



عفونت، التهاب و بیماری قلبی

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

اثبات نقش یک باکتری در بروز اولسر پپتیک موجب به کارگیری آنتی بیوتیک‌ها برای ریشه کنی یکی از عوامل اصلی زخم گوارشی شد. در مورد بیماری‌های قلبی نیز در سال‌های اخیر فرآیند فرآیندهای دال بر وجود منشأ عفونی برای این بیماری‌ها به دست آمده است اگر چنین فرضیه‌ای صحیح باشد و به طور کامل به اثبات برسد می‌توان با به کارگیری آنتی بیوتیک‌ها مانع بروز پارمائی از بیماری‌های قلبی شد ضمن آنکه علاوه بر زمینه‌های عفونی احتمال دارد فرآیندهای التهابی نیز در بروز آترواسکلروز دخالت داشته باشند. در این صورت به کارگیری داروهای ضد التهابی جدید که به طور اختصاصی عمل می‌کنند جایگاهی در پیش‌گیری از آترواسکلروز پیدا خواهند کرد.



کشف این نکته که باکتری هلیکوباکتر پیلوری عامل ایجاد زخم‌های گوارشی می‌شود موجب انقلابی در درمان این مشکل گردید. اینک اولسرپپتیک را ظرف چند هفته به کمک آنتی‌بیوتیک‌هایی که همراه با عوامل دیگری مثل بازدارنده‌های ترشح اسید به کار می‌روند، درمان می‌کنند و دیگر نیازی به درمان درازمدت با داروهایی مثل رانیتیدین نمی‌باشد.

به نظر می‌رسد که سناریوی مشابهی در زمینه بیماری‌های قلبی - عروقی که شایع‌ترین علت مرگ در کشورهای غربی می‌باشد در حال وقوع است. آغاز این بیماری‌ها آهسته و سیر آن تا تشکیل یک پلاک آترواسکلروز در دیواره شریان‌ها تدریجی است.

وجود این پلاک‌ها به جریان خون قلب صدمه می‌زند و موجب بروز حملات آنژین صدری می‌شود. پاره شدن پلاک آترواسکلروتیک اغلب موجب تشکیل لخته در همان ناحیه شده و با قطع کامل جریان خون بروز حمله قلبی را موجب می‌گردد. اگر چنین حادثه‌ای رخ دهد معمولاً کارآیی قلب ناکافی شده نارسایی قلب نمود پیدا می‌کند.

حملات قلبی و نارسایی قلبی به خودی خود دارای میزان مرگ و میر بالایی هستند ضمن آنکه هر دو وضعیت پیش گفته قلب را به سمت بروز آریتمی می‌کشانند که شایع‌ترین عامل مرگ ناگهانی (Sudden death) به شمار می‌آید.

بنابراین شکل‌گیری و آغاز آترواسکلروز زمینه ساز گرفتاری‌های قلبی - عروقی در

سال‌های بعد به شمار می‌آید.

در حال حاضر راه حلی قطعی برای جلوگیری از وقوع آترواسکلروز یا هر یک از دشواری‌های ناشی از آن وجود ندارد. مبتلایان معمولاً تا پایان عمر داروهای مختلفی مصرف می‌کنند که حداکثر می‌توانند سرعت سیر فرایندهای خطرناک قلبی را کند نمایند. به‌عنوان مثال تمامی بیماران گرفتار شواهدی از بیماری‌های قلبی بایستی از داروهای پایین آورنده کلسترول و یا داروهای ضد آنژین استفاده نمایند. علاوه بر این اگر بیماری دچار حمله قلبی شد یا نارسایی قلبی او گسترش یافت بایستی به طیف دیگری از داروها که برای چنین شرایطی نسخه می‌شوند روی بیاورد و تلاش کند تا وخیم‌تر شدن عملکرد قلبی خود را به تعویق اندازد.

همه این‌ها - داروهای که در این زمینه کاربرد دارند - بازار داروهای قلبی - عروقی را بسیار سودآور ساخته و این قبیل داروها را در صدر داروهای پر فروش جهان قرار داده است، طبق آمارهای ارایه شده سهم این داروها از بازار دارویی جهان در سال ۱۹۹۸ حدود ۳۶ میلیارد دلار بوده است.

طرح این ایده که یک عامل عفونی ممکنست در وقوع آترواسکلروز مشارکت داشته باشد به سال‌های ۱۹۷۰ برمی‌گردد زمانی که آلوده شدن جوجه‌ها با ویروس هرپس موجب بروز یک بیماری عروقی شبیه آترواسکلروز انسان گردید. از آن پس بررسی‌های بسیاری به عمل

ارتباط متوسط باشند اما در حدی قاطع و محکمه پسند نمی‌توان باور کرد که «عفونت» به‌عنوان یک علت اصلی برای بیماری‌های قلبی در حدی باشد که بتواند خطر وقوع این بیماری را دو یا سه برابر کند اما معتقد است که عوامل عفونی می‌توانند تا حد ۵۰ درصد خطر وقوع بیماری‌های قلبی را بالا ببرند. او اضافه می‌کند: «تردید دارم که خطر این عوامل حتی در حد خطر مصرف سیگار باشد».

آقای کولینز پیشنهاد می‌کند که «عفونت» می‌تواند یکی از عوامل خطر متعدد برای ایجاد بیماری قلبی به شمار آید و تنها اندکی خطر وقوع بیماری را افزایش دهد.

«اثبات این افزایش اندک خطر نیز دشوار است. فرضیه مطروحه از مطالعات همه‌گیر شناسی به دست آمده اما چنان مطالعاتی احتمالاً قادر به پاسخگویی سئوالات نبوده و نیاز به بررسی‌ها مداخله‌گرانه خواهد بود».

چند مطالعه کوچک از این دست انجام گرفته مثلاً در یکی از این کارآزمایی‌ها نشان داده شد که بیماران درمان شده با آنتی بیوتیک Roxithromycin، به میزان کمتری دچار حوادث قلبی شدند اما در این مورد هم در پی‌گیری (follow - up) طولانی مدت‌تر چنین یافته‌ای به دست نیامد.

به کارگیری Azithromycin در یک مطالعه اثرات مثبتی نشان داد اما در مطالعه دیگری اثری از آن گزارش نشد. طول این مطالعات ۶ ماه بود ولی قرار است آن را تا مدت ۲ سال ادامه دهند.

آمد و گزارشاتی منتشر شد مبنی بر وجود ارتباط میان عوامل عفونی متعدد و بیماری‌های قلبی. اکثر این بررسی‌ها بر روی ۳ ارگانیزم تمرکز یافتند: H.Pylori، کلامیدیا پنومونیا و سائتومگالوویروس - اغلب این مطالعات سرواپیدمیولوژیکال (Sero-epidemiological) بودند به این معنی که نشان می‌دادند در بیماران قلبی احتمال وجود آنتی بادی علیه یکی از این عفونت‌ها نسبت به کسانی که بیماری قلبی نداشتند بیشتر است.

طرح این ایده که یک عامل

عفونی ممکن است در وقوع

آترواسکلروز مشارکت داشته

باشد، به سال‌های ۱۹۷۰

برمی‌گردد، زمانی که آلوده شدن

جوجه‌ها با ویروس هرپس موجب

بروز یک بیماری عروقی شبیه

آترواسکلروز انسان گردید.

با وجود این تحقیقات انجام گرفته معمولاً کوچک و تفسیر نتایج به علت وجود تورش (bias) محدود بود. در مطالعات اخیر که بزرگتر و کنترل شده‌تر هستند تمایل به پیشنهاد ارتباط میان این عوامل و بیماری‌های قلبی اندک و قابل اغماض است.

دکتر Rory Collins از واحد مطالعات همه‌گیرشناسی دانشگاه آکسفورد اظهار می‌دارد که: اطلاعات موجود می‌توانند بیانگر یک

التهاب

علت احتمالی دیگر آترواسکلروز که می‌تواند ارتباطی هم با عفونت داشته باشد، التهاب است که شواهد حمایت کننده از این نظریه (نقش التهاب در آترواسکلروز) به عنوان یک عامل خطر قدرتمندتر است. بررسی‌های متعددی ارتباط میان نشانگرهای التهاب و آترواسکلروز را نشان داده و منجر به این پیشنهاد شده که آترواسکلروز می‌تواند یک وضعیت التهابی یا ایمنی باشد همان طور که در آرتрит این وضعیت دخیل است.

این نتیجه‌گیری می‌تواند راهگشای درمان و تلاش برای جلوگیری از آترواسکلروز به کمک داروهای ضد التهاب باشد. تعدادی از محققان اعتقاد دارند که چنین التهابی می‌تواند مرتبط با یک وضعیت عفونی باشد که در آن عوامل عفونت می‌توانند موجب یک واکنش التهابی شوند اما گروه دیگری ارتباط میان مفهوم «عفونت» و «آترواسکلروز» را نمی‌پذیرند.

یکی از محققان برجسته برای بیان دیدگاه اخیر دکتر پل ریدکر از بیمارستان زنان بوستون است او می‌گوید: «بسیار روشن است که التهاب یک عامل پیشگوی (Predictor) بسیار مهم در مورد بیماری کرونر قلب است» اما او هشدار می‌دهد که «التهاب و عفونت بسیار متفاوتند».

«اندازه‌گیری واسطه‌های التهابی یک عامل پیشگویی کننده سودمند از خطر قلبی - عروقی است اما اگر بگوییم که این امر با عفونت مرتبط است با یک طناب پوسیده به چاه رفته‌ایم».

«البته این واقعیت پذیرفته شده که عفونت‌های مزمن منجر به التهاب می‌شوند اما من تصور نمی‌کنم که عامل عفونت در این سناریو - آترواسکلروز - دخیل باشد».

Ridker اعتقاد دارد که «محتمل است آترواسکلروز یک شرایط التهابی یا ایمنولوژیکی مزمن باشد، بیماری قلبی خیلی پیچیده است و عوامل خطر بسیاری در بروز آن دخالت دارند قضیه فقط بر سر کلسترول و سیگار دور نمی‌زند. این گونه به نظر می‌رسد که فرآیندهای دیگری به التهاب مزمن دامن می‌زنند. این وضعیت مسیر کاملاً نوینی را گشوده و اهداف جدیدی را برای دستکاری‌های پزشکی فراهم نموده است».

ریدکر ادعا می‌کند که چندین عامل از پیش مشخص شده به عنوان داروهای قلبی - عروقی ممکنست بیانگر این امر باشد که بخشی از مزایای آنها به دلیل آثار ضد التهابی آنها است. به عنوان مثال در مورد آسپیرین (که داروی شناخته شده‌ای برای کاهش خطر حمله قلبی است) همیشه تصور بر آن بوده که این خاصیت ناشی از توان دارو در جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها و در واقع رقیق کردن خون است هر چند آسپیرین را از مدت‌ها قبل تر به عنوان یک داروی ضد التهابی می‌شناختند.

برای تحقیق بیشتر در این مورد «ریدکر» یک مطالعه بالینی را سرپرستی کرد که در آن ۲۲۰۰۰ مرد سالم آسپیرین یا پلاسیبو را به مدت چندین سال دریافت نمودند. در این تحقیق نشان

التهاب در بروز آترواسکلروز دخیل است اما ایشان عفونت را به عنوان علت التهاب قابل قبول نمی‌داند:

«ما نیاز به توقف بروز التهاب داریم اما اگر از محصولات ضد التهابی غیر اختصاصی استفاده کنیم با بسیاری از سایر سیستم‌های بدن تداخل ایجاد می‌کنیم. ما نیاز به شناسایی علت‌های التهاب و حذف آن داریم».

در سال ۱۹۹۶ Libby نشستی را با کمک انستیتوی ملی قلب، ریه و خون ایالات متحده سرپرستی کرد تا شواهد دخیل در ارتباط میان عفونت و آترواسکلروز را مرور نمایند. جمع‌بندی نشست مذکور آن بود که در بسیاری از بررسی‌ها اشارات شگفت‌انگیزی به چنان ارتباطی وجود دارد اما در این که عفونت، علت اصلی یا علت فرعی است یا اصولاً اهمیت پاتولوژیکی در آتروما ندارد، هنوز دانسته نیست.

«لیبی» باور ندارد که آترواسکلروز یک بیماری صرفاً عفونی است اما معتقد است که می‌توان پذیرفت که عوامل عفونی با سایر عوامل خطر همکاری می‌کنند تا شرایط بروز آترواسکلروز را مساعد گردانند. «عوامل عفونی ممکنست قطعه‌ای از یک پازل باشند که کلسترول نقش بزرگتری در تکمیل آن پازل دارد همان طور که برای ژنوتیپ افراد نیز سهمی باید قایل شویم».

کلامیدیانومونیا (Chlamydia Pneumonia)
دکتر لیبی به نحو ویژه‌ای علاقمند به نقشی

به شدت که آسپیرین موجب کاهش خطر وقوع اولین حمله قلبی تا ۴۴ درصد گردید. در این مطالعه «ریدکر»، ۱۰۸۶ نفر از شرکت‌کنندگان در تحقیق قبل از دریافت دارو یا دارونما از نظر میزان پروتئین C-reactive (که یک نشانگر التهاب سیستمیک است) مورد بررسی قرار گرفتند. ریدکر «پی برد که غلظت این نشانگر در بیمارانی که به سمت حمله قلبی رفتند بالاتر از کسانی بود که چنین اتفاقی برای آنها رخ نداد».

در حیوانات آلوده شده با کلامیدیانومونیا نیز گسترش تغییراتی در دیواره عروقی گزارش شده، که آن تغییرات همانند آترواسکلروز است.

علاوه بر این آسپیرین بالاترین تأثیر را در کاهش حمله قلبی بیمارانی داشت که میزان این پروتئین در آنان، بالاترین میزان نسبت به خط پایه را نشان می‌داد، و نهایتاً این پیشنهاد از دل این یافته‌ها مطرح شد که «دست کم بعضی از مزایای دیده شده با آسپیرین ناشی از اثر ضد التهابی آن می‌باشد». ریدکر معتقد است که سایر استراتژی‌های به کار رفته در بیماری‌های قلب و عروقی از قبیل کاهش چربی ممکنست ناشی از جمع شدن آثار ضد التهابی آنها باشد.

صاحب نظر دیگر در این زمینه دکتر پیتر لیبی تایید می‌کند که مطمئناً به نظر می‌رسد که

است که کلامیدیانومونیا در آترواسکلروز ایفا می‌کند. او دریافته است که پروتئین حاصل از این باکتری که hsp60 (heat shock Protein 60) نامیده می‌شود، محرک عمده عوامل التهابی است، TNF (tumour necrosis factor) و متالوپروتئین‌ها که موجب پاره شدن پلاک آترواسکلروتیک می‌شوند و حوادث قلبی - عروقی را متعاقباً به وجود می‌آورند. این امر منطبق است با شواهد دال بر حضور کلامیدیانومونیا در پلاک‌های آترواسکلروتیک.

در حیوانات آلوده شده با کلامیدیانومونیا نیز گسترش تغییراتی در دیواره عروق گزارش شده که آن تغییرات همانند آترواسکلروز است. همواره تصور بر این بوده که پیشرفت آترواسکلروز آهسته ولی پیوسته است اما Libby پیشنهاد می‌کند که این پدیده واقعاً به نحوی پلکانی پیشرفت می‌کند و با هر فرایند عفونی رشد تدریجی پلاک یک مرحله به پیش رانده می‌شود.

گروه دیگری از دانشمندان به رهبری پرفسور جان مارتین و پاتریک والانس عقیده مشابهی دارند آنها خاطر نشان می‌سازند که مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در جریان اپیدمی آنفلوآنزا نه فقط در سالمندان کم توان بلکه در میانه سالان مبتلا، افزایش پیدا می‌کند.

ابتلا به عفونت‌های میکروبی نیز به نظر می‌رسد که همراه با افزایش خطر باشد. در مطالعات Case-Control تخمین زده می‌شود که ۴

درصد بیماران دچار باکتری‌امی تا یک ماه پس از آغاز بیماری عفونی گرفتار حمله قلبی بشوند و تا ۱۰ درصد مبتلایان به سکته قلبی ممکنست دچار یک عفونت میکروبی پیشرونده باشند. جراحی شکم که اغلب با نفوذ موقت میکروب‌ها یا آزاد شدن اندوتوکسین به داخل جریان خون همراه است موجب افزایش خطر حمله قلبی می‌شود همان‌گونه که در بعضی از جراحی‌های دندان پیشنهاده شده که دست‌کاری دندان موجب آزاد شدن باکتری از لثه‌ها به داخل جریان خون می‌گردد.

آغاز مرحله حاد حادثه

یکی از پژوهشگران در زمینه مورد بحث خاطر نشان می‌سازد که نامحتمل به نظر می‌رسد که افزایش خطر حمله قلبی در این شرایط ناشی از تغییر در حجم کلی پلاک چربی باشد اما تا حدودی محتمل است که آترومای از پیش تشکیل شده موجب یک حادثه حاد بشود. چگونگی بروز این حادثه قابل تعمق است. آقای باگات (Bahagat) می‌گوید که عوامل عفونی موجب تحریک ریلیزسایتوکین‌های پیش التهابی می‌شوند که با تغییر در عملکرد سلول‌های اندوتلیال دیواره عروق وقوع ترومبوز و اسپاسم عروقی را محتمل‌تر می‌نمایند. باگات در بررسی روی حیوانات نشان داد که اندوتوکسین میکروبی یا سایتوکین‌های خاص پیش التهابی مثل TNF می‌توانند مانع بروز توانایی سلول‌های اندوتلیال در تولید NO بشوند که این امر موجب



وجود دارد و هدف درمان بیماری است که با تولید سایتوکین‌های فراوان پاسخ می‌دهند.

اگر شواهد بیشتری از این فرضیه حمایت کند می‌تواند زمانی را مجسم کند که اگر پاسخ سایتوکین‌های بیمار گرفتار عفونت بالا باشد می‌توان آنها را با داروهایی که جلو آبشار سایتوکینی را می‌گیرند هدف دارو درمانی قرار داد یا می‌توان برای بررسی امکان جلوگیری از ریلیتر سایتوکین‌ها، واکسینه نمود.

پرفسفورماتین توجه ویژه‌ای به پروتئین‌های رگسان، فاکتور رشد اندوتلیال عروق به عنوان درمان بالقوه ضد التهابی برای آترواسکلروز نشان می‌دهد، او دریافته است که این پروتئین دارای آثار ضد التهابی روی دیواره عروق است درمان عفونت ممکنست موجب رفع بخشی از مسئله در گروهی از مبتلایان بشود و داروهای ضد میکروبی جایگاهی در طب قلب و عروق به دست آورند اما محتمل است که تمرکز بر نقش التهاب زمینه گسترده‌تری را برای بررسی فراهم سازد و دستاوردهای بیشتری را برای مبتلایان به اختلالات قلب و عروق داشته باشد.

منبع:

1. Hughes S. Infection, Inflammation and heart disease Scrip Magazine Feb. 1999 37 - 39.



جلوگیری از گشادی عروق و فعالیت‌های مقاوم به ترومبوز اندوتلیوم می‌شوند که مولد عامل شل‌کننده عروق هستند در عوض موجب تولید یک محیط بسیار مساعد برای انقباض عروق و تشکیل لخته می‌گردند. همکاران گروه تحقیقاتی باگات می‌گویند که: «این اثر توسط داروهای ضد التهابی مثل آسپیرین و استروئیدها جلوگیری می‌شود، آنها اضافه می‌کنند که: «صدمه دیدن شلی ناشی از اندوتلیال در بیماران دارای عوامل خطر مزمن بیماری‌های قلبی - عروقی مثل پرفشاری خون، دیابت و کلسترول بالا به نظر می‌رسد که احتمال وقوع حادثه را بالا می‌برد». تیم باگات اعتقاد دارد که افراد خاص بیشتر مستعد افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی پس از عفونت نسبت به دیگران هستند که این امر ناشی از تفاوت‌های فردی در تولید سایتوکین‌ها می‌تواند باشد.

شکل‌گیری و آغاز آترواسکلروز، زمینه ساز گرفتاری‌های قلبی - عروقی در سال‌های بعد به شمار می‌آید.

«بعضی از اشخاص مقادیر فراوانی از سایتوکین‌ها را در پاسخ به یک عفونت کوچک تولید می‌کنند در حالی که گروه دیگری از افراد حتی در مقابله با عفونت‌های شدیدتر و گسترده‌تر، مقادیر قابل توجهی از سایتوکین‌ها تولید نمی‌کنند، بنابراین نیاز به درمان انفرادی