla R, Flora SJS. Silymarin as a phytopharmaceutical agent: advances in mechanistic insights, formulation strategies, and pre-clinical applications. Front Pharmacol. 2025 Nov;16:1711653. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1711653.
9. Gillessen A, Schmidt HH. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. Adv Ther. 2020 Apr;37(4):1279-1301. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01251-y.
10. Jaffar HM, Al-Asmari F, Khan FA, Rahim MA, Zongo E. Silymarin: Unveiling its pharmacological spectrum and therapeutic potential in liver diseases-A comprehensive narrative review. Food Sci Nutr. 2024 Feb;12(5):3097-3111. https://doi.org/10.1002/fsn3.4010.
11. Calderon Martinez E, Herrera D, Mogan S, Hameed Z, Jangda

AA, Khan TJ, et al. Impact of Silymarin Supplements on Liver Enzyme Levels: A Systematic Review. Cureus. 2023 Oct;15(10):e47608. https://doi.org/10.7759/cureus.47608.

12. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;22(10):1235-38. https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32833aa11b.

13. Moosa MS, Maartens G, Gunter H, Allie S, Chughlay MF, Setshedi M, et al. A Randomized Controlled Trial of Intravenous N-Acetylcysteine in the Management of Anti-tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. Clin Infect Dis. 2021 Nov;73(9):e3377-e3383. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1255.

14. Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA, Wen Z, Smith PC, Reddy KR, et al. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. J Clin Pharmacol. 2010 Apr;50(4):434-49. https://doi.org/10.1177/0091270009347475.

15. Li M, Luo Q, Tao Y, Sun X, Liu C. Pharmacotherapies for Drug-Induced Liver Injury: A Current Literature Review. Front Pharmacol. 2022 Jan;12:806249. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806249.

16. Gillessen A, Angelico F, Chen J, Lu L, Lucena MI, Fu Q, et al. Silymarin for Treating Toxic Liver Disease: International Consensus Recommendations. Gastro Hep Adv. 2022 May;1(5):882-93. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.05.006.

17. Aghemo A, Alekseeva OP, Angelico F, Bakulin IG, Bakulina NV, Bordin D, et al. Role of silymarin as antioxidant in clinical management of chronic liver diseases: a narrative review. Ann Med. 2022 Dec;54(1):1548-60. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2069854.

18. Li C, Yang X, Quan Y, Wu A, Wang Y. Network meta-analysis of different liver protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury. Medicine (Baltimore). 2023 Dec;102(50):e36538. https://doi.org/10.1097/md.0000000000036538.

19. Sanabria-Cabrera J, Tabbai S, Niu H, Alvarez-Alvarez I, Licata A, Björnsson E, et al. N-Acetylcysteine for the Management of Non-Acetaminophen Drug-Induced Liver Injury in Adults: A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022 May;13:876868. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.876868.

20. Jerome RN, Zahn LA, Abner JJ, Joly MM, Shirey-Rice JK, Wallis RS, et al. Repurposing N-acetylcysteine for management of non-acetaminophen induced acute liver failure: an evidence scan from a global health perspective. Transl Gastroenterol Hepatol. 2024 Jan;9:2. https://doi.org/10.21037/tgh-23-40.

21. Tighe SP, Akhtar D, Iqbal U, Ahmed A. Chronic Liver Disease and Silymarin: A Biochemical and Clinical Review. J Clin Transl Hepatol. 2020 Dec;8(4):454-58. https://doi.org/10.14218/jcth.2020.00012.

22. Faryadi S, Sheikhahmadi A, Farhadi A, Nourbakhsh H. Evaluating the therapeutic effect of different forms of silymarin on liver status and expression of some genes involved in fat metabolism, antioxidants and anti-inflammatory in older laying hens. Vet Med Sci. 2024 Nov;10(6):e70025. https://doi.org/10.1002/vms3.70025.

23. Dos Santos AC, França TCS, Venzon L, Polli V, Polleti G, Trembulak E, et al. Are silymarin and N-acetylcysteine able to prevent liver damage mediated by multiple factors? Findings against ethanol plus LPS-induced liver injury in mice. J Biochem Mol Toxicol. 2024 Jan;38(1):e23560. https://doi.org/10.1002/jbt.23560.

24. Ntamo Y, Ziqubu K, Chellan N, Nkambule BB, Nyambuya TM, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Drug-Induced Liver Injury: Clinical Evidence of N-Acetyl Cysteine Protective Effects. Oxid Med Cell Longev. 2021 Dec;2021:3320325. https://doi.org/10.1155/2021/3320325.

25. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. Gut. 2017 Jun;66(6):1154-64. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313369.

26. Shahsavari K, Ardekani SS, Ardekani MRS, Esfahani MM, Kazemizadeh H, Jamialahmadi T, et al. Are alterations needed in Silybum marianum (Silymarin) administration practices? A novel outlook and meta-analysis on randomized trials targeting liver injury. BMC Complement Med Ther. 2025 Apr;25(1):134. https://doi.org/10.1186/s12906-025-04886-y.

27. Teschke R. Treatment of Drug-Induced Liver Injury. Biomedicines. 2022 Dec;11(1):15. https://doi.org/10.3390/biomedicines11010015.

28. Ngetich DK, Korir S, Okoth M. Restorative effects of Silymarin milk thistle on the liver following paracetamol-induced hepatotoxicity in adult albino rats. Anatomy Journal of Africa. 2023;12(3):2489-97. https://dx.doi.org/10.4314/aja.v12i3.5.