

บทปริทัศน์

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน: ฤทธิ์นอกเหนือจากการละลายเสมหะ

นิภาพรรณ มะลิซ้อน

บทคัดย่อ

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีนเป็นยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนเพื่อใช้เป็นยาละลายเสมหะและเพื่อใช้เป็นยาด้านพิษที่เกิดจากยาพาราเซตามอลเกินขนาด นอกจากฤทธิ์การละลายเสมหะแล้ว ยานี้ยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบและฤทธิ์ต้านสารอนุมูลอิสระด้วย โดยยานี้สามารถยับยั้งการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบได้หลายตัว ได้แก่ tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin-1beta (IL-1 β) และ interleukin-6 (IL-6) รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) และยับยั้งการสร้างสาร nuclear factor kappa B (NF- κ B) ด้วยเช่นกัน ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของยานี้ เกิดจากการให้สารตั้งต้นซิสเทอีนแก่เซลล์ เพื่อใช้ในการสร้างสารต้านอนุมูลอิสระกลูตาไธโอน โดยกลูตาไธโอนจะออกฤทธิ์ด้านภาวะออกซิเดทีฟสเตรสต่อไป เนื่องจากพื้นฐานการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการต้านการอักเสบและการต้านอนุมูลอิสระ ทำให้ปัจจุบันยังมีการวิจัยเกี่ยวกับประโยชน์ทางการแพทย์ของยาเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีนในด้านอื่นๆ ด้วย เช่น ป้องกันภาวะไตอักเสบจากสารทึบรังสี ป้องกันภาวะพิษในการทำลายประสาทหูจากยาเมเร็งซิสฟลาติน รวมทั้งช่วยในการรักษาโรคความผิดปกติทางสมองต่างๆ เป็นต้น

คำสำคัญ: เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน, ยาละลายเสมหะ, ฤทธิ์ด้านการอักเสบ, ฤทธิ์ต้านสารอนุมูลอิสระ

วันที่รับบทความ: ๔ พฤษภาคม ๒๕๖๐

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๒๑ มิถุนายน ๒๕๖๐

บทนำ

เมื่อปี ค.ศ. ๑๙๖๐ ยา *N*-acetylcysteine (NAC) ได้ถูกนำมาใช้เป็นยาละลายเสมหะในผู้ป่วยโรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) เป็นครั้งแรก^๑ และถูกใช้เป็นยาละลายเสมหะเรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน โดยฤทธิ์การละลายเสมหะของยานี้เกิดจากโมเลกุลของยามีหมู่ซัลไฟไฮดริล (-SH) ซึ่งจะสามารถทำลายพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) ของเสมหะได้ ดังนั้นความเหนียวข้นของเสมหะจึงลดลง ทำให้ขับเสมหะออกจากร่างกายได้ง่ายขึ้น

หลังจากการค้นพบฤทธิ์การละลายเสมหะของ *N*-acetylcysteine แล้ว ก็ยังมีการศึกษาคุณสมบัติการรักษาอื่นๆ ของสารนี้กันอย่างกว้างขวาง จนกระทั่งเมื่อปี ค.ศ. ๑๙๗๗ ได้มีการนำ *N*-acetylcysteine มาใช้รักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด^{๒,๓} โดยพื้นฐานของฤทธิ์ในการต้านพิษจากยาพาราเซตามอลเกินขนาดในขณะนั้น ยังคงเป็นหลักการเติมเหมือนกับการรักษาผู้ป่วยโรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) คือการให้หมู่ซัลไฟไฮดริลของ *N*-acetylcysteine

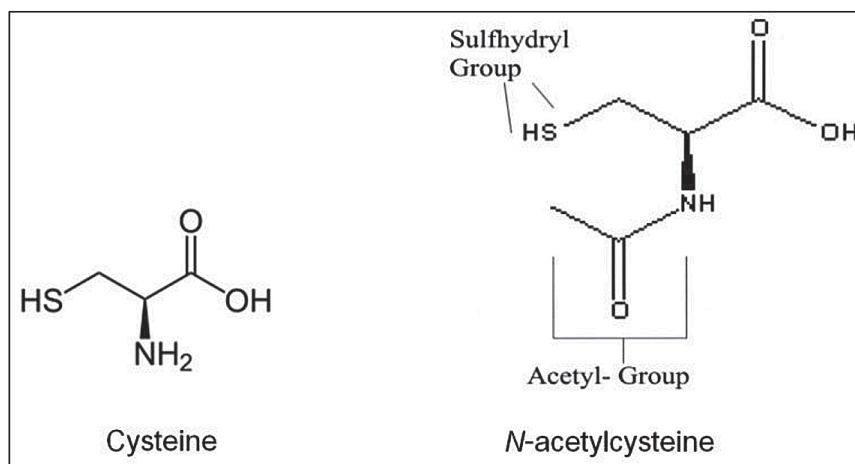
อย่างไรก็ตาม ในขณะนั้นเชื่อว่า กลไกการต้านพิษจากยาพาราเซตามอลเกินขนาด นอกจากฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระโดยตรงแล้ว ยังพบว่า *N*-acetylcysteine เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะแตกตัวให้ซิสเทอีน (cysteine) ซึ่งซิสเทอีนจะถูกนำเข้าสู่

เซลล์ตับเพื่อไปเป็นสารตั้งต้นในการสร้างกลูตาไธโอน (glutathione: GSH) ในเซลล์ ด้วยเหตุนี้ *N*-acetylcysteine จึงถูกใช้เป็นยาต้านพิษจากการรับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาด โดยมีการกำหนดและปรับปรุงแนวทางการใช้ยานี้ในการต้านพิษจากยาพาราเซตามอลเกินขนาด เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน^๔

นอกจากฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระแล้ว *N*-acetylcysteine ยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบด้วย โดยพบว่า *N*-acetylcysteine สามารถลดการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบได้หลายตัว เช่น tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) และ interleukin-1 β (IL-1 β)^{๕,๖}

คุณสมบัติทางเคมีของ *N*-acetylcysteine

N-acetylcysteine เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) โดยมีหมู่อะเซทิล (-CO-CH₃) จับกับหมู่เอมีโน (-NH₂) (รูปที่ ๑) สารนี้มีชื่อเรียกทางเคมีตาม International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) ว่า *N*-acetyl-L-cysteine^{๗, ๘, ๙} มีสูตรโมเลกุลคือ C₅H₉NO₃S และมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ ๑๖๓.๑๙^{๑๐} กรัมต่อโมล ลักษณะเป็นผลึกสีขาว ละลายน้ำและแอลกอฮอล์ได้ดี มีจุดหลอมเหลวเท่ากับ ๑๐๙.๕ องศาเซลเซียส และมีค่า pKa เท่ากับ ๓.๒๔



รูปที่ ๑ โครงสร้างทางเคมีของซิสเทอีนและ *N*-acetylcysteine (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข ๗)

การที่มีหมู่อะเซทิลในโครงสร้างโมเลกุล จะทำให้ยานี้สามารถละลายน้ำได้ดี ซึ่งจะมีข้อดีคือ ทำใหยานี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี รวมทั้งสามารถแพร่กระจายตัวในร่างกายได้ดีด้วย นอกจากนี้ ในโครงสร้างโมเลกุลยังมีหมู่ซัลไฟไฮดริล

ซึ่งเหมือนกับสารกลุ่มไทออล (thiol) ที่สามารถถูกออกซิไดซ์ (oxidizing) จากสารอนุมูลอิสระ ดังนั้นจึงทำใหยานี้สามารถรับอิเล็กตรอนจากสารอนุมูลอิสระในปฏิกิริยาการสะเทิน (neutralization) ได้

เภสัชวิทยาของ *N*-acetylcysteine

เภสัชจลนศาสตร์

N-acetylcysteine ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร เป็นยาที่สามารถบริหารยาได้จากทั้งทางเดินอาหารและทางหลอดเลือดดำ ภายหลังการรับประทานขนาด ๖๐๐ มิลลิกรัม จะมีระยะเวลาการดูดซึมยาจนได้ระดับสูงสุดในกระแสเลือดประมาณ ๑ ชั่วโมง^{๑๐}

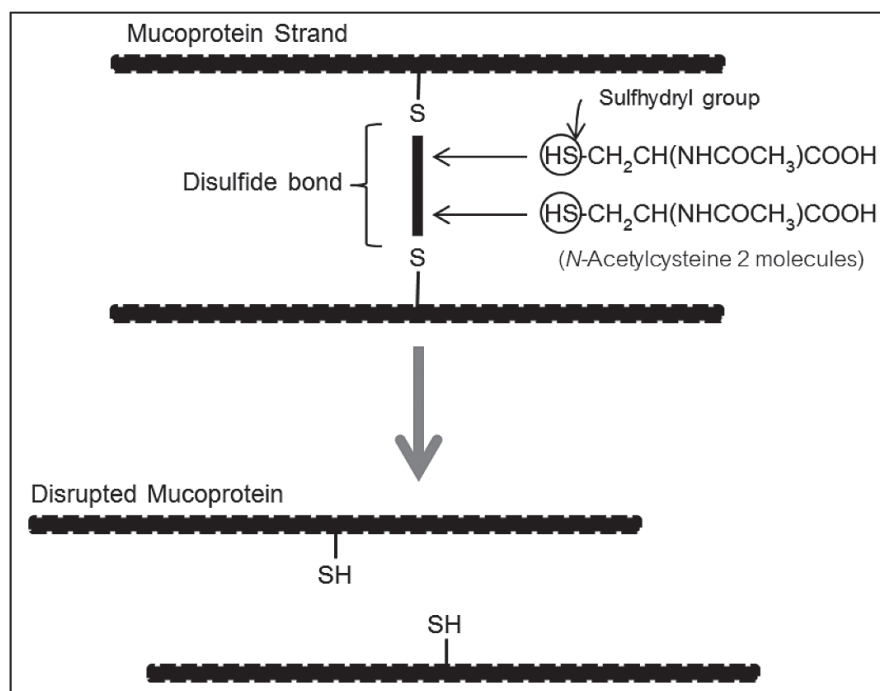
เนื่องจากยานี้ มีการกำจัดยาในการผ่านเมตาบอลิซึมครั้งแรก (first pass metabolism) ที่ตับสูง ทำให้มียาเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด (ชีวปริมาณออกฤทธิ์) เพื่อไปออกฤทธิ์ประมาณร้อยละ ๑๐^{๑๑} มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ ๒.๕ ชั่วโมง และมีค่าปริมาณการกระจายตัวของยา (volume of distribution; VD) เท่ากับ ๐.๔๗ ลิตรต่อกิโลกรัม ยานี้จับกับโปรตีนร้อยละ ๘๓ และถูกขับออกทางปัสสาวะ^{๑๒} อย่างไรก็ตาม การตรวจวัดปริมาณยาในเลือดโดยตรง อาจพบในปริมาณที่ต่ำ เนื่องจากยานี้กระจายตัวเข้าสู่เซลล์และถูกเปลี่ยนเป็นกลูตาไธโอน (glutathione: GSH) อย่างรวดเร็ว

N-acetylcysteine สามารถแพร่ผ่านรกได้ โดยยานี้มีค่าความปลอดภัยของการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ (pregnancy category) อยู่ในกลุ่ม B^{๑๓} ดังนั้นจึงควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในหญิงตั้งครรภ์หรือสงสัยว่าตั้งครรภ์ ยานี้มีค่า LD₅₀ ในหนูถีบจักร (ได้รับ *N*-acetylcysteine ทางปาก) มากกว่า ๓ กรัมต่อกิโลกรัม^{๑๓} และค่า LD₅₀ ในหนูขาว (ได้รับ *N*-acetylcysteine ทางปาก) เท่ากับ ๓ กรัมต่อกิโลกรัม^{๑๔}

อาการไม่พึงประสงค์ของ *N*-acetylcysteine ขึ้นกับช่องทางการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย การได้รับยาโดยการรับประทานจะพบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าการได้รับยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการได้รับยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และอาการแพ้ยารุนแรง^{๑๕}

ฤทธิ์การละลายเสมหะของ *N*-acetylcysteine

N-acetylcysteine มีฤทธิ์ในการละลายเสมหะ เนื่องจากหมู่ซัลไฟไฮดริลของยาจะทำลายพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) ของเสมหะ โดยการทำปฏิกิริยารีดักชัน (reduction) มีผลทำให้เสมหะลดความเหนียวข้นลง^{๑๖, ๑๗} ดังแสดงในรูปที่ ๒

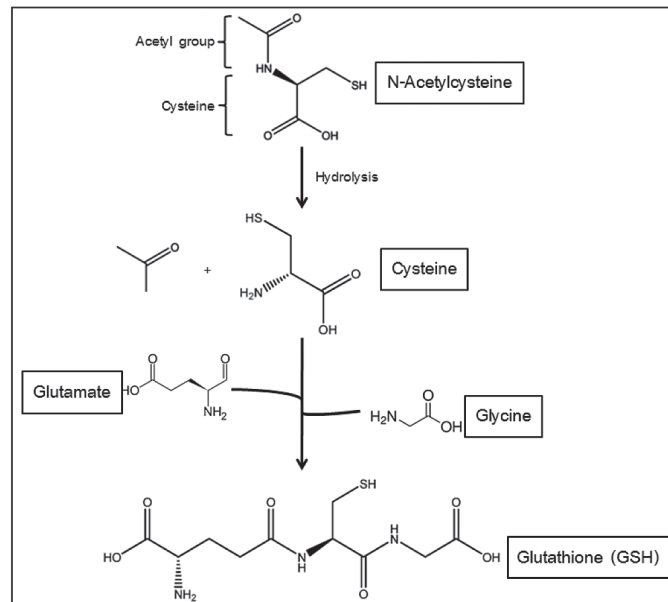


รูปที่ ๒ กลไกการละลายเสมหะของ *N*-acetylcysteine (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข ๑๗)

ฤทธิ์การสร้างกลูตาไธโอนของ *N*-acetylcysteine

โครงสร้างของ *N*-acetylcysteine ประกอบด้วยกรดอะมิโนซิสเทอีนและหมู่อะเซทิล^{๑๘} (รูปที่ ๓) ภายหลังจากการได้

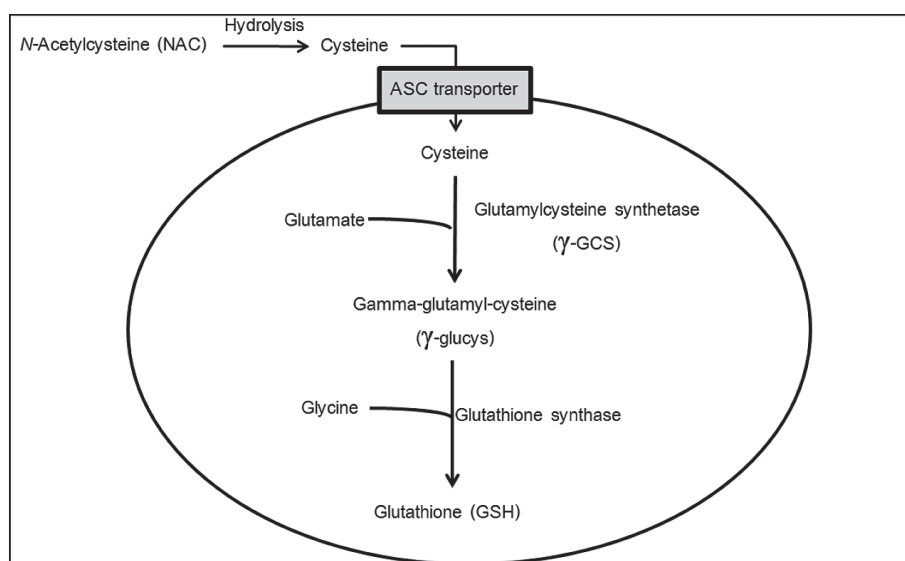
รับ *N*-acetylcysteine เข้าสู่ร่างกาย ยานี้จะแตกตัวโดยผ่านกระบวนการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ได้ซิสเทอีน^{๑๙}



รูปที่ ๓ โครงสร้าง *N*-acetylcysteine และกลูตาไธโอน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข ๑๘)

ซิสเทอีนจะเข้าสู่เซลล์โดยผ่านทาง alanine-serine-cysteine (ASC) transporter (รูปที่ ๔) เมื่อซิสเทอีนเข้าสู่เซลล์แล้ว จะรวมตัวกับกลูตาเมต (glutamate) โดยอาศัยเอนไซม์ gamma-glutamylcysteine synthetase (γ -GCS) ได้เป็น gamma-glutamyl-cysteine (γ -glucys) จากนั้นจะรวมตัวต่อกับไกลซีน (glycine) โดยอาศัยเอนไซม์ glutathione synthase เพื่อสร้างกลูตาไธโอนในเซลล์

กลูตาไธโอนเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญในร่างกาย^{๒๐} ถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในเซลล์โดยใช้ซิสเทอีนเป็นสารตั้งต้น ในร่างกายจะพบกลูตาไธโอนได้ในอวัยวะ เช่น ตับ ตับอ่อน ปอด เลนส์ตา เซลล์เม็ดเลือดแดง และเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งจะพบกลูตาไธโอนในเซลล์ตับมากที่สุด^{๒๑} โดยทั่วไป ถ้าในเซลล์มีปริมาณกลูตาไธโอนต่ำกว่าร้อยละ ๘๐ จะทำให้เซลล์นั้นๆ ตายได้^{๒๒}



รูปที่ ๔ กลไกการสร้างกลูตาไธโอนจาก *N*-acetylcysteine (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข ๑๙)

กลูตาไธโอนมีหน้าที่หลักสำคัญ ๔ ประการ คือ เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ ซังด์สารพิษ ทำลายสารอนุมูลอิสระ และรักษาสสมดุลแลกเปลี่ยนกลุ่มไทออล (thiol-exchange system) ดังนั้น กลูตาไธโอนจึงเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีความสำคัญในสภาวะที่ร่างกายได้รับสารที่ทำให้เกิดออกซิเดทีฟสเตรส (oxidative stress) เช่น รังสี สารพิษ โลหะหนักบางชนิด เชื้อไวรัส เป็นต้น

ฤทธิ์ด้านการอักเสบของ N-acetylcysteine

มีการศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบของ N-acetylcysteine กันอย่างกว้างขวาง โดยมีผลการศึกษาจากทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในคนด้วย

จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า N-acetylcysteine สามารถยับยั้งการสร้าง nuclear factor kappa B (NF- κ B) ได้ รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ I κ B kinase (IKK) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบด้วยเช่นกัน^{๒๓, ๒๔}

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า N-acetylcysteine ลดการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบได้หลายตัว ได้แก่ tumor necrosis factor alpha (TNF- α) และ interleukin-1beta (IL-1 β) รวมทั้งยับยั้ง inducible nitric oxide synthase (iNOS)^{๒๕} ด้วย

ส่วนผลการศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบในคนไข้ที่ได้รับการฟอกไต พบว่า N-acetylcysteine ลดการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบ interleukin-6 (IL-6) ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยสามารถลดปริมาณ interleukin-6 ในเลือด จาก ๙.๔ พิโคกรัม เป็น ๗.๖ พิโคกรัม อย่างไรก็ตาม N-acetylcysteine ไม่มีผลในการลดการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบตัวอื่นๆ^๒

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของ N-acetylcysteine

จากการศึกษากลไกการต้านอนุมูลอิสระของ N-acetylcysteine พบว่า ฤทธิ์ในการดักจับอนุมูลอิสระ (radical scavenging) และฤทธิ์ในการจับกับโลหะที่สามารถเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน (metal chelation) ของ N-acetylcysteine น้อยมากเมื่อเทียบกับวิตามินอีและวิตามินซี^{๒๖}

อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระหลักของ N-acetylcysteine นั้น เกิดจากการแตกตัวให้ซีสเทอีน ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารต้านอนุมูลอิสระกลูตาไธโอนนั่นเอง ทั้งนี้ปริมาณการสร้างกลูตาไธโอนขึ้นกับการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ด้วย คือ เอนไซม์ gamma-glutamylcysteine synthetase (γ -GCS) และเอนไซม์ glutathione synthase ด้วยเช่นกัน

การเพิ่มปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระกลูตาไธโอนในร่างกายจะส่งผลทางอ้อมในการต้านการอักเสบด้วย กล่าวคือ การกระตุ้นการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบชนิด tumor necrosis factor (TNF) จากสารอนุมูลอิสระจะลดลงตาม ดังนั้น จึงไม่มีสารไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์อักเสบ เช่น นิวโทรฟิลหรือแมคโครเฟจ^{๒๗}

คุณสมบัติในการรักษาโรค: ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนและมีแนวโน้มการนำไปใช้รักษาโรค

๑. โรคซิสติกไฟโบรซิส (Cystic fibrosis) และโรคปอดอื่นๆ

N-acetylcysteine มีประโยชน์ในการรักษาโรคซิสติกไฟโบรซิสโดยยานี้ออกฤทธิ์หลายอย่าง ได้แก่ ฤทธิ์ละลายเสมหะ ฤทธิ์ต้านอักเสบ และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

การเพิ่มปริมาณสารกลูตาไธโอนในร่างกาย ส่งผลให้มีการลดลงของสารอนุมูลอิสระ เนื่องจากฤทธิ์การกำจัดสารอนุมูลอิสระโดยตรงของกลูตาไธโอน ดังนั้นเมื่อปริมาณสารอนุมูลอิสระลดลง ส่งผลให้การทำลายเซลล์ลดลงตามไปด้วย ซึ่งการสร้างสาร tumor necrosis factor ที่เกิดจากเซลล์ถูกทำลายก็จะลดลง ดังนั้นจึงไม่มีสารเหนี่ยวนำการอักเสบที่จะไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์อักเสบชนิดนิวโทรฟิล ดังนั้นการอักเสบจึงลดลงด้วย

ยานี้ลดความเหนียวข้นของเสมหะในผู้ป่วยโรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) ได้ดี รวมทั้งช่วยขับเสมหะในปอดด้วย^{๒๘} การลดการสะสมของเสมหะในทางเดินหายใจ ทำให้ป้องกันภาวะแบคทีเรียกระตุ้นการสร้างสารมิวซิน (mucin) ดังนั้นจึงป้องกันภาวะการหลั่งเมือกออกมา มากกว่าปกติ (mucous hypersecretion) ได้^{๒๙} อย่างไรก็ตาม อาจพบภาวะหลอดลมหดเกร็งในผู้ป่วยที่แพ้ยานี้

ขนาดยาที่ใช้ในการละลายเสมหะ คือ ขนาด ๖๐๐ ถึง ๑,๕๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ ๓ เวลาในหนึ่งวัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนยาได้ดี อาการข้างเคียงที่อาจพบเมื่อใช้ในขนาดสูง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน รวมทั้งอาจพบอาการแพ้ยาเทียม (pseudo-allergy) ได้^{๓๐}

๒. พิษจากยาพาราเซตามอลเกินขนาด

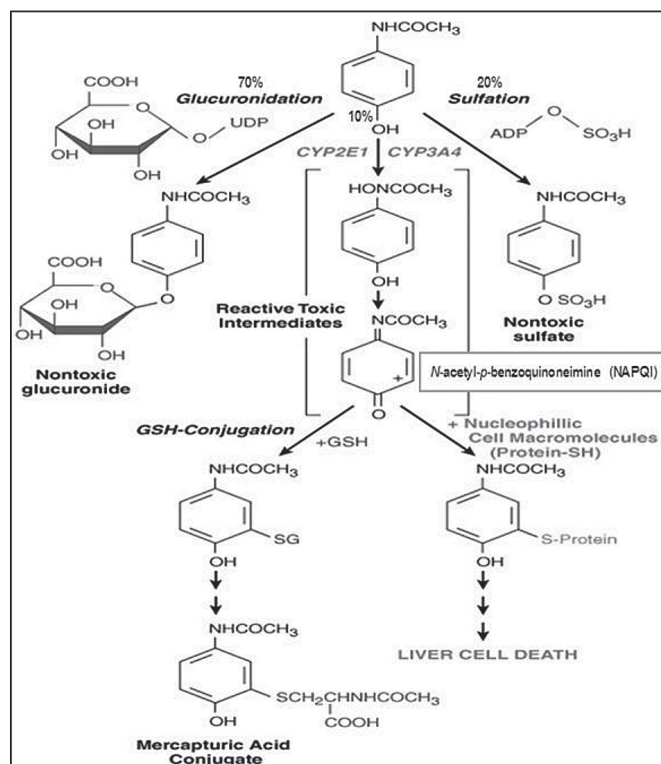
เมื่อยาพาราเซตามอลเข้าสู่ร่างกาย^{๓๑} ในเซลล์ตับ (รูปที่ ๕) ยาประมาณร้อยละ ๗๐ จะถูกเปลี่ยนแปลงได้ สารที่ไม่มีพิษโดยจับกับกลูคูโรไนด์ (glucuronide) ผ่านกระบวนการ glucuronidation ยาประมาณร้อยละ ๒๐ จะจับกับซัลเฟต (sulfate) ผ่านกระบวนการ sulfation ส่วนยาที่เหลือ

ประมาณร้อยละ ๑๐ จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ไซโตโครมพี ๔๕๐-๓เอ๔ (Cytochrome P450-3A4: CYP3A4) หรือเอนไซม์ไซโตโครมพี ๔๕๐-๒อี๑ (Cytochrome P450-2E1: CYP2E1) ได้สารตัวกลางชื่อ *N*-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) สารนี้มีคุณสมบัติเป็นอิเล็กโตรไฟล์ (electrophile) ซึ่งจะมีคุณสมบัติชอบจับกับสารที่มีโมเลกุลเป็นลบ เช่น กลูตาไธโอน (glutathione: GSH) รวมทั้งโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของเซลล์เมมเบรนด้วย

ในกรณีที่ได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาดจนมีการสร้าง NAPQI ในจำนวนที่มากเกินไป หรือในกรณีที่ร่างกายมีปริมาณกลูตาไธโอนในเซลล์บกพร่อง จะส่งผลทำให้เซลล์ตับถูกทำลายได้

ดังนั้น *N*-acetylcysteine จึงต้านพิษจากยาพาราเซตามอลได้โดยการให้ซีสเทอีนซึ่งสามารถผ่านเข้าสู่เซลล์ได้โดยอาศัย alanine-serine-cysteine (ASC) transporter เพื่อไปเป็นสารตั้งต้นในการสร้างกลูตาไธโอนภายในเซลล์

N-acetylcysteine ในรูปแบบรับประทานและรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ได้รับการอนุมัติทะเบียนจากสำนักงานอาหารและยา สหรัฐอเมริกา เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากการได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด โดยขนาดยาสำหรับการรับประทาน คือ ขนาดยาที่ให้ในครั้งแรก (loading dose) เท่ากับ ๑๔๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จากนั้นตามด้วยขนาดยาเท่ากับ ๗๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ให้ทุก ๔ ชั่วโมง อีกทั้งหมด ๑๗ ครั้ง โดยแนะนำให้ยานี้กับผู้ป่วยโดยเร็วที่สุดหลังการได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด



รูปที่ ๕ เมตาบอลิซึมของยาพาราเซตามอลในร่างกาย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข ๒๓)

ส่วนขนาดยาสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ คือ ขนาดยาที่ให้ในครั้งแรกเท่ากับ ๑๔๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยละลายยาในน้ำเกลือชนิด ๕% เดกโตรส (5% dextrose) ปริมาณ ๒๐๐ มิลลิลิตร ซึ่งต้องให้ยากับคนไข้จนหมดภายในเวลา ๓๐ นาที จากนั้นตามด้วยขนาดยาเท่ากับ ๕๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยละลายยาในน้ำเกลือชนิด ๕% เดกโตรส ปริมาณ ๕๐๐ มิลลิลิตร ซึ่งต้องให้ยากับคนไข้จนหมดภายในเวลา ๔ ชั่วโมง จากนั้นตามด้วยขนาดยาเท่ากับ ๑๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

โดยละลายยาในน้ำเกลือชนิด ๕% เดกโตรส ปริมาณ ๑,๐๐๐ มิลลิลิตร ซึ่งต้องให้ยากับคนไข้จนหมดภายในเวลา ๑๖ ชั่วโมง^{๓๒}

การให้ *N*-acetylcysteine ในรูปแบบรับประทานและรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แก่ผู้ป่วยภายในเวลา ๑๐ ชั่วโมงแรก หลังการได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด ให้ประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม พบว่า ยาถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) สามารถรบกวนการดูดซึมยา *N*-acetylcysteine จากทางเดินอาหารได้ ดังนั้น

ทำให้ในบางประเทศ เช่น สหราชอาณาจักร อนุมัติทะเบียนเฉพาะ *N-acetylcysteine* ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากการได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด^{๓๓} ส่วนใหญ่ผู้ป่วยทนยาได้ดี อาจพบผื่นแพ้ยาได้ในกรณีที่ให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ^{๓๔}

๓. ภาวะไตอักเสบจากสารทึบรังสี

ภาวะไตอักเสบจากสารทึบรังสี เป็นภาวะการบาดเจ็บของไตที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับสารทึบรังสีทางหลอดเลือด โดยไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น^{๓๕} โดยผู้ป่วยจะมีระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine) สูงขึ้นมากกว่าร้อยละ ๒๕^{๓๖} ปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดภาวะนี้ได้ชัดเจน แต่เชื่อว่าสาเหตุหลักเกิดจากการลดลงของระบบไหลเวียนเลือดที่ไตภายหลังการได้รับสารทึบรังสี ทำให้เนื้อเยื่อไตบาดเจ็บจากการขาดออกซิเจน (hypoxic injury) มีการสร้าง reactive oxygen species เพิ่มขึ้นและอัตราการกรองที่โกลเมอรูลาร์ลดลงในที่สุด^{๓๗, ๓๘, ๓๙}

การให้ *N-acetylcysteine* อาจมีผลป้องกันภาวะไตอักเสบจากสารทึบรังสีได้ เนื่องจากฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ขยายหลอดเลือด^{๓๘, ๓๙} แม้ว่าข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ *N-acetylcysteine* ยังคงมีความขัดแย้งแต่ก็มีการนำยามาใช้กันอย่างกว้างขวางในการป้องกันภาวะไตอักเสบจากสารทึบรังสี เนื่องจากยามีความปลอดภัย บริหารยาได้สะดวกและราคาไม่แพง

ผลการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อถัก (meta-analysis) โดย Sun และคณะ^{๔๐} เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้ *N-acetylcysteine* ในรูปแบบยาฉีดในการป้องกันภาวะไตอักเสบจากสารทึบรังสี โดยมีการรวบรวมข้อมูลจาก ๑๐ การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบระหว่างการได้รับ *N-acetylcysteine* กับไม่ได้รับ (N เท่ากับ ๑,๙๑๖ ราย) พบว่า *N-acetylcysteine* มีแนวโน้มลดภาวะไตอักเสบจากสารทึบรังสีได้ แต่ข้อมูลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = ๐.๐๖$) ดังนั้นอาจต้องศึกษาในคนไข้จำนวนมากขึ้น

๔. ป้องกันภาวะพิษในการทำลายประสาทหูกจากยามะเร็งซีฟลาติน

N-acetylcysteine มีฤทธิ์ป้องกันการเกิดมะเร็งได้ เนื่องจากการมีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ต้านการอักเสบ ทำให้ช่วยลดผลกระทบที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่สารพันธุกรรมจากสารพิษต่างๆ รวมทั้งเหนี่ยวนำการซ่อมแซมดีเอ็นเอด้วย^{๔๑}

จากผลการทดสอบทางคลินิกโดย Riga และคณะ^{๔๒} ในการใช้ *N-acetylcysteine* ฉีดเข้าหูเพื่อป้องกันการทำลายประสาทหูกจากยามะเร็งซีฟลาติน โดยศึกษาในคนไข้จำนวน

๘๔ ราย พบว่ายานี้สามารถป้องกันการทำลายประสาทหูกจากยามะเร็งซีฟลาตินได้ ซึ่งต้องศึกษาประสิทธิภาพการรักษาของยานี้เพิ่มเติม รวมทั้งขนาดยาที่เหมาะสมในการใช้ป้องกันภาวะพิษในการทำลายประสาทหูกจากยามะเร็งซีฟลาตินต่อไป

๕. โรคความผิดปกติทางสมอง

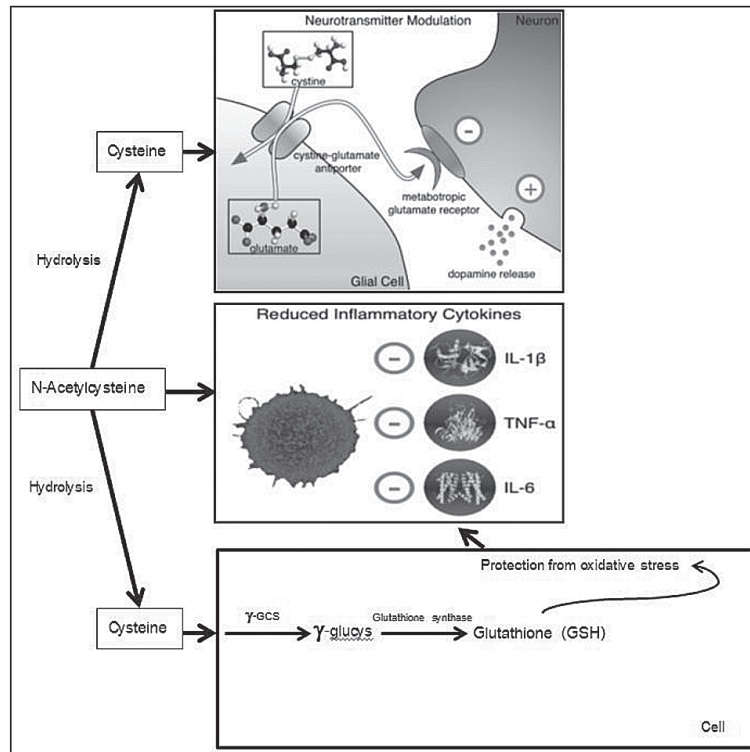
พบว่าปริมาณกลูตาไธโอนบกพร่องสัมพันธ์กับการเกิดโรคความผิดปกติทางสมองต่างๆ ทำให้มีการศึกษาถึงประโยชน์ของ *N-acetylcysteine* ในคนไข้ที่มีโรคความผิดปกติทางสมองต่างๆ กันอย่างกว้างขวาง เช่น โรคอัลไซเมอร์และโรคพาร์กินสัน

N-acetylcysteine สามารถผ่านแนวกันระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier) (รูปที่ ๖) เพื่อเป็นสารตั้งต้นในการสร้างกลูตาไธโอนในเซลล์สมอง^{๔๓} เซลล์ในสมองที่ทำหน้าที่สร้างกลูตาไธโอน คือ เซลล์เกลีย (glial cells) โดยแอสโตรไซต์ (astrocyte) ซึ่งเป็นเซลล์เกลียที่มีจำนวนมากที่สุดจะเป็นเซลล์หลักในการสังเคราะห์กลูตาไธโอน^{๔๓, ๔๔} นอกเหนือจากการเป็นสารตั้งต้นในการสร้างกลูตาไธโอนซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระแล้ว *N-acetylcysteine* เองก็สามารถดักจับอนุมูลอิสระได้โดยตรง โดยพบว่า *N-acetylcysteine* สามารถดักจับอนุมูลอิสระของไฮดรอกซิล (hydroxyl radical: $\cdot\text{OH}$) และกรดไฮโปคลอรัส (hypochlorous acid) ได้^{๔๕}

การเพิ่มขึ้นของสารสื่อกลางอักเสบในสมอง ได้แก่ IL-6, IL-1 β และ TNF- α สัมพันธ์กับการเกิดโรคความผิดปกติทางสมองด้วย เช่น โรคซึมเศร้า โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว และโรคจิตเภท^{๔๖, ๔๗} ซึ่ง *N-acetylcysteine* สามารถลดการสร้างสารสื่อกลางอักเสบดังกล่าวได้ ทำให้เป็นอีกหนึ่งกลไกของ *N-acetylcysteine* ที่สามารถช่วยในการรักษาโรคซึมเศร้า โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว รวมทั้งโรคจิตเภทด้วย

N-acetylcysteine ยังเกี่ยวข้องกับการควบคุมการปลดปล่อยสารสื่อประสาทด้วย โดย *N-acetylcysteine* จะแตกตัวให้สารซิสเทอีน ซึ่งซิสเทอีนจะเพิ่มการปลดปล่อยกลูตาเมต (glutamate) ออกนอกเซลล์เกลียโดยการกระตุ้น cysteine-glutamate antiporter^{๔๘} ปริมาณกลูตาเมตอิสระจะไปยับยั้งตัวรับ metabotropic glutamate มีผลลดการปลดปล่อยกลูตาเมต^{๔๙}

นอกจากกลูตาเมตแล้ว *N-acetylcysteine* ยังมีผลเพิ่มควบคุมการปลดปล่อยสารสื่อประสาทโดปามีน (dopamine) ด้วย^{๕๐} และมีผลการศึกษาวิจัยในลิงพบว่า *N-acetylcysteine* ป้องกันการลดลงของ dopamine transporter จากการเหนี่ยวนำด้วยยาเมทแอมเฟตามีน (methamphetamine) ด้วยเช่นกัน^{๕๑}



รูปที่ ๖ ฤทธิ์ของ *N*-acetylcysteine ในโรคความผิดปกติทางสมอง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข ๔๕)

นอกจากนี้ ยังมีผลการศึกษาในคน โดยพบประโยชน์ของ *N*-acetylcysteine ในคนไข้ที่อาการผิดปกติของสมองที่มีปริมาณกลูตาไธโอนบกพร่องด้วย ได้แก่ โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)^{๔๖} โรคจิตเภท (Schizophrenia)^{๔๗} โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (Bipolar disorder)^{๔๘} รวมทั้งอาการทางจิตประสาทของคนไข้ติดยาเสพติด^{๔๙} เป็นต้น

วิจารณ์ และสรุปผลการศึกษา

N-acetylcysteine เป็นยาละลายเสมหะที่ถูกใช้มานาน ฤทธิ์ในการละลายเสมหะเกิดจากหมู่ซัลไฟไฮดริลของยาจะทำลายพันธะไดซัลไฟด์ของเสมหะ โดยการทำให้พันธะแตก ซึ่งจะช่วยให้เสมหะลดความเหนียวข้นลง ขนาดยาที่ใช้ในการละลายเสมหะ คือ ขนาด ๖๐๐ ถึง ๑,๕๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ ๓ เวลา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนยาได้ดี อาการข้างเคียงที่อาจพบเมื่อใช้ยาในขนาดสูง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน รวมทั้งอาจพบอาการแพ้ยาได้ นอกจากฤทธิ์การละลายเสมหะแล้ว ยานี้ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบและฤทธิ์ต้านสารอนุมูลอิสระด้วย ยานี้ยับยั้งการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบได้หลายตัว ได้แก่ tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin-1beta (IL-1 β) และ interleukin-6 (IL-6) รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) และยับยั้งการสร้างสาร nuclear factor kappa B (NF- κ B) ด้วย ฤทธิ์ต้านอนุมูล

อิสระของยานี้เกิดจากการเป็นสารตั้งต้นซิสเทอีน เพื่อสร้างสารกลูตาไธโอนในเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์ตับ ยานี้ได้รับอนุมัติทะเบียนเพื่อใช้เป็นยาละลายเสมหะและเพื่อใช้ต้านพิษที่เกิดจากยาพาราเซตามอลเกินขนาด

เนื่องจากพื้นฐานการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการต้านการอักเสบและการต้านอนุมูลอิสระ ทำให้ปัจจุบันมีการวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับประโยชน์ทางการแพทย์ของ *N*-acetylcysteine กันอย่างกว้างขวาง เช่น การป้องกันภาวะไตอักเสบจากสารทึบรังสี (contrast-induced nephropathy) และการป้องกันภาวะพิษในการทำลายประสาทหูจากยาเมเร็งซิสพลาติน (cisplatin-induced ototoxicity) และเนื่องจากซิสเทอีนสามารถผ่านแนวกันระหว่างเลือดกับสมองได้ ทำให้ *N*-acetylcysteine ถูกนำมาศึกษาประโยชน์ในโรคหรืออาการผิดปกติของสมองที่มีปริมาณกลูตาไธโอนบกพร่อง เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคจิตเภท โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว รวมทั้งอาการทางจิตประสาทของคนไข้ติดยาเสพติด เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพของยานี้ในการรักษาโรคต่างๆ ยังมีข้อโต้แย้งกันอยู่มาก ส่วนการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อหุ้ม พบแนวโน้มของการเกิดประโยชน์ในการรักษา แต่ข้อมูลที่ได้นั้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในคนไข้มากขึ้น

ทั้งนี้ ในปัจจุบันข้อบ่งใช้ทางการแพทย์ของ N-acetylcysteine เฉพาะที่ได้รับอนุมัติทะเบียน คือ ใช้เพื่อเป็นยาละลายเสมหะและใช้เพื่อต้านพิษจากยาพาราเซตามอลเกินขนาดเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

๑. Hurst G A, Shaw PB, LeMaistre CA. Laboratory and clinical evaluation of the mucolytic properties of acetylcysteine. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:962-70.
๒. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Br Med J* 1977;2:432-4.
๓. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: The treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J*. 1979;2:1097-100.
๔. Waring WS. Criteria for acetylcysteine treatment and clinical outcomes after paracetamol poisoning. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:311-8.
๕. Sayim E, Dilek M, Zafer P. The influence of N-acetyl-L-cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis. *Critical Care* 2004;8:R172.
๖. Nascimento MM, Suliman ME, Silva M, Chinaglia T, Marchioro J, Hayashi SY, et al. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo controlled study. *Perit Dial Int* 2010;30:336-42.
๗. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=12035, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12035> (accessed Apr. 12, 2017).
๘. Lide DR (ed.). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 81st ed. CRC Press LLC, Boca Raton: FL 2000;3-139.
๙. Osol A. (ed.). *Remington's pharmaceutical sciences*. 16th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980;805.
๑๐. Tsikas D, Sandmann J, Ikic M, Fauler J, Stichtenoth DO, Frölich JC. Analysis of cysteine and N-acetylcysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography at the basal state and after oral administration of N-acetylcysteine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;708:55-60.
๑๑. Borgstrom L, Kagedal B. Dose dependent pharmacokinetics of N-acetylcysteine after oral dosing to man. *Biopharm Drug Dispos* 1990;11:131-6.
๑๒. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman PP, Lance LL. *Drug information handbook with international trade names index*. 20th ed. Ohio: Lexi-comp; 2011;35-8.
๑๓. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. *Clinical toxicology of commercial products*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1984;11-380.
๑๔. Booth NH, McDonald LE (eds.). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 5th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press. 1982;683.
๑๕. Sandilands EA, Bateman, DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol* 2009;47:81-8.
๑๖. Livingstone CR, Andrews MA, Jenkins SM, Marriott C. Model systems for the evaluation of mucolytic drugs: acetylcysteine and S-carboxymethylcysteine. *J Pharm Pharmacol* 1990;42:73-8.
๑๗. King M, Rubin BK. Pharmacological approaches to discovery and development of new mucolytic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1475-90.
๑๘. Tomàs C, Mutien G. N-Acetylcysteine: An old drug with variable anti-influenza properties. *Journal of Controversies in Biomedical Research* 2016;2:1-8.

๑๘. Marmolino D, Manto M. Past, present and future therapeutics for cerebellar ataxias. *Curr Neuroparmacol* 2010;8:41-61.
๒๐. Kidd PM. Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Alternative Medicine Review* 1997;2:155-76.
๒๑. Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP. Glutathione. In: Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP, et al, eds. *Disturbances of amino acid metabolism: Clinical chemistry and diagnosis*. Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg; 1981:80-2.
๒๒. Gul M, Kutay FZ, Temocin S, Hanninen O. Cellular and clinical implications of glutathione. *Indian J Exp Biol* 2000;38:625-34.
๒๓. Pajonk F, Riess K, Sommer A, McBride WH. N-acetyl-L-cysteine inhibits 26S proteasome function: implications for effects on NF-kappaB activation. *Free Radic Biol Med* 2002;32:536-43.
๒๔. Oka S, Kamata H, Kamata K, Yagisawa H, Hirata H. N-Acetylcysteine suppresses TNF-induced NF-kB activation through inhibition of Ikb kinases. *FEBS Letters* 2000;472:196-202.
๒๕. Khan M, Sekhon B, Jatana M, Giri S, Gilg AG, Sekhon C, Singh I, Singh AK. Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke. *J Neurosci Res* 2004;76:519-27.
๒๖. Ates B, Abraham L, Ercal N. Antioxidant and free radical scavenging properties of N-acetylcysteine amide (NACA) and comparison with N-acetylcysteine (NAC). *Free Radic Res* 2008;42:372-7.
๒๗. Elbini Dhouib I, Jallouli M, Annabi A, Gharbi N, Elfazaa S, Lasram MM. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life Sci* 2016;151:359-63.
๒๘. Ventresca GP, Cicchetti Ferrari, Braga PC. *Drugs in bronchial mucology*. New York: Raven Pr;1989;77-102.
๒๙. Adler KB, Hendley DD, Davis GS. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airways. *Am J Pathol* 1986;125:501-14.
๓๐. Zimet I. Acetylcysteine: A drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother* 1988;42:513-20.
๓๑. Almira CM. Drug Biotransformation. In: Katzung BG, Trevor AJ. eds. *Basic & Clinical Pharmacology*, 13e New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1193§ionid=69104088>. Accessed April 28, 2017.
๓๒. Bizovi KE, Smilkstein MJ. Analgesics and nonprescription medications. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002;480-501.
๓๓. Nambiar NJ. Management of paracetamol poisoning: The old and the new. *J Clin Diagn Res* 2012;6:1101-4.
๓๔. Tenenbein M. Hypersensitivity-like reactions to N-acetylcysteine. *Vet Hum Toxicol* 1984;26: S3-S5.
๓๕. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int* 2013;33:656-65.
๓๖. Pattanachaiwit N. Contrast-induced nephropathy. *R.T.A.F. Medical Gazzette* 2011;57:41-52.
๓๗. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
๓๘. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idée JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010;45:188-95.

39. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med* 2006;73:75-80.
40. Sun Z, Fu Q, Cao L, Jin W, Cheng L, Li Z. Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e55124.
41. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: A feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol* 2013;36:1-6.
42. Farr SA, Poon HF, Dogrukol-Ak D, Drake J, Banks WA, Eyerman E, et al. The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *J Neurochem* 2003;84:1173-83.
43. Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem* 2003;384:505-16.
44. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:78-86.
45. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989;6:593-7.
46. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen Lv, Beumer W, Versnel MA, et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10:59-76.
47. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:32-6.
48. Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *J Neurosci* 2002;22:9134-41.
49. Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans JK. Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci* 2005;25:6389-93.
50. Gere-Paszti E, Jakus J. The effect of N-acetylcysteine on amphetamine mediated dopamine release in rat brain striatal slices by ion-pair reversed-phase high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 2009;23:658-64.
51. Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Shimizu E, et al. Effects of N-acetylcysteine on the reduction of brain dopamine transporters in monkey treated with methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1025:231-5.
52. Adair JC, Knoefel JE, Morgan N. Controlled trial of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:1515-7.
53. Lavoie S, Murray MM, Deppen P, Knyazeva MG, Berk M, Boulat O, et al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2187-99.
54. Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczynski F, Fernandes BS, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: An open label trial. *J Affect Disord* 2011;135:389-94.
55. Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, LaRowe SD. N-acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: An open-label pilot study. *Am J Addict* 2010;19:187-9.

Abstract

N-acetylcysteine: beyond mucolytic action

Nipapan Malisorn

Division of Pharmacology, Preclinical Science, Faculty of Medicine, Thammasat University

N-acetylcysteine (NAC) has long been approved for therapeutically using as mucolytic agent and also for the treatment of paracetamol overdose. Beyond mucolytic action, *N*-acetylcysteine also possesses an anti-inflammatory action and also showed a powerful antioxidant action. *N*-acetylcysteine exhibits anti-inflammatory properties demonstrated by various studies. It was reported that *N*-acetylcysteine decreased the production of tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin-1beta (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) and also inhibited the activity of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) as well. *N*-acetylcysteine possesses the antioxidant property by raising the intra-cellular concentration of cysteine, therefore increasing the production of reduced glutathione (GSH) and acts by scavenging of oxidant species. Due to the anti-inflammatory and antioxidant action, *N*-acetylcysteine was used as adjunct therapy for various condition i.e. contrast-induced nephropathy (CIN), prevention of cisplatin-induced ototoxicity and a variety of neuropsychiatric conditions.

Key words: *N*-acetylcysteine, Mucolytic agent, Anti-inflammatory, Antioxidant