



(10) **LT 5255 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5255**

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/343**

(21) Paraiškos numeris: **2004 049**

(22) Paraiškos padavimo data: **2004 05 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2005 03 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2005 08 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/HU2003/000021**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2003 03 13**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2004 05 12**

(30) Prioritetas: **0200980, 2002 03 14, HU**

(72) Išradėjas:

Pal. S. GABOR, HU

(73) Patent savininkas:

EGIS GYOGYSZERGYAR RT., Kereszturi ut. 30-38, H-1106 Budapest, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda ŽABOLIENĖ, Gedimino pr. 45-6, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Citalopramas, skirtas padidėjusio kraujo spaudimo gydymui

(57) Referatas:

Išradimas susijęs su citalopramo arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimu gavimui farmacinių kompozicijų, tinkamų padidėjusio (aukšto) kraujo spaudimo gydymui, kraujo spaudimo normalizavimui arba padidėjusio kraujo spaudimo sumažinimui ir/arba padidėjusio kraujo spaudimo prevencijai.

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas susijęs su nauju citalopramo panaudojimu.

IŠRADIMO TECHNINĖ KILMĖ

Yra žinoma, kad 1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuran-karbonitrilas (INN citalopramas) yra gerai žinomas antidepresinis farmacinis aktyvus ingredientas (DE 2657103). Optiškai aktyvus (S)-citalopramas, taip pat turintis antidepresinį poveikį, yra aprašytas EP 346066.

Yra žinomi keli citalopramo sintetinio gavimo būdai (WO 98/19512 ir WO 98/19513).

Iš informacinio lapelio apie produktus, turinčius citalopramo – pvz. "Celexa Side Effects Celexa Drug Interactions Citalopram-Rx List Monographs"- yra žinoma, kad taikant citalopramo kursą depresijos gydymui, kaip nepageidaujamas šalutinis poveikis gali išsivystyti hipotenzija.

Tačiau tai nereiškia, kad citalopramas yra pateiktas kaip produktas, normalizuojantis kraujo spaudimą pacientams, kenčiantiems nuo hipertenzijos. Pirma, aukščiau minėta nuoroda nesusijusi su hipertonijs sergančiais pacientais. Antra, yra atskleista, kad "nors aprašyti atvejai atsiranda gydymo kurso metu vartojant CelexaTM, nebūtinai minėtas šalutinis poveikis buvo iššauktas CelexaTM ("CelexaTM" yra produkto, turinčio citalopramo, prekių ženklas). Trečia, faktas, kad hipertenzija, t.y. priešingybė hipotenzijai, taip pat buvo pateikta kaip nepageidaujamas šalutinis poveikis, tvirtai pagrindžia teiginį, kad nuoroda apima nevienareikšmį požiūrį į hipotenziją, sukeltą citalopramu. Ketvirta, nepageidaujamas hipotenzijos sužadinimas nėra kraujo spaudimo normalizavimo veiksnys, nes hipotenzija yra nenormalus kraujo spaudimas *per se*. Dėl aukščiau nurodytų priežasčių,

cituota nuoroda neperteikia ir neatskleidžia citalopramo panaudojimo, skirto, atitinkamai, hipertenzijos gydymui, kraujo spaudimo normalizavimui arba padidėjusio kraujo spaudimo sumažinimui.

Tai, kas aukščiau pasakyta taip pat susiję su "SELOPRAM produktas, aktyvus ingredientas CITALOPRAMAS" informaciniu lapeliu, kuriame pateiktas hipotenzijos tipas buvo pažymėtas kaip nepageidaujamas šalutinis poveikis.

IŠRADIMO SANTRAUKA

Šio išradimo objektas atskleidžia citalopramo arba jo farmaciškai priimtinių druskų naują panaudojimą.

Aukščiau minėtas objektas yra išaiškintas netikėtu keliu šio išradimo pagalba.

Šis išradimas susijęs su citalopramo arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimu, skirtu gavimui farmacinės kompozicijos, tinkamos padidėjusio (aukšto) kraujo spaudimo gydymui, kraujo spaudimo normalizavimui arba padidėjusio kraujo spaudimo sumažinimui ir/arba padidėjusio kraujo spaudimo prevencijai.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šio išradimo specifikacijoje panaudotų terminų apibrėžimai yra sekantys:

terminas "farmaciškai priimtinos druskos" susijęs su druskomis, susidariusiomis su farmaciškai priimtinomis neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis. Tokios druskos yra hidrochloridas, hidrobromidas, sulfatas, fosfatas, nitratas, acetatas, tartratas, maleatas, fumaratas, laktatas, benzensulfonatas ir kt.

Terminas "hipertenzinis" susijęs su kraujo spaudimu 180/110 Hgmm arba didesne reikšme.

Terminas "normalus spaudimas" susijęs su kraujo spaudimu 130/80 Hgmm ± 10 Hgmm.

Citalopramas gali būti naudojamas arba kaip racematas, arba optiškai aktyvios formos, pvz. (S)-citalopramas.

Citalopramas turi daugybę pranašumų prieš žinomus antihipertenzinius agentus. Dažnai kraujo spaudimo normalizavimas negali būti pasiektas antihipertenzinių agentų, naudojamų klinikinėje praktikoje, pagalba dalinai dėl kraujo spaudimo fliktuacijos ir dalinai dėl kraujo spaudimo sumažėjimo žemiau normalaus lygio. Daugelio žinomų antihipertenzinių agentų sukeliama nemalonūs pojūčiai yra nemigos, nuovargio, irigacijos, ypatingai ryte, išsiblaškymo, atminties ir nuotaikos problemų, motyvacijos sumažėjimo sukėlimas. Iš kitos pusės, citalopramas neiššaukia nerimo ir afektyvių sutrikimų tuo labiau, kad pagrindinė jo indikacija kaip tik yra gydyti šiuos sutrikimus.

Citalopramas gali būti puikiai naudojamas kraujo spaudimo normalizavimui. Tai yra labiau įprasta, negu gydymo kursas su bendrai naudojamais antihipertenziniais agentais pacientams, kurie prieš tai turėjo normalų spaudimą arba hipotenziją ir kurie išsigydyę depresiją arba nerimo sutrikimus po kelių mėnesių ar metų tapo hipertonicais. Tokiais atvejais iki šiol naudoto antihipertenzinio agento pakeitimas citalopramu panaikina afektyvius ir nerimo negalavimus, be to, normalizuoja kraujo spaudimą.

Pagal pateiktą šio išradimo įgyvendinimo variantą citalopramas arba jo farmaciškai priimtina druska yra naudojama nepastovaus padidėjusio kraujo spaudimo gydymui ir/arba prevencijai.

Pagal kitą pateiktą šio išradimo įgyvendinimo variantą citalopramas arba jo farmaciškai priimtina druska yra naudojama padidėjusio kraujo spaudimo, kuris atsiranda pacientams, turintiems panikos sutrikimų, gydymui ir/arba prevencijai.

Nepastovi hipertenzija yra būdinga ne tik jaunai generacijai nuo maždaug 20 metų amžiaus. Praktika įrodė, kad nepastovi hipertenzija atsiranda nuo vaikystės iki senatvės ir paprastai pasireiškia pirmu panikos sutrikimo ženklu. Vis dėlto, tai yra tik matomas pastebėjimas. Ekstensyvi anamnezė ištyrė, kad afektyviai sutrikimai arba panikos sutrikimas, kartais tik vienas arba du sporadinės panikos priepuoliai, medicinos istorijoje atsirasdavo jau pagyvenusiems pacientams.

Dėl aukščiau nurodytų priežasčių citalopramas ypatingai tinka ir turi pirmenybę aukščiau minėto tipo padidėjusio kraujo spaudimo gydymui.

Nepastovi hipertenzija, atsirandanti su panikos sutrikimais, per tam tikrą laiko tarpą gali pavirsti rimta pastovia hipertenzija. Netikėtai buvo prieita išvados, kad citalopramas yra tinkamas gydymui aukščiau minėtų ligų, t.y. nepastovaus kraujo spaudimo tuo pačiu metu su visais panikos sutrikimo simptomais, įskaitant panikos priepuolius, išankstinį nerimą, agorafobiją ir puse atvejų panikos sutrikimais, susijusiais su depresija.

Aukščiau minėtų ligų atveju citalopramo vartojimo būtinybė yra nustatoma, išsivysčius hipertenzijai.

Pagal kitą pateiktą šio išradimo įgyvendinimo variantą citalopramas arba jo farmaciškai priimtina druska yra naudojama esencialinio padidėjusio kraujo spaudimo gydymui ir/arba prevencijai.

Esencialinę hipertenziją turi 80% pacientų, kenčiančių nuo padidėjusio kraujo spaudimo. Manoma, kad terminas "esencialinė" daugeliu atvejų (tiesiogiai susijusių su hipertoniniu pograpiu) reiškia pilną jautrų reagavimą į citalopramą (jautrumas).

Pagal kitą pateiktą šio išradimo įgyvendinimo variantą citalopramas arba jo farmaciškai priimtina druska yra naudojama priepuolio gydymui ir/arba prevencijai.

Yra žinoma, kad didžioji pacientų dalis, kenčianti nuo priepuolio, priklauso hipertonikams. Priepuolis yra plačiai žinomas rimtas žalingas faktorius. Apie 55 milijonai žmonių visame pasaulyje kenčia nuo nepastovios hipertenzijos, bet skaičius pacientų, turinčių pastovią hipertenziją, kilusią iš nepastovios hipertenzijos, yra keletą kartų didesnis.

1979m. Vengrijoje 170000 pacientų, jaunesnių negu 40 metų, kentėjo nuo priepuolių ir mirė.

Citalopramas gali būti naudojamas hipertenzijos ilgalaikiam gydymui arba monoterapijoje, arba derinyje su kitais antihipertenziniais agentais.

Švelnios arba vidutinės hipertenzijos atveju citalopramas sureguliuoja kraujo spaudimą jau monoterapijoje. Sunkesniais atvejais citalopramas daro žymų antihipertenzinį poveikį taip pat, t.y. kitas antihipertenzinis agentas gali būti vartojamas žymiai mažesnės dozės. Pagal kasdieninę medicininę praktiką citalopramas užtikrina kraujo spaudimo normalizavimą.

Pagal kitą pateiktą šio išradimo įgyvendinimo variantą yra paruošiamos farmacinės kompozicijos, kurios turi citalopramo arba jo farmaciškai priimtinos

druskos kartu su kitu antihipertenziniu agentu. Šiam tikslui gali būti naudojami pvz. sekantys antihipertenziniai agentai: anhipertenzinis agentas, darantis pagrindinį poveikį, geriau metildopa, clonidinas, guanfacinas, guanabenzas; β -blokatorius, geriau acebutololis, atenololis, betaksololis, bisoprololis, karteololis, propranololis, metoprololis, nadololis, penbutololis, pindololis, timololis, bucindololis, labetalolis, karvedilolis, nevibololis; α -blokatorius, geriau prazosinas, terazosinas, doksazosinas, trimazosinas, fenoksibenzamidas, fentolaminas; tiesioginis vazodilatatorius, geriau hidralazinas, minoksidilas, diazoksidas, fenoldopamas; kalcio kanalų blokatorius, geriau verapramilis, diltiazemas, nifedipinas, nimodipinas, felodipinas, nikarpidinas, israpidinas, amlodipinas, nizolpidinas, lacidipinas; AKF-inhibitorius, geriau kaptoprilis, enalaprilis, lizinoprilis, chinaprilis, ramipirilis, benazeprilis, fosinoprilis, moeksiprilis, chinaprilis, perindoprilis, ramiprilis, trandolaprilis; angiotenzino II receptorių antagonistas, geriau losartanas, kandesartanas, irbesartanas, valsartanas, telmisartanas, eprosartanas; imidazolino receptorių antagonistas, geriau moksonidinas, rilmenidinas. Aukščiau pateiktas sąrašas pateiktas tik iliustravimo, bet ne apribojimo, tikslu.

Šio išradimo antihipertenzinės farmacinės kompozicijos be citalopramo arba jo farmaciškai priimtinos druskos geriau turi mažiausiai vieną farmaciškai priimtina inertišką nešiklį ir/arba pagalbinį agentą.

Citalopramas, turintis antihipertenzinę farmacinę kompoziciją, paruoštą pagal šį išradimą gali būti vartojamas geriant arba parenteraliai. Kaip geriamas gali būti vartojama pvz. tabletės, dengtos tabletės, kietos arba minkštos želatinos kapsulės, dražė, tirpalai, suspensijos arba emulsijos. Parenteralinės farmacinės kompozicijos gali būti pvz. intraveninių, intraraumeninių arba intraperitoninių injekcijų tirpalų formos.

Kietos farmacinės kompozicijos, skirtos vidiniam vartojimui, be aktyvaus ingrediento turi įprastus farmacinius nešiklius. Šiam tikslui gali būti naudojami pvz. rišikliai (pvz. želatina, sorbitolis ir/arba polivinilo pirolidonas), nešikliai (pvz. laktozė, gliukozė, krakmolas ir/arba kalcio fosfatas), tabletės gamyboje naudojami pagalbiniai agentai (pvz. magnio stearatas, talkas ir/arba silicio dioksidas) ir/arba drėkinimo agentai (pvz. natrio laurilsulfatas).

Skystos farmacinės kompozicijos, skirtos vidiniam vartojimui, gali būti pvz. tirpalai, suspensijos arba emulsijos. Tokios kompozicijos gali turėti suspendavimo agentų (pvz. želatiną ir/arba karboksietilo celiuliozę), emulsiklių (pvz. sorbitano monooleato), tirpiklių (pvz. vandens, riebiųjų, glicerolio, propileno glikolio ir/arba etanolio) ir/arba konservantų (pvz. metil-p-hidroksi-benzoato).

Parenteraliai vartojamos farmacinės kompozicijos geriau gali būti iš aktyvaus ingrediento su vandeniu arba izotoniniu natrio chlorido tirpalu sudaryti sterilūs tirpalai.

Citalopramo, kaip antihipertenzinio agento, kasdieninė dozė geriau yra maždaug tarp 0,01 mg/kg kūno svorio ir maždaug 2 mg/kg kūno svorio, geriau maždaug tarp 0,07 mg/kg kūno svorio ir 1 mg/kg kūno svorio. Pradinė citalopramo dozė geriau yra maždaug 5 mg/kg ir po to pastovi dozė yra maždaug 20-60 mg/per dieną keletą mėnesių. (S)-citalopramo dozė yra maždaug pusė iš aukščiau minėtų kiekių.

Skiriant gydymą per burną, gali būti būtinas citalopramo vartojimas infuzijos forma (pradedant "perkrovimo" doze).

Pagal kitą šio išradimo aspektą yra pateikiamas padidėjusio (aukšto) kraujo spaudimo gydymo būdas, skirtas padidėjusio (aukšto) kraujo spaudimo gydymui, kraujo spaudimo normalizavimui arba padidėjusio kraujo spaudimo sumažinimui ir/arba padidėjusio kraujo spaudimo prevencijai, kuris apima citalopramo ir/arba jo farmaciškai priimtinos druskos veiksmingo kiekio skyrimą pacientui, kuriam reikalingas toks gydymas.

Pagal pateiktą šio išradimo įgyvendinimo variantą minėtas gydymo būdas yra naudojamas paciento, kenčiančio nuo nestabilaus padidėjusio kraujo spaudimo, gydymui.

Pagal kitą pateiktą šio išradimo įgyvendinimo variantą minėtas gydymo būdas yra naudojamas paciento, kenčiančio nuo nestabilaus kraujo spaudimo, kuris atsiranda kartu su panikos sutrikimais, gydymui.

Pagal kitą šio išradimo įgyvendinimo variantą minėtas gydymo būdas yra naudojamas paciento, kenčiančio nuo esencialinio padidėjusio kraujo spaudimo, gydymui.

Pagal kitą šio išradimo įgyvendinimo variantą minėtas gydymo būdas yra naudojamas paciento, kenčiančio arba neapsaugoto nuo priepuolio, gydymui.

Citalopramo antihipertenzinis poveikis akivaizdžiai parodytas sekančiais tyrimais.

I. TYRIMAS

Citalopramo antihipertenzinio poveikio patikrinimas

Tyrime dalyvavo 254 pacientai. Visi pacientai buvo hipertonikai. Šioje hipertonikų grupėje buvo 120 pacientų, kenčiančių nuo panikos sutrikimo ir agorafobijos, 70 pacientų, kenčiančių nuo panikos sutrikimo su agorafobija ir su depresija ir 64 pacientai, kenčiantys nuo panikos sutrikimo su agorafobija ir su socialine fobija ir/arba su obsesiniu-kompulsiniu sutrikimu (OKS).

Pacientai gavo 5 mg/per dieną citalopramo dozę pirmąją savaitę, 10 mg/per dieną antrąją savaitę ir 20 mg/per dieną trečiąją ir ketvirtąją savaites.

Po 4 savaičių pilnai pasveiko 170 pacientų (67%). Šiems pacientams kraujo spaudimas tapo normalus, ir pilnai išnyko nerimo ir afektiniai sutrikimai.

Gydymas citalopramu likusiems 84 pacientams buvo tęsiamas savaitine 20 mg/per dieną geriamą doze. Iš minėtų 84 individų 64 pacientai buvo papildomai gydyti geriamu metoprololiu 3 savaites 2 x 50 mg/per dieną doze ir 20 pacientų gavo kaptoprilio 2 x 12,5 mg/per dieną dozę. Po 6 savaičių buvo nustatytas visiškas pasveikimas, pacientams kraujo spaudimas tapo normalus ir pilnai išnyko nerimo ir afektiniai sutrikimai.

Pagal gautą gydymo rezultatą, pacientai, kenčiantys nuo nepastovios hipertenzijos, išgijo.

Aukščiau pateikti rezultatai vienareikšmiškai parodo, kad citalopramas atstato padidėjusį kraujo spaudimą, normalizuoja nepastovų aukštą kraujo spaudimą, atstato pacientams normalaus spaudimo būseną ir papildomai gydo įvairius nerimo ir depresijos simptomus pacientams, kenčiantiems nuo aukšto kraujo spaudimo.

II. TYRIMAS

Tyrimas pacientų, kenčiančių nuo nestabilaus aukšto kraujo spaudimo, anksčiau gydytų antidepresantais

Tyrimui buvo parinkta 13 pacientų, turinčių nepastovų aukštą kraujo spaudimą, kenčiančių nuo skirtingų nerimo sutrikimų ir depresijos. 3 iš šių pacientų kamavo panikos sutrikimai, 1 - obsesinis kompulsinis sutrikimas ir 9 panikos sutrikimai su depresija. Gydomo pradžioje su sekančiais antidepresantais pacientai turėjo normalų kraujo spaudimą.

Pacientai buvo gydomi geriamu paroksetinu 40 mg/per dieną arba sertralinu 100 mg/per dieną, arba fluoksetinu 20 mg/per dieną, arba fluvoksaminu 150 mg/per dieną. Po 6 mėnesių 60% pacientų ir po 12-30 mėnesių periodo 40% pacientų tapo hipertonikais šalia su jų psichinės būklės normalizavimu.

Vėliau aukščiau minėti antidepresantai buvo pakeisti citalopramu. Citalopramo geriama dozė buvo 5 mg/per dieną pirmąją savaitę, 10 mg/per dieną antrąją savaitę ir 20 mg/per dieną trečiąją savaitę. Netikėtai gydymo pabaigoje pacientams kraujo spaudimas tapo normalus.

Aukščiau pateikti eksperimentiniai rezultatai įrodo, kad priešingai nurodytiems antidepresiniams agentams, citalopramas sugeba normalizuoti nepastovų pakilusį kraujo spaudimą, atsiradusį su nerimo ir afektiniais sutrikimais. Iš ankstesnių stebinančių rezultatų aiškiai seka, kad citalopramu labai patartina pradėti sunerimusių ir depresinių pacientų, kenčiančių nuo aukšto kraujo spaudimo, gydymą.

III. TYRIMAS

Tyrimas pacientų, kenčiančių nuo aukšto kraujo spaudimo, bet be nerimo ir depresijos

Tyrime dalyvavo 102 hipertonikai, kurie skundėsi sekančiais simptomais: galvos skausmo priepuoliu, galvos svaigimu, drebėjimu, tremoru, prakaitavimu, mirties baime, karščio ir šalčio pojūčiu ir skrandžio bei žarnų ligomis. Pacientai galvojo, kad jų ligos buvo panikos priepuolių padarinys, bet tai nebuvo paremta jų psichine anamneze vienareikšme prasme.

Pacientai buvo gydomi geriamu citalopramu 5 mg/per dieną pirmąją savaitę, 10 mg/per dieną antrąją savaitę ir 20 mg/per dieną trečiąją savaitę doze. Po trijų savaitžių gydymo 47 pacientai (46%) pasveiko ir jų kraujo spaudimas tapo normalus.

Iš 55 nerespondentų pacientų 40 individų (39%) gavo betaloko 100 mg/per dieną geriamą dozę ir 15 pacientų (15%) gavo kaptoprilo 2 x 12,5 mg/per dieną dozę, be to, vartojant 20 mg/per dieną citalopramo. Po šešių savaičių buvo nustatytas visiškas pasveikimas ir pacientams kraujo spaudimas tapo normalus.

Aukščiau pateikti rezultatai faktiškai rodo, kad citalopramas normalizuoja aukštą kraujo spaudimą ir taip pat panaikina panikos tipo simptomus, sukeltus aukšto kraujo spaudimo. Taip pat tokiais atvejais labai patartina pradėti gydymą citalopramu.

Taigi, citalopramas yra tinkamas gydymui aukšto kraujo spaudimo, atsirandančio su neafektiniais sutrikimais, ir monoterapijoje, ir kombinuotose būduose.

IV. TYRIMAS

Tyrimas pacientų, kenčiančių nuo panikos sutrikimų ir/arba afektyvių sutrikimų, kurių ligos istorijos aprašyme yra mažiausiai vienas hipertenzinis epizodas

Tyrime dalyvavo 25 pacientai, kenčiantys nuo panikos sutrikimų ir/arba afektyvių sutrikimų. Šie pacientai pateikė hipertenzinį(ius) epizodą(us) jų ligos istorijoje mažiausiai kartą. Pacientai gavo geriamo citalopramo 5 mg/per dieną pirmąją savaitę, 10 mg/per dieną antrąją savaitę ir 20 mg/per dieną trečiąją savaitę dozę. Po gydymo pacientai visiškai pasveiko, panikos ir afektyvių sutrikimų sindromai visiškai išnyko ir kraujo spaudimas pasiliko normos ribose.

Aukščiau pateikto tyrimo rezultatai rodo, kad citalopramas yra puikus pasirinkimas pacientams, kenčiantiems nuo panikos sutrikimų ir/arba afektyvių sutrikimų, kurių ligos istorijos aprašyme yra mažiausiai vienas hipertenzinis epizodas. Būtent hipertenzinis epizodas gali būti nagrinėjamas kaip citalopramo panaudojimo būtinybės biologinis žymuo.

V. TYRIMAS

Tyrimas sergančių depresija pacientų, kurie turi tėvus, kenčiančius nuo aukšto kraujo spaudimo arba priepuolių

Tyrimui buvo parinkti pacientai, kenčiantys nuo nerimo arba afektinių sutrikimų, kurie turi mažiausiai vieną tėvą, hipertonišką arba kamuojamą priepuolių. Buvo nustatyta, kad gydant tokius pacientus geriama citalopramo doze, aukščiau aprašytas kraujo spaudimas liko normalus ilgą laiko periodą ir papildomai išnyko nerimo ir depresijos simptomai. Gydymas buvo atliktas, naudojant bet kurį kitą antidepresantą, pažymėtą kaip galintį sukelti pilną jautrų reagavimą. Taigi, citalopramo panaudojimas gydymui aukščiau aprašytos grupės pacientams turi didelį pranašumą.

VI. TYRIMAS

Bandymai, atlikti naudojant (S)-citalopramą

Atvejis Nr. 1

Pacientas ilgą laiką kentėjo dėl panikos ligos, agorafobijos ir distimijos. Jis buvo hipertenziškas, RR 210/100 mm Hg. Prieš tai jis gavo paroksetino. 1 – 2 savaitę 2,5 mg/per dieną (S)-citalopramo; šio periodo gale lengvas pagerėjimas.

1 – 3 savaitę 2,5 mg/per savaitę (S)-citalopramo; paciento kraujospūdis tapo normalus, RR 120/80 mm Hg. Jo savijauta pagerėjo.

4 – 6 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalopramo; nusiskundimų nėra.

Aukščiau pateiktas gydymas buvo tęsiamas 7 – 12 savaitę; pacientas visiškai neturėjo nusiskundimų.

Atvejis Nr. 2

Pacientas kentėjo dėl rimtų miego sutrikimų ir buvo nemotyvuotas jau keletą metų. Labilus aukštas kraujo spaudimas, RR 190/110 mm Hg. Jam buvo skirta antihipertenzinė terapija: 1 amilorido tabletė, 1 Cordarone® (Amiodaronas) tabletė, 1 Corinfar® (Nifedipinas) tabletė.

1 – 2 savaitę 2,5 mg/per dieną (S)-citalopramo; jis vis dar negalėjo miegoti ilgiau, negu 3-4 valandas per naktį.

3 – 4 savaitę 2,5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Padėtis liko nepasikeitusi. Papildomai gavo 0,25 tabletės Leponex® (Klozapinas).

5 – 6 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Amilorido skyrimas buvo nutrauktas ir Cordarone® (Amiodaronas) dozavimas buvo sustabdytas. Jis miegojo gerai.

7 – 8 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Paciento kraujospūdis tapo normalus, RR 120/70 mm Hg, nusiskundimai išnyko.

9 – 12 savaitę buvo skiriama tokia pati dozė ir pacientas visiškai neturėjo nusiskundimų.

Atvejis Nr. 3

Pacientas kentėjo dėl panikos ligos ir pasireiškiančia agorafobija. Labili hipertenzija, RR 180/105 mm Hg.

1 – 2 savaitę 2,5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Pacientui susinormalizavo kraujospūdis (RR 120/80 mm Hg) ir jis neturėjo jokių nusiskundimų.

3 – 12 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Kraujo spaudimas buvo normalus ir pacientas neturėjo jokių nusiskundimų. 4 savaitę jis keliavo į žygį su slidėmis.

Atvejis Nr. 4

Ilgą laiką ji turėjo rimtų problemų šeimoje. Vyras - chroniškas alkoholikas. Ji kentėjo dėl depresijos, retų širdies priepuolių. Hipertenziška, RR 220/115 mm Hg. Ji buvo nerami, bijojo savo vyro, kuris buvo neatsakingas asmuo. Buvo siūloma policijos pagalba, bet ji atsisakė. Gydyta Remeron® (Mirtazepinas), ko rezultate padidėjo kraujo spaudimas.

1 – 2 savaitę 2,5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Ji visiškai neturėjo nusiskundimų (RR 130/90 mm Hg).

3 – 4 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Nepaisant išorinių šeimos problemų, kraujo spaudimas išliko normalus ir jos nuotaika žymiai pagerėjo.

5 – 6 savaitę 5 – 10 mg/per dieną (S)-citalopramo. Tolesnis pagerėjimas, RR 120/80 mm Hg.

7 – 12 savaitę buvo tęsiama tokia pati terapija. Jokių nusiskundimų, RR 120/80 mm Hg.

Atvejis Nr. 5

Hipertenzija, RR 200/120 mm Hg. Aukštas kraujo spaudimas, depresinė nuotaika, nemotyvuotumas metų metais. Skiriant 1 tabletę Coverex® (Perindoprilis) ir 1 tabletę Norvasc® (Amlodipinas) kraujo spaudimas vis dar buvo 180/110 mm Hg. Dėl L₄ spondilolizės ir pirminės listezės buvo nustatyta tiksli operavimo data. Naktį prieš tai širdies priepuolis, galvos sukimasis, drebulys, dusulys, nekrofobija. Negalėjo miegoti dėl praktiškai didelių juosmens skausmų. Diagnozė: panikos liga, hipertenzija, distimija.

1 – 2 savaitę 2,5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Penktą dieną juosmens skausmai atsileido, ji miegojo gerai, judėjo be sunkumų ir visiškai neturėjo nusiskundimų.

3 – 4 savaitę 5 mg (S)-citalopramo. Coverex® (Perindoprilis) skyrimas buvo nutrauktas, Norvasc® (Amlodipinas) dozavimas buvo sustabdytas. Jai susinormalizavo kraujospūdis, RR 120/80 mm Hg.

5 – 12 savaitę buvo tęsiama tokia pati terapija. Ji visiškai neturėjo nusiskundimų ir nusprendė nesioperuoti.

Atvejis Nr. 6

Hipertenziška, RR 180/110 mm Hg. Ilgą laiką nėra apetito, įsitempusi, irzli, nemotyvuota, be ūpo, atsisako išeiti į gatvę netgi su palydovu. Negamina sau maisto ir labai mažai valgo. Diagnozė: panikos liga ir agorafobija, distimija, hipertenzija.

1 – 2 savaitę 2,5 mg/per dieną (S)-citalopramo; jokio pagerėjimo.

3 – 4 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalopramo; lengvas pagerėjimas.

5 – 6 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalipramo. Kraujospūdis tapo normalus, RR 120/80 mm Hg. Ji jaučiasi gerai, skalbia, ruošia maistą, tvarko kambarius ir viena eina apsipirkti. Nusiskundimai pilnai išnyko.

7 – 12 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalopramo; jokių nusiskundimų.

Atvejis Nr. 7

Hipertenziška, RR 190/120 mm Hg. Pacientė buvo hipertenziška nuo tada, kai lytiškai subrendo, kentėjo dėl panikos ligos ir agorafobijos nuo 15 metų. Prieš tai ji neturėjo nusiskundimų po dviejų savaičių gydymo 25 mg/per dieną Anafranil® (Klomipraminas). Paskutinius 5 metus ji gavo 10 mg Anafranil® (Klomipraminas). Prieš du mėnesius ji kentėjo dėl artikuliacinės fibriliacijos, nusilpo ir buvo išvežta į Kardiologijos instituto intensyviosios terapijos skyrių. Po ištyrimo ir diagnozės nustatymo ji gavo 25 mg/per dieną Renitec® (Enalaprilis) ir 125 mg/per dieną Betaloc® (Metoprololis) ZOK (nulinio laipsnio kinetika). Anafranil® (Klomipraminas) skyrimas buvo nutrauktas.

1 – 2 savaitę 2,5 mg/per dieną (S)-citalopramo. Nusiskundimai visiškai išnyko. Pacientės kraujo spaudimas tapo normalus, 105/80 mm Hg. Renitec (Enalaprilis) dozė buvo sumažinta iki 15 mg/per dieną.

3 – 4 savaitę 5 mg/per dieną (S)-citalopramo, RR 110/90 mm Hg. Kai tik buvo pasiektas RR 145/92 mm Hg, Renitec (Enalaprilis) skyrimas buvo nutrauktas, 75 mg/per dieną Betaloc (Metoprololis) buvo palaipsniui mažinamas, po to nutrauktas.

5 – 6 savaitę 5 – 10 mg/per dieną (S)-citalopramo ir 50 mg/per dieną Betaloc® (Metoprololis) ZOK (nulinio laipsnio kinetika). RR 120/80 mm Hg.

7 – 8 savaitę buvo naudojama tokia pati terapija, būsena išliko tokia pati.

9 – 12 savaitę toks pat gydymas, RR 120/80 mm Hg. Neturėjo jokių nusiskundimų.

Aukščiau aprašyti klinikiniai tyrimai parodo, kad skiriant (S)-citalopramą, pacientų kraujo spaudimas tapo normalus (t.y. hipertenzija buvo normalizuota) ir tuo pačiu metu buvo išgydyti įvairūs nerimo ir depresijos simptomai. Tai yra įrodymas, kad (S)-citalopramas apsaugo nuo padidėjusio

kraujo spaudimo, normalizuoja nestabilų aukštą kraujo spaudimą, atstato normalią būseną ir papildomai pašalina pacientams, kenčiantiems dėl aukšto kraujo spaudimo, nerimo ir depresijos simptomus.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Citalopramo arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimas gavimui farmacinės kompozicijos, tinkamos padidėjusio (aukšto) kraujo spaudimo gydymui, kraujo spaudimo normalizavimui arba kraujo spaudimo sumažinimui ir/arba padidėjusio kraujo spaudimo prevencijai.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, skirtas gavimui farmacinės kompozicijos, tinkamos nestabilaus padidėjusio kraujo spaudimo gydymui ir/arba prevencijai.
3. Panaudojimas pagal 1 arba 2 punktą, skirtas gavimui farmacinės kompozicijos, tinkamos padidėjusio kraujo spaudimo, kuris atsiranda pacientams, turintiems panikos sutrikimų, gydymui ir/arba prevencijai.
4. Panaudojimas pagal 1 punktą, skirtas gavimui farmacinės kompozicijos, tinkamos esencialinio padidėjusio kraujo spaudimo gydymui ir/arba profilaktikai.
5. Panaudojimas pagal 1 punktą, skirtas gavimui farmacinės kompozicijos, tinkamos priepuolio gydymui ir/arba prevencijai.
6. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, kuriame yra naudojamas raceminis citalopramas.
7. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, kuriame yra naudojamas (S)-citalopramas.
8. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 – 7 punktų, kuriame citalopramas arba jo farmaciškai priimtina druska yra naudojama kartu su kitu antihipertenziniu agentu.

9. Panaudojimas pagal 8 punktą, kuriame yra naudojamas mažiausiai vienas iš sekančių antihipertenzinių agentų: antihipertenzinis agentas, darantis pagrindinį poveikį, geriau metildopa, klonidinas, guanfacinas, guanabenzas; β -blokatorius, geriau acebutololis, atenololis, betaksololis, bisoprololis, karteololis, propanololis, metoprololis, nadololis, penbutololis, pindololis, timololis, bucindololis, labetalolis, karvedilolis, neviribolis; α -blokatorius, geriau prazosinas, terazosinas, doksazosinas, trimazosinas, fenoksibenzamidas, fentolaminas; tiesioginis vazodilatatorius, geriau hidralazinas, minoksidilas, diazoksidas, fenoldopamas; kalcio kanalų blokatorius, geriau verapramilis, diltiazemas, nifedipinas, nimodipinas, felodipinas, nikarpidinas, israpidinas, amlodipinas, nizolpidinas, lacidipinas; AKF-inhibitorius, geriau kaptoprilis, enalaprilis, lizinoprilis, chinaprilis, ramiprilis, benazeprilis, fosinoprilis, moeksiprilis, chinaprilis, perindoprilis, ramiprilis, trandolaprilis; angiotenzino II receptorių antagonistas, geriau losartanas, kandesartanas, irbesartanas, valsartanas, telmisartanas, eprosartanas; imidazolino receptorių antagonistas, geriau monoksidinas, rilmenidinas.
10. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų, kuriame yra paruošiamos farmacinės kompozicijos, turinčios mažiausiai vieną farmaciškai priimtina inertišką nešiklį(ius) ir/arba pagalbinį(ius) agentą(us).
11. Citalopramas ir/arba jo farmaciškai priimtina druska, skirti padidėjusio (aukšto) kraujo spaudimo gydymui, kraujo spaudimo normalizavimui arba padidėjusio kraujo spaudimo sumažinimui ir/arba padidėjusio kraujo spaudimo prevencijai, skiriant pacientui, reikalingam tokio gydymo, jų farmaciškai veiksmingą kiekį.
12. Citalopramas ir/arba jo farmaciškai priimtina druska pagal 11 punktą, skirti panaudoti gydymui paciento, kenčiančio nuo nepastovaus padidėjusio kraujo spaudimo.

13. Citalopramas ir/arba jo farmaciškai priimtina druska pagal 11 punktą, skirti panaudoti gydymui paciento, kenčiančio nuo nestabilaus kraujo spaudimo, kuris atsiranda pacientams, turintiems panikos sutrikimų
14. Citalopramas ir/arba jo farmaciškai priimtina druska pagal 11 punktą, skirti panaudoti gydymui paciento, kenčiančio nuo esencialinio padidėjusio kraujo spaudimo.
15. Citalopramas ir/arba jo farmaciškai priimtina druska pagal 11 punktą, skirti panaudoti gydymui paciento, kenčiančio arba neapsaugoto nuo priepuolio.