



آیا مصرف طولانی مدت مهارکننده‌های پمپ پروتون خطر بروز مشکلات قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد؟

دکتر گوهر اسلامی^۱، دکتر شهاب الدین امامی^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی ساری

۲. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی ساری

■ معرفی و مکانیسم عمل PPIs

مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) از موثرترین داروها در کاهش ترشح اسید معده به حساب می‌آیند و در درمان طیف وسیعی از مشکلات دستگاه گوارش از جمله دیس پپسی، بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD)، سندروم زولینجر - الیسون، مری بارت و عفونت ناشی از هلیکوباکتری پیلوری مورد استفاده قرار می‌گیرند.

از لحاظ زیستی PPIs به صورت پیش داروهای بدون بار الکتریکی بوده که پس از مصرف جهت انجام عملکرد خود نیازمند فعال شدن توسط

سلول‌های پرییتال معده هستند و این عمل با ایجاد بار الکتریکی مثبت روی آن‌ها و تبدیل شدن به داروی فعال انجام می‌شود. در این شکل، PPIs به صورت برگشت ناپذیری به پمپ‌های پروتون سلول‌های معده متصل شده و ترشح اسید را مهار می‌کنند.

فراهمی زیستی بالای PPIs از راه خوراکی و همچنین مهار مؤثرتر ترشح اسید معده نسبت به سایر داروهای مهارکننده ترشح اسید نظیر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های H₂ هیستامینی (H₂RAs)، استفاده از این داروها را در درمان

بیماری‌های گوارشی با استقبال زیادی روبه‌رو کرده است. طبق گزارش سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در سال ۲۰۰۹ در ایالات متحده حدود ۲۱ میلیون نفر شهروند آمریکایی از یک یا چندین نسخه حاوی PPI استفاده کرده‌اند، به گونه‌ای که PPIs در این کشور سومین داروی پر فروش به شمار می‌روند. اکثر PPIs به صورت بدون نسخه قابل تهیه هستند. در سال ۲۰۰۹ فروش جهانی PPIs به بیش از ۱۳ میلیارد دلار رسید.

■ عوارض و تداخل‌ها

PPIs از جمله داروهایی هستند که به خوبی تحمل شده ولی گاهی اوقات پس از قطع مصرف دارو، افزایش ترشح اسید معده اتفاق می‌افتد. در مصرف طولانی مدت و مزمن آن‌ها عوارضی مانند شکستگی استخوان و کاهش سطح منیزیم خون ایجاد می‌شود. بیشترین عارضه در دسر ساز PPIs کاهش اثر بخشی داروهای ضدپلاکت مانند کلوییدوگرل بوده که یکی از داروهای مهم مصرفی در بیماران مبتلا به سندروم‌های کرونری حاد (ACS) است.

کلوییدوگرل یک ترکیب ضدپلاکت است که جهت کاهش خطر حوادث ایسکمیک بعدی در مبتلایان به ACS مصرف می‌گردد. هم‌چنین کلوییدوگرل به صورت پیش دارو بوده و برای فعال شدن نیازمند متابولیزه شدن با CYP450 2C19 است. PPIs به صورت رقابتی موجب مهار این ایزوآنزیم کبدی فعال کننده کلوییدوگرل شده که این امر موجب تداخل و کاهش ظرفیت این دارو جهت جلوگیری از تشکیل لخته و کاهش خطر ایجاد ترومبوز می‌شود

و بیمار را در معرض خطر ابتلا به حوادث قلبی - عروقی مجدد از جمله انفارکتوس میوکارد (MI) قرار می‌دهد. بر این اساس در سال ۲۰۰۹، FDA در مورد این تداخل هشدار صادر نمود.

■ مکانیسم‌های مرتبط با عوارض قلبی - عروقی PPIs

در سال‌های اخیر تعدادی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که استفاده از PPIs به طور جداگانه و مستقل از مصرف کلوییدوگرل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی به‌ویژه MI را در افراد پر خطر و مستعد بیماری‌های قلبی و هم‌چنین در جمعیت عمومی بالا برده است. چندین تئوری مختلف در ارتباط با ماهیت و چگونگی نقش PPIs در افزایش خطر حوادث قلبی - عروقی عمده (MACE) در میان افرادی که سابقه ACS دارند، مطرح شده است که یکی از اصلی‌ترین آن‌ها تداخل این داروها با کلوییدوگرل می‌باشد اما نگرانی اصلی در ارتباط با عوارض قلبی - عروقی ناشی از PPIs از آنجایی قوت می‌گیرد که این عوارض در جمعیت عمومی و افراد مبتلا به ACS که از کلوییدوگرل استفاده نمی‌کنند نیز دیده می‌شود. به عبارت دیگر، PPIs باعث کاهش اثر محافظت کننده قلبی داروهایی می‌شوند که فعالیت آن‌ها وابسته به CYP450 2C19 نیست. به عنوان مثال، در یک مطالعه روی بیماران مبتلا به ACS که تحت درمان با داروهای ضدپلاکت آسپیرین و Ticagrelor قرار داشتند و هم‌زمان از یک PPI نیز استفاده می‌کردند، مشاهده گردید که اثر بخشی دو داروی ضدپلاکت یاد شده کاهش یافته است. نکته‌ای که در اینجا وجود دارد

از سایر مکانیسم‌های پیشنهاد شده در ارتباط با عوارض قلبی عروقی PPIs می‌توان به نقش احتمالی آن‌ها در معیوب کردن همودینامیک قلب و عروق و یا گسترش کمبودهای تغذیه‌ای اشاره کرد. به عنوان مثال، نقش PPIs در ایجاد اثرات اینوتروپ منفی بر میوکارد قلب مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین این داروها به دلیل اختلال در جذب ویتامین B12 موجب افزایش میزان هموسیستین (Homocysteine) شده که خود این ترکیب به عنوان یکی از عوامل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی مطرح گردیده است.

■ شاخص‌ترین مکانیسم احتمالی مرتبط با عوارض قلبی - عروقی PPIs

بر طبق داده‌های به دست آمده از مطالعه‌های مولکولی، سلولی و فیزیولوژیک اخیر یکی از قوی‌ترین تئوری‌ها در ارتباط با این موضوع که چرا PPIs خطر حوادث قلبی - عروقی را حتی در افرادی که از کلوییدوگرل استفاده نمی‌کنند، افزایش می‌دهند، مطرح شده است. یافته‌ها نشان می‌دهند که PPIs قادر هستند فعالیت آنزیمی ترکیب دی متیل آرژنین دی متیل آمینو هیدرولاز (DDAH) را مهار کنند. DDAH یک آنزیم ضروری برای سلامت قلب و عروق به شمار می‌آید. این آنزیم مسؤول متابولیسم کردن و کلیرانس ترکیب آسپیرین دی متیل آرژنین (ADMA) بوده و همچنین مهارکننده رقابتی اندوژن نیتریک اکساید سنتاز (NOS) می‌باشد. ADMA که از آن به عنوان یک شاخص آسیب عروقی یاد می‌شود در حقیقت یک مولکول اندوژن است که باعث مهار فعالیت آنزیمی NOS

این است که هیچ کدام از این دو داروی آسپیرین و Ticagrelor نیازمند فعال شدن و متابولیسم با CYP450 2C19 نیستند. مکانیسم احتمالی مطرح شده برای این رویداد افزایش pH معده توسط PPIs بوده که منجر به کاهش جذب این داروها می‌شود. برخی از مطالعات اخیر نشان می‌دهند که همه PPIs قادر هستند خطر عوارض قلبی - عروقی را در افراد مبتلا به سندروم‌های کرونری حاد افزایش دهند ولی باید توجه داشت که همه PPIs اثر قابل توجه و معنی‌داری در مهار CYP450 2C19 از خود نشان نمی‌دهند.

شایان ذکر است که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های H2 هیستامینی (H2RAs) نیز موجب افزایش pH معده می‌شوند ولی تاکنون مطالعه‌ای نشان نداده است که این داروها موجب افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی شوند. تعدادی مطالعه تصادفی نیز وجود دارد که به مقایسه اثر PPIs و دارونما و یا آنتاگونیست‌های گیرنده H2 برای پروفیلاکسی زخم‌های گوارشی ناشی از استرس می‌پردازند ولی همه این تحقیقات، مطالعه‌های محدودی بوده، به طوری که قادر نیستند بین مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی - عروقی و میزان مرگ ناشی از سایر علل، تمایزی ایجاد کنند.

از این رو، احتمال وجود مسیرها و مکانیسم‌های دیگر و مساله‌ای متفاوت با بحث تغییرات pH معده در ایجاد عوارض قلبی - عروقی ناشی از PPIs قوت می‌گیرد و این در حالی است که این مسیرها تنها محدود به بیماران با مشکلات قلبی - عروقی نبوده و حتی ممکن است در افراد سالم و جمعیت عمومی نیز دیده شود.

کاتالیز می‌گردد. PRMT از لحاظ فعالیت به دو نوع I و II تقسیم بندی شده و نوع I آن با دی متیله کردن آرژنین باعث تولید ADMA می‌گردد.

NO و NOS

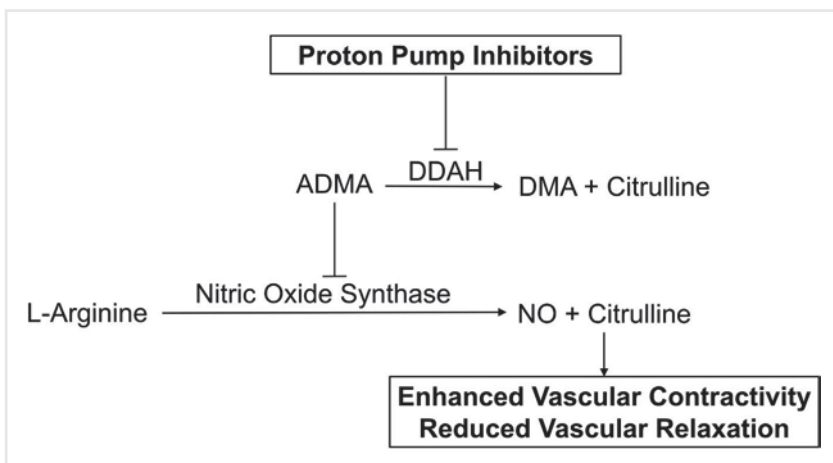
نیتریک اکساید (NO) یک مولکول دو اتمی است، که از نظر شیمیایی بسیار فعال بوده و دارای اثرات فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک مختلفی است. NO در بافت‌های مختلف از پیش ساز خود یعنی آمینو اسید L-arginine بوسیله نیتریک اکساید سنتاز (NOS) ساخته می‌شود.

این آنزیم در بدن به سه ایزوform نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (endothelial nitric oxide synthase) eNOS، نیتریک اکساید سنتاز نورونی (neuronal nitric oxide synthase) nNOS و نیتریک اکساید سنتاز قابل القا (inducible nitric oxide synthase) iNOS وجود دارد. eNOS منجر به تبدیل شدن آمینو اسید L-arginine به

می‌گردد و در نتیجه، اثر محافظت کنندگی قلبی آن را کاهش می‌دهد. افزایش سطوح پلاسمایی ADMA حتی در حدود ۱۰ درصد، با توسعه آترواسکلروز و افزایش خطر ابتلا به حوادث قلبی - عروقی مازور همراه بوده به طوری که استفاده از ADMA را به عنوان یک شاخص قوی در پیش گویی MACE مطرح نموده است. PPIs قادر هستند ADMA داخل سلول‌های اندوتلیالی انسانی را در حدود ۳۰ درصد و سطح آن را در سلول‌های موشی تقریباً به میزان ۲۰ درصد افزایش دهند.

ADMA

از طریق تغییرات بعد از مرحله ترجمه بقایای آرژنین به همراه یک نوع پروتئین خاص که عمدتاً در هسته سلول یافت می‌شود، تولید می‌گردد. متیلاسیون بقایای آرژنین توسط گروهی از آنزیم‌ها که اصطلاحاً N-methyltransferases (PRMTs) نامیده می‌شوند،



L-citrulline و NO می‌شود.

■ عملکرد NO در بدن

اهمیت NO در هموستاز عروقی است. علاوه بر آن، فعالیت اتساع عروقی NO باعث می‌شود که این آنزیم نقش کلیدی در جلوگیری از عوارض عروقی نظیر چسبندگی لکوسیتی، تجمع پلاکتی و پرولیفراسیون سلول‌های عضلات صاف عروق را برعهده داشته باشد. تنظیم فشار خون، ترمیم زخم، آپتوز و دیابت نیز از سایر فعالیت‌های NO به شمار می‌آید.

نیتریک اکساید یکی از مهم‌ترین لیگاندهای محرک آنزیم گوانیلات سیکلاز غشایی است که باعث تولید گوانوزین منوفسفات حلقوی (cyclic guanosine monophosphate) cGMP می‌شود. بنابراین، نیتریک اکساید در بسیاری از موارد، نقش خود را از طریق القای تولید cGMP به‌عنوان پیام‌رسان ثانویه ایفا می‌کند. در بسیاری از بیماری‌های عروقی، فعالیت نیتریک اکساید در سلول‌های اندوتلیوم کاهش می‌یابد و به‌عنوان یک جزء مهم، در شروع یا پیشرفت این بیماری‌ها دخالت دارد. از این‌رو، باید نقش این مولکول در درمان بیماری‌های عروقی به‌عنوان عامل مداخله‌کننده بسیار مهم مورد توجه قرار گیرد.

خاصیت ضدترومبوزی نیتریک اکساید، با توانایی این مولکول در مهار چسبیدن و تجمع پلاکت‌ها مرتبط است. این عمل تا حدی با تحریک فعالیت cGMP درون پلاکت‌ها و متعاقب آن فسفریله کردن پروتئین‌ها که فعال شدن و چسبیدن پلاکت‌ها را تنظیم می‌کنند، اتفاق می‌افتد. پلاکت‌ها خود نیز

مقادیر کمی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز دارند که با تولید نیتریک اکساید، به‌صورت یک مکانیسم اتوکرین از فعال شدن پلاکت‌ها جلوگیری می‌کنند. در مدل‌های حیوانی تغییر در میزان سنتز NO عروقی اثر عمیق و بارزی بر ایجاد آترواسکلروز و تنگی مجدد عروق دارد. این مشاهدات تجربی می‌تواند مؤید گزارش‌های آرایه شده در مورد اهمیت مسیر NOS در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی باشد.

■ اهمیت پلی‌مورفیسم ژنی NO

مشکلات ایجاد شده در اختلال عملکرد نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی به خوبی شناخته شده‌اند که شامل افزایش مقاومت عروقی و پیشرفت پروسه التهاب و ترومبوز می‌باشد. همچنین این ترکیب آنزیم کلیدی دخیل در حفظ هموستاز عروقی است و پلی‌مورفیسم ژن آن با بعضی از بیماری‌ها در ارتباط بوده و مشاهدات نشان می‌دهند که چند شکلی‌های این ژن با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی مانند فشار خون بالا و بیماری عروقی قلب همراه است. ژن نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی بر روی کروموزوم شماره ۷ (7q35-q36) قرار داشته و به‌صورت یک ژن تک کپی بوده که حاوی ۲۶ اگزون است و طول کل آن ۲۱ کیلو باز می‌باشد. تخریب این ژن باعث بروز هیپرتانسیون در موش می‌گردد. پلی‌مورفیسم‌های ژنی موجود در ناحیه کدکننده و غیر کدکننده ژن نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی می‌تواند بیان این ژن و یا فعالیت آن را تغییر دهد و بنابراین، باعث کاهش تولید NO شود که می‌تواند افراد را برای ابتلا به فشار خون بالا،

اسپاسم عروق و آترواسکلروزیس مستعد نماید. دو تا از شایع ترین پلی مورفیسم های این ژن، چندشکلی VNTR در اینترون چهارم و یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Glu298Asp) در اگزون هفتم این ژن است. پلی مورفیسم Glu298Asp یک جابه جایی است که باعث بروز دو نوع الل T و آلل G در افراد می شود که ارتباط آن با بروز بیماری های مختلف مثل MI نشان داده شده است.

مطالعه های مختلف روی جمعیت های طبیعی و بیمار درباره نقش پلی مورفیسم ژن نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و ارتباط آن با بسیاری از بیماری ها از جمله فشار خون و بیماری های قلبی - عروقی انجام شده است. در سال ۱۹۹۸، Hibi و همکاران به ارتباط بین پلی مورفیسم ژن نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و MI اشاره کردند که اولین مطالعه از این دست محسوب می شد. در این مطالعه به نقش eNOS در مستعد نمودن فرد، به ابتلا به MI اشاره شده است.

■ نقش ADMA در بروز عوارض قلبی - عروقی

علت اصلی اختلال در NOS pathway، حضور مهارکننده های اندوژن NOS یعنی ADMA و N-monomethylarginine (MMA) هستند. سطح پلاسمایی ADMA در حدود ۱۰ برابر بیشتر از سطح پلاسمایی MMA است و به دلیل نقش برجسته تر آن اکثر مطالعه ها به امروز، روی ADMA صورت گرفته است. اهمیت ADMA به عنوان یک مهارکننده اندوژن NOS اولین بار توسط Vallance و Colterance در بیماران با نارسایی پیشرفته

کلیوی (ESRD) مورد شناسایی قرار گرفت. در شرایط نارسایی کلیوی ADMA به دلیل کاهش کلیرانس آن در بدن تجمع پیدا می کند.

ارتباط بین افزایش سطح ADMA و بسیاری از عوامل خطر بیماری های قلبی - عروقی از جمله سن، فشار خون بالا، دیابت، مقاومت به انسولین، هیپرکلسترولمی، هیپرتری گلیسریدی و هیپرهموسیستینمی به اثبات رسیده و علاوه بر این، شواهدی در دست است که ارتباط بین افزایش سطح ADMA و نقص عملکرد فعالیت اتساع عروقی اندوتلیالی در بسیاری از این شرایط را ثابت می کند. مصرف تک دوز متیونین به صورت خوراکی می تواند منجر به افزایش سطح پلاسمایی هموسیستین شود و به موازات آن مقدار پلاسمایی ADMA نیز افزایش یافته و اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم کاهش می یابد.

eNOS که نقش تعیین کننده ای در فرآیند آنژیوژنز دارد تحت تاثیر ADMA مبادرت به تولید آنیون های سوپر اکساید کرده که این آنیون ها موجب افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت زیستی NO می شود که نتیجه آن افزایش نقص عملکرد اندوتلیالی است و از طرفی، با مهار eNOS توسط ADMA، خطر ایجاد التهاب عروقی و ترومبوز افزایش می یابد.

در افرادی که مبتلا به هیپرتانسیون حساس به نمک هستند، استفاده از یک رژیم غذایی پر نمک باعث افزایش فشار خون و غلظت پلاسمایی ADMA شده و هم چنین موجب کاهش دفع ادراری اکسیدهای نیتروژن می شود. شواهد محکم و مستدلی وجود دارد مبنی بر این که ADMA در

اندوتلیال و سطح بالای ADMA داخل سلولی ارتباط مستقیمی با ضخامت لایه اینتیمای درگیر شده در عروق آسیب دیده دارد.

سلول‌های ایمنی تک هسته‌ای افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی خاصیت چسبندگی بالایی داشته که این مشکل با سطح پلاسمایی ADMA ارتباط تنگاتنگی دارد و با مصرف خوراکی مکمل‌های حاوی L-arginine می‌توان این روند را معکوس کرد. مکانیسم مشابهی در رابطه با پلاکت‌ها نیز وجود دارد. پلاکت‌های افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی، فعالیت بیش از اندازه دارند که علت آن می‌تواند افزایش cGMP پلاکتی باشد. با توجه به اثرات سوء ADMA بر ساختار عروقی که پیشتر بیان شد، می‌توان انتظار داشت که افزایش سطح پلاسمایی این ترکیب با عوارض قلبی و عروقی مانند نارسایی احتقانی قلب، سکنه مغزی و درگیری عروق محیطی مرتبط باشد. تحقیق‌ها نشان می‌دهند که شدت درگیری عروق محیطی با سطح پلاسمایی ADMA مرتبط است چرا که یک انفوزیون داخل وریدی L-arginine به طور معنادار و قابل توجهی جریان خون اندام‌ها را بهبود بخشیده و از شدت درد می‌کاهد.

بالا بودن سطح پلاسمایی ADMA در اطفالی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته اند، باعث افزایش مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شده و میزان بروز سندروم کاهش برون ده قلبی در آن‌ها بیشتر می‌باشد.

کاهش نسبت L-arginine (Arg) به ADMA (Arg / ADMA ratio) نیز یک شاخص نقص عملکرد اندوتلیومی به‌شمار می‌آید اما با این حال

بدن انسان باعث تنظیم مقاومت عروقی شده به طوری که انفوزیون داخل شریانی ADMA باعث کاهش اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم می‌گردد، علاوه بر این انفوزیون داخل وریدی ADMA (به دلیل بالا رفتن سطح پلاسمایی ADMA به حدود ۳ برابر حالت پایه) باعث افزایش ۲۴ درصدی مقاومت عروق سیستیمیک نسبت به افراد سالم می‌شود.

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، سطح پلاسمایی ADMA ارتباط مستقیمی با ضخامت بطن چپ و ارتباط معکوس با برون ده قلبی دارد که این خود بیانگر اثر ADMA روی افزایش مقاومت عروق سیستیمیک است. در خانم‌هایی که طی بارداری با پره اکلامپسی مواجه می‌شوند مقادیر پلاسمایی ADMA افزایش می‌یابد. در این افراد اختلال در عملکرد اندوتلیال مادری و افزایش سطح پلاسمایی ADMA قبل از ایجاد تظاهرات بالینی پره اکلامپسی اتفاق می‌افتد.

در موش‌هایی که سطح پلاسمایی ADMA به دنبال روش‌های مهندسی ژنتیک، کاهش یافته است، سنتز NO افزایش پیدا کرده و مقاومت عروقی نیز کم می‌شود. یافته‌هایی از این قبیل و همچنین داده‌های حاصل از تحقیقات صورت گرفته روی کشت سلولی و عروق ایزوله ثابت می‌کنند که ADMA باعث مهار اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم و سنتز NO می‌شود. مقادیر بالای ADMA داخل سلولی و همچنین اختلالی که در اتساع وابسته به اندوتلیوم عروق ایجاد می‌کند باعث آسیب به جدار عروق شده که این آسیب‌ها تا حدودی توسط سلول‌های اندوتلیالی مجدداً بازسازی می‌شوند. شدت نقص عملکرد

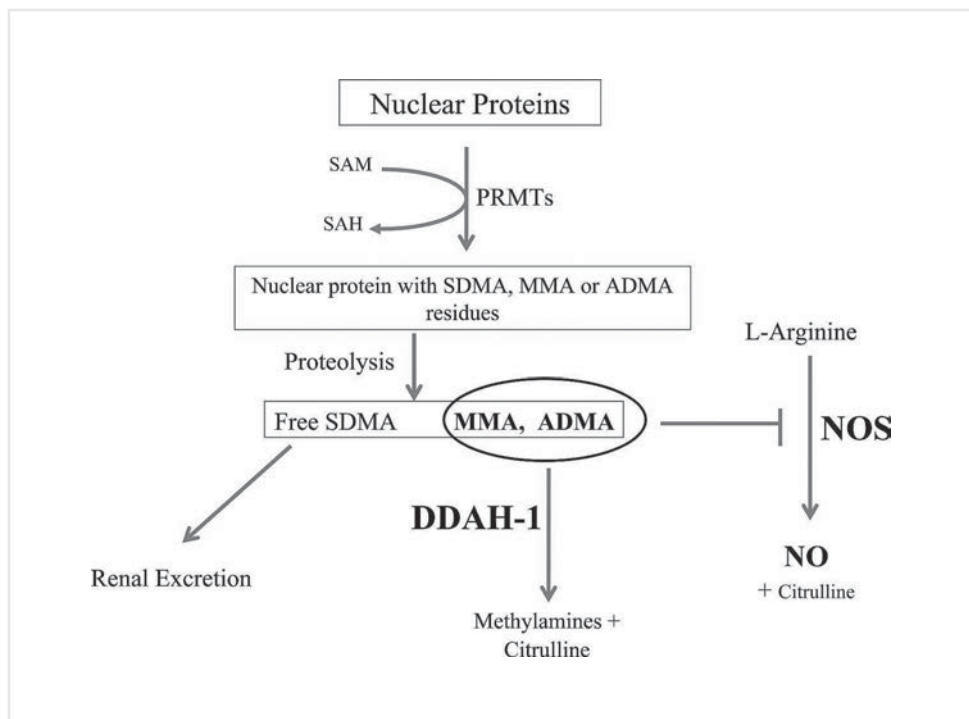
تشخیصی، نیازمند مطالعه‌های اعتبار بخشی بزرگ، در قالب کارآزمایی‌های بالینی آینده نگر است.

DDAH ■

حدود ۸۰ درصد تجزیه ADMA توسط DDAH انجام می‌گیرد. DDAH دارای دو ایزوفرم (I و II) می‌باشد. ایزوفرم I DDAH بیشتر در بافت‌های حاوی nNOS و ایزوفرم II DDAH اکثراً در بافت‌های دارای eNOS یافت می‌شود. اختلال در فعالیت DDAH موجب افزایش غلظت پلاسمایی ADMA شده که می‌تواند باعث ایجاد بیماری‌های عروقی گردد.

فقط مطالعات محدودی در دسترس بوده که نشان می‌دهند کاهش نسبت Arg/ADMA با خطر ابتلا یا مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی در جمعیت عمومی همراه است.

در مردان غیر سیگاری با سابقه ابتلا به بیماری‌های عروق کرونر قلب، با افزایش ۲۵ درصدی سطح ADMA، احتمال ایجاد سندروم‌های کرونری حاد در آن‌ها تا ۴ برابر افزایش می‌یابد. یافته‌های فوق بیانگر این مطلب هستند که ADMA پلاسمایی یکی از عوامل خطر غیروابسته برای ایجاد بیماری‌های عروقی می‌باشد. با این وجود، استفاده از ADMA به عنوان یک شاخص



برای انجام این مطالعه محققان افراد مورد بررسی را در دو گروه قرار می‌دهند. اطلاعات مربوط به گروه اول از پایگاه اطلاعاتی ثبت الکترونیکی اسناد پزشکی جمع‌آوری شده که مشتمل بر ۳ میلیون نفر از افراد بالغ مبتلا به GERD بوده که در حدود ۹۴ درصد آن‌ها از کلوییدوگرل استفاده نمی‌کنند. گروه دوم نیز شامل ۱۵۰۳ بیمار بوده که تحت آنژیوگرافی قرار گرفته‌اند. در این تحقیق مشخص گردید که بین مصرف تمامی PPIs و بروز MI ارتباط نسبتاً کم اما معنی‌داری وجود دارد. همچنین خطر ابتلا به MI در مبتلایان به GERD که از PPIs استفاده می‌کنند، ۱/۱۶ برابر افراد عادی بوده و میزان خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی در گروه دوم، ۲ برابر جمعیت عمومی می‌باشد (در طول پیگیری ۵,۲ ساله، ۵۲ مورد مرگ ناشی از حوادث قلبی - عروقی اتفاق افتاد). همچنین مشخص شد که مصرف H2RAs و سایر آنتی‌اسیدها با افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی همراه نیست و ارتباط بین مصرف PPIs و بروز MI بعد از خارج نمودن بیماران دریافت‌کننده کلوییدوگرل از مطالعه، تغییری نمی‌کند.

ایرادهایی نیز به این مطالعه وارد شده، از جمله این که وجود بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، نارسایی قلبی، نارسایی مزمن کلیوی و اختلال‌های کبدی و ریوی، ارتباط نزدیکی با مرگ و میر بیماری‌های قلبی - عروقی داشته و باید حتماً در طراحی چنین مطالعه‌هایی در نظر گرفته شوند اما در این بررسی تنها وجود یک بیماری (GERD) مطرح گردیده و علاوه بر آن،

عملکرد DDAH توسط فرآیند استرس اکسیداتیو دچار اختلال می‌شود که منجر به تجمع ADMA در بدن و افزایش سطح پلاسمایی آن می‌گردد. مهم‌ترین محرک‌های ایجادکننده استرس اکسیداتیو اندوتلیالی عبارتند از: LDL کلسترول اکسید شده، سایتوکین‌های التهابی، هیپرهوموسیستینمی، هیپرگلاسمی و عوامل عفونی. حساسیت DDAH به فرآیند استرس اکسیداتیو به گروه سولفیدریل موجود در جایگاه فعال‌سازی آنزیم بستگی دارد، زیرا برای متابولیته کردن ADMA ضروری است. هموسیستین می‌تواند منجر به افزایش احتمال تخریب DDAH توسط یک فرآیند اکسیداتیو شده و آن را به یک شکل دی‌سولفید که شکل غیرفعال آنزیم به حساب می‌آید، تبدیل کند. با اکسیده شدن گروه سولفیدریل توسط هموسیستین و یا سایر عوامل خطر، تجمع ADMA و سرکوب فعالیت NOS روی می‌دهد.

■ بزرگ‌ترین و جدیدترین مطالعه صورت گرفته در ارتباط با عوارض قلبی - عروقی PPIs

یکی از بزرگ‌ترین تحقیقات اخیر صورت گرفته در مورد ارتباط افزایش خطر بروز MI و مصرف PPIs در افراد دریافت‌کننده و غیرمصرف‌کننده کلوییدوگرل، مطالعه Shah و همکاران می‌باشد. این بررسی در قالب یک مطالعه گذشته‌نگر بوده که روی جامعه آماری بزرگی از جمعیت عمومی انجام گردیده و در آن به ارتباط بین مصرف PPIs و بروز MI در بیماران مبتلا به GERD پرداخته شده و به همان مکانیسم مهار DDAH اشاره شده است.

شدت بیماری در همه بیماران یکسان در نظر گرفته شده است.

استعمال دخانیات و چاقی دو عامل خطر مهم و اساسی در ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی به شمار می‌آیند و هم‌چنین خطر ایجاد GERD در افراد سیگاری و چاق بیشتر از افراد غیر سیگاری و دارای وزن طبیعی است. در طراحی مطالعه یاد شده وجود عامل خطر چاقی در جمعیت مورد مطالعه لحاظ نشده و مصرف سیگار نیز فقط در گروه دوم (بیماران آنژیوگرافی شده) بررسی شده است.

محدودیت دیگر این بررسی اطلاعات ناقص در مورد مقدار مصرف مورد استفاده و طول مدت مصرف PPIs است. PPIs در اغلب موارد به صورت متناوب برای بیماران تجویز می‌شوند. اگر فرض کنیم فرضیه ارتباط بین مصرف PPIs و بروز MI صحیح باشد، طبیعتاً باید این افزایش ارتباط در افرادی که به صورت دایم و طولانی مدت از PPIs استفاده می‌کنند بیشتر دیده شود ولی در این مطالعه، مؤلفان تمایزی بین این دو گروه قائل نشده و همه افراد به صورت یکسان تحت بررسی قرار می‌گیرند و در نهایت، هیچ اطلاعاتی در مورد رابطه بین طول مدت مصرف PPIs و بروز MI ارائه نمی‌دهند.

نتیجه‌گیری

به طور کلی، ADMA به دلیل مهار سنتز NO که در تنظیم تون عروقی نقش مهمی را ایفا می‌کند، باعث کاهش کامپلیانس رگ‌ها، افزایش مقاومت عروقی و کاهش جریان خون بافتی می‌شود. هم‌چنین ADMA بر خلاف اثر محافظت‌کنندگی عروقی NO موجب ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز

می‌شود. به همین جهت، افزایش سطح پلاسمایی ADMA می‌تواند منجر به بالا رفتن خطر ابتلا به حوادث قلبی - عروقی گردد.

PPIs موجب افزایش غلظت پلاسمایی ADMA، کاهش سطح پلاسمایی NO و کاهش اثر اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم می‌شوند. از کنار هم قرار دادن این نتایج می‌توان نتیجه گرفت، تنظیم نامناسب NOS عروقی به دنبال مصرف PPIs احتمالاً می‌تواند خطر عوارض قلبی - عروقی این داروها را در جمعیت عمومی بالا ببرد اما مشکل اصلی در مورد بررسی‌های صورت گرفته این است که حجم نمونه‌ها کم و وسعت مطالعه محدود بوده، سایر عوامل خطر دخیل در بیماری‌های قلبی - عروقی در نظر گرفته نشده و قادر به تمایز مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی - عروقی از سایر علل مرگ نیستند.

توصیه به پزشکان

برای داشتن درک صحیح از وجود ارتباط بین مصرف PPIs و بروز بیماری‌های قلبی - عروقی و مکانیسم ایجاد آن، نیازمند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی در مقیاس بزرگتر هستیم و تاکنون چنین بررسی‌هایی صورت نپذیرفته است. به همین جهت، با شواهد تجربی و اپیدمیولوژیک موجود، نمی‌توان جهت تغییر نگرش و نحوه تجویز PPIs توصیه خاصی نمود اما از آنجایی که گاهی اوقات تجویز این داروها برای مدت طولانی صورت می‌گیرد، توصیه می‌شود به صورت دوره‌ای وضعیت بیمار و نیاز به تجویز مجدد این داروها از سوی پزشک، مورد ارزیابی قرار بگیرد.

منابع

1. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One* 2015;10:e0124653.
2. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2013;128:845-853.
3. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Li SY, Chen TJ, Wang SJ. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 177(1): 292-297.
4. Böger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009; 119(12): 1592-1600.
5. Hibi K, Ishigami T, Tamura K, Mizushima S, Nyui N, Fujita T. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998; 32: 521-526.
6. Wink D A, Mitchell J B. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 1998; 25(4-5): 434-456.
7. Maxwell A J. Mechanisms of dysfunction of the nitric oxide pathway in vascular diseases. *Nitric Oxide* 2002; 6(2): 101-124.
8. Lu TM, Chung MY, Lin MW, Hsu CP, Lin SJ. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individuals referred for coronary angiography. *Int J Cardio* 2011; 153(2): 135-140.
9. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Scherthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscl Thromb Vascul Biol* 2006; 26(11): 2536-2540.
10. Wilson A, Shin D, Weatherby C, Harada R, Ng M, Nair N. Asymmetric dimethylarginine correlates with measures of disease severity, major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2010; 15(4): 267-274.
11. Cooke JP. DDAH: a target for vascular therapy? *Vasc Med* 2010; 15(3): 235-238.
12. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 2004; 109(15): 1813-1818.
13. Freedberg DE, Yang YX, Abrams JA. Proton Pump Inhibitors and Myocardial Infarction: The Current Perspective. *Gastro* 2015; 149(4): 830-833.
14. Stark CM, Nylund CM. Side Effects and Complications of Proton Pump Inhibitors: A Pediatric Perspective. *J Pediatr* 2016; 168: 16-22.