

<b>Thesis Title</b>	Antitoxic Effects of Disulfiram with <i>N</i> -acetylcysteine on Acetaminophen Overdose in Rats	
<b>Author</b>	Mr. Churdsak Jaikang	
<b>Degree</b>	Master of Science (Toxicology)	
<b>Thesis Advisory Committee</b>	Assoc. Prof. Paitoon Narongchai	Chairperson
	Assoc. Prof. Nirush Lertprasertsuk	Member
	Assoc. Prof. Siripun Narongchai	Member

### ABSTRACT

Acetaminophen (Ac) is widely used as analgesic drug that causes severe hepatic damage upon overdose. Cytochrome P-450-dependent oxidation of acetaminophen results in the formation of the toxic *N*-acetyl-*p*-benzoquinone-imine (NAPQI). Inhibition of cytochrome P-450 enzymes (CYP) responsible for NAPQI formation might be useful besides *N*-acetylcysteine (NAC) treatment in managing acetaminophen overdose. Investigation is carried out using disulfiram (DS), an anti-alcohol abuse, to inhibit CYP and reduces NAPQI formation. Both male and female Wistar rats were treated Ac (4.25 g/kg) with NAC (7×140 mg/kg every 4 hours) and/or DS (100, 200, and 400 mg/kg) and were measured aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), glutathione (GSH) in liver tissue and blood, catalytic activities of CYP2E1, CYP2A, CYP2D6, hepatic necrosis score (HNS), plasma Ac half-life and Ac clearance and mortality rate at 6, 12, 24, 48, 72, 168 hours.

The results were found that the AST, ALT, GSH in blood, catalytic activities of CYP2E1 and CYP2A6 in the group treated DS with NAC were significantly decreased when compared with the control group, Ac alone and treated NAC alone ( $P < 0.001$ ). But GSH levels in liver and CYP2D6 in the group treated with DS and NAC were not significantly different between the control group, NAC alone and Ac alone. The mortality rate in the group treated with 200 and 400 mg/kg DS and NAC were significantly lower than the control group, Ac alone, treated with NAC alone and treated with DS100 mg/kg and NAC ( $P < 0.01$ ). The HNS in the group treated with 100 and 200 mg/kg DS and NAC were decreased when compared the other groups. Ac half-lives of male rats were increased but Ac clearances were decreased. The Ac half-lives of female were decreased but Ac clearances were increased when DS enhanced. Treatment of Ac overdose with NAC and 200 mg/kg DS is better than treatment with NAC alone.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	ผลการต้านพิษของ Disulfiram ร่วมกับ <i>N</i> -acetylcysteine ในหนูขาวที่ได้รับ Acetaminophen เกินขนาด	
ผู้เขียน	นายเชดศักดิ์ ใจแข็ง	
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พิษวิทยา)	
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รศ.ไพฑูรย์ ณรงค์ชัย รศ.นิวัชร์ เกศประเสริฐสุข รศ.ศิริพันธ์ ณรงค์ชัย	ประธานกรรมการ กรรมการ กรรมการ
	บทคัดย่อ	

Acetaminophen เป็นยาแก้ปวดที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่ถ้ารับประทานเกินขนาดจะก่อให้เกิดพิษต่อตับได้ acetaminophen ทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับ cytochrome P-450 (CYP) ได้เป็นสาร *N*-acetyl-*p*-benzoquinone-imine (NAPQI) ซึ่งมีพิษต่อตับ การรักษา acetaminophen เกินขนาดโดยปกติจะให้สารต้านพิษเฉพาะ *N*-acetylcysteine (NAC) แต่ผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจจำเป็นต้องให้สารที่ยับยั้งการเกิด NAPQI ร่วมด้วย ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้ได้นำ disulfiram ซึ่งเป็นยาที่รักษาผู้ที่เสพติดแอลกอฮอล์ มายับยั้ง cytochrome P-450 โดยให้หนูพันธุ์ Wistar ทั้งเพศผู้และเมีย กิน acetaminophen ขนาด 4.25 g/kg แล้วให้ NAC ขนาด 140 mg/kg ทุก 4 ชั่วโมงจำนวน 7 ครั้ง และ/หรือ disulfiram ขนาด 100, 200 หรือ 400 mg/kg จากนั้น วัดปริมาณ aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), glutathione ในตับ และในเลือด, catalytic activity ของ CYP2E1, CYP2A6 และ CYP 2D6, hepatic necrosis score (HNS), ค่าครึ่งชีวิตและค่าการกำจัดของ acetaminophen และร้อยละการตาย ณ เวลา 6, 12, 24, 48, 72 และ 168 ชั่วโมง

จากการทดลองพบว่า AST, ALT, glutathione ในเลือด, catalytic activity ของ CYP2E1 และ CYP 2A6 ของกลุ่มที่ได้รับ disulfiram ร่วมกับ NAC ในการรักษา acetaminophen เกินขนาดจะมีระดับที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับ glutathione ในตับ และ catalytic activity ของ CYP 2D6 ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มที่ได้รับ acetaminophen และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย NAC เพียงอย่างเดียว ส่วน HNS ของสัตว์ทดลองที่ได้รับการรักษาด้วย disulfiram ขนาด 100 หรือ 200 mg/kg ร่วมกับ NAC ในการรักษาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอัตราการตายของสัตว์ทดลองในกลุ่มที่ได้รับ disulfiram ขนาด 200 หรือ 400 mg/kg ร่วมกับ NAC ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ กลุ่มควบคุม กลุ่มที่ได้รับ acetaminophen และกลุ่มที่ได้รับเฉพาะ NAC ในการรักษา สำหรับ ค่าครึ่งชีวิตของ acetaminophen ในหนูเพศผู้ มีค่าเพิ่มขึ้นแต่ค่าการกำจัดลดลงส่วนค่าครึ่งชีวิตของ acetaminophen ในหนูเพศเมียมีค่าลดลงแต่ค่าการกำจัดมีค่าเพิ่มมากขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณของ disulfiram แต่ค่าการกำจัดของเพศผู้และค่าครึ่งชีวิตของเพศเมียลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณของ disulfiram

การรักษาพิษที่เกิดจากการรับประทาน acetaminophen เกินขนาดด้วย disulfiram ขนาด 200 mg/kg ร่วมกับ NAC จะมีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการใช้ NAC เพียงอย่างเดียว