



# Az angiotenzin II receptor blokkolók (ARB-k) alkalmazása a magas vérnyomás kezelésében Nagyvárad egy patikájában

Horváth Tünde-Sarolta, Georgeta Șerban

Nagyvárad Egyetem, Gyógyszerészeti Kémiai Tanszék

## Kivonat

Az angiotenzin II receptor antagonisták (ARB-k) fontos szerepet játszanak a magas vérnyomás (hipertónia) alapvető kezelésében önmagukban vagy kombinált terápiában más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel:  $\beta$ -receptor blokkolók, ACE-gátlók, kalciumcsatorna-blokkolók, tiazid típusú vizelethajtók (leggyakrabban a hidroklorotiaziddal, egyazonos készítményben).

Az ARB-k fő farmakológiai hatásához hozzáadódik a szív- és érrendszeri védelem, a jó vese keringés, a neurohormonális és antitrombotikus hatás.

Az angiotenzin II receptor antagonisták hatásosnak és biztonságosnak bizonyultak a vérnyomás szabályozásában, jelentősen csökkentik a szív- és érrendszeri kockázatokat, valamint védik az egyes fontos szerveket.

Az ARB (kandezartán, lozartán, telmizartán) terápia legfontosabb célja az életminőség javítása, valamint a cardiovascularis eredetű mortalitás és morbiditás csökkentése.

**Kulcsszavak:** angiotenzin II receptor antagonisták (ARB-k), magas vérnyomás, kandezartán, lozartán, telmizartán

A magas vérnyomás, illetve az ezzel járó szövődmények az egyik vezető halálzási ok világszerte. Becslések szerint évente 7 millió ember halálát, okozza és további 1,5 milliárd ember életét nehezíti meg [20]. Ismérve, hogy az artériás vérnyomás tartósan meghaladja a 140 Hgmm szisztolés, illetve a 90 Hgmm diasztolés értéket (**1. táblázat**).

A magas vérnyomás jelentős kockázati tényező az érrendszeri (stroke), szív- (szívinfarktus, akut miokardiális infarktus, AMI) és vesebetegségek kialakulásában. Visszaszorítását úgynevezett antihipertenzív gyógyszerek elősegítik, amelyek hatásuk alapján hat

## Angiotensin II receptor blockers (ARBs) used as high blood pressure medication in a pharmacy of Oradea city

Angiotensin II receptor blockers (ARBs) have an important role in the management of essential high blood pressure either alone or in combination with other antihypertensive drugs ( $\beta$ 1-blockers, ACE inhibitors, diuretics as hydrochlorotiazide associated in the same tablet, calcium channel antagonists). Beside the main pharmacological effect, these drugs show cardiovascular protection and good renal, hemodynamic, neurohormonal and anti-thrombotic effects. The sartan drugs have proven their efficacy and safety in blood pressure control and significant influence in reducing cardiovascular risk along with the protection of important organs. The most important target of therapy with ARBs (candesartan, losartan, telmisartan) is the improvement of quality of life and the reduction of mortality and morbidity from cardiovascular causes.

**Keywords:** angiotensin II receptor blockers (ARBs), arterial hypertension, candesartan, losartan, telmisartan.

nagyobb csoportba oszthatóak: a nátriumürítést fokozó vizelethajtók;  $\beta$ -receptor-blokkolók; a sympathicus izgalmat; gátlók, arenin-angiotenzin rendszer működését gátlók (ACE-gátlók és ARB-k [angiotenzinreceptor-blokkolók]); kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszerek; direkt értágítók [1, 3, 9, 14] (**2. táblázat**).

Az angiotenzin II-receptor-antagonisták (ARB) lehetnek szelektív, AT-1 receptorra ható vagy AT-1 és AT-2 receptorra is ható szerek. Gyógyszertani szempontból főként az AT-1-szelektív blokkolóknak van jelentősége, mivel az AT-1 receptort tízezerszer erősebben gátolják, mint az AT-2-t. Az AT-1 receptorok felelősek a vérnyomásra és a szöveti szerkezetre kifejtett hatásokért. Serkentésük arteriolaszűkületet, fokozott aldosteronfelszabadulást, a noradrenerg ingerületátvitel facilitációját, a renintermelés gátlását és

Dr. Horváth Tünde-Sarolta  
410830 Nagyvárad - Oradea  
Italiana utca, 37/35  
Tel: +40-745275165  
E-mail: tundeh75@gmail.com

**1. táblázat.** A magas vérnyomás osztályozása [2, 3, 13, 18].

A magas vérnyomás osztályozása (JNC7)	Szisztolés nyomás (Hgmm)	Szisztolés nyomás (kPa)	Diasztolés nyomás (Hgmm)	Diasztolés nyomás (kPa)
Normál	90–119	12–15,9	60–79	8–10,5
Hipertónia	120–139	16–18,5	80–89	10,7–11,9
I. fokozatú hipertónia	140–159	18,7–21,2	90–99	12–13,2
II. fokozatú hipertónia	≥ 160	≥ 21,3	≥ 100	≥ 13,3
III. fokozatú hipertónia	≥ 180	≥ 23,99	≥ 110	≥ 14,66
Izolált szisztolés hipertónia	≥ 140	≥ 18,7	< 90	< 12

**2. táblázat.** A legfontosabb vérnyomáscsökkentő gyógyszercsoportok [3, 8, 13, 16, 17, 19].

Gyógyszercsoport neve	Mikor javallt	Mikor ellenjavallt
Tiazid típusú vizelethajtók	Szívégtelenség, idős kor, ún. izolált szisztolés hipertónia	Köszvény, zsírsanyagcsere- zavar
Béta- blokkolók	Angina, szívinfarktus utáni állapot, infarktus utáni állapot, infarktus miatt kialakult bal- kamrai zavar	Asztma, COPD, pitvar-kamrai átvezetési zavar a szívben
ACE-gátlók	Szívégtelenség, bal- kamrai működészavar, szívinfarktus után, koszorúér betegség, érlemezésedés, 1-es típusú cukorbetegség	Terhesség, magas káliumszint, veseartéria-szűkület
ARB-k (angiotenzin-receptor- blokkolók)	Szívégtelenség, 2-es típusú cukorbetegség, veseműködés zavarai, balkamra-túlnövekedés, stroke- megelőzés	Terhesség, magas káliumszint, veseartéria-szűkület
Kalciumantagonisták DHP-típus*	Angina, idős kor, ún. izolált szisztolés hipertónia, terhesség 2-3. szaka, végtagi érbetegség	Szívinfarktus, instabil angina
Kalciumantagonisták nem DHP-típus*	Angina, idős kor, ún. izolált szisztolés hipertónia, terhesség 2-3. szaka, végtagi érbetegség és koszorúér- betegség	Szívégtelenség, pitvar-kamrai átvezetési zavar
* DHP = Dihidropiridin	** = imidazolinreceptor- antagonisták, centrális alfa-izgatók, direkt hatású értágítók	
Egyebek**	Terhesség	II.-III. fokú pitvar-kamrai átvezetési zavar, májbetegség, billentyűelégtelenség

az endothelinfelszabadulás serkentését eredményezi. Az ARB-k *in vitro* és *in vivo* is minden területen meggátolják az AT-II hatását (például az ér simaizomzatában, a mellékvesében, a vesében és a szívben). Az AT-2 receptorok hatása még nem teljesen tisztázott, de szerepük van a magzati fejlődésben, a sejtproliferáció gátlásában és az értónus fenntartásában (értágítás). Nem emelik a bradykininszintet, így nem okoznak száraz köhögést sem, és lassú disszociációjuk a receptorról magyarázza hosszú hatástartamukat. Az ARB-k adagolása során ritkán fellépő kellemetlen mellékhatások közül meg kell említeni a hiperkalémiát és a hipotóniát [1, 3, 9, 13]. Az ARB-kezelés akkor jön szóba, ha az ACE-gátló terápiát a beteg valami ok miatt nem tolerálja (**1. ábra**) (**3. táblázat**).

Ha a vérnyomás 5 Hgmm-rel csökken, 34%-kal csökken a stroke kockázata és 21%-kal az iszkémiás szívbetegségé. A vérnyomás csökkentése a következő

betegségek kockázatát is csökkenti: demencia, szívégtelenség és szív- és érrendszeri betegségek következményeként bekövetkező halandóság [6, 14].

Az ARB-k hatásosak a koronáriabetegségben, szívégtelenségben és veseelégtelenségben [4, 7, 11]. A szakirodalom szerint, az ARB-k más gyógyszerekkel hatékonyabb védelmet nyújtanak a cukorbetegség, a pitvari fibrilláció és a stroke ellen [4, 5, 10, 12]. Azoknál a pacienseknél, akik az ACE+ARB kombinált terápiát használták, 19–24%-kal kisebb valószínűséggel alakult ki demencia négyéves ARB-kezelés alatt, mint azoknál, akik más gyógyszerrel voltak kezelve [2]. A kandezartán vérnyomáscsökkentő hatása ellenére növeli az agy vérátvitelét, ami idős betegeknek nagyon fontos tényező [2, 11, 14].

Az ARB-kezelés abbahagyása szédülést, alacsony vérnyomást, szívdobogást és nehézlégzést okoz [15].

**3. táblázat.** Egyes ARB-k kémiai szerkezete [3, 9, 20, 21].

Gyógyszer neve	R
Kandezartán cilxetil	
Lozartán	
Telmizartán	
Irbezartán	
Valzartán	
Olmezartán	

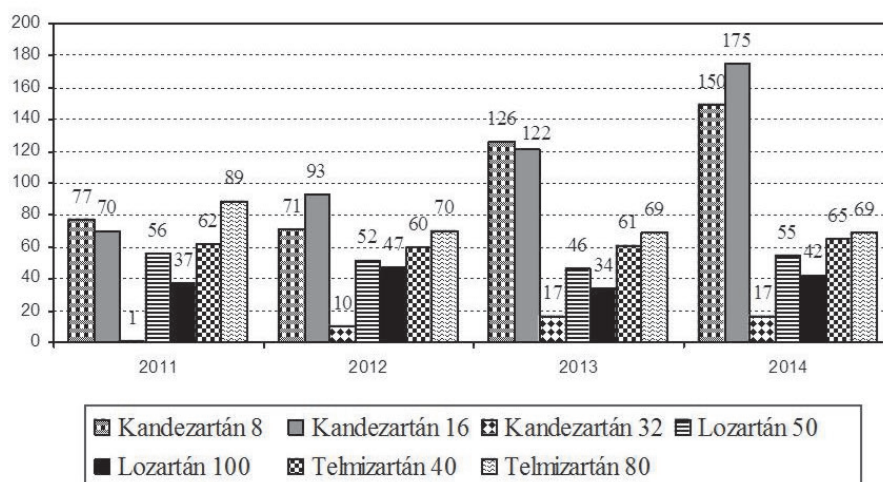
**1. ábra.** Az ARB-k általános kémiai szerkezete.

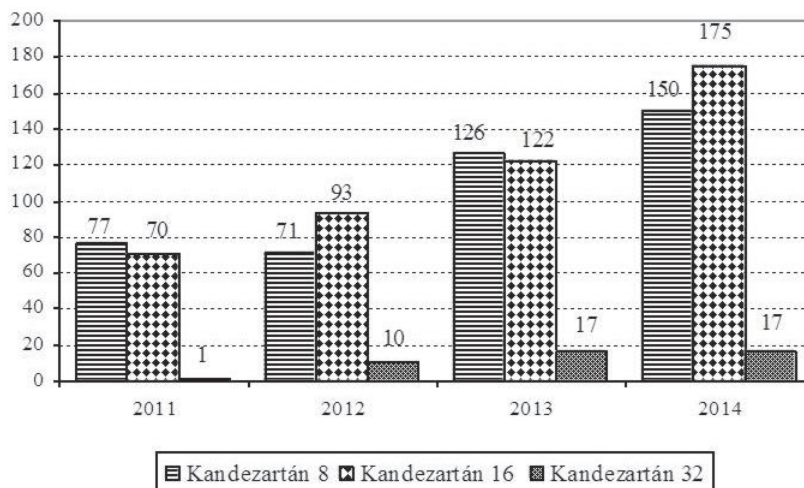
## Anyag és módszer

Négyéves intervallumban (2011–2014) vizsgáltuk egy nagyváradai patikában kiadott, kandezartán (8, 16, 32 mg), lozartán (50, 100 mg) és telmizartán (40, 80 mg) hatóanyagú, szak- vagy házi orvos által receptre felírt készítmények előírási változását. A marketinghatás elkerülése végett nemcsak egy bizonyos eredeti gyógyszert vettünk figyelembe, hanem az összes forgalomban lévő generikus készítményt is.

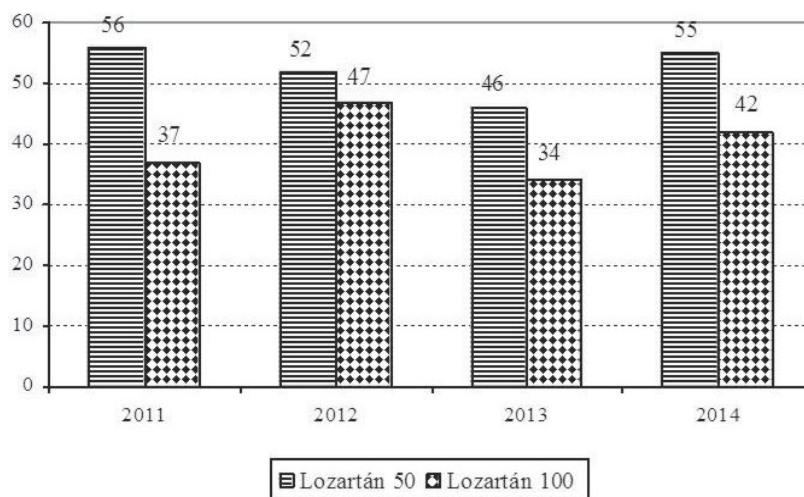
## Eredmények

Az általunk vizsgált ARB-k felírási változása 2011-ben a következőképpen alakult: kandezartán 8, 16 és 32 mg összesen 148 doboz (37,76%), lozartán 50 és 100 mg összesen 93 doboz (23,74%), 40 és 80 mg-os telmizartán összesen 151 doboz (38,53%) (**2. ábra**).

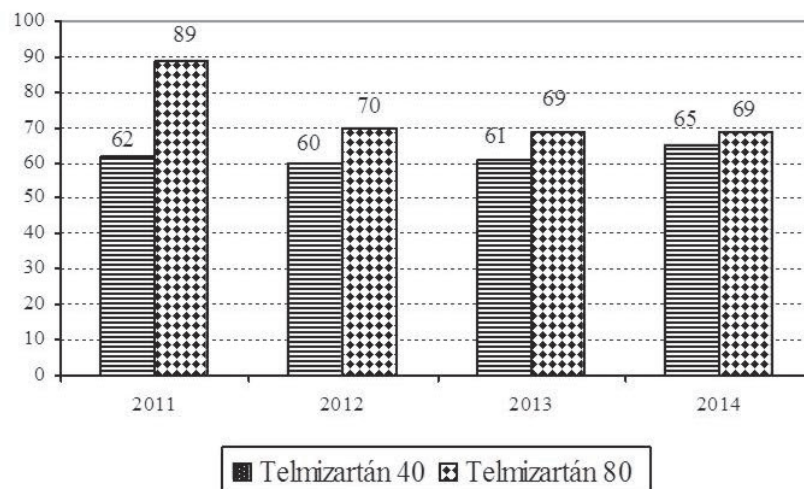
**2. ábra.** Egyes ARB-k felírási változása 2011–2014 között.



3. ábra. A kandezartán felírási változása 2011–2014 között.



4. ábra. A lozartán felírási változása 2011–2014 között.



5. ábra. A telmizartán felírási változása 2011–2014 között.

2012-ben a következő eredményeket kaptuk: kandezartán 8, 16 és 32 mg összesen 174 doboz (43,18%), lozartán 50 és 100 mg összesen 99 doboz (24,56%), 40 és 80 mg-os telmizartán összesen 130 doboz (32,26%).

A 2013-ban receptre felírt 8, 16 és 32 mg-os kandezartán összesen 265 doboz (55,79%), az 50 és 100 mg-os lozartán összesen 80 doboz (16,84%), míg a 40 és 80 mg-os telmizartán összesen 130 doboz (27,37%).

2014-ben az általunk vizsgált ARB-k felírási változása a következő: kandezartán 8, 16 és 32 mg összesen 342 doboz (59,69%), lozartán 50 és 100 mg összesen 97 doboz (16,93%), 40 és 80 mg-os telmizartán összesen 134 doboz (23,38%) **(3. ábra)**.

2011–2014 között kandezartán hatóanyagú gyógyszerekből a 8 mg-os 424 doboz (45,64%), a 16 mg-osból 460 doboz (49,52%) és a 32 mg-osból 45 doboz (4,84%) lett felírva **(4. ábra)**.

Az 50 és 100 mg-os lozartán felírási változása 2011–2014 között: 209 doboz (56,54%), illetve 160 doboz (43,36%) **(5. ábra)**.

A 40 mg-os telmizartából 248 doboz (45,50%), míg a 80 mg-osból 297 doboz (54,50%) lett receptre kiadva.

## Megbeszélés. Következtetések

Az NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) adatai szerint Angliában 2004-ben a kandezartán és lozartán hatóanyagú gyógyszerek (valamint ezek kombinációi) közül 2 mill. doboz lett pácienseknek receptre felírva, míg 2009-ben 13 mill. doboz (ebből 1 312 336 kandezartán [10,09%] és 845 081 lozartán [6,50%] [22]), ami öt év alatt 650%-os növekedést jelent.

A négyéves (2011–2014) intervallumot analizálva az ARB-k használata a következőképpen alakult: 392 doboz (21,27%) 2011-ben, 403 doboz (21,86%) 2012-ben, 475 doboz (25,78%) 2013-ban és 573 doboz (31,09%) 2014-ben.

A kandezartán hatóanyagú gyógyszerekkel kezelt betegek esetében mi is egy 56,73%-os növekedést konstatáltunk a megadott intervallumot vizsgálva (2011–2014).

A kandezartánt tartalmazó készítmények esetén az NICE a 8 és 16 mg-os dózis felírását javasolja. A kapott eredmények szerint ezeket a dóziseket írták fel az általunk analizált receptekre is.

A lozartán esetében viszont egy 19,19%-os csökkenést veszünk észre a 2013-ban felírt dobozok számában, míg 2014-ben újra megközelíti a 2011–2012-ben felírt átlagmennyiséget.

Ami az orvosok által használt dózist illeti, a lozartán esetében is az átlagos dózis felírása dominált (50 mg).

A telmizartán felírási változása a 2011–2014 periódusban csökkenést hoz (11,25%–13,90%), mely csökkenés valószínűleg más hatóanyagú készítmények (pl. ARB-kombinációk, olcsóbb ACE-gátlók) felírásának a növekedéséhez vezethetett. E hatóanyag esetében a magasabb (80 mg-os) dózis felírása dominált.

Nem mellékes a fent említett készítményekre költött összeg teljes értéke sem: 2004-ben Angliában 40 mill. € (Euró), míg 2009-ben 80 mill. € (Euró). Ugyanott, 2009-ben egy 28 napig 8 mg-os kandezartánnal kezelt beteg költsége 9,89 € (Euró), az 50 mg-os lozartánnal kezelt pedig 12,80 € (Euró).

Az Egészségügyi Minisztérium árlistája szerint (CaNaMed) nálunk az árak a következőképpen változtak: egy 28 napig 8 mg-os kandezartánnal kezelt beteg teljes költsége 2009–2010-ben 52,67 RON, 2011-ben 55,96 RON, 2012-ben 54,44 RON és 2013–2014-ben 56,10 RON volt (2016-ban 37,62 RON). Egy 28 napig 50 mg-os lozartánnal kezelt beteg teljes költsége 2009–2010-ben 62,70 RON, 2011-ben 64,40 RON, 2012-ben 63,80 RON és 2013–2014-ben 64,56 RON volt (2016-ban 44,79 RON). Az említett árak az originális készítményekre vonatkoznak.

A vizsgált populációra vonatkozó adatok nem feltétlenül tükrözik az általános ARB-használati szokásokat.

## Irodalom

1. Brassai A., Dóczy K. Z., Bán E.-Gy. - Gyógyszertan 3. A szív-érrendszer működésének gyógyszeres szabályozása, 2012, 20-21, online.
2. Chobanian AV. - Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Hypertension, 2003, 42(6):1206–52.
3. Cristea A.N. - Tratat de farmacologie, Editura Medicală, București, 2005, 425-427, 455-457.
4. Crowley M.J., Powers B.J., Myers E.R., McBroom A.J., Sanders G.D. - Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treatment of ischemic heart disease: Future research needs prioritization, American Heart Journal, 2012, 163(5), 777–782.
5. Dahlöf B. - Prevention of stroke: new evidence, European Heart Journal Supplements, 2009, 11:F33-F38.

6. Jump U.P, Law M, Wald N, Morris J. - Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy, *Health Technol Assess*, 2003, 7(31):1-94.
7. Katherine F. Croom, Monique P. Curran, Karen L. Goa, Caroline M. Perry - Irbesartan in Hypertension and Diabetic Nephropathy, *Adis Drug Evaluation, Drugs* 2004, 64(9): 999-1208.
8. Klarenbach SW., McAlister FA, Johansen H. Tu. K, Hazel M., Walker R., Zarnke K.B., Campbell N.R. - Canadian Hypertension Education, Program, Identification of factors driving differences in cost effectiveness of first-line pharmacological therapy for uncomplicated hypertension, *The Canadian journal of cardiology*, 2010, 26(5):158-63.
9. Mureşan A., Palage M. - *Medicația în bolile cardiovasculare*, Ed. Medicală Universitară Iuliu-Hațieganu, Cluj-Napoca, 2005, 90-100.
10. Spinler S.A., Czyraki M., Miller A.E - ACE inhibitors versus ARBs: comparison of practice guidelines and treatment selection considerations, *Formulary*, 2006;41:274-284.
11. Staessen J.A., Richart T., Birkenhäger W.H. - Candesartan for cardiovascular prevention in Japanese hypertensive patients with coronary heart disease, *European Heart Journal*, 2009, 30, 1164-1166.
12. Svanström H. - Association of treatment with losartan vs cardesartan and mortality among patients with heart failure, *JAMA*, 2012; 307:1506.
13. Tósaki Árpád - A gyógyszerhatástan válogatott fejezetei, *Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani Tanszék*, Budapest, 2011, 33, 41-42.
14. Vark L.C., Bertrand M, Akkerhuis K.M, Brughts J.J., Fox K., Mourad J.J., Boersma E. - Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients, *European Heart Journal*, 2012, 33, 2088-2097.
15. Vega I. L. - ACE Inhibitors vs. ARBs for Primary Hypertension, *Am Fam Physician.*, 2015, 91(8):522-523.
16. Wright J.M., Musini V.M. - First-line drugs for hypertension, *Cochrane Database Syst*, 2009, Rev (3), CD001841.
17. \*\*\* *British Medical Journal*, 2010, online.
18. \*\*\* National Clinical Guidance Centre. *Diagnosis of Hypertension, 7.5 Link from evidence to recommendations, Hypertension (NICE CG 127)*. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011, online.
19. \*\*\*National Institute Clinical Excellence: 1.5 Initiating and monitoring antihypertensive drug treatment, including blood pressure targets. *GC127 Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults*, 2011, online.
20. <http://www.worldhypertensionleague.org/Documents/WHD/2012/WHD%202012%20brochure.pdf>
21. [http://laborexpert.hu/dat/pdf/Folder-RAAS\\_2013\\_web.pdf](http://laborexpert.hu/dat/pdf/Folder-RAAS_2013_web.pdf)
22. [http://www.nhsbsa.nhs.uk/Documents/July\\_-\\_Sept\\_09\\_ACE\\_Inhibitors\\_and\\_AIRAs.pdf](http://www.nhsbsa.nhs.uk/Documents/July_-_Sept_09_ACE_Inhibitors_and_AIRAs.pdf)
23. <http://preturi.ms.ro/download.php>