

A hisztaminreceptor-antagonisták és protonpumpa-gátlók néhány kardiológiai vonatkozása

Altorjay István dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen
Correspondence: altorjay@med.unideb.hu

A gyomorsav gyógyszeres gátlása az egyik kiemelkedően gyakran alkalmazott kezelés, az elmúlt évtizedben felmerült, hogy a tartós gyógyszeres kezelés milyen hosszabb távú kockázatokkal járhat. Elsősorban a protonpumpa-gátló készítmények tartós alkalmazásának esetleges káros mellékhatásairól szóló feltevések, illetve tanulmányok jelentek meg. Jelen összefoglalásban néhány kardiológiai vonatkozást tekintettünk át, főleg a szívelégtelenség és a miokardiális iszkémia kialakulásában foglaltuk össze az irodalmat, összevetve a protonpumpa-gátló és a hisztamin-2-receptor-antagonista készítményeket. Úgy tűnik, hogy az utóbbi csoportba tartozó készítményeknek kedvező hatása lehet az életkorral járó bal-kamra-funkció csökkenés mérséklésében, valamint a miokardiális infarktust követő előnytelen remodeling gátlásában is.

KULCSSZAVAK: protonpumpa-gátlás, hisztamin, hisztamin-2-receptor-antagonista, szívelégtelenség, szívinfarktus

Cardiologic effects of histamine receptor antagonists and proton pump inhibitors

Drug treatment to reduce gastric acid is one of the most frequently given therapy, during the last decade the suspicion arose, that long lasting administration may have some risks or adverse effect. Especially several publications appeared in connection with proton pump inhibitors. In the present summary some of the cardiologic aspects are discussed, especially regarding heart failure and myocardial ischaemia, in connection with histamine-2 receptor antagonist treatment and proton pump inhibitor treatment. As consequence of previous clinical studies H₂RA medication seems to be advantageous in reducing age related left ventricular dysfunction, and in inhibition of remodeling following myocardial infarction, thus improving survival.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, histamine, histamine-2 receptor antagonists, heart failure, myocardial infarction

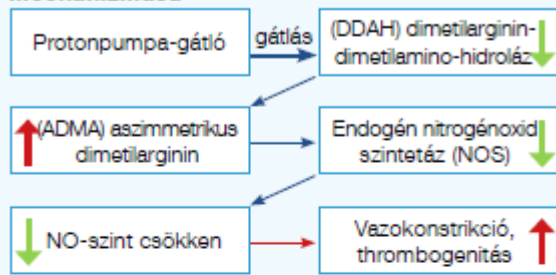
A gyomorsav-termelés gátlása – főként a gastro-oesophageális reflux betegség kapcsán – az egyik leggyakoribb gyógyszer-felírási indok, a protonpumpa-gátló gyógyszerek (PPI) felírását világszerte évente több mint 110 millióra becsülik, az USA-ban 2009-ben 21 millió receptet váltottak ki, amivel ez a gyógyszercsoport 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 tromboticitaaggregáció-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 meg-

jelent 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 aspirin felszívódását (6)?

A protonpumpa-gátlók kardiovaszkuláris kockázatot jelentenek?

Az egyik legújabb, vonatkozó felismerés azonban az, hogy a protonpumpa-gátlók emelik az aszimmetrikus dimetilarginin szintjét, ami viszont már korábban felismert rizikótényezője a kardiovaszkuláris mortalitásnak (7, 8). Ennek mechanizmusa az a felismerés, hogy a PPI-k gátolják a dimetilarginin-dimetilamino-hidroláz (DDAH) enzimátikus

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



aktivitását, amely enzim döntő részben felelős az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) lebontásáért! Ez a molekula ismert inhibitora az endogén nitrogénoxid-szintetáznak (NOS). Az endotheliális NOS-aktivitás csökkenése ugyanakkor jól ismert módon növeli a vaszkuláris rezisztenciát és a trombózis veszélyét (9). Ezt az 1. ábrán foglaltuk össze.

Összességében tehát olyan állásfoglalás is megfogalmazódott a közelmúltban, hogy a PPI-szedés a miokardiális infarktus vonatkozásában független rizikótényezőnek tekinthető (10).

Az egyik legújabb vonatkozó tanulmányban az átlagnépesség szintjén vizsgálták több millió dokumentum feldolgozásával a PPI-használat, a H₂RA-használat, clopidogrel szedés és a miokardiális infarktus lehetséges statisztikai kapcsolatát. Eredményként azt találták, hogy a refluxbetegség miatt PPI-t szedő populációban 1,16x nagyobb a miokardiális infarktus társulása és 2,0x a kardiovaszkuláris mortalitás kockázata (p=0,031). Adataik szerint a talált összefüggés nem függött a clopidogrel használatától, és az életkortól sem, valamint megállapították, hogy a GERD

kezelésében alternatívaként alkalmazható H₂RA-használat esetén ilyen kardiovaszkuláris esélyfokozódás nem volt kimutatható (12). A megbeszélés során azonban hangsúlyozták, hogy a feldolgozás nem tartalmazhatott több egyéb kockázati tényezőt, így a túlsúlyt és a cukorbetegsé-

1. táblázat: A hisztamin és a katekolaminok kardiológiai hatásai

Kiváltott válasz	Hisztamin-receptor	Adrenerg-receptor
Pozitív chronotrop hatás pitvarban	H ₂	béta ₁
Pozitív inotrop hatás pitvarban	H ₂	béta ₁
Pozitív inotrop hatás kamrában	H ₂	béta ₁
Adenilát-cikláz stimuláció kamrában	H ₂	béta ₁
Koszorúér-tágulat	H ₂	béta ₁
Koszorúér-összehúzódás	H ₁	alfa
AV ingerület-átvitel lassítása	H ₁	

get, valamint felvetik annak lehetőségét, hogy a PPI-felírás esetleg valamivel súlyosabb állapotú populációt érinthet inkább.

Ugyanakkor a másik savcsökkentő gyógyszer-csoporttal, a hisztamin-2-receptor-antagonistákkal kapcsolatban az eddigi irodalomban kardiovaszkuláris kockázat növekedés nem merült föl (11).

A hisztamin és a szív

A hisztamin természetesen komponense az emberi testnek, főleg a központi idegrendszerben, a hízósejtekben, a gyomormucosa parietalis sejtjeiben és a bazofil granulocitákban mutatható ki, de régóta ismeretes, hogy a hisztamin nagy koncentrációban van jelen a szívizomban is, az itt lévő hízósejtek is produkálnak hisztamint és renint is. A hízósejtek száma megnövekszik szívizom-hipertrofia esetén, fontos komponensei a miokardiális remodelling jelenségének és a szívelégtelenség kialakulásában is szerepet játszanak.

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

Intravénás hisztamin-infúziók egészségesekben pulzusszám-emelkedést, pulzusnyomás-növekedést, kipirulást, bőrhőmérséklet-emelkedést, fejfájást okoztak. A pulzusszám-növekedést a H₁-receptor-blokkoló hidroxizin akadályozta hatékonyan és ezt a hatást a H₂-receptor-antagonista cimetidin nem tudta fokozni. A pulzusnyomás-növekedést döntően a diasztolés nyomás csökkenése okozta. 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 atrioventricularis csomóban az ingervezetést. A H₂-receptorok különösen is fontosak, mivel a klaszikus Gs-proteinekhez kapcsolódva szerepet játszanak a cAMP-produkcióban, ingerlésük hasonló módon a noradrenalinhoz és a béta-adrenerg-receptorokhoz pozitív inotrop és chromotrop hatással jár. A H₂-receptorok szerepet játszanak a hipotenzió, kipirulás, fejfájás, növekvő gyomorsavtermelés és a fokozott vaszkuláris permeabilitás kialakulásában is. A hisztamin tehát valódi neurohormon.

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

Hisztamin-2-receptor-antagonisták kardiovaszkuláris hatásai

Állatkísérletekben a H₂RA famotidin és cimetidin gyengíteni képesek az iszkémia indukálta szívizom cAMP-akkumulációt (19).

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 szedése mellett 0,7 g-mal csökkent a jobb kamra tömege (p=0,004) és a 4,2 ml-rel csökkent a végdiasztolés jobbkamra-térfogat (p=0,006). Ez a lelet független volt az egyéb medikációtól, 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 (20).

A miokardiális H₂-receptor aktivációja preklinikai 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 hatását kívánták a szerzők elemezni a bal kamra morfológiájára hosszabb távon. 6378 férfi és nő vizsgálatára került sor prospektív megfigyeléses vizsgálatban, akiknek nem volt kardiovaszkuláris 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 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 balkamra-funkció romlását (21).

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 (22), ezt később prospektív randomizált tanulmányban is igazolták (23).

Szívinfarktus után a mortalitás egyik fontos oka a rövid időn belüli „remodelling”, és ennek gyógyszeres mér-

séklése fontos feladat. A béta-blokkolók az infarktust 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 vasoaktív és aritmogén sajátosságai mellett pozitív inotrop és chromotrop hatással bír (26), a hisztamin-receptorok 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 hisztaminból 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 károsodás vonatkozásában (27), illetve javította a pangásos szívelégtelenség tüneteit és a kamrai remodellinget is előnyösen befolyásolta (23).

Egy újabb, multicentrikus prospektív tanulmányban szívinfarktuson átesett betegekben tanulmányozták a famotidin előnyös hatását, 2010–2011 folyamán 60 beteg bevonásával, 31-en kaptak napi 40 mg famotidint és 29-en placebót, 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 natriuretetic peptid szintje is. Mindez alátámasztja, hogy a famotidin adása előnyösen befolyásolhatja az infarktuson átesett betegek túlélését (29).

Következtetések

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

2. táblázat: A H₂RA-kezelés lehetséges kardiovaszkuláris előnyei

Szívelégtelenség esetén	Szívizom ischaemia esetén
Jobb kamra tömegének csökkentése	Az akut iszkémia-reperfúziós károsodás mértékének csökkentése
Jobb kamrai végdiasztolés térfogat csökkentése	Infarktus utáni bal kamrai térfogat csökkentése
Bal kamrai végdiasztolés térfogat növekedésének gátlása	A posztinfarktuszos remodelling mértékének csökkentése

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. Charlott M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH Sørensen R Abildstrom 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. Charlott 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, Schemthaner 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: 10.1177/1358863X10362805 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(8): 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. Definiton 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 infused 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. Asanuma H, Minamino T, Ogai A, Kim J, Asakura M, Komamura K, Sanaida 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* 2008; 40: 666v74.
20. Leary PJRG, 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, de Champlain J, Bichet D, Moya 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. Alhasan Mujtaba 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.or.025