

مقاله اصلی

بررسی عارضه هیپومینزیمی ناشی از مصرف مهار کننده های پمپ پروتون

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۱۰

خلاصه

مقدمه

مهار کننده های پمپ پروتون یکی از داروهای مورد استفاده در بیماران گوارشی می باشند که به دلیل اثرات مطلوب درمانی امروزه بسیار مورد استفاده قرار می گیرند. به دلیل همین مصرف گسترده عوارض جانبی این دسته دارویی اهمیت پیدا می کند. یکی از عوارضی که امروزه بسیار از آن نام برده می شود هیپومینزیمی است که به دلیل عوارض بالقوه خطرناک آن بررسی شیوع این عارضه اهمیت پیدا می کند. در این مطالعه به بررسی تاثیر مصرف PPI بر سطح سرمی منیزیم پرداخته شد.

روش کار

این مطالعه همگروهی بر دو دسته از بیماران که شامل گروه مصرف کننده PPI کمتر از ۳ ماه و گروه مصرف کننده PPI بیشتر از ۶ ماه بودند، انجام شد. حجم نمونه تعیین شده در هر گروه ۵۰ نفر بود. گروه های مصرف کننده PPI تحت درمان با امپرازول (۴۰ میلی گرم روزانه) قرار گرفتند. هر گروه، قبل و بعد از درمان از نظر سطح سرمی منیزیم، کلسیم، پتاسیم و PTH بررسی شدند و نتایج بوسیله نرم افزار SPSS و آزمون های آماری کلو مگروف اسمیرنوف، کای اسکوئر، من ویتنی و ویل کاکسون آنالیز شد.

نتایج

سطح سرمی منیزیم به دنبال مصرف مهار کننده های پمپ پروتون در هیچ کدام از گروه های سه ماهه و شش ماهه تغییر معنی داری نداشت ولی سطح سرمی کلسیم در گروه سه ماهه دارای کاهش معنی دار بود.

نتیجه گیری

هیپومینزیمی در مصرف کوتاه مدت مهار کننده های پمپ پروتون ایجاد نمی شود.

کلمات کلیدی: مهار کننده های پمپ پروتون، هیپوکلسمی، هیپومینزیمی

بی نوشت: این مقاله با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است و تضاد منافی وجود ندارد

احمد خسروی خراشاد^۱

حسن وثوقی نیا^۲

مریم نقوی^۳

الهام مختاری امیرمجدی^۴

محمد رضا فرزانه فر^۵

مریم حامی^۶

لیدا جراحی^۷

محمد رضا شیخیان^۸

میترا احدی^۹*

۱- استاد گروه داخلی، گوارش و کبد، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲، ۶- دانشیار گروه داخلی، گوارش و کبد،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳ پزشک عمومی، مشهد، ایران

۴- استادیار، فوق تخصص گوارش و کبد،

دانشکده علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

۵، ۹- استادیار گروه داخلی، گوارش و کبد،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۷- استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۸- فوق تخصص گوارش و کبد، بیمارستان

هاشمی نژاد، مشهد، ایران

۹- مشهد- بیمارستان قائم، دفتر گروه داخلی،

مشهد، ایران

تلفن: ۰۹۸-۵۱-۳۸۰۱۲۷۴۲

email: ahadim@mums.ac.ir

مقدمه

استفاده از مهارکننده های پمپ پروتون^۱ یکی از شایعترین درمان ها برای تمام بیماری های وابسته به اسید معده است (۱). علت استفاده شایع از این داروها قدرت اثر بیشتر آنها نسبت به آنتاگونیست های رسپتور هیستامین در درمان بیماری های وابسته به اسید معده از جمله ریفلاکس معده ای مروی^۲ و اولسر پپتیک می باشد و به علت این اثربخشی زیاد، توسط دستورالعمل بین المللی به عنوان خط اول درمان اکثر بیماری های جدی مربوط به اسید معده از جمله ازوفازیت اروزویو^۳ معرفی شده است. با توجه به استفاده روتین از این دسته دارویی عوارض جانبی آن مورد اهمیت قرار می گیرد (۲، ۳). هیپومنیزیمی ثانویه به مصرف PPI یک عارضه دارویی ژنریک و وابسته به دوز (type B) و زمان (Type D) می باشد که در مصرف همه انواع PPIs دیده می شود (۴). نخستین بار این عارضه در سال ۲۰۰۶ مطرح گردید و سپس در سال ۲۰۱۱ FDA^۴ نیز اعلام کرد که استفاده از PPI می تواند منجر به هیپومنیزیمی گردد (۵). تا کنون تعداد زیادی گزارش موارد هیپومنیزیمی ناشی از مصرف مهارکننده پمپ پروتون گزارش شده است که اکثر آنها علت آن را کاهش بازجذب گوارشی منیزیم مطرح کردند. میزان شیوع هیپومنیزیمی به دنبال مصرف PPI هنوز نامشخص است (۸). گرچه هیپومنیزیمی خفیف میتواند بدون علامت باشد، هیپومنیزیمی شدید ناشی از مصرف PPI می تواند علایم زیادی ایجاد کند که از جمله آنها می توان از تشنج، کرامپ عضلانی، ضعف، تتانی، توهم و اضطراب، سرگیجه و تهوع، تغییرات الکتروکاردیوگرام، QT طولانی و آریتمی یاد کرد (۵). البته تتانی و درگیری های عصبی عضلانی در همراهی هیپومنیزیمی و هیپوکالمی دیده شده است (۵-۷، ۹). در بیشتر موارد کاهش سطح منیزیم به دنبال مصرف دارو، بیشتر از یک سال از مصرف آن می گذشته است ولی بر اساس برخی گزارش های اعلام شده، علایم مذکور در بزرگسالانی که کمتر از سه ماه هم از دارو استفاده کرده اند

مشاهده شده است. تقریباً در یک چهارم بیمارانی که هیپومنیزیمی داشته اند درمان با داروهای مهارکننده پمپ پروتون قطع شده و مکمل های منیزیم نیز تجویز گردیده است (۱۰).

تمام مهار کننده های پمپ پروتون با هیپومنیزیمی در ارتباط هستند. در این بین امپرازول با کمترین میزان و پنتاپرازول با بیشترین میزان هیپومنیزیمی همراه بوده اند. همچنین پژوهش ها حاکی از آن است که خطر ایجاد هیپومنیزیمی در مصرف PPI در مردان و در سنین بالا بیشتر است (۱۱). مواردی از اختلالات الکترولیتی گزارش شده حتی با علائم بالینی شدید همراه بودند که خوشبختانه با قطع مصرف و درمان وریدی اختلالات ایجاد شده برگشت نمودند (۱۳-۱۵). همچنین هیپوکالمی و هیپوکالمی نیز ممکن است با هیپومنیزیمی ناشی از مصرف مهارکننده پمپ پروتون در ارتباط باشند (۱۶-۲۰).

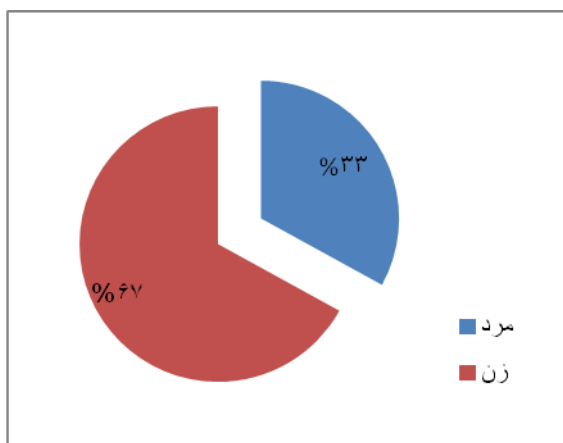
با توجه به اهمیت عارضه هیپومنیزیمی به دنبال PPI و شیوع بالای مصرف این دسته دارویی در این طرح به بررسی فراوانی هیپومنیزیمی در مصرف کنندگان مهار کننده های پمپ پروتون می پردازد (۲۱).

روش کار

این پژوهش همگروهی با هدف بررسی اثر مصرف مهارکننده های پمپ پروتون بر سطح سرمی منیزیم صورت گرفت. جامعه آماری تحقیق را بیماران مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان قائم مشهد طی سالهای ۹۲-۹۳ با مشکلات گوارشی اعم از ریفلاکس و غیره که نیاز به حداقل سه ماه درمان با PPI دارند تشکیل می دادند. معیارهای خروج از مطالعه شامل هیپوکالمی به هر دلیل، علائم سوء جذب، بیماریهای کلیوی، مصرف دیورتیکها و بیماریهای غدد درون ریز بودند. گروه های مورد مطالعه شامل ۵۰ نفر مصرف کننده مهارکننده پمپ پروتون به مدت کمتر از ۳ ماه و ۵۰ نفر مصرف کننده مهارکننده پمپ پروتون بیشتر از ۶ ماه بودند. بیماران دو گروه تحت درمان با دوز درمانی امپرازول (۴۰ میلی گرم روزانه) قرار گرفتند. یک نمونه خون قبل از شروع درمان و نمونه دیگر بعد از مدت زمان ذکر شده درمان در هر گروه از نظر سطح سرمی منیزیم، کلسیم، پتاسیم و PTH چک

1. Proton-pump inhibitors (PPIs)
2. Gastroesophageal reflux disease (GERD)
3. Erosive esophagitis
4. Food and drug administration

یافته های حاصل از آزمون ویلکاکسون (جدول ۴) حاکی از آن بود که میزان PTH و منیزیم پس از درمان بیماران در هر دو گروه سه ماهه و شش ماهه و کلسیم در گروه شش ماهه نسبت به قبل از درمان دارای تفاوت معنی دار نمی باشد. در سطح خطای ($\alpha = 0/05$) پس از درمان در میزان PTH، منیزیم و کلسیم (گروه شش ماهه) بیماران نسبت به قبل از درمان تفاوت معنی داری وجود ندارد ولی در گروه سه ماهه میزان کلسیم نسبت به قبل از درمان کاهش معنی داری داشته است.



نمودار ۱- توزیع بیماران بر اساس جنس

شد. داده ها به وسیله نرم افزار SPSS و آزمون های آماری کولومگروف اسمیرنوف، کای اسکوئر، من ویتنی و ویل کاکسون تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

توزیع بیماران از نظر جنس و سن در نمودار ۱ و جدول ۱ آمده است.

وضعیت منیزیم، کلسیم و PTH در بیماران شرکت کننده در

تحقیق در جدول ۲ خلاصه شده است.

با توجه به جدول شماره ۲ مشاهده می شود که در اثر مصرف مهارکننده پمپ پروتون در بیماران، سطح سرمی منیزیم هم در بیماران گروه سه ماهه و هم شش ماهه و سطح سرمی کلسیم و PTH فقط در گروه شش ماهه کاهش یافته است و سطح سرمی آنها در اثر مصرف داروی PPI سیر نزولی داشته است.

با توجه به جدول ۳ می توان چنین نتیجه گرفت که توزیع هیچیک از متغیرها طبیعی نمی باشد. لذا جهت بررسی معنی داری فرضیات تحقیق از آزمون های ناپارامتری ویل کاکسون و من ویتنی استفاده شد.

جدول ۱- توصیف وضعیت منیزیم، کلسیم و PTH در بیماران شرکت کننده در تحقیق

گروه	زمان درمان	میانگین	میانه	انحراف معیار	کمترین میزان	بیشترین میزان	صدک ۲۵	صدک ۵۰	صدک ۷۵
منیزیم ۳ ماهه	قبل از درمان	۲/۱۴۹۲	۲	۰/۴۳۱۹۵	۱/۷۰	۳/۵۰	۱/۸۰	۲	۲/۵
	بعد از درمان	۲/۱۰۱۰	۲	۰/۴۳۰۱۹	۰/۸۸	۳	۱/۸۳۷۵	۲	۲/۳۵
منیزیم ۶ ماهه	قبل از درمان	۲/۲۰۲	۲/۱۰	۰/۳۶۷	۱/۷۰	۳/۱۰	۱/۹۳	۲/۱۰	۲/۴۰
	بعد از درمان	۲/۰۹	۲	۰/۳۳۵	۱/۵۰	۲/۹۰	۱/۸۰	۲	۲/۲۲
کلسیم ۳ ماهه	قبل از درمان	۹/۲۲	۹/۰۵	۰/۸۲۸	۷/۸	۱۱/۵	۸/۴۷	۹/۰۵	۹/۷۲
	بعد از درمان	۹/۲۸	۹/۰۵	۰/۸۷۶	۷/۵۰	۱۳	۸/۹۷	۹/۰۵	۹/۸۰
کلسیم ۶ ماهه	قبل از درمان	۹/۲۶	۹/۱۵	۰/۷۹۷	۸	۱۱/۱۰	۸/۷۷	۹/۱۵	۹/۷۰
	بعد از درمان	۹/۱۷	۹	۰/۷۵۲	۷/۵۰	۱۱/۱۰	۸/۸۷	۹	۹/۶۰
PTH ۳ ماهه	قبل از درمان	۳۴/۰۸	۲۶/۲۵	۲/۱۳۲	۹/۵۰	۹۵	۱۹/۳۵	۲۶/۲۵	۴۰/۶۹
	بعد از درمان	۳۳/۴۹	۲۶/۵۰	۲/۰۷۳	۱۰/۳۰	۱۰۵	۱۷	۲۶/۵۰	۴۲
PTH ۶ ماهه	قبل از درمان	۳۲/۹۳	۲۹/۵۰	۲/۱۹۸	۱۱	۱۲۰	۱۷/۳۷	۲۹/۵۰	۴۵/۵۰
	بعد از درمان	۳۱/۲۳	۳۰	۱/۵۴۳	۱۰/۵۰	۸۵/۱۰	۱۹	۳۰	۴۲/۳۲

کلسیم در سطح خطای ($\alpha = 0.05$) دارای تفاوت معنی دار می باشد.

بحث

نتایج این مطالعه پس از سه و شش ماه مصرف PPI در مقایسه با قبل از درمان هیپومینیزمی را نشان نداد. حتی بیمارانی که ۶ ماه دارو مصرف کرده بودند نسبت به گروه سه ماه درمان تفاوت قابل توجهی در سطح منیزیم خونشان نداشتند. مطالعه کیم^۱ نیز گزارش کرد که در مصرف کمتر از یکسال PPI هیپومینیزمی در بیماران پیدا نشد (۱۷). این مطالعه کاهش منیزیم و کلسیم را با مصرف بیشتر از یکسال به دست آورد. همچنان که مطالعات فراوانی از جمله هورن^۲ و بلادون^۳ نیز افت سطح سرمی منیزیم را در بیمارانی که بیش از یکسال PPI استفاده کرده بودند گزارش کرده اند (۴، ۹). بلادون و کلی که مدت زمان زیادی بیماران را پیگیری کرده بودند ($8 \pm 3/5$ سال) هیپومینیزمی شدیدی گزارش کردند که بعضی علامتدار نیز بودند. به نظر می رسد که زمان فاکتور مهمی در بروز برخی از عوارض PPI از جمله هیپومینیزمی باشد و در صورتی که بیماران به هر دلیلی تحت درمان کوتاه مدت با این داروها قرار می گیرند نباید زیاد نگران هیپومینیزمی بود.

لوک^۴ کاهش منیزیم را با تمام داروهای دسته PPI گزارش کرد (۱۱). فلورنتین^۵ نیز بین مصرف PPI و کاهش سطح سرمی منیزیم ارتباط پیدا کرد و پیشنهاد داد که از این داروها فقط در موارد لازم استفاده شود (۲۲). از آنجایی که PPI ها برای طیف وسیعی از اختلالات گوارشی از بیماریهای عملکردی گرفته تا ساختمانی، کاربرد دارند باید به عوارض آنها و زمان ایجاد آن بیشتر توجه شود. بر خلاف نتایج حاصل از سطح سرمی منیزیم پس از درمان با PPI، در بیماران مورد بررسی این مطالعه سه ماه

جدول ۲- بررسی روند توزیع طبیعی متغیرهای تحقیق

سطح معنی داری	اختلاف (diff)	آماره آزمون	گروه
۰/۰۰۲	۵۰	۰/۱۶۵	سه ماهه
۰/۰۰۳	۵۰	۰/۱۵۹	شش ماهه
۰/۰۰۰	۵۰	۰/۱۹۰	سه ماهه
۰/۰۴۵	۵۰	۰/۱۲۶	شش ماهه
۰/۰۰۰	۵۰	۰/۴۶۵	سه ماهه
۰/۰۰۵	۵۰	۰/۱۲۴	شش ماهه
۰/۰۳۱	۵۰	۰/۱۳۱	سه ماهه
۰/۰۲۹	۵۰	۰/۱۳۲	شش ماهه
۰/۰۰۰	۵۰	۰/۲۳۵	سه ماهه
۰/۰۰۰	۵۰	۰/۱۸۹	شش ماهه
۰/۰۱۱	۵۰	۰/۱۴۴	سه ماهه
۰/۰۰۱	۵۰	۰/۱۷۳	شش ماهه

جدول ۳- بررسی معنی داری تفاوت منیزیم، کلسیم و PTH

قبل و بعد از درمان

گروه	میانۀ بعد از درمان	میانۀ قبل از درمان	Z score	P-Value
Ca post - Ca pre سه ماهه	۹/۰۵	۹/۰۵	-۲/۲۴۵	۰/۰۲۵
Ca post - Ca pre شش ماهه	۹/۱۵	۹	-۰/۵۵۶	۰/۵۷۸
PTH pre-PTHpost سه ماهه	۲۶/۲۵	۲۶/۵	-۱/۵۲۲	۰/۱۲۸
PTH pre-PTHpost شش ماهه	۲۹/۵	۳۰	-۰/۴۱۸	۰/۶۷۶
Mg pre-Mg post سه ماهه	۲	۲	-۰/۶۴۹	۰/۵۱۶
Mg pre-Mg post شش ماهه	۲/۱۰	۲	-۱/۷۹۸	۰/۰۷۲

جدول ۴- بررسی سطح معنی داری آزمون من ویتنی برای

کلسیم، منیزیم و PTH

متغیر	Z score	ضریب من ویتنی	سطح معنی داری
کلسیم	-۲/۲۳۷	۶۴۹	۰/۰۲۵
منیزیم	-۰/۱۳۲	۸۸۸	۰/۸۷۵
PTH	-۰/۰۴۴	۸۹۸	۰/۹۶۵

جهت مقایسه گروه های سه ماهه و شش ماهه و بررسی معنی داری تفاوت سطح سرمی منیزیم، کلسیم و PTH از آزمون من ویتنی استفاده شد.

جدول ۴ نشان می دهد که بین دو گروه سه ماهه و شش ماهه در متغیرهای منیزیم و PTH تفاوت معنی داری وجود ندارد.

¹ Kim

² Hoorn

³ Bladon

⁴ Luc

⁵ Florentin

شکستگیهای پاتولوژیک نیز در زمینه هیپوکلسمی ناشی از مصرف PPI گزارش شده است. مکانیسم دقیق اختلالات کلسیم به خوبی شناخته نشده است، به نظر می رسد که کاهش جذب یون کلسیم به دلیل مهار ترشح اسید نقشی احتمالی داشته باشد(۹).

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد برای حمایت مالی از طرح تشکر و قدردانی می شود.

پس از درمان کاهش قابل توجهی در سطح سرمی کلسیم اتفاق افتاد. البته سنجش همزمان آلبومین سرم برای تخمین سطح حقیقی کلسیم سرم انجام نشد که این موضوع از محدودیتهای این مطالعه است. مشابه همین یافته مطالعه دیگری نیز در بررسی خودهیپوکلسمی و به دنبال آن تشنج با درمان PPI گزارش کرد که با قطع دارو برطرف شده بود (۱۹).

نتیجه گیری

به نظر می رسد PPI در مصارف کوتاه مدت بتواند سبب هیپوکلسمی شود و بهتر است حتی در درمان کوتاه مدت هم به فکر کنترل و در صورت لزوم جایگزینی کلسیم باشیم. چرا که حتی

References:

- Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 May; 36(5):405-413.
- Gill JM, Player MS, Metz DC. Balancing the risks and benefits of proton pump inhibitors. *Annals Family Med* 2011 may/june; 9(3):200-202.
- Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Safe* 2013; 4(3):125-133.
- Hoorn EJ, Hoek JVD, De man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia. *Am J Kidney Dis* 2010 Jul; 56(1):112-116.
- Matsuyama J, Tsuji K, Doyama H, Kim F, Takeda Y, Kito Y, et al. Hypomagnesaemia associated with a proton pump inhibitor. *Internl Med* 2012 may; 51(16):2231-2234.
- Toh JWT, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014 Aug 19. pii: gou054.
- Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. *Netherlands J Med* 2009 may; 67(5):169-172.
- Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011 mar; 27(2):180-185.
- Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010; 103(6):387-395.
- Furlanetto TW, Faulhaber GAM. Hypomagnesaemia and proton pump inhibitors. *Arch Intern Med* 2011 May; 171(15):1391-1392.
- Luc CP, Parsons R, Hughes JD. proton pump inhibitor-associated Hypomagnesaemia: what to FDA data tell us?. *Ann Pharmacother* 2013 Jun; 47(6):773-780.
- Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013 jul; 6(4):443-451.

13. Gandhi NY, Sharif WK, Chadha S, Shakher J.A patient on long-term proton pump inhibitors develops sudden seizures and encephalopathy: An unusual presentation on hypomagnesaemia. *Case Rep Gastrointest Med* 2012;2012:632721.
14. Agarwal N, Rees A, Scanlon M. Hypomagnesaemia related to proton pump inhibition. *Endocrine Abs* 2008;15:24.
15. Lin YS, Huang TT, Hsu YJ, Lin JYT, Wu CH. Refractory hypocalcemia and hypomagnesaemia associated with the use of an oral proton pump inhibitor in a patient with hypoparathyroidism. *Tzu Chi Med J* 2014 Apr; 5(3):1-2.
16. Florentin M, Elisaf MS. proton pump inhibitor-induced Hypomagnesaemia: A new challenge. *World J Nefrol* 2012 Dec; 1(6):151-154.
17. Kim S, Lee H, Park CH, Shim CN, Lee HJ, Park JC, et al. Clinical Predictors Associated with proton pump inhibitor-Induced Hypomagnesaemia. *Am J Ther* 2015 Jan-Feb;22(1):14-21.
18. Van SEM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers KJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):377-385
19. Choi SR, Byun JH, Kwon AR, Kim YH, Chae HW, Kim HS. proton pump inhibitor-induced Hypocalcemia and Hypomagnesaemia. *Annals Pediatr Endocrinol Metab* 2012;7:249-252.
20. Famularo G, Minisola G, Bravi MC, Colucci P, Gasbarrone L. Tetany, Hypomagnesaemia, and proton pump inhibitors. *Am J Med* 2012 Oct;125(10):e7-8.
21. Walter JS, Singh S, Dieter RS, Hseeh A, Leehey DJ. Hypomagnesaemia and hemodialysis patient : role of proton pump inhibitors. *Am J Nephrol* 2014 feb;39(3):204-209.
22. Lemon TI. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia monitoring. *Int J Gen Med* 2013 Aug;19:675-678.