

A SAVGÁTLÓ KEZELÉS DILEMMÁI SZÍVBETEGEK BEN

Altorjay István dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ,
Gasztroenterológiai Tanszék,
Debrecen



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a

www.olo.hu weboldalon.

A savfüggő kórképek – refluxbetegség, fekélybetegség – valamennyi korosztályban a gyakori betegségek közé tartoznak, amelynek kezelése során a gyomorsav termelésének gyógyszeres gátlása az egyik legfontosabb lehetőség. A savgátlás két leghatékonyabb formája a hisztamin₂-receptor-antagonista (H₂RA) készítmények, illetve a protonpumpa-gátló (PPI) gyógyszerek alkalmazása, ezeket sokan tartósan is szedik. Emiatt merült föl az elmúlt évtizedben, hogy a tartós savgátló kezelésnek hosszabb távon nemkívánatos mellékhatásai, kockázatai is lehetnek. Elsősorban a protonpumpa-gátló készítmények tartós alkalmazásának esetleges káros mellékhatásairól szóló feltevések, illetve tanulmányok jelentek meg. Jelen összefoglalásban két fontos kardiológiai kórkép, a szívelégtelenség és a miokardiális iszkémia kialakulása vonatkozásában tekintettünk át az irodalmat, összevetve a protonpumpa-gátló és a hisztamin₂-receptor-antagonista készítményekre utaló adatokat. Úgy tűnik, hogy az utóbbi csoportba tartozó készítményeknek kedvező hatása lehet az életkorral járó bal kamrai funkciócsökkenés mérséklésében, valamint a miokardiális infarktust követő előnytelen remodelling gátlásában is.

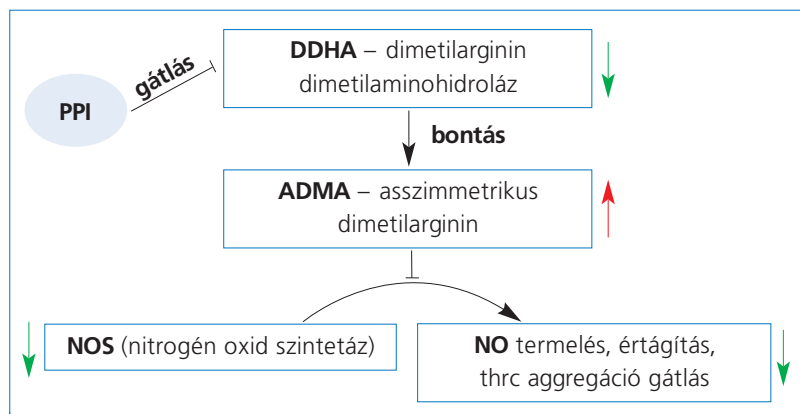
A gyomorsav-termelés gátlása – főként a gastrooesophagealis refluxbetegség kapcsán – az egyik leggyakoribb gyógyszerfelírási indok, a protonpumpa-gátló gyógyszerek (PPI) felírását világszerte évente több mint 110 millióra becsülik, az USA-ban 2009-ben 21 millió receptet váltottak ki, amivel ez a gyógyszercsoport az előkelő 3. helyre került (1, 2). Az elmúlt évtizedben ugyanakkor fontos kérdéssé vált, hogy vajon a savgátlás ezen formája milyen hatással van a kardiovaszkuláris mortalitásra. A kiindulást azok a megfigyelések adták, amelyek szerint az akut koronária szindrómás betegekben a clopidogrel trombotocitaaggregáció-gátló hatását az egyidejűleg szedett PPI-csökkentené (3, 4). Ennek feltételezett patomechanizmusa az lenne, hogy a PPI a májban kompetitív módon gátolja a clopidogrelt aktiváló CYP2C19-izoenzimet. Ugyanakkor megjelent olyan tanulmány is, amelyben a PPI-hez asszociált kardiovaszkuláris rizikónövekedés független volt a clopidogrel használatától (5). Ezzel kapcsolatban merült föl például az is, hogy a PPI-szedés esetleg rontaná az aszpirin felszívódását (6)?

JELENTENEK-E VALÓDI KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATOT A PROTONPUMPA-GÁTLÓK?

Az egyik legújabb, a fenti kérdésre vonatkozó felismerés, hogy a protonpumpa-gátlók emelik az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintjét, amely molekula az endogén nitrogénoxid-szintetáz (NOS) jól ismert inhibitora, és így már korábban felismert rizikótényezője a kardiovaszkuláris mortalitásnak (7, 8). Az újabban felismert pontos mechanizmus szerint a PPI-k gátolják a dimetilarginin-dimetil-aminohidroláz (DDAH) enzimaktivitását, amely enzim döntő részben felelős az ADMA lebontásáért! Az endothelialis NOS-aktivitás következményes csökkenése pedig növeli a vaszkuláris rezisztenciát és a trombózis veszélyét (9) (1. ábra).

Megjelent a közelmúltban olyan állásfoglalás is, hogy a PPI-szedés a miokardiális infarktus független rizikótényezője lenne (10).

Egy közelmúltban megjelent tanulmányban az átlagnépesség szintjén vizsgálták több millió do-

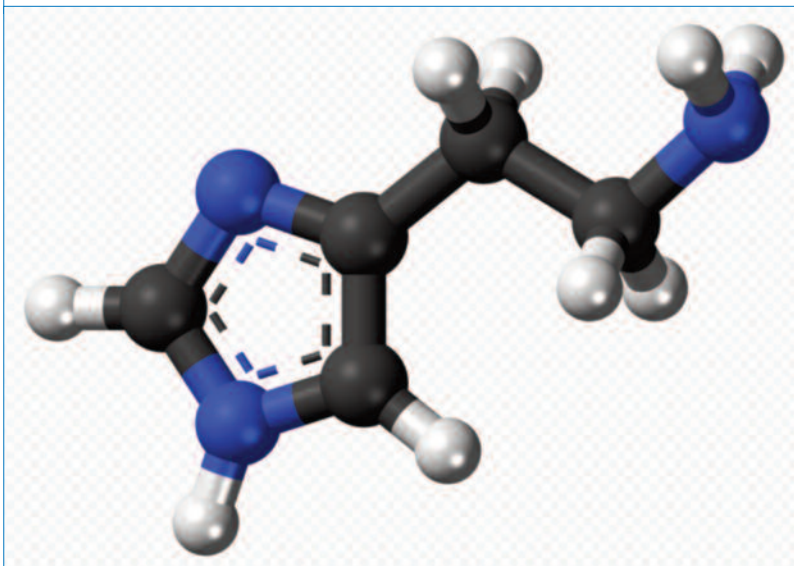


1. ábra:
A protonpumpa-gátlók vaszkuláris kockázatnövelő hatásának lehetséges mechanizmusa

kumentum feldolgozásával a PPI-használat, a hisztamin₂-receptor-antagonista (H₂RA) használata, clopidogrel szedése és a miokardiális infarktus lehetséges statisztikai kapcsolatát. Az elemzés szerint a több mint 70 ezer, refluxbetegség miatt kezelt egyénből a PPI-t szedő populációban 1,16× gyakoribb volt a miokardiális infarktus és 2,0× nagyobb a kardiovaszkuláris mortalitás kockázata (p=0,031). Ezzel szemben a H₂RA-t szedő csoportban csak 0,93 volt az infarktus társulásának esélyhányadosa. Adataik alapján a PPI-használatával kapcsolatban talált összefüggés nem függött a clopidogrel használatától, és az életkortól sem (11). A megbeszélés során azonban hangsúlyozzák, hogy a feldolgozás nem tartalmazhatott több egyéb kockázati tényezőt, így a túlsúlyt és a cukorbetegséget, valamint felvetik annak lehetőségét, hogy a PPI-felírás esetleg valamivel súlyosabb állapotú populációt érinthet inkább.

Ugyanakkor a másik savcsökkentő gyógyszer-csoporttal, a hisztamin₂-receptor-antagonistákkal kapcsolatban az eddigi irodalomban kardiovaszkuláris kockázat növekedés nem merült föl (12).

2. ábra:
A hisztamin (C5-N3-H9) képlete, az ábrán a szénatomok feketék, a hidrogénatomok ezüstsínűek, a nitrogénatomok kékek



A HISZTAMIN ÉS A SZÍV

A hisztamin (2. ábra) természetes összetevője az emberi testnek, az esszenciális aminosav, hisztidinből keletkezik hisztidin-dekarboxiláz hatására, lebontását pedig a hisztamin-N-metiltransferáz, illetve a diamino-oxidáz végzi. A biológiailag legfontosabb aminok közé tartozik, hormonhatású anyag, sok van belőle a bőrben, béltraktusban, a gyomormucosa parietalis sejtjeiben, a tüdőben, a hízósejtjeiben és a bazofil granulocitákban, a központi idegrendszerben neurotranszmitterként működik. A bőrben antigén-antitest reakció következtében szabadul föl, hő, mérgek hatására is. Tágítja a vérereket, növeli az áteresztőképességüket és serkenti a gyomorsav kiválasztódását. Fermentált ételekben, borokban is megtalálható 10-40 mg/l adagban!

Régóta ismeretes, hogy a hisztamin nagy koncentrációban van jelen a szívizomban is, az itt lévő hízósejtek is termelnek hisztamint, valamint renint is. A hízósejtek száma megnövekszik szívizom-hipertrofia esetén, fontos komponensei a miokardiális remodelling jelenségeinek és a szívelégtelenség kialakulásában is szerepet játszanak.

A többféle hisztaminreceptor létezését 1966-ban Ash és Shild tételezték fel először (13), majd 1972-ben Black és munkatársai igazolták a feltevést (14). 25 éve sikerült a H₂-receptor klónozása (15). Később sor került a H₃- és H₄-receptorok leírására is (16).

Egészséges önkéntesekben az intravénás hisztamin infúziók pulzusszám-emelkedést, pulzusnyomás-növekedést, kipirulást, bőrhőmérséklet-emelkedést, fejfájást okoztak. A kísérletet hisztaminreceptor-blokkolókkal folytatott előkezelések után ismételték meg. A pulzusszám-növekedést a H₁-receptor-blokkoló hidroxizin hatékonyan akadályozta, ezt a fékező hatást a H₂-receptor-antagonista cimetidin hozzáadása nem tudta fokozni. A pulzusnyomás növekedését döntően a diasztolés nyomás csökkenése okozta. Érdekes módon a bőrhőmérséklet növekedése volt az a tünet, amit a megelőző antihisztamin kezelés nem tudott kivédeni (17).

A H₁-receptor ingerlése számos intracelluláris szignált indukál, egyebek között a cAMP- és a cGMP-útvonalat is. A szívben a H₁-receptorok ingerlése révén a hisztamin lassítja az atrioventrikuláris csomóban az ingervezetést. A H₂-receptorok ingerlése pedig a noradrenalinhoz, illetve a béta-adrenerg receptorok



KIVÁLTOTT VÁLASZ	HISTAMIN RECEPTOR	ADRENERG RECEPTOR
Pozitiv chronotrop hatás pitvarban	H ₂	Béta ₁
Pozitiv inotrop hatás pitvarban	H ₂	Béta ₁
Pozitiv inotrop hatás kamrában	H ₂	Béta ₁
Adenylat cyclase stimuláció kamrában	H ₂	Béta ₁
Koszorúér-tágulat	H ₂	Béta ₁
Koszorúér-összehúzódás	H ₁	Alfa
AV ingerület-átvitel lassítása	H ₁	

1. táblázat:
A histamin és a catecholaminok párhuzamos kardiológiai hatásai

ingerléséhez hasonlóan pozitív inotróp és kronotróp hatással jár. A H₂-receptor ingerlése szerepet játszik a hipotenzio, kipirulás, fejfájás, növekvő gyomorsavtermelés és a fokozott vaszkuláris permeabilitás kialakulásában is.

A H₂-receptorok aktivációja tehát lényegében párhuzamos a béta-1 adrenerg stimulációval, vagyis növeli az oxigénigényt, tágítja a koszorúereket, növeli a pitvari frekvenciát, pozitív inotróp hatása van a pitvarra, kamrákra egyaránt, fokozza az adenilát-cikláz aktivitást – cAMP-termelést. Ezzel szemben a H₁-receptorok aktiválása csökkenti a koronáriakeringést és növeli az atrioventrikuláris átvezetés idejét. Ebből az elvi megállapításból kiindulva a H₂-receptorok gyógyszeres blokádja előnyös lehet szívelégtelenség kezelésében a renin-angiotenzin-rendszer blokkolásán túl is (18) (1. táblázat).

HISZTAMIN-2-RECEPTOR-ANTAGONISTÁK TANULMÁNYOKBAN IGAZOLT KARDIOVASZKULÁRIS HATÁSAI

A H₂-receptor-antagonisták közül a famotidin a leghatékonyabb forma, közel 50× nagyobb az affinitása, mint a cimetidiné és közel 10× nagyobb, mint a ranitidiné. A famotidin előnyös kardiológiai hatásainak vizsgálata retrospektív elemzésekkel kezdődött, ennek során derült ki, hogy a famotidint szedőkben alacsonyabb szívelégtelenségi score (NYHA) mutatható ki és kedvezőbb a mortalitás is (19), ezt később prospektív randomizált tanulmányban is igazolták: 24 hetes famotidin kezelés hatására a NYHA-stádium mellett a végdiasztolés és a végszisztolés térfogat egyaránt szignifikánsan ($p < 0,05$) csökkent (20). Egy izgalmas állatkísérletben, kutyákban szívelégtelenséget idéztek elő 230/min. kamrai pacemaker-stimulációval, a kísérlet előtt és 4 hét után történt katéterezés, echokardiográfia

és immunhisztokémia történt a myocardium hízósejt és hisztamintartalmának ellenőrzésére. A kezeletlen kontrollhoz képest egy csoport 0,1 mg/kg/nap carvedilolt, a következő csoport napi 1 mg/kg famotidint és végül az utolsó csoport kombinált kezelést kapott. A kontrollcsoportban a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) lényegesen lecsökkent 4 hét alatt: (71 ± 2 vs. $27 \pm 2\%$, $p = 0,05$), a közepes pulmonális kapilláris wedge nyomás (PCWP) duplájára nőtt (8 ± 1 vs. 19 ± 3 Hgmm, $p < 0,05$). A famotidin mindkét kóros változás mértékét önmagában is csökkentette, valamint a kombinált kezelés során tovább javította az önálló carvedilol kezelés eredményességét. Kiegészítésként a famotidin kezelés hatására csökkent a myocardium cAMP-szintje is. A H₂RA-kezelés tehát a β -adrenerg-blokkoló kezeléssel túlmenően is segítette a kamrai szisztolés funkció megőrzésében (21).

2014-ben jelent meg egy érdekes elemzés a MESA-tanulmány (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) – egy multicentrikus prospektív kohort tanulmány különböző amerikai populációkban – adataiból. Ennek keretében a savgátló kezelés hatását is vizsgálták a jobb kamra funkciójára. 4122 egyén vizsgálata során azt találták, hogy a H₂RA tartós szedése mellett 0,7 g-mal csökkent a jobb kamra tömege ($p = 0,004$) és a 4,2 ml-rel csökkent a végdiasztolés jobb kamrai térfogat ($p = 0,006$), ez a lelet független volt az egyéb gyógyszereléssel, a tüdő szerkezetétől és a légzésfunkciótól, valamint a veseműködéstől. Hasonló eredményt találtak abban a kisebb csoportban is, ahol PPI-szedés együtt történt a H₂RA-kezeléssel (22).

A miokardiális H₂-receptor aktivációja preklínikai modellvizsgálatok tanúsága szerint elősegítheti a kardiális fibrosis és az apoptózis folyamatát, a H₂-receptor-antagonisták alkalmazása ugyanakkor javíthatja a szívelégtelenségben szenvedő betegek tüneteit. A MESA-tanulmány adatai alapján készült újabb publikációban a H₂RA-kezelés hosszabb távú hatását kívánták a szerzők elemezni a bal kamra morfológiájára. 6378 férfi és nő vizsgálatára került sor prospektív megfigyeléses vizsgálatban, akiknek nem volt kardiavaszkuláris megbetegedése az indulásnál. Cox arányos kockázatelemzést végezve értékelték a H₂RA-használat és a szívelégtelenség fellépésének kapcsolatát. Lineáris regresszióval vizsgálták szív MRI segítségével a H₂RA-kezelés és a bal kamra morfológiájának összefüggését, illetve ennek hosszú távú alakulását, induláskor



SZIVÉLÉGTELENSÉG ESETÉN	SZIVIZOM ISCHAEMIA ESETÉN
Jobb kamra tömegének csökkentése	Az akut ischaemia-reperfuziós károsodás mértékének csökkentése
Jobb kamrai végdiasztolés térfogat csökkentése	Infarctus utáni bal kamrai térfogat csökkentése
Bal kamrai végdiasztolés térfogat növekedésének gátlása	A postinfarctusos remodelling mértékének csökkentése

2. táblázat:
A H₂RA kezelés lehetséges kardiiovaszkuláris előnyei

4691 betegben, illetve követés során 2806 betegben.

A beválogatott populációból 313-an szedtek H₂RA-készítményt, átlagosan 11,2 éves utánkövetés során a teljes populációban 236 esetben alakult ki szívelégtelenség, a H₂RA-szedés mellett ennek előfordulása csupán 62% volt ($p=0,02$). A gyógyszer használata hozzájárult a bal kamrai végdiasztolés volumen, a pulzustérfogat és a tömeg/térfogat arány megőrzéséhez mintegy 10 éven át ($p<0,05$), de nem találtak összefüggést a bal kamra tömege és az ejekciós frakció vonatkozásában. Mindez arra utal, hogy a hisztamin jelátvitel szerepet játszhat a szívelégtelenség patogenezisében, míg a H₂RA-gyógyszerek használata mérsékelheti az életkorral járó bal kamrai funkcióromlást (23).

Szívinfarctus után a mortalitás egyik fontos oka a rövid időn belüli „remodelling”, és ennek gyógyszeres mérséklése fontos feladat. A béta-blokkolók az infarctust követően fellépő neurohormonális aktiváció során az adrenalin és noradrenalin szívizomra gyakorolt káros hatását csökkentik (24). Ismeretes ugyanakkor, hogy miokardiális iszkémia és reperfúzió során hisztamin-felszabadulás is történik (25). A hisztamin, mint kémiai mediátor vazoaktív és aritmogén sajátosságai mellett pozitív inotróp és kromotróp hatással bír (26), a hisztaminreceptorok ingerlése lassítja a pitvar-kamrai átvezetést, ugyanakkor a H₂-receptorok stimulációja sinus tachycardiát, AV-csomó automáciát, kamrai ritmuszavarokat – extrasystolét, kamrai tachycardia – okozhat (27). Az artériákban lévő hízósejtekből felszabaduló hisztaminnak a szívinfarktus etiológiájában is lehet szerepe (28). Mindebből logikusan következik, hogy a H₂-receptor-blokkolása kardioprotektív hatású lehet iszkémia esetén, például akut koronária szindrómában. Korábban már kimutatták, hogy a famotidin védőhatású volt kutyákban szívizom iszkémia-reperfúzió okozta károsodással szemben, illetve igazolták azt is, hogy a famotidin és cimetidin gyengíteni képesek az

iszkémia indukálta szívizom cAMP-akkumulációt (29). Humán vonatkozásban pedig a famotidin a pangásos szívelégtelenség tüneteinek javításán túl a kamrai remodellinget is előnyösen befolyásolta (20).

A közelmúltban egy izgalmas tanulmányban infarctuson átesett betegek szérumban hisztaminszintjét ellenőrizték, valamint patkány cardiomyocytá és humán köldökzsinór endothel sejtkultúrában, továbbá I/R egérmodellben vizsgálták a hisztamin károsító hatását, famotidinnel kiegészítve, hogy ellenőrizték a H₂RA feltételezett védőhatását a szívizomzat mitokondriális és endothel károsodására. A szérumban hisztaminszint kétszeres volt AMI esetén. Az újszülött patkány cardiomyocytákon a hisztamin dóziszfüggő módon csökkentette a viabilitást és indukált apoptosist. Humán endothel sejtkultúrában a hisztamin-2-receptor aktivációja növelte az endothel monolayer permeabilitását. A famotidinnel folytatott előkezelés azonban valamennyi károsító hatást kivédte és vad típusú egerekben tartós iszkémia esetén az infarctus méretét is csökkentette! (30).

Egy újabb, multicentrikus prospektív tanulmányban szívinfarkctuson átesett betegekben tanulmányozták a famotidin előnyös hatását, 2010–2011 folyamán 60 beteg bevonásával, 31-en kaptak napi 40 mg famotidint és 29-en placebo, az egyébként szokásos gyógyszerei mellé. Beválasztáskor és 30 nap után történt echokardiográfia, valamint natriuretikus peptid meghatározás is. A famotidin csökkentette a bal kamra tágulatát ($p<0,05$), egyúttal csökkent a bal kamrai ejekciós frakció is ($p<0,05$), valamint a kezelés hatására csökkent az N-terminál-pro-brain natriuretikus peptid szintje is. Mindez alátámasztja, hogy a famotidin adása előnyösen befolyásolhatja az infarctuson átesett betegek túlélését (31).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva tehát megállapítható, hogy az irodalmi tapasztalatok alapján a H₂RA famotidin alkalmazása előnyös lehet hosszabb távon a szívelégtelenség progressziójának lassításában, másrészt az akut iszkémiás szívizomkárosodás mértékének csökkentésében és az infarctus utáni előnytelen remodelling fékezésében is (2. táblázat).



IRODALOM

1. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med* 2011; 78(1): 39–49. doi: 10.3949/ccjm.77a.10087 PMID: 21199906
2. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm245455.htm>, 2009.
3. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA the journal of the American Medical Association* 2009; 301(9): 937–44. doi: 10.1001/jama.2009.261 PMID: 19258584
4. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation* 2011; 123(5): 474–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965640 PMID: 21262992
5. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R, Abildstrøm SZ, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Annals of internal medicine* 2010; 153(6): 378–86. doi: 10.7326/0003-4819-153-6-201009210-00005 PMID: 20855802
6. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, 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: d2690. doi: 10.1136/bmj.d2690 PMID: 21562004
7. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2013; 128(8): 845–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003602 PMID: 23825361
8. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Scherthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006; 26(11): 2536–40. PMID: 16931791
9. Cooke JP. DDAH: a target for vascular therapy? *Vasc Med* 2010 15(3): p. 235–8. doi: 10.1177/1358863X10362605 PMID: 20385710
10. 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): 292–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.036 PMID: 25499395
11. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, 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(8): 978–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912 PMID: 22261200
12. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. (2015) Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS ONE* 10(6): e0124653. doi:10.1371/journal.pone.0124653
13. Ash ASF, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol* 1966; 27: 427.
14. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons M. Definition and antagonism of histamine H-2 receptors. *Nature* 1972; 236: 385.
15. Gantz I, Schaffer M, DelValle J, et al. Molecular cloning of a gene encoding the histamine H₂ receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5937.
16. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, et al. Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 1101–7.
17. Kaliner M, Sigler R, Summers R, Shelhamer JH. Effects of inhaled histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68(5): 365–71.
18. Francis GS, Tang WHW. Histamine, Mast Cells, and Heart Failure. *JACC* 2006; 48: 1385–86.
19. Kim J, Washio T, Yamagishi M, Yasumura Y, Nakatani S, Hashimura K, Hanatani A, Komamura K, Miyatake K, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M. A novel data mining approach to the identification of effective drugs or combinations for targeted endpoints-application to chronic heart failure as a new form of evidence-based medicine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 483–9.
20. Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Komamura K, Asakura M, Asanuma H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M. Impact of blockade of histamine H₂ receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1378–84.
21. Hiroyuki Takahama et al. A histamine H₂ receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of b-adrenergic receptor blockade *Basic Res Cardiol* (2010) 105: 787–794.
22. Leary PJR, Barr DA, Bluemke MR, Bristow RA, Kronmal JA, et al. H₂ Receptor Antagonists and Right Ventricular Morphology: The MESA Right Ventricle Study *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1379–1386.
23. Leary PJ, et al. Histamine H₂ Receptor Antagonists, Left Ventricular Morphology, and Heart Failure Risk: The MESA Study 2016 *Apr 5*; 67(13): 1544–52. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.045.
24. Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, de Champlain J, Bichet D, Moye LA, Pfeffer M. Two-year course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Eur Heart J* 1998; 19: 1552–63.
25. Valen G, Kaszaki J, Nagy S, Vaage J. Open heart surgery increases the levels of histamine in arterial and coronary sinus blood. *Agents Actions* 1994; 41: 11–16.
26. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 253–78.
27. Wolff AA, Levi R. Histamine and cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1986; 58: 1–16.
28. Gupta Mk, Rezaei F. Histamine, can it cause an acute coronary event? *Clin Cardiol* 2001; 24: 258–9.
29. Asanuma H, Minamino T, Ogai A, Kim J, Asakura M, Komamura K, Sanada S, Fujita M, Hirata A, Wakeno M, Tsukamoto O, Shinozaki Y, Myoishi M, Takashima S, Tomoike H, Kitakaze M. Blockade of histamine H₂ receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40: 666v74.
30. Tao L, et al. Histamine H₂ receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 342.
31. Alhasan M, et al. The beneficial effect of famotidine in patients with acute myocardial infarction. *J Exp Integr Med* 2012; 2: 219–224 DOI:10.5455/jeim.300312.or025