



ARTIGO DE REVISÃO

Inibidores da bomba de protões e o risco de eventos adversos graves – uma bomba cardiovascular?



Nelson Cunha^{a,*}, António Pedro Machado^b

^a Serviço de Cardiologia, Hospital Universitário de Santa Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina de Lisboa e CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Medicina I B, CHLN - Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Inibidores da bomba de protões;
Óxido nítrico;
Síndrome coronária aguda;
Acidente vascular cerebral

KEYWORDS

Proton pump inhibitors;
Nitric oxide;
Acute coronary syndrome;
Stroke

Resumo Os inibidores da bomba de protões são atualmente uma das classes farmacológicas mais prescritas nos países desenvolvidos, dada a sua eficácia e perfil de segurança até então considerado favorável.

Contudo ao longo dos últimos anos, têm sido publicados vários trabalhos que associam o uso prolongado destes fármacos a uma panóplia de efeitos adversos, colocando dúvidas acerca da sua segurança. Entre os efeitos adversos descritos, salienta-se o aumento do risco de eventos cardiovasculares. Esta relação foi primeiramente descrita nos indivíduos após síndrome coronária aguda pela interferência dos inibidores da bomba de protões no citocromo P450 2C19 e a conversão do clopidogrel em metabolito ativo. No entanto, trabalhos mais recentes descrevem esta relação também com o uso de antiagregantes que não dependem da ativação pelo citocromo P450 2C19. O mecanismo proposto é pela inibição da dimetilarginina dimetilaminohidrolase, inibidor fisiológico da dimetilarginina assimétrica, aumentando assim as concentrações plasmáticas desta última enzima e por sua vez traduzindo-se em níveis mais reduzidos de óxido nítrico.

Os autores ao rever neste artigo a relação entre o uso de inibidores da bomba de protões e o risco acrescido de eventos cardio e cerebrovasculares, pretendem alertar a comunidade científica para os potenciais efeitos nefastos destes fármacos e recomendam a colocação de uma moratória à sua utilização prolongada.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Proton pump inhibitors and the risk of severe adverse events – A cardiovascular bombshell?

Abstract Proton pump inhibitors are currently one of the most prescribed pharmacological classes in developed countries, given their effectiveness and safety profile, which has until now been considered favorable.

However, in recent years, several papers have been published that associate prolonged use of these drugs with a wide range of adverse effects, posing doubts about their safety.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: nelsoncunha@campus.ul.pt (N. Cunha).

Among the adverse effects described is an increased risk of cardiovascular events. This relationship was first described in subjects after acute coronary syndrome due to the interference of proton pump inhibitors in the cytochrome P450 2C19 and the conversion of clopidogrel to its active metabolite. More recent studies have also reported this relationship with the use of antiplatelet agents that do not depend on cytochrome P450 2C19 activation. The proposed mechanism is inhibition of dimethylarginine dimethylaminohydrolase, a physiological inhibitor of asymmetric dimethylarginine, which increases plasma concentrations of the latter enzyme, leading to lower levels of nitric oxide.

By reviewing in this article the relationship between the use of proton pump inhibitors and increased risk of cardiovascular and cerebrovascular events, the authors aim to alert the medical community to the potentially harmful effects of these drugs, and recommend the setting of a moratorium on their prolonged use.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) foram a sexta classe terapêutica mais prescrita em Portugal em 2015 – 6,99 milhões de unidades vendidas - e a oitava em valor – 41,2 milhões de euros, a preços de armazenista (dados IMS 2015).

Para este elevado consumo terá contribuído a elevada eficácia destes fármacos no tratamento da dispepsia, úlcera péptica, doença do refluxo gastro-esofágico e esofagite erosiva; o perfil de segurança considerado favorável; a queda dos preços com o lançamento dos genéricos; a prescrição inadequada e o uso por períodos de tempo que ultrapassam o recomendado; e o efeito *rebound* na hipersecreção ácida após a interrupção do tratamento¹⁻³.

Este efeito *rebound*, traduzido pelo aparecimento de dispepsia com a interrupção do tratamento, e o consequente desenvolvimento de dependência, poderá ser um dos principais determinantes da utilização crónica prolongada destes fármacos num número excessivo e crescente de doentes. Paradoxalmente, os IBP induzem os sintomas que é suposto tratarem⁴.

O desenvolvimento de dependência poderá explicar os resultados observados num estudo conduzido no Reino Unido onde o volume total de prescrições de IBP aumentou dez vezes num período de quatro anos, com as prescrições repetidas a representarem 77% do total⁵. Num outro estudo, os IBP tinham sido prescritos de forma apropriada em apenas 35% dos indivíduos, 18% faziam tratamento para proteção gástrica e em 36% não foi possível documentar uma razão válida para a sua prescrição⁶.

O tratamento com IBP causa hipergastrinémia e acloridria. A curto prazo, a hipergastrinémia é responsável pela hiperacidez, agravamento dos sintomas característicos do refluxo gastro-esofágico e dispepsia que surgem com a interrupção do tratamento^{3,7}; a longo prazo, a hipergastrinémia causa hiperplasia das células enterocromafins-*like* e hipertrofia das células parietais, causando dispepsia sintomática e aumentando o risco de tumores carcinóides⁸.

Apesar da opinião favorável generalizada sobre a segurança dos IBP, resultados de trabalhos publicados ao

longo de mais de uma década começaram a levantar sérias dúvidas sobre a segurança da sua utilização prolongada.

Um número crescente de estudos e editoriais tem vindo a alertar para uma associação entre o tratamento com IBP e o aumento do risco de diarreia associada ao *Clostridium difficile* e infeções entéricas a *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* e *Listeria*⁹⁻¹¹; aumento do risco de pneumonia adquirida na comunidade¹²⁻¹⁴; aumento do risco de fraturas, principalmente com os tratamentos muito prolongados¹⁵⁻¹⁷; aumento dose-dependente do risco de colangiocarcinoma extra-hepático, carcinoma da ampola de Vater, do duodeno, do jejuno e do pâncreas¹⁸⁻²⁰; aumento do risco de adenocarcinoma do esófago em indivíduos com esófago de Barrett²¹, aumento do risco de nefrite intersticial aguda²² e de doença renal crónica²³; e o aumento do risco de eventos cardiovasculares aterotrombóticos^{24,25}.

Inibidores da bomba de prótons e o risco acrescido de eventos cardiovasculares

Os primeiros alertas para o aumento do risco de eventos cardiovasculares com os IBP surgiram a propósito de estudos realizados em doentes com história de síndrome coronária aguda (SCA) sob tratamento com clopidogrel. Nos estudos iniciais, atribuiu-se o aumento do risco de reenfarte, ou outro acidente coronário agudo após a alta hospitalar, à diminuição do efeito antiplaquetário do clopidogrel causado pela potencial interferência dos IBP na conversão hepática do clopidogrel em metabolito ativo através do bloqueio da via do citocromo P450 2C19 (CYP2C19)^{26,27}.

Dada a controvérsia criada com estes estudos mais antigos, uma revisão sistemática e meta-análise, tendo como base apenas trabalhos publicados entre 2012 e 2016, confirmou que o uso concomitante de um IBP e clopidogrel após angioplastia coronária se associou a uma mortalidade a curto prazo maior, bem como a uma maior incidência de eventos cardíacos adversos a longo prazo, enfarte do miocárdio e trombose de *stent*, apesar de não ter sido observada uma diferença significativa na mortalidade a longo prazo²⁸.

Contudo, trabalhos recentes, associaram não só o uso de IBP a piores resultados clínicos em populações com alto risco cardiovascular, quando usado concomitantemente com o clopidogrel, como também uma redução do potencial benefício terapêutico quando estudados outros agentes antiagregantes plaquetários como a aspirina ou o ticagrelor, que não necessitam de ativação pela isoenzima CYP2C19, sugerindo um mecanismo de ação diferente para a ocorrência deste fenómeno²⁹⁻³¹. Adicionalmente, parecendo corroborar este mecanismo alternativo, diferentes estudos mostraram que todos os membros da classe dos IBP aumentavam o risco cardiovascular nos doentes com SCA, ainda que alguns destes elementos tenham um efeito mínimo sobre o CYP2C19^{24,26,30,32-34}.

Assim, vários grupos internacionais têm sugerido que o risco cardiovascular acrescido associado aos IBP se deva, principalmente, à diminuição da produção endotelial de óxido nítrico (NO), o antiagregante plaquetário endógeno. Ou seja, a interferência dos IBP com o efeito antiagregante plaquetário dever-se-á principalmente ao agravamento da disfunção endotelial que causam³⁵.

O NO libertado pelas células endoteliais tem um papel central na regulação da homeostase vascular porque participa na regulação do tônus vascular local (vasodilatador endógeno), na regulação da atividade plaquetária (antiagregante plaquetário endógeno) e na manutenção da normal estrutura da parede vascular (atividade anti-aterogénica do endotélio)³⁶.

Nos vasos, a síntese de NO é regulada pela enzima endotelial NO sintase³⁷ cuja atividade é regulada, por sua vez, por um seu inibidor endógeno, a ADMA (*asymmetric dimethyl arginine*). Desta forma, quando os níveis de ADMA aumentam a produção endotelial de NO diminuiu³⁸.

As concentrações plasmáticas deste inibidor endógeno da NO sintase - a ADMA - estão elevadas na insuficiência renal, doença coronária, hipertensão, diabetes e preeclampsia. Nestas condições, quando estes doentes são tratados com IBP os níveis de ADMA nas células endoteliais elevam-se ainda mais. Consequentemente, há um acréscimo de inibição da NO sintase, diminui a produção endotelial de NO e acentua-se, ainda mais, a disfunção endotelial. Com a diminuição da biodisponibilidade do NO, estão reunidas condições que favorecem a progressão da aterosclerose e a ocorrência de eventos aterotrombóticos^{25,39}.

Os IBP aumentam os níveis plasmáticos da ADMA e reduzem a produção endotelial de NO através da inibição da DDAH (*dimethylarginine dimethylaminohydrolase*) - a enzima responsável pela degradação da ADMA - o que se traduz por níveis circulantes mais elevados desta enzima e, consequentemente, menor produção de NO⁴⁰.

O grupo de trabalho que identificou e propôs esta última cascata reportou, ainda no mesmo estudo pré-clínico, que o aumento dos níveis de ADMA era na ordem dos 30%, em células humanas endoteliais *ex vivo* expostas a IBP e de cerca de 20% nas concentrações plasmáticas *in vivo* em ratinhos que fizeram uso de IBP⁴⁰.

Mais recentemente, a mesma equipa de investigadores conduziu um estudo prospetivo piloto *cross-over* em 21 indivíduos, 11 saudáveis e 10 com doença cardiovascular estabelecida, por forma a avaliar *in vivo* nos humanos a correlação entre o uso de IBP e os níveis de ADMA e a função endotelial. Apesar dos IBP não influenciarem de

forma estatisticamente significativa a função endotelial vascular, foram registados níveis mais elevados de ADMA no braço dos IBP, elevação esta ainda mais pronunciada nos sujeitos com história de doença cardiovascular⁴¹.

Salientamos, no entanto, algumas falhas/limitações na metodologia adotada, nomeadamente o curto período de tempo durante o qual decorreu a intervenção (quatro semanas em cada grupo); a dimensão reduzida da amostra. Consideramos que não é de todo expectável, com uma amostra tão reduzida e um período de seguimento tão pequeno, registarem-se resultados que pudessem alcançar significância estatística. Chama-se ainda a atenção para o facto de o EndoPAT não ser o melhor teste para detetar variações na função endotelial na fase precoce de estudos clínicos farmacológicos⁴², e as alterações registadas por este método serem apenas parcialmente dependentes do NO⁴³, entre outras limitações, que fogem ao âmbito desta revisão. Ainda assim, ao assistir-se a uma tendência para o aumento dos níveis de ADMA, consideramos que se exige um estudo com uma população mais representativa e com um tempo de seguimento maior, para a obtenção de resultados com impacto clínico.

Como já referido, está bem documentado que os elevados níveis plasmáticos de ADMA constituem um fator de risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares, tanto em indivíduos com doença cardiovascular, bem como em indivíduos aparentemente saudáveis⁴⁴⁻⁵⁰. Esta última relação - risco cardiovascular acrescido mesmo em indivíduos sem doença conhecida - assume, deste modo, dimensões alarmantes que importa debater, podendo, porventura, ser considerada uma relevante questão de Saúde Pública.

Ora, partindo-se da premissa que a utilização de IBP também poderá aumentar os níveis de ADMA na população saudável, é fundamental avaliar-se a relação entre o consumo de IBP e o risco de um primeiro evento vascular na população geral, sem doença cardiovascular conhecida.

Na literatura, os trabalhos publicados neste campo têm crescido de forma marcada. Sun et al., procurando saber se, mesmo em doentes sem história de doença cardiovascular, os IBP se associavam ao aumento do risco de eventos, conduziram uma meta análise de 16 estudos aleatorizados e controlados que incluiu 7540 indivíduos em monoterapia com um IBP para o tratamento da doença de refluxo gastro-esofágico. Os resultados revelaram um aumento de 70% do risco cardiovascular no grupo de doentes medicados com IBP (risco relativo (RR)=1,70, 95% intervalo de confiança (IC): [1,13-2,56], P=.01, I²=0%), associação esta que pareceu ser mais marcada no subgrupo do omeprazol e nos tratamentos de longa duração⁵¹.

Wang et al., explorando o facto de serem raros os trabalhos que incluíram o acidente vascular cerebral (AVC) nos *outcomes* compostos^{24,30,31,52-54} e de apenas um estudo ter avaliado o AVC recorrente como *endpoint* primário⁵⁵, conduziram um estudo retrospectivo, assente na população de Taiwan e utilizando uma base de dados nacional, para avaliarem a relação entre o risco de um primeiro evento isquémico cerebral e o uso de IBP na população geral. Para o efeito, compararam a ocorrência de internamentos por AVC isquémico em indivíduos a fazer uso de IBP comparativamente com um grupo de controlo não utilizador de IBP numa razão de 1:1. Os resultados revelaram que o consumo de IBP se associou a um risco aumentado de um primeiro AVC

isquémico na população geral (mais uma vez independentemente do uso de agentes antiplaquetários) com um *hazard ratio* de 1,36 (95% IC, 1,14–1,620, $P=0.001$), sendo a associação ainda mais proeminente nos indivíduos mais jovens (com menos de 60 anos)⁵⁶.

Conclusão

Os resultados destes estudos que sugerem uma relação de causalidade entre o consumo de IBP e o aumento do risco de eventos cardiovasculares, de infeções entéricas, de pneumonia, de doença renal crónica e neoplasias malignas, entre outros, recomendariam, no mínimo, a colocação de uma moratória à sua utilização prolongada.

A divulgação destes dados preocupantes sobre a segurança dos IBP em tratamentos prolongados, deverá favorecer uma reflexão alargada sobre o uso e abuso da sua utilização em Portugal e contribuir para a racionalização da sua prescrição.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Ribeiro S, Bathy J, Trabulo D, et al. Uso inapropriado de inibidores da bomba de protões num serviço de medicina interna. *J Port Gastrenterol*. 2014;21:9–14.
- Niklasson A, Lindström L, Simrén M, et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1531–7.
- Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009;137:80–7.
- McCull KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology*. 2009;137:20–2.
- Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ*. 1998;317:452–6.
- Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care*. 2010;16:e228–34.
- Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, et al. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*. 1996;39:649–53.
- Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. Long-term safety of proton pump inhibitors: risks of gastric neoplasia and infections. *Expert Opin Drug Saf*. 2002;1:29–38.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047–56.
- Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect*. 2003;54:243–5.
- Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Eng J Med*. 2011;365:1693–703.
- Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292:1955–60.
- Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1165–77.
- Estborn L, Joelson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *DrugSaf*. 2008;31:627–36.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine h(2) receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79:76–83.
- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179:319–26.
- Khalili H, Huang ES, Jacobson BS, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e372.
- Nason KS, Wichienkuer PP, Awais O, et al. Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Severity, Proton Pump Inhibitor. Use, and Esophageal Carcinogenesis. *Arch Surg*. 2011;146:851–8.
- Rosch P. Could proton pump inhibitors cause cancer? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7:109–10.
- Chien LN, Huang YJ, Shao YH, et al. Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers – a nested case-control study. *J Cancer*. 2016;138:1401–9.
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, et al. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:984–91.
- Blank ML, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney International*. 2014;86:837–44.
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176:238–46.
- Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use. *Ann Intern Med*. 2010;153:378–86.
- Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One*. 2015;10:e0124653.
- Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713–8.
- Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937–44.
- Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, et al. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012-2016). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17:3.
- Wurtz M, Grove EL, Kristensen SD, et al. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2010;96:368e371.
- Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011;342:pd2690.
- Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012;125:978–86.

32. Martin de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs*. 2005;65:97–104.
33. Der G. An overview of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Nurs*. 2003;26:182–90.
34. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004;32:821–7.
35. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, et al. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;177:292–7.
36. Machado AP. Disfunção endotelial na hipertensão arterial. Parte I: papel do óxido nítrico. *Rev Factores Risco*. 2006;1:40–4.
37. Feng C. Mechanism of nitric oxide synthase regulation: Electron transfer and interdomain interactions. *Coordination Chemistry Reviews*. 2012;256:393–411.
38. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the «L-arginine paradox» and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J. Nutr*. 2004;134:2842S–7S.
39. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Vascular Medicine*. 2005;10:549–57.
40. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, et al. An unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor ADMA. *Circulation*. 2013;128:845–53.
41. Ghebremariam YT, Cooke JP, Khan F, et al. Proton pump inhibitors and vascular function: A prospective cross-over pilot study. *Vascular medicine (London, England)*. 2015;20:309–16.
42. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, et al. Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function. *International Journal of Vascular Medicine*. 2012;2012:8. Article ID 904141.
43. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:80–90.
44. Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2536–40.
45. Wilson AM, Shin DS, Weatherby C, et al. 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;15:267–74.
46. Lu TM, Chung MY, Lin MW, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individuals referred for coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2011;153:135–40.
47. Ari H, Ari S, Erdogan E, et al. A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. *Heart Vessels*. 2010;25:19–26.
48. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*. 2004;109:1813–8.
49. Boger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation*. 2009;119:1592–600.
50. Wanby P, Teerlink T, Brudin L, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a risk marker for stroke and TIA in a Swedish population. *Atherosclerosis*. 2006;185:271–7.
51. Sun S, Cui Z, Zhou M, et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12926.
52. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy*. 2010;30:787–96.
53. van Boxel OS, van Oijen MG, Hagens MP, et al. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2430–6.
54. Munoz-Torrero JF, Escudero D, Suarez C, et al. Concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease in the factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) registry. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:13–9.
55. Juurlink DN, Gomes T, Mamdani MM, et al. The safety of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients after stroke. *Stroke*. 2011;42:128–32.
56. Wang YF, Chen YT, Luo JC, et al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of First-Time Ischemic Stroke in the General Population: A Nationwide Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2017 Apr 11 [e-pub].