



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 263 604**

51) Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) **A61K 38/55** (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01) **A61K 31/165** (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01) **A61K 31/616** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61K 38/55** (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01) **A61K 31/54** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61K 31/366** (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Número de solicitud europea: **01919650 .0**

86) Fecha de presentación : **10.04.2001**

87) Número de publicación de la solicitud: **1272220**

87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.01.2003**

54

Título: **Formulación para la prevención de enfermedad cardiovascular.**

30

Prioridad: **10.04.2000 GB 0008791**
09.01.2001 GB 0100548

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2006

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2006

73

Titular/es: **Nicholas John Wald**
22 Staverton Road
Oxford, OX2 6XJ, GB
Malcolm R. Law

72

Inventor/es: **Wald, Nicholas John y**
Law, Malcolm, R.

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 263 604 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 263 604 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación para la prevención de enfermedad cardiovascular.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para la prevención de la enfermedad cardiovascular, una formulación para la prevención de la enfermedad cardiovascular, el uso de principios activos especificados para la fabricación de tal formulación para usar en el procedimiento y a un procedimiento para preparar dicha formulación.

10 La enfermedad cardiovascular, tal como la enfermedad isquémica cardíaca (EIC) y el accidente cerebrovascular constituyen la principal causa de muerte en la mayoría de los países económicamente desarrollados, representando aproximadamente un tercio de todas las muertes de adultos. La Tabla 1 muestra el número de muertes por enfermedad cardiovascular en Inglaterra y Gales en 1998 en hombres y mujeres mayores de 15 años, incluyendo la muerte por enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular y las cifras menores de muertes por otras causas cardiovasculares que se relacionan con los factores de riesgo cardiovascular y a un procedimiento para preparar dicha formulación.

15 TABLA 1

Causa de muerte (código ICD-9)	Varones		Mujeres	
	Nº de muertes	% de muertes	Nº de muertes	% de muertes
20 Enfermedad cardíaca isquémica (410-4)	66009	25%	55024	19%
25 Accidente cerebrovascular (430-8)	21432	8%	36046	13%
Fallo cardíaco (428)*, degeneración miocárdica (429,1)* y enfermedad hipertensiva (401-5)	5149	2%	9172	2%
30 Aneurisma de aorta (441)	5829	2%	3668	1%
Total	98419	38%	103914	36%

35 *Debidas principalmente a enfermedad cardíaca isquémica

Las principales causas ambientales de estas enfermedades, aparte de fumar cigarrillos son factores dietarios y otros factores de estilo de vida que aumentan los riesgos establecidos de tensión sanguínea, colesterol plasmático o sérico (de aquí en adelante llamados simplemente colesterol sérico), homocisteína plasmática o sérica (de aquí en adelante llamados simplemente homocisteína sérica) y función plaquetaria y coagulación alteradas. Los verdaderos cambios en los factores de estilo de vida (cambio dietario, pérdida de peso, aumento del ejercicio, etc.) generalmente no producen cambios suficientes en los factores de riesgo cardiovascular como para reducir sustancialmente el riesgo cardiovascular, de modo que se usa comúnmente el tratamiento con fármacos para reducir los factores de riesgo.

45 La política actual para el tratamiento con fármacos destinados a reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la población general se basa en intervenir sólo cuando se encuentra que el nivel de uno de estos factores de riesgo (especialmente la tensión sanguínea) es particularmente alto (aproximadamente en el 5% superior de la distribución en gente de mediana edad y en el 10% superior de la distribución en la gente mayor). La tendencia ha sido usar los fármacos específicamente para el control de los valores altos de cada factor de riesgo: se le dará un tratamiento para bajar la tensión sanguínea pero no un tratamiento para bajar el colesterol sérico a un individuo que tenga lo que se considera alta tensión sanguínea pero una concentración media de colesterol sérico. Los fármacos que alteran la función de las plaquetas, (como por ejemplo, aspirina) y que disminuyen la homocisteína sérica (como por ejemplo, ácido fólico) raramente se recomiendan para personas sanas. En personas que han tenido un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular no fatal, se da un tratamiento que apunta a bajar la tensión sanguínea sólo si la tensión sanguínea está en un nivel considerado como alto (aproximadamente dentro del 10% superior de la distribución), se da un tratamiento para bajar el colesterol si el colesterol sérico está apenas en la mitad superior de la distribución del colesterol en la población, la aspirina se da rutinariamente y generalmente no se da ácido fólico.

60 El criterio que prevalece de que sólo los valores extremos de los factores de riesgo clínico deberían ser tratados se refuerza por los términos comúnmente usados de "hipertensión" (alta tensión sanguínea), "hipercolesterolemia" (alto colesterol sérico), "hiperhomocisteinemia" (homocisteína sérica elevada) implicando que la afección nociva o peligrosa es el aumento por encima de los valores normales. En este documento "normal" significa que tiene un nivel de factor de riesgo (tal como tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica) que está cercano a la media de la población y por lo tanto no se considera como alto teniendo en cuenta la práctica clínica o las guías profesionales publicadas (tales como las descritas, por ejemplo en el documento WO-A-97/38694 de Merck & Co., Inc). Los valores "elevados" se definen en guías profesionales publicadas como por encima de un valor absoluto especificado que a menudo está cerca del 90 o 95% del factor de riesgo en la población.

ES 2 263 604 T3

En la práctica clínica habitual, por lo tanto, los individuos a los que se les descubre que tienen altos valores de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se tratan para reducir los factores de riesgo (por ejemplo, tensión sanguínea o nivel lipídico) hasta los así llamados valores normales, pero no más bajos que estos, mediante la aplicación de uno de muchos principios activos conocidos en la técnica. Estos valores elevados pueden aparecer como resultado de exámenes sanitarios de rutina o como resultado de pruebas individuales que se llevan a cabo para una afección relacionada o no relacionada. Alternativamente, un individuo que ha tenido la mala suerte de sufrir una afección cardiovascular tal como ataque cardíaco o accidente cerebrovascular, puede recibir tratamiento para uno o más de los factores de riesgo asociados con la enfermedad cardiovascular.

La propuesta sobre la que se basa esta invención es que esta política y el manejo de la práctica clínica de esta política son ineficientes. En realidad, existe un prejuicio considerable en la técnica que enfoca la atención clínica en el control de lo que se considera factores de riesgo anormalmente altos una vez que el individuo presenta uno o más factores de riesgo elevados.

La presente invención se basa, en parte, en la comprensión de lo siguiente:

(1) Mientras que la enfermedad cardiovascular es la responsable del 37% de las muertes en Inglaterra y Gales, tratar a los individuos que se encuentran dentro del 5% superior de una distribución de un único factor de riesgo no puede tener un impacto significativo en un grupo de enfermedades lo suficientemente comunes para causar el 37% de todas las muertes, aún en el caso de que el tratamiento fuera totalmente satisfactorio.

(2) A pesar de la importancia etiológica de los factores de riesgo cardiovascular, su eficacia como pruebas de selección en la predicción del riesgo en un individuo es relativamente pobre (referencia 10). Sólo aproximadamente el 20% de todas las muertes por enfermedades cardíacas o accidentes cerebrovasculares, tienen lugar en personas cuyos valores de cualquiera de estos factores de riesgo están dentro del 10% superior de la distribución entre personas de cualquier grupo etario específico. Puesto que la mayoría de los casos de la enfermedad cardiovascular, tal como el infarto de miocardio, ocurren en personas con factores de riesgo cercanos al promedio de la población, el hecho de buscar para identificar personas que tendrán un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular solamente mediante la identificación de personas con valores especialmente altos de factores de riesgo tiene necesariamente un impacto limitado. Es importante decir que los valores promedio de colesterol sérico, tensión sanguínea y homocisteína sérica en la población Británica y otras poblaciones Occidentales donde la enfermedad cardíaca y el accidente cerebrovascular son comunes, son altos en comparación con los valores en poblaciones en las que la enfermedad cardíaca y el accidente cerebrovascular son poco comunes. También es relativamente angosta la distribución de valores alrededor de este promedio "alto". Las Figuras 7 a 9 muestran las distribuciones relativas de la tensión sanguínea y el colesterol sérico en personas que subsiguientemente murieron de un accidente cerebrovascular o enfermedad cardíaca isquémica, y las distribuciones relativas de tensión sanguínea y colesterol sérico en personas de la misma edad que no murieron subsiguientemente de estas enfermedades. Hay una superposición sustancial en las distribuciones que indican que los factores de riesgo relevantes (tensión sanguínea o colesterol sérico) son discriminadores pobres de aquellos que serán o no afectados. Por ejemplo, si se seleccionó un nivel de línea de corte para colesterol sérico que identificó el 5% de las personas con los niveles más altos de colesterol sérico que no murieron de enfermedad isquémica del corazón durante el período de seguimiento (tasa de falsos positivos, FPR = 5%), sólo el 15% de las personas que efectivamente murieron de enfermedad isquémica del corazón durante el mismo período del seguimiento serían correctamente identificadas (tasa de detección DR = 15%). De esta manera, el 85% de las futuras muertes por enfermedad isquémica del corazón se pasarían por alto. La tasa de falsos positivos (FPR) se refiere a la cantidad de personas que no desarrollan la enfermedad especificada (accidente cerebrovascular o enfermedad isquémica del corazón) cuyo valor de factores de riesgo exceden el valor especificado. La tasa de detección (DR) se refiere a la cantidad de personas que desarrollan la enfermedad cuyos valores de los factores de riesgo exceden el valor especificado.

(3) El ofrecer tratamiento para reducir el riesgo de un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular mediante la reducción de uno cualquiera de los factores de riesgo aislado tiene un impacto limitado en el potencial para la reducción del riesgo. La enfermedad cardíaca y el accidente cerebrovascular son comunes en los países Occidentales porque los valores promedio de todos los factores de riesgo importantes son altos y sus efectos, independientes unos de otros, interactúan de una manera multiplicativa (o sinérgica). Se hace necesario un régimen de tratamiento combinado que apunte a cambiar conjuntamente varios factores de riesgo para conseguir una reducción substancial del riesgo.

(4) La práctica clínica actual no tiene en cuenta que el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular con un nivel particularmente alto de uno de los factores de riesgo conocidos representa solamente esa parte de una relación en respuesta a la dosis que está por encima de un nivel normal de una población determinada. Los autores de la presente invención demostraron y describen en este documento que la reducción del nivel de un factor de riesgo por debajo del valor normal aceptado da lugar a una reducción concomitante del riesgo de la enfermedad cardiovascular. Este hallazgo y esta prueba demuestran que el tratamiento que consiste en tratar los niveles anormalmente altos de un factor de riesgo no es eficaz porque no hay umbral de riesgo. Aún dentro del intervalo "normal" de la población, otra reducción del factor de riesgo sigue proveyendo otra reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Mediante un análisis detallado de la bibliografía y la aplicación de las técnicas de estadísticas biomédicas y meta análisis, los autores de la presente invención demostraron que no existe un umbral inferior eficaz para el riesgo de enfermedad cardiovascular en relación con el nivel de un factor de riesgo en particular en poblaciones económicamente desarrolladas, debajo del cual no existe otra reducción en el riesgo para otras reducciones en el factor de riesgo.

ES 2 263 604 T3

Por ejemplo, la Figura 1 es un gráfico logarítmico del riesgo relativo de sufrir un accidente cerebrovascular *versus* la tensión sanguínea diastólica. La ventaja de usar una escala logarítmica es que, si existe un nexo importante entre el factor de riesgo y la enfermedad, existe una reducción proporcional constante para un cambio de unidad dado en el factor de riesgo en cualquier punto de su distribución. La tensión sanguínea diastólica promedio en la población está en la región de 85 mm Hg (ver Figuras 7 y 8) y se puede ver fácilmente que un individuo que tiene una tensión sanguínea mayor tiene un riesgo aumentado de sufrir un accidente cerebrovascular. Sin embargo, resulta también evidente que la reducción de la tensión sanguínea por debajo de la que se considera normal, por el mismo motivo reduce el riesgo en una proporción similar en esta escala logarítmica. Las reducciones en la tensión sanguínea en personas que tienen tensión sanguínea no considerada como elevada, usando agentes reductores de la tensión sanguínea en dosificaciones adecuadas no causan efectos colaterales serios, o lo hacen sólo muy raramente, pero efectivamente reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular. Significativamente, la evidencia es que el riesgo continúa reduciéndose a través de todo el intervalo de valores de tensión sanguínea que se encuentran en la población y no alcanza un umbral de riesgo en el nivel promedio de la población o alrededor de éste. Aunque como se comprende comúnmente, el riesgo de la enfermedad cardiovascular aumenta cuando uno de los factores de riesgo excede el valor promedio de la población, el riesgo no permanece constante por debajo de este valor, sino que disminuye con otras disminuciones de los factores de riesgo por debajo del valor normal. Esto se muestra en este documento en las Figuras 1 a 5.

Puede verse de esta manera, que existen ventajas considerables en la reducción del nivel de los factores de riesgo tales como la tensión sanguínea, niveles de lípidos séricos, niveles de función plaquetaria y niveles de homocisteína sérica por debajo de los niveles normales de una población dada, aún cuando ninguno de estos niveles exceda el nivel normal en un individuo. Cualquier reducción en uno o más de los factores de riesgo de tensión sanguínea, niveles de lípidos séricos, niveles de función plaquetaria y niveles de homocisteína sérica provee una reducción significativa en el riesgo de enfermedad cardiovascular, aún si los niveles de un individuo en particular no son altos.

Reducir un factor de riesgo en individuos con niveles normales del factor de riesgo es contrario a la práctica clínica, por lo tanto esta propuesta es enteramente opuesta a la técnica.

La base de la presente invención es, por lo tanto, que los individuos deberían ser tratados sin tener en cuenta si muestran valores particularmente altos de alguno de los factores de riesgo asociados con la enfermedad cardiovascular o si tienen una historia clínica de enfermedad cardiovascular y que todos los factores de riesgo deberían cambiarse. Esta es una desviación considerable de la práctica y dogma clínicos normales.

El objeto de la presente invención es proveer un procedimiento y formulaciones para hacer frente a un problema clínico significativo en la técnica anterior. La práctica médica común se concentra en el tratamiento de individuos que tienen altos niveles de factores de riesgo cardiovascular, tales como alta tensión sanguínea, altos niveles de lípidos séricos y altos niveles de homocisteína sérica, mediante el tratamiento de estos factores anormales con diversos fármacos. La presente invención demuestra que esta práctica es ineficaz ya que una proporción extremadamente alta de la población está en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, y morir por enfermedad cardiovascular con niveles normales o aún sin saber si los niveles están por encima de lo normal. Con esta propuesta de reducir estos niveles en todos los pacientes, se puede lograr una mejoría significativa en la salud general de la población del mundo.

Se conocen terapias con combinación de fármacos para el tratamiento de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Los principios activos individuales que se usan para tratar los factores de riesgo independientemente son bien conocidos, y en ocasiones, se usan en combinación. Por ejemplo, en el tratamiento de tensión sanguínea alta, si un individuo parece no responder a una clase particular de principio activo para disminuir la tensión, la dosis del fármaco se aumentará a una dosis mayor, pero si aún continúa sin producirse la disminución necesaria de la tensión sanguínea, puede administrarse en combinación un segundo principio activo para bajar la tensión. En este escenario clínico, por supuesto, la disponibilidad de una formulación única que contenga dos principios activos para reducir la tensión sanguínea puede no ser útil ya que todo el procedimiento clínico requiere un cuidadoso ajuste de la dosis en respuesta a la afección del paciente. Recientemente, en la práctica clínica se ha comenzado a tratar en algunos casos a personas con tensión sanguínea anormalmente elevada con dos diferentes fármacos para bajar la tensión sanguínea combinados.

También se ha propuesto administrar principios activos contra diferentes factores de riesgo en una formulación única. En el documento WO-A-97/38694 (Merck & Co., Inc) por ejemplo, un fármaco que disminuye el nivel de lípidos, inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA RI - una estatina), está formulado junto con ácido fólico (un fármaco que disminuye los niveles de homocisteína) para hacer una formulación combinada que se propone como la más conveniente para la aceptación del paciente ya que es razonablemente fácil agregar la pequeña cantidad de ácido fólico necesaria a una forma de dosificación unitaria diaria, ya existente, de HMG-CoA RI. El documento WO-A-97/38694 ni demuestra ni sugiere ningún beneficio fisiológico adicional de la combinación. El documento WO-A-97/38694 sugiere muy generalmente que pueden agregarse otros agentes activos, y expone una lista de muchos y variados agentes activos sin especificidad o indicación alguna para el objetivo al que se destinan. Más significativamente, no hay ninguna indicación para administrar una formulación combinada a individuos a los que no se haya realizado medición de niveles, o si se les han realizado mediciones sin tener en cuenta los niveles de cualquiera de los factores de riesgo asociados con la enfermedad cardiovascular. El documento WO-A-98/11896 (Merck & Co., Inc) pone en el mismo nivel esta descripción proponiendo una combinación de un HMG-CoA RI con un inhibidor de la agregación plaquetaria. No se describe ningún fundamento ni indicación de ventajas de la combinación. El documento WO-A-98/19690 (Bristol-Myers Squibb Company) describe combinaciones de ácido fólico

(con o sin vitamina B12) junto con un agente seleccionado para dilatar la vasculatura cerebral, este agente en algunas selecciones es un fármaco que también se usa como agente reductor de la tensión sanguínea. Sin embargo existen diferenciaciones críticas de la presente invención. Los fármacos se seleccionan como agentes vasodilatadores, no porque bajen la tensión sanguínea. El ácido fólico se usa sólo en personas con enfermedad de Alzheimer temprana, no en la población general y sólo en personas con homocisteína elevada, no en todas esas personas. La combinación no está especificada como una formulación de preparación única. Spaulding y col. *Circulation* (1998), 98(8), (757-765) describen ensayos clínicos acerca de la administración de aspirina y diversos inhibidores de ACE en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica que causa fallo cardíaco crónico. Existen de nuevo diferenciaciones críticas de la presente invención. El inhibidor de ACE se usa para controlar fallos cardíacos, no para prevenir infarto de miocardio recurrente u otros acontecimientos isquémicos recurrentes; no existe por lo tanto ninguna revelación de sinergia con la aspirina. La combinación es para ser usada solamente en pacientes con fallos cardíacos, no en la población en general. La combinación no está especificada como una formulación de preparación única. Forbes y col. *Semin. Thromb. Hemostasis* (1999), 25 Supl., 55-59 describen combinaciones para uno u otro de dos tipos separados de agentes reductores de la tensión sanguínea con un inhibidor de la agregación plaquetaria en ensayos en pacientes que ya presentaban enfermedad obstructiva arterial periférica o enfermedad arterial coronaria. El ensayo demostró que la administración conjunta del agente de agregación plaquetaria no interfiere con el control de la hipertensión o angina. Nuevamente hay diferenciaciones críticas de la presente invención. El bloqueante de canales de calcio sería usado para bajar la tensión sanguínea sólo en pacientes seleccionados con tensión sanguínea particularmente elevada (hipertensión), los betabloqueantes serían usados ya sea para tratar la hipertensión de la misma manera o bien para tratar la angina (es decir reducir la frecuencia del dolor). La combinación sería usada sólo en personas con enfermedad arterial coronaria o periférica, no en la población general. La combinación no está especificada como una formulación de preparación única.

De acuerdo con la presente invención se provee un procedimiento para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular que comprende la administración simultánea, separada o secuencial de principios activos de al menos dos de las tres categorías siguientes:

- i) al menos un agente reductor de la tensión sanguínea,
- ii) al menos un agente regulador de lípidos, y
- iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

con o sin al menos un agente alterador de la función de las plaquetas, a un individuo que no haya sido evaluado, o en el caso de haber sido evaluado, sin tener en cuenta el nivel de uno o más de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular seleccionados de tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica o función plaquetaria.

Alternativamente, se provee un procedimiento para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular que comprende administrar simultánea, separada o secuencialmente, al menos un agente que disminuye la tensión sanguínea y al menos un principio activo de al menos una de las dos siguientes categorías:

- i) al menos un agente regulador de lípidos, y
- ii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

con o sin al menos un agente alterador de la función plaquetaria, a un individuo que no haya sido evaluado, o en el caso de haber sido evaluado, sin tener en cuenta el nivel de uno o más de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular seleccionados de tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica o función plaquetaria.

Tal como se usa en este documento, el término “enfermedad cardiovascular” significa cualquier enfermedad arterial ateromatosa, cualquier aneurisma arterial no sifilítico y hemorragia cerebral y subaracnoidea. El sistema cardiovascular abarca todo el sistema vascular del cuerpo incluyendo el corazón mismo. Por ello el término “enfermedad cardiovascular” incluye, pero no está limitado a, enfermedad cardíaca isquémica (EIC), angina pectoris, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cerebrovascular, enfermedad hipertensiva, aneurisma aórtico, enfermedad arterial periférica y enfermedad arterial retinal.

Se ha descubierto que los efectos fisiológicos de los agentes reductores de la tensión sanguínea, agentes reguladores de lípidos, agentes que alteran la función plaquetaria y agentes reductores de homocisteína sérica en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular son independientes unos de otros. El reconocimiento del efecto combinado de usar estas cuatro categorías diferentes de fármacos juntos es una novedad. En las dosificaciones de preferencia de estos fármacos, se ha encontrado que la prevalencia de la proporción beneficio frente a riesgo, es decir, la proporción de reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular con respecto a la incidencia de efectos adversos de los fármacos, es alta. La estimación del efecto preventivo de la formulación de la presente invención y su aplicación en un entorno preventivo es novedosa. En realidad, una política de tratamiento preventivo para una persona de la población general, seleccionada solamente sobre la base de su edad y sexo, como prevención de la enfermedad cardiovascular es contraria a la política actual para reducir la incidencia de la enfermedad cardiovascular, la que se basa en una intervención sólo si se encuentran uno o más factores de riesgo elevados.

ES 2 263 604 T3

Es de importancia considerable para la presente invención que el procedimiento se aplique a un individuo que no haya sido evaluado, o si ha sido evaluado sin tener en cuenta el nivel de uno o más de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Como se discutió anteriormente, sólo el 5-10% de la población muestra valores de cualquiera de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular lo suficientemente altos como para garantizar un tratamiento farmacológico bajo la práctica clínica actual, pero el 37% de la población muere debido a la enfermedad cardiovascular. El esfuerzo que implica el tratamiento de aquellos individuos con valores particularmente altos de factores de riesgo, en términos de análisis médicos, tiempo de los médicos clínicos, el desarrollo de programas de tratamiento, etc. excede sobremedida las simples soluciones que aquí se proponen para reducir los factores de riesgo en todas las personas que sobrepasen una edad específica.

La correlación entre edad y el riesgo de enfermedad cardiovascular es muy fuerte como se demuestra en la Figura 6 en este documento. Es más fuerte que la relación con los factores de riesgo de tensión sanguínea, colesterol sérico y homocisteína sérica. Los datos mostrados en la Figura 6 demuestran que es posible determinar una edad de línea de corte para los tratamientos de rutina que puede ser independiente de la necesidad de someter a cada individuo a pruebas costosas y que consumen mucho tiempo.

De preferencia, se aplica el procedimiento al individuo por encima de una edad predeterminada, por ejemplo, en un individuo que puede no tener síntomas clínicos de enfermedad cardiovascular, el único criterio sería sobrepasar una determinada edad. La edad predeterminada variará de población en población de acuerdo con la incidencia de enfermedad cardiovascular o de acuerdo con la distribución etaria de los casos (que depende a su vez de patrones de dieta, el hábito de fumar y otros factores). La edad predeterminada puede determinarse simplemente determinando la edad a partir de la cual ocurre el 95% de las muertes por enfermedad isquémica cardíaca (EIC) o accidente cerebrovascular. Típicamente, la edad predeterminada es desde 45 hasta 65 años. La edad a la que han ocurrido el 5% de todas las muertes por enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular en Inglaterra y Gales es de aproximadamente 55 años para hombres y aproximadamente 65 años para mujeres. Por ello, de mayor preferencia, el procedimiento se aplica a individuos por encima de la edad de 55 años para hombres y de 65 años para mujeres, basados en los datos de mortalidad de Inglaterra y Gales, y en otros países europeos la edad predeterminada sería similar. Alternativamente, para simplificar, podría usarse una sola edad de preferencia desde 45 hasta 65, por ejemplo aproximadamente 55, tanto para hombres como para mujeres.

Alternativamente, el procedimiento puede usarse cuando el riesgo anual en un individuo de enfermedad cardíaca isquémica y accidente cerebrovascular, calculados según su edad, sexo y factores de riesgo mensurables, incluyendo tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica y hábito de fumar exceda un valor predeterminado (tal como por ejemplo 2% por año). La edad predeterminada puede determinarse usando los análisis estadísticos conocidos basados en datos obtenidos de la población en la que reside el individuo. De preferencia, el procedimiento se aplica a individuos en la población por encima de la edad para su género por encima de la que ocurren el 95% de las muertes debidas a enfermedad cardíaca isquémica o accidente cerebrovascular.

El procedimiento también puede aplicarse a un individuo que previamente haya sido diagnosticado por tener los síntomas clínicos de enfermedad cardiovascular, sin tener en cuenta su edad.

Aunque los principios activos pueden administrarse simultánea, separada o secuencialmente, de preferencia los principios activos se administran simultáneamente en una forma de dosificación única. Esto constituye una desviación importante de la práctica clínica actual. La práctica actual es brindar tratamiento (con excepción de la aspirina) si el valor de un factor de riesgo particular es particularmente alto, y posteriormente tratar el factor de riesgo que está elevado (aunque el riesgo de enfermedad pueda ser alto y debería responder al descenso de todos los factores de riesgo).

Para todos los principios activos, la dosificación se selecciona para maximizar la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular a la vez que se minimizan los efectos colaterales indeseables. La dosis dependerá de los principios activos involucrados. Las dosis de preferencia se calculan para que estén en niveles que optimicen la proporción de beneficios con respecto a los riesgos, es decir, la proporción de reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular con respecto al riesgo de efectos adversos del agente administrado. Esta optimización se encuentra dentro del ámbito de las personas expertas en el tema con el beneficio de ensayos experimentales adecuados. Las dosis de mayor preferencia de los agentes reguladores de lípidos están dentro del intervalo terapéutico recomendado por el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 (ver Tabla 2). Las dosis de mayor preferencia para los agentes para alterar la función plaquetaria están en el extremo más bajo del intervalo terapéutico recomendado por el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 (ver Tabla 2) (por ejemplo aproximadamente 75 mg/día de aspirina). Las dosis de mayor preferencia para agentes reductores de la tensión sanguínea son la mitad de las dosis del extremo inferior del intervalo terapéutico recomendado por el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 (ver Tabla 2). La dosis de ácido fólico de mayor preferencia es de aproximadamente 0,8 mg/día.

65

ES 2 263 604 T3

TABLA 2

Sección BNF	Principio Activo	Dosis Recomendada por BNF	Dosis Diaria de Mayor Preferencia
2.2.1 Diuréticos de tipo tiazida	Bendroflumetiazida/ Bendrofluazida	Hipertensión, 2,5 mg por la mañana, raramente necesarias dosis mayores.	Aproximadamente 1,25 mg
	clortalidona	Hipertensión, 25 mg por la mañana, incrementado hasta 50 mg si es necesario.	Aproximadamente 12,5 mg
	Ciclopentiazida	Hipertensión, inicialmente 250 µg diarios por la mañana, incrementado hasta 500 µg diarios si es necesario.	Aproximadamente 125 µg
	Hidroclorotiazida	Hipertensión 25 mg diarios, incrementado hasta 50 mg diarios si es necesario; en algunos pacientes (especialmente mayores) puede resultar suficiente una dosis inicial de 12,5 mg diarios.	Aproximadamente 12,5 mg
	Indapamida	2,5 mg por la mañana.	Aproximadamente 1,25 mg
	Mefrusida	Inicialmente 25-50 mg por la mañana, mantenimiento 25 mg diarios o en días alternados.	Aproximadamente 12,5 mg

ES 2 263 604 T3

5		Metolazona	Hipertensión, inicialmente 5 mg por la mañana, mantenimiento 5 mg en días alternados.	Aproximadamente 2,5 mg en días alternados
10		Polítiazida	Usualmente 1-4 mg diarios, en hipertensión puede resultar adecuados 500 µg diarios.	Aproximadamente 1 mg
15		Xipamida	Hipertensión, 20 mg por la mañana.	Aproximadamente 10 mg
20	2.4 Betablo- queantes	Clorhidrato de propranolol	Por boca, hipertensión, inicialmente 80 mg dos veces al día, incrementando en intervalos semanales como sea necesario, mantenimiento 160-320 mg diarios.	Aproximadamente 80 mg
25		Acebutolol	Hipertensión, inicialmente 400 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día, incrementando tras 2 semanas hasta 400 mg dos veces al día si es necesario.	Aproximadamente 200 mg
30		Atenolol	Por boca, hipertensión, 50 mg diarios (dosis más altas raramente necesarias).	Aproximadamente 25 mg
35		Clorhidrato de betaxolol	20 mg diarios (pacientes mayores 10 mg), incrementado hasta 40 mg si es necesario.	Aproximadamente 10 mg
40				
45				
50				
55				
60				

ES 2 263 604 T3

5 10	Fumarato de bisoprolol	Dosis habitual 10 mg diarios (en algunos pacientes puede ser adecuado 5 mg), dosis máx. recomendada 20 mg diarios.	Aproximadamente 5 mg
15 20 25 30 35 40	Carvedilol	Hipertensión, inicialmente 12,5 mg una vez al día, incrementado tras 2 días hasta dosis habitual de 25 mg una vez al día, si es necesario pueden hacerse otros incrementos en intervalos de al menos 2 semanas hasta un máximo de 50 mg diarios en dosis única o divididas; en mayores dosis inicial de 12,5 mg diarios puede proveer control satisfactorio.	Aproximadamente 12,5 mg
45 50	Clorhidrato de celiprolol	200 mg una vez al día por la mañana aumentado hasta 400 mg una vez al día si es necesario.	Aproximadamente 100 mg

55

60

65

ES 2 263 604 T3

5	Clorhidrato de labetalol	Por boca, inicialmente 100 mg (50 mg en mayores) dos veces al día con las comidas, incrementando en intervalos de 14 días hasta la dosis habitual de 200 mg dos veces al día, hasta 800 mg diarios en dos dosis divididas (3-4 dosis divididas si es mayor), máx. 2,4 g diarios.	Aproximadamente 200 mg
10			
15			
20			
25	Tartrato de metoprolol	Por boca, hipertensión, inicialmente 100 mg diarios, mantenimiento 100-200 mg diarios en 1-2 dosis.	Aproximadamente 50 mg
30			
35	Nadolol	Hipertensión, 80 mg diarios, incrementando en intervalos semanales si es necesario, máx. 240 mg diarios.	Aproximadamente 40 mg
40			
45	nebivolol	5 mg diarios; en mayores inicialmente 2,5 mg diarios, incrementando si es necesario hasta 5 mg diarios.	Aproximadamente 2,5 mg
50			
55	Clorhidrato de oxprenolol	Hipertensión, 80-160 mg diarios en 2-3 dosis divididas, incrementando si es necesario, máx. 320 mg diarios.	Aproximadamente 40 mg
60			

65

ES 2 263 604 T3

5 10 15	Pindolol	Hipertensión, inicialmente 5 mg 2-3 veces al día ó 15 mg una vez al día, incrementando si es necesario en intervalos semanales, mantenimiento habitual 15-30 mg diarios, máx 45 mg diarios.	Aproximadamente 7,5 mg diarios
20 25 30 35	Maleato de timolol	Hipertensión, inicialmente 5 mg dos veces al día ó 10 mg una vez al día, incrementando gradualmente si es necesario hasta un máx. de 60 mg diarios (en dosis divididas de más de 20 mg diarios).	Aproximadamente 5 mg
40 45	2.5.1 Fármacos antihiper-tensivos vasodilata-dores	Clorhidrato de hidralazina	Por boca, hipertensión, 25 mg dos veces al día, incrementando hasta máx. habitual de 50 mg dos veces al día. Aproximadamente 25 mg diarios
50 55	Minoxidil	Inicialmente 5 mg (en mayores 2,5 mg) diarios en 1-2 dosis, incrementando 5-10 mg cada 3 ó más días, máx. habitual 50 mg diarios.	Aproximadamente 12,5 mg

<p>5 10 15 20 25</p> <p>2.5.5.1 Inhibidores de ACE</p>	<p>Captopril</p>	<p>Hipertensión, usado solo inicialmente 12,5 mg dos veces al día; si se usa además de un diurético o en personas mayores, inicialmente 6,25 mg dos veces al día (primera dosis al acostarse); dosis de mantenimiento habitual 25 mg dos veces al día; máx. 50 mg dos veces al día (raramente tres veces al día en hipertensión severa).</p>	<p>Aproximadamente 25 mg diarios</p>
	<p>Cilazapril</p>	<p>Hipertensión, inicialmente 1-1,25 mg una vez al día (dosis inicial reducida en los que reciben diurético, en mayores, en daño renal y en daño hepático severo – consultar bibliografía del producto), dosis de mantenimiento habitual 2,5-5 mg diarios Hipertensión renovascular, inicialmente 250-500 µg una vez al día, posterior ajuste de acuerdo con la respuesta.</p>	<p>Aproximadamente 1,25 mg</p>

ES 2 263 604 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>Maleato de enalapril</p>	<p>Hipertensión, usado solo, inicialmente 5 mg una vez al día; si se usa además de un diurético, en pacientes mayores o en daño renal, inicialmente 2,5 mg diarios; dosis de mantenimiento habitual 10-20 mg una vez al día; en hipertensión severa puede incrementarse hasta un máx. de 40 mg diarios.</p>	<p>Aproximadamente 5 mg</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>fosinopril</p>	<p>Hipertensión, inicialmente 10 mg diarios, incrementando si es necesario tras 4 semanas, intervalo de dosis habitual 10-40 mg (las dosis mayores de 40 mg no muestran más eficacia)</p>	<p>Aproximadamente 5 mg</p>

45

50

55

60

65

5	Clorhidrato de imidapril	Inicialmente 5 mg diarios antes de las comidas; si se usa además de un diurético, en mayores, en pacientes con fallo cardiaco, angina o enfermedad cerebrovascular, o en daño renal o hepático, inicialmente 2,5 mg diarios; incrementando las dosis si es necesario en intervalos de al menos 3 semanas; dosis habitual de mantenimiento 10 mg una vez al día; máx. 20 mg diarios (en mayores 10 mg diarios).	Aproximadamente 5 mg
10			
15	Lisinopril	Hipertensión, inicialmente 2,5 mg diarios; dosis de mantenimiento habitual 10-20 mg diarios; máx. 40 mg diarios.	Aproximadamente 5 mg
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 263 604 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>	<p>Clorhidrato de moexipril</p>	<p>Usado solo, inicialmente 7,5 mg una vez al día; si se usa además de un diurético, con nifedipina, en mayores, en daño renal o hepático, inicialmente 3,75 mg una vez al día; intervalo habitual 15-30 mg una vez al día; las dosis mayores de 30 mg diarios no muestran más eficacia.</p>	<p>Aproximadamente 7,5 mg</p>
<p>25</p> <p>30</p>	<p>Perindopril</p>	<p>Hipertensión, inicialmente 2 mg diarios (previo a las comidas), dosis de mantenimiento habitual 4 mg una vez al día, máx. 8 mg diarios.</p>	<p>Aproximadamente 2 mg</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>Quinapril</p>	<p>Hipertensión, inicialmente 10 mg una vez al día; con un diurético, en mayores, o en daño renal inicialmente 2,5 mg diarios; dosis de mantenimiento habitual 20-40 mg diarios en dosis única o en 2 dosis divididas; se dieron hasta 80 mg diarios.</p>	<p>Aproximadamente 10 mg</p>

60

65

	Ramipril	Hipertensión, inicialmente 1,25 mg diarios, incrementando en intervalos de 1-2 semanas, intervalo habitual 2,5-5 mg una vez al día, máx. 10 mg diarios.	Aproximadamente 1,25 mg
	Trandolapril	Hipertensión, inicialmente 500 µg una vez al día, aumentando en intervalos de 2-4 semanas, intervalo habitual 1-2 mg una vez al día, máx. 4 mg diarios.	Aproximadamente 0,5 mg
2.5.5.2 Antagonistas de receptor de angiotensina II	Cilexetil candesartan	Inicialmente 4 mg (2 mg en daño hepático y renal) una vez al día ajustado de acuerdo con la respuesta, dosis de mantenimiento habitual 8 mg una vez al día, máx. 16 mg una vez al día.	Aproximadamente 4 mg
	irbesartan	150 mg una vez al día, incrementando si es necesario hasta 300 mg una vez al día (en hemodiálisis o en mayores de 75 años, puede usarse una dosis inicial de 75 mg una vez al día).	Aproximadamente 75 mg

ES 2 263 604 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>	<p>Losartan potasio</p>	<p>Usualmente 50 mg una vez al día (mayores de 75 años, daño renal moderado a severo, depleción de volumen intravascular, inicialmente 25 mg una vez al día), incrementando si es necesario tras varias semanas hasta 100 mg una vez al día.</p>	<p>Aproximadamente 25 mg</p>
<p>25</p>	<p>Telmisartan</p>	<p>40 mg una vez al día, incrementando si es necesario hasta 80 mg una vez al día.</p>	<p>Aproximadamente 20 mg</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>Valsartan</p>	<p>Usualmente 80 mg una vez al día (mayores de 75 años, daño hepático leve a moderado, daño renal moderado a severo, depleción de volumen intravascular, inicialmente 40 mg una vez al día); incrementando si es necesario tras al menos 4 semanas hasta 160 mg diarios (80 mg diarios en daño hepático).</p>	<p>Aproximadamente 40 mg</p>

60

65

2.6.2 Bloquean- tes de canales de calcio	Besilato de amlodipina	Hipertensión, inicialmente 5 mg una vez al día, máx. 10 mg una vez al día.	Aproximadamente 2,5 mg
	Clorhidrato de diltiazem	Ver preparaciones individuales	
	Felodipina	Hipertensión, inicialmente 5 mg (en mayores, 2,5 mg) diarios por la mañana, mantenimiento habitual 5-10 mg una vez al día, raramente se necesitan dosis por encima de 20 mg.	Aproximadamente 2,5 mg
	Isradipina	2,5 mg dos veces al día (1,25 mg dos veces al día en mayores, daño renal o hepático), incrementando si es necesario tras 3-4 semanas hasta 5 mg dos veces al día (excepcionalmente hasta 10 mg dos veces al día), mantenimiento, pueden ser suficientes 2,5 mg ó 5 mg una vez al día.	Aproximadamente 2,5 mg diarios

ES 2 263 604 T3

5	Lacidipina	Inicialmente 2 mg como dosis diaria única, de preferencia por la mañana; incrementando tras 3-4 semanas hasta 4 mg diarios, posteriormente si es necesario hasta 6 mg diarios.	Aproximadamente 2 mg
10			
15			
20	Clorhidrato de lercanidipina	Inicialmente 10 mg una vez al día; incrementando si es necesario tras al menos 2 semanas hasta 20 mg diarios.	Aproximadamente 5 mg
25			
30	Clorhidrato de nicardipina	Inicialmente 20 mg 3 veces al día, incrementando tras al menos 3 días hasta 30 mg 3 veces al día (intervalo habitual 60-120 mg diarios).	Aproximadamente 30 mg diarios
35			
40			
45	Nefedipina	Ver preparaciones individuales	
50	Nisoldipina	Inicialmente 10 mg diarios, de preferencia previo al desayuno; incrementando si es necesario en intervalos de al menos 1 semana; máx. 40 mg diarios.	Aproximadamente 5 mg
55			
60			
65			

ES 2 263 604 T3

<p>5 10</p> <p>2.9 Fármacos alteradores de la función plaquetaria</p>	<p>Aspirina</p>	<p>75-300 mg diarios.</p>	<p>Aproximadamente 75 mg</p>
	<p>15</p> <p>Clopidrogrel</p>	<p>75 mg una vez al día.</p>	<p>Aproximadamente 75 mg</p>
<p>20 25 30 35</p>	<p>Dipiridamol</p>	<p>Por boca: 300-600 mg diarios en 3-4 dosis divididas previo a las comidas. Preparaciones con liberación modificada, ver preparaciones individuales. Por inyección intravenosa: Sólo para diagnóstico, consultar bibliografía del producto.</p>	<p>Aproximadamente 300 mg</p>
<p>40</p>	<p>Clorhidrato de ticlopidina</p>	<p>250 mg dos veces al día.</p>	<p>Aproximadamente 500 mg diarios</p>

5	2.12 Fármacos reguladores de lípidos	Colestiramina	Reducción de lípidos (tras introducción inicial durante 3-4 semanas) 12-24 g diarios en agua (u otro líquido adecuado) en dosis única o hasta 4 dosis divididas, hasta 36 g diarios si es necesario. En niños de 6-12 años, ver bibliografía del producto.	Aproximadamente 12 g
10				
15				
20				
25		Clorhidrato de colestipol	5 g 1-2 veces al día en líquido, incrementando si es necesario en intervalos de 1-2 meses hasta un máx. de 30 g diarios (en dosis única o 2 dosis divididas).	Aproximadamente 5 g
30				
35		Bezafibrato	Ver preparaciones individuales.	
40		Ciprofibrato	100 mg diarios.	Aproximadamente 100 mg
45		Clofibrato	Por encima de 65 Kg, 2 g diarios (50-65 Kg, 1,5 g diarios) en 2 ó 3 dosis divididas.	Aproximadamente 2 g
50		Fenofibrato	Ver preparaciones individuales.	
55		Gemfibrozil	1,2 g diarios, usualmente en 2 dosis divididas; intervalo 0,9- 1,5 g diarios.	Aproximadamente 1,2 g

60

65

ES 2 263 604 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>	<p>Atorvastatina</p>	<p>Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada, usualmente 10 mg una vez al día. Hipercolesterolemia familiar, inicialmente 10 mg diarios, incrementando en intervalos de 4 semanas hasta 40 mg una vez al día; si es necesario otro incremento hasta un máx. de 80 mg una vez al día (o combinado con resina de intercambio aniónico en hipercolesterolemia familiar heterocigota).</p>	<p>Aproximadamente 10 mg</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p>	<p>Cerivastatina sódica</p>	<p>Inicialmente 100 µg una vez al día al atardecer, incrementado por incrementos de 100 µg en intervalos de no menos de 4 semanas hasta máx. 300 µg una vez al día (200 µg diarios en daño renal moderado a severo).</p>	<p>Aproximadamente 200 µg</p>

55

60

65

ES 2 263 604 T3

5	Fluvastatina	Inicialmente 20-40 mg diarios al atardecer; intervalo habitual 20-40 mg diarios al atardecer, ajustado en intervalos de 4 semanas; pueden necesitarse hasta 40 mg dos veces al día.	Aproximadamente 20 mg
10			
15	Pravastatina sódica	Intervalo habitual 10-40 mg una vez al día por la noche, ajustado en intervalos de no menos de 4 semanas.	Aproximadamente 20 mg
20			
25	Simvastatina	Hiperlipidemia, 10 mg diarios por la noche, ajustado en intervalos de no menos de 4 semanas; intervalo habitual 10-40 mg una vez al día por la noche. Enfermedad cardiaca coronaria, inicialmente 20 mg una vez al día por la noche.	Aproximadamente 20 mg
30			
35			
40			

45 Para fármacos usados para bajar la tensión sanguínea, la dosis de un principio activo está por debajo de la menor dosificación terapéutica para la indicación de ese principio activo. Tal como se usa en este documento, el término “dosificación terapéutica” se refiere a la dosis comúnmente usada en la práctica clínica para el tratamiento de niveles elevados del factor de riesgo o para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular por el principio activo por separado. Las dosis de mayor preferencia para agentes reductores de tensión sanguínea son la mitad de la dosis en el extremo más bajo del intervalo terapéutico recomendado por el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000. Esto es para maximizar el beneficio terapéutico de la combinación de agentes, a la vez que minimiza el riesgo de los efectos adversos de los agentes individuales. Un análisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de los fármacos individuales (dados en las referencias) muestra que con la mitad de la dosis aquí recomendada, la reducción de la tensión sanguínea es solamente un 20% menor que con la dosis total recomendada, mientras que la reducción de los efectos adversos es mucho mayor. De mayor preferencia, la dosis de un agente reductor de la tensión sanguínea es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada (o, cuando se brinda un intervalo de dosis, la mitad de la dosis recomendada en el extremo inferior del intervalo terapéutico recomendado) para el agente reductor de la tensión sanguínea.

60 De preferencia, el agente reductor de la tensión sanguínea es un diurético, un betabloqueante, un inhibidor de ACE, un antagonista del receptor de angiotensina-II, un fármaco antihipertensivo vasodilatador, y/o un bloqueante de canales de calcio. De más preferencia el agente reductor de la tensión sanguínea es un diurético, y/o un betabloqueante, y/o un inhibidor de ACE.

65 De preferencia el diurético es una tiazida o un diurético tipo tiazida. De preferencia el diurético tiazida o tipo tiazida es hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, bendroflumetiazida, clorotiazida, metolazona, ciclopentiazida, politiazida, mefrusida o xipamida. De más preferencia el diurético tiazida o tipo tiazida es hidroclorotiazida. Los diuréticos tiazida o tipo tiazida están categorizados en la Sección 2.2.1 del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000

ES 2 263 604 T3

y otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes, tales como por ejemplo el “Physicians Desk Reference” (PDR) y “Martindale: The Extra Pharmacopoeia” (Reynolds JEF (ed.), London, Royal Pharmaceutical Society, 1996). De preferencia, la hidroclorotiazida se administra en una cantidad desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 62,5 mg por día; de más preferencia la hidroclorotiazida se administra en una cantidad desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 37,5 mg por día; de mayor preferencia la hidroclorotiazida se administra en una cantidad de aproximadamente 12,5 mg por día.

De preferencia el betabloqueante es un antagonista de adrenoceptor selectivo β_1 ; de preferencia el antagonista de adrenoceptor selectivo β_1 es atenolol, bisoprolol, betaxolol, metoprolol, celiprolol o acebutolol. Alternativamente el betabloqueante es un antagonista de beta-adrenoceptor no selectivo; de preferencia el antagonista de beta-adrenoceptor no selectivo es pindolol, propranolol, oxprenolol, sotalol, timolol o nadolol. Alternativamente el betabloqueante es un fármaco con acción bloqueante de los adrenoceptores β - y α - combinados; de preferencia este fármaco es carvedilol, o labetolol. De mayor preferencia el betabloqueante es atenolol. Los betabloqueantes están categorizados en la Sección 2.4 del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 y en otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes. De preferencia el atenolol se administra en una cantidad desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 125 mg por día; de más preferencia el atenolol se administra en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 75 mg por día; de mayor preferencia el atenolol se administra en una cantidad de aproximadamente 25 mg por día.

De preferencia el inhibidor de ACE es enalapril, perindopril, captopril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, quinapril, lisinopril, ramipril o moexipril. De mayor preferencia el inhibidor de ACE es enalapril. Los inhibidores de ACE están categorizados en la Sección 2.5.5.1 del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 y en otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes. De preferencia el enalapril se administra en una cantidad desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg por día; de más preferencia el enalapril se administra en una cantidad desde aproximadamente 1,5 mg hasta aproximadamente 15 mg por día; de mayor preferencia el enalapril se administra en una cantidad de aproximadamente 5 mg por día.

El antagonista de receptores de angiotensina-II es de preferencia: losartan, valsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan o telmisartan. De más preferencia el antagonista de receptores de angiotensina-II es losartan. Los antagonistas de receptores de angiotensina-II están categorizados en la Sección 2.5.5.2. del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 y en otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes. De preferencia se administra losartan en una cantidad desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 125 mg por día; de más preferencia losartan se administra en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 75 mg por día; de mayor preferencia losartan se administra en una cantidad de aproximadamente 25 mg por día.

De preferencia, el fármaco antihipertensivo vasodilatador es hidralazina. Los fármacos antihipertensivos vasodilatadores están categorizados en la Sección 2.5.1 del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 y en otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes. De preferencia la hidralazina se administra en una cantidad desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 62,5 mg por día; de más preferencia, la hidralazina se administra en una cantidad desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 37,5 mg por día; de mayor preferencia la hidralazina se administra en una cantidad de aproximadamente 12,5 mg por día.

De preferencia el bloqueante de canales de calcio es amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina o nisoldipina. De más preferencia el bloqueante de canales de calcio es amlodipina. Los bloqueantes de canales de calcio están categorizados en la Sección 2.6.2 del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 y en otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes. De preferencia la amlodipina se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 12,5 mg por día; de más preferencia la amlodipina se administra en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg hasta aproximadamente 7,5 mg por día; de mayor preferencia la amlodipina se administra en una cantidad desde aproximadamente 2,5 mg por día. De preferencia la amlodipina se administra como maleato o besilato.

De preferencia la formulación de la presente invención comprende más de un agente reductor de la tensión sanguínea. De más preferencia, la formulación comprende dos agentes reductores de la tensión sanguínea. De mayor preferencia la formulación comprende tres agentes reductores de la tensión sanguínea. De preferencia los agentes reductores de la tensión sanguínea se seleccionarán independientemente de un diurético, un betabloqueante, un inhibidor de ACE, un antagonista de receptor de angiotensina II y un bloqueante de canales de calcio. De más preferencia los agentes reductores de la tensión sanguínea se seleccionarán independientemente de un diurético, un betabloqueante y un inhibidor de ACE.

De preferencia el agente regulador de lípidos es un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA), también llamado estatina. De preferencia la estatina es atorvastatina, simvastatina, cerivastatina, fluvastatina o pravastatina. De más preferencia, la estatina es atorvastatina o simvastatina. De mayor preferencia la estatina es atorvastatina. Los fármacos reguladores de lípidos están categorizados en la Sección 2.12 del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 y en otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes. De preferencia la atorvastatina se administra en una cantidad desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 50 mg por día; de más preferencia la atorvastatina se administra en una cantidad desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 30 mg por día y de mayor preferencia la atorvastatina se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg por día. De preferencia la simvastatina se administra en una cantidad desde aproximadamente 2 mg hasta aproximada-

ES 2 263 604 T3

mente 60 mg por día; de más preferencia la atorvastatina se administra en una cantidad desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 40 mg por día; de mayor preferencia la atorvastatina se administra en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 20 mg por día.

5 De preferencia el agente alterador de la función plaquetaria es aspirina, ticlopidina, dipiridamol, clopidogrel o un inhibidor del receptor de glicoproteína IIb/IIIa tal como abciximab, o un fármaco antiinflamatorio no esteroide tal como el ibuprofeno. De mayor preferencia, el agente alterador de la función plaquetaria es la aspirina. Los agentes alteradores de la función plaquetaria están categorizados en la Sección 2.9 del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 y en otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos
10 están categorizados en la Sección 10.1.1 del Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 y en otros formularios o farmacopeas nacionales equivalentes. De preferencia la aspirina se administra en una cantidad desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 500 mg por día; de más preferencia la aspirina se administra en una cantidad desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 250 mg por día; de mayor preferencia la aspirina se administra en un cantidad de aproximadamente 75 mg por día.

15 De preferencia el agente reductor de homocisteína sérica es el ácido fólico, vitamina B6 o vitamina B12 o una combinación de dos o tres de éstos. De más preferencia el agente reductor de homocisteína sérica es el ácido fólico. De preferencia el ácido fólico se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,2 mg hasta aproximadamente 4 mg por día; de más preferencia el ácido fólico se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,4 mg hasta aproximadamente 2 mg por día; de mayor preferencia el ácido fólico se administra en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg por día.

De mayor preferencia la formulación usada en el procedimiento de la invención comprende:

- 25 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- ii) aproximadamente 10 mg de atorvastatina como agente regulador de lípidos,
- 30 iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica.

Alternativamente la formulación usada en el procedimiento de la invención comprende:

- 35 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- 40 iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica.

45 Alternativamente la formulación usada en el procedimiento de la invención comprende:

- i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol, y aproximadamente 2,5 mg de maleato de amlodipina como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- 50 ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos, y
- iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica.

55 Alternativamente la formulación usada en el procedimiento de la invención comprende:

- i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 2,5 mg de maleato de amlodipina, y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- 60 ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- 65 iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica.

Opcionalmente el procedimiento de la presente invención comprende además un principio activo de una quinta categoría que comprende antioxidantes. De preferencia el antioxidante es la vitamina E.

ES 2 263 604 T3

De preferencia los principios activos se administran al paciente por vía oral.

El uso de la formulación puede disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular al menos en un 80%. De preferencia, el uso de la formulación reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular al menos en un 50%, de más preferencia el uso de la formulación reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular al menos en un 60%, de más preferencia el uso de la formulación reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular al menos en un 70% y de mayor preferencia el uso de la formulación reduce el riesgo de la enfermedad cardiovascular al menos en un 80%.

La invención provee además formulaciones para uso en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

En otro aspecto de la invención se provee una formulación que comprende al menos dos agentes reductores de la tensión sanguínea, cada uno seleccionado de un modo de acción fisiológico diferente, seleccionado de un diurético, un betabloqueante, un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina II, y un bloqueante de canales de calcio, y un principio activo de al menos dos de las tres categorías siguientes:

- i) al menos un agente regulador de lípidos,
- ii) al menos un agente alterador de la función plaquetaria, y
- iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica.

Tal como se usa en este documento, el modo de acción fisiológico se refiere a la manera en la que un principio activo ejerce su actividad en el cuerpo de un paciente.

La práctica clínica habitual es tratar factores de riesgo individuales que se presentan en cualquier persona dada. De este modo, en la práctica clínica habitual, los individuos que presentan factores de riesgo clínicos de enfermedad cardiovascular se tratan para reducir los factores de riesgo (por ejemplo tensión sanguínea o nivel de lípidos) hasta los así llamados valores normales, pero no más bajos, mediante la aplicación de uno de los muchos principios activos conocidos en la técnica.

De preferencia la formulación tiene principios activos de dos de las tres categorías, i), ii) e iii). De más preferencia la formulación tiene principios activos de las categorías i) e ii). De mayor preferencia la formulación comprende principios activos de las tres categorías, i), ii) e iii). Opcionalmente la formulación comprende más de un principio activo de una o más de las tres categorías.

El diurético, el betabloqueante, el inhibidor de ACE, el antagonista del receptor de angiotensina II y el bloqueante de canales de calcio son de preferencia aquellos mencionados anteriormente, de preferencia en las dosis mencionadas anteriormente. De manera similar el agente regulador de lípidos, el agente alterador de la función plaquetaria y el agente reductor de homocisteína sérica son preferiblemente aquellos que se mencionaron anteriormente, de preferencia en las dosis anteriormente mencionadas.

En la práctica clínica habitual para el uso de los agentes reductores de la tensión sanguínea no se considerará útil, por ejemplo, tal formulación en una única forma de dosificación dada la práctica clínica de proporcionar sólo un principio activo adicional para reducir la tensión sanguínea, si un primer principio activo para reducir la tensión sanguínea, o a lo sumo dos de tales fármacos en combinación, no logran la reducción necesaria de la tensión sanguínea. Los autores de la presente invención demostraron que el efecto de diferentes clases de principios activos reductores de la tensión sanguínea actúa independientemente, y por lo tanto las combinaciones de dos o más principios activos reductores de la tensión sanguínea en una dosis única produce un efecto aditivo, aumentando mucho su eficacia. Más aún, el uso de agentes reguladores de lípidos, agentes que alteran la función plaquetaria, y agentes que alteran la homocisteína sérica en combinación con agentes para reducir la tensión sanguínea para reducir el riesgo total de una persona de sufrir enfermedad cardiovascular va en dirección opuesta a la práctica clínica habitual.

Se entenderá que proveer una formulación en la que la dosis del agente reductor de la tensión sanguínea está por debajo de la menor dosis terapéutica del agente reductor de la tensión sanguínea es contrario a la técnica. La menor dosis terapéutica para cualquier agente reductor de la tensión sanguínea puede ser fácilmente determinada por un experto teniendo como referencia el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 en uso en el país de esta patente en el momento de describirla.

Se provee además una formulación que comprende los principios activos de al menos dos de las tres categorías siguientes:

- i) al menos un agente reductor de la tensión sanguínea,
- ii) al menos un agente alterador de la función plaquetaria, y
- iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

ES 2 263 604 T3

en la que la dosis del agente reductor de la tensión sanguínea, si está presente, está por debajo de la menor dosificación terapéutica para el agente reductor de la tensión sanguínea.

5 Alternativamente se provee una formulación que comprende al menos un agente reductor de la tensión sanguínea y principios activos de al menos una de las tres categorías siguientes:

- i) al menos un agente regulador de lípidos,
- 10 ii) al menos un agente alterador de la función plaquetaria, y
- 15 iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

en la que la dosis del agente reductor de la tensión sanguínea, si está presente, está por debajo de la menor dosificación terapéutica para el agente reductor de la tensión sanguínea.

15 Nuevamente, el agente reductor de la tensión sanguínea, el agente regulador de lípidos, el agente alterador de la función plaquetaria y el agente reductor de homocisteína sérica son de preferencia aquellos mencionados anteriormente, de preferencia en las dosis mencionadas anteriormente.

20 En un modo de operación de preferencia, la presente invención se refiere al tratamiento de individuos sin tener en cuenta los niveles de cualquiera de los factores de riesgo y sin haber realizado ninguna prueba. De preferencia, la selección se basa sólo en la edad de la persona, en su sexo y en su historia de enfermedad cardiovascular existente. De este modo, resulta importante evitar los efectos colaterales deletéreos. De acuerdo con esto, es adecuado que la formulación contenga una cantidad menor del agente reductor de la tensión sanguínea que la dosis clínica normal. 25 Esto es completamente contrario al estado de la técnica, la que provee formulaciones que contienen principios activos en la dosis terapéutica completa o en dosis aproximadas.

En otro aspecto de la invención se provee una formulación que comprende principios activos de al menos tres de las cuatro categorías siguientes:

- 30 i) al menos un agente reductor de la tensión sanguínea,
- ii) al menos un agente regulador de lípidos,
- 35 iii) al menos un agente alterador de la función plaquetaria, y
- iv) al menos un agente reductor de homocisteína sérica.

40 Nuevamente, el agente reductor de la tensión sanguínea, el agente regulador de lípidos, el agente alterador de la función plaquetaria y el agente reductor de homocisteína sérica son de preferencia aquellos mencionados anteriormente, de preferencia en la dosis mencionada anteriormente.

De preferencia, la formulación contiene una dosis de un agente reductor de la tensión sanguínea que es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en el extremo inferior del intervalo terapéutico recomendado para el agente reductor de la tensión sanguínea. 45

De mayor preferencia, la formulación comprende:

- 50 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol, y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- ii) aproximadamente 10 mg de atorvastatina como agente regulador de lípidos,
- 55 iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria y,
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica.

Alternativamente, la formulación comprende:

- 60 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol, y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- 65 iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria y,
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica.

ES 2 263 604 T3

Alternativamente la formulación usada en el procedimiento de la invención comprende:

- i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol, y aproximadamente 2,5 mg de maleato de amlodipina como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria y,
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica.

Alternativamente la formulación usada en el procedimiento de la invención comprende:

- i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 2,5 mg de maleato de amlodipina, y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria y,
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica.

En aún otro aspecto de la invención, se provee el uso de principios activos de dos o más de las tres categorías siguientes:

- i) al menos un agente reductor de la tensión sanguínea,
- ii) al menos un agente regulador de lípidos, y
- iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

con o sin al menos un agente alterador de la función plaquetaria, para la fabricación de una formulación para ser administrada a un individuo al que no se le hayan realizado pruebas, o en el caso de ser estudiado sin tener en cuenta el nivel de uno o más de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular seleccionados de tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica y función plaquetaria.

Alternativamente, se provee el uso de al menos un agente reductor de la tensión sanguínea y al menos un principio activo de al menos una de las dos categorías siguientes:

- i) al menos un agente regulador de lípidos, y
- ii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

con o sin al menos un agente alterador de la función plaquetaria, para la fabricación de una formulación para ser administrada a un individuo al que no se le hayan realizado pruebas, o en el caso de ser estudiado sin tener en cuenta el nivel de uno o más de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular seleccionados de tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica y función plaquetaria.

La formulación de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica (incluyendo parches), vía aérea (aerosol), rectal y tópica (incluyendo bucal y sublingual). De preferencia la formulación de la presente invención se provee en una forma adecuada para administración oral. Para administración oral, la formulación de la presente invención está de preferencia en la forma de un comprimido, una cápsula, una píldora, polvos, gránulos, una solución o una suspensión.

Los comprimidos para uso oral pueden incluir los componentes mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes agregantes, agentes lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen: carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes de desintegración adecuados. Los agentes agregantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que los agentes lubricantes, si están presentes, serán generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, celulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa ftalato, polivinilacetato ftalato, polímero de metilmetacrilato, una mezcla de polímeros tal como Eudragit®, un derivado de celulosa, ceína, cera o material similar, o cualquier otro recubrimiento soluble, para demorar la absorción en el tracto gastrointestinal.

Las cápsulas para uso oral incluyen, cápsulas duras de gelatina en las que los componentes están mezclados con un diluyente sólido y cápsulas blandas de gelatina en las que los componentes están mezclados con agua o un aceite tal

ES 2 263 604 T3

como, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Los componentes pueden estar compartimentados dentro de una cápsula para evitar el contacto durante el almacenamiento.

De preferencia, uno o más de los principios activos se recubren entéricamente previo a la compresión o encapsulado. De preferencia el agente alterador de la función plaquetaria, en particular aspirina, está constituido por perlas o gránulos entéricamente recubiertos previo a la compresión o encapsulado. De preferencia todo el comprimido o cápsula está entéricamente recubierto. De preferencia, el material de cobertura entérico comprende: celulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa ftalato, polivinilacetato ftalato, polímero de metilmetacrilato, o una mezcla de polímeros tal como Eudragit®.

De preferencia uno o más de los principios activos se recubren para una liberación retardada previamente a la compresión o encapsulado. De preferencia, el agente alterador de la función plaquetaria, en particular aspirina, está constituido por perlas o gránulos recubiertos para liberación retardada previamente a la compresión o encapsulado. De preferencia la totalidad del comprimido o cápsula están recubiertos para liberación retardada. De preferencia el material cobertura para retardar la liberación comprende celulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa ftalato, ftalato de polivinilacetato, polímero de metilmetacrilato, una mezcla de polímeros tal como Eudragit®, un derivado de celulosa, ceína, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

De preferencia el comprimido de liberación retardada se forma a partir de una matriz que comprende cera o un material similar. Alternativamente, el comprimido de liberación retardada es un comprimido digerible formado a partir de un derivado de celulosa o material similar. Alternativamente, el comprimido de liberación retardada está recubierto con un recubrimiento soluble.

La dosis deseada se presenta, de preferencia, una vez por día, pero puede dosificarse como dos, tres, cuatro o más subdosis administradas en intervalos adecuados durante el día. De preferencia, los principios activos están presentes en el comprimido, cápsula, píldora, polvos, gránulos, solución o suspensión en cantidades adecuadas para ser administradas una, dos o tres veces por día. De más preferencia los principios activos están presentes en el comprimido, cápsula, píldora, polvos, gránulos, solución o suspensión en cantidades adecuadas para ser administradas una vez por día.

Todas las dosificaciones de preferencia se calculan para que estén en niveles que optimicen la proporción de beneficio *versus* riesgo, es decir, la proporción de reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular con respecto al riesgo de efectos adversos del agente administrado.

De preferencia, la formulación se usa como un medicamento. De más preferencia, la formulación se usa como un medicamento para la prevención de la enfermedad cardiovascular. De mayor preferencia, la formulación se usa como un medicamento para la prevención de la enfermedad cardíaca isquémica. Alternativamente, de mayor preferencia, la formulación se usa como medicamento para la prevención de accidentes cerebrovasculares o ataques isquémicos transitorios.

De preferencia la formulación se usa en hombres y mujeres por encima de una edad especificada para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Alternativamente, la formulación se usa en hombres y mujeres con un riesgo estimado de enfermedad cardiovascular por encima de un nivel específico, en el que el riesgo se determina mediante la medición de los factores de riesgo usados en conjunción con la edad y sexo de la persona. La formulación se usa también en personas con una historia clínica de enfermedad arterial coronaria o enfermedad cardiovascular sin tener en cuenta la edad o los valores de los factores de riesgo.

De preferencia el uso de la formulación de la presente invención reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular al menos en un 80%.

La presente invención además provee el uso de la formulación de la presente invención para la fabricación de un medicamento para la prevención de la enfermedad cardiovascular, de preferencia la fabricación de un medicamento para la prevención de la enfermedad cardíaca isquémica o el accidente cerebrovascular. De preferencia, el medicamento se usa en hombres y mujeres por encima de las edades especificadas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Alternativamente el medicamento se usa en hombres y mujeres con un riesgo estimado de enfermedad cardiovascular por encima de un nivel especificado, en el que el riesgo se determina midiendo los factores de riesgo usados en conjunción con la edad y el sexo de la persona.

La presente invención además provee un procedimiento para preparar la formulación de la presente invención, que comprende las siguientes etapas:

- i) mezclar los dos o más principios activos opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- ii) dar a la mezcla la forma de un comprimido, una cápsula, una píldora, polvos, gránulos, una solución o una suspensión adecuada para ser administrada por vía oral a un paciente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra el riesgo relativo (límite de confianza, 95%) de accidente cerebrovascular de acuerdo con la tensión sanguínea (referencia 1). Los ejes de coordenadas, vertical y horizontal están representados en escala logarítmica.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el riesgo relativo (límite de confianza, 95%) de enfermedad isquémica cardíaca de acuerdo con la tensión sanguínea (referencia 1). Los ejes de coordenadas, vertical y horizontal están representados en escala logarítmica.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la mortalidad (límite de confianza, 95%) debida a enfermedad cardíaca isquémica de acuerdo con el colesterol sérico (referencia 2). Los ejes de coordenadas, vertical y horizontal están representados en escala logarítmica.

La Figura 4 es un gráfico que muestra el riesgo relativo (límite de confianza, 95%) de enfermedad cardíaca isquémica de acuerdo con la homocisteína sérica (referencia 3). Los ejes de coordenadas, vertical y horizontal están representados en escala logarítmica.

La Figura 5 es un gráfico que muestra el riesgo relativo (límite de confianza, 95%) de enfermedad isquémica cardíaca de acuerdo con la agregación plaquetaria (referencia 4). El eje vertical está representado en escala logarítmica.

La Figura 6 es un gráfico de barras que muestra las muertes debidas a enfermedad cardiovascular por encima y por debajo de la edad de 55 años para hombres y mujeres.

La Figura 7 es un gráfico que muestra las distribuciones relativas de tensión sanguínea diastólica (en mm Hg) en personas que murieron posteriormente por causa de un accidente cerebrovascular y en personas de la misma edad que no murieron posteriormente por causa de un accidente cerebrovascular (Si la tasa de falsos positivos (FPR) es del 5%, la tasa de detección (DR) es del 15%).

La Figura 8 es un gráfico que muestra las distribuciones relativas de tensión sanguínea diastólica (en mm Hg) en personas que murieron posteriormente por causa de enfermedad isquémica cardíaca y en personas de la misma edad que no murieron subsiguientemente de enfermedad isquémica cardíaca (Si la tasa de falsos positivos (FPR) es del 5%, la tasa de detección (DR) es del 13%).

La Figura 9 es un gráfico que muestra las distribuciones relativas de colesterol sérico (en mmol/l) en personas que murieron subsiguientemente por causa de enfermedad isquémica cardíaca y en personas de la misma edad que no murieron subsiguientemente por causa de enfermedad isquémica cardíaca (Si la tasa de falsos positivos (FPR) es del 5%, la tasa de detección (DR) es del 15%).

Para cada uno de los factores que afectan el riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular y que pueden alterarse favorablemente mediante una terapia farmacológica (tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica y función plaquetaria), la relación con la enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular es continua a lo largo del intervalo de valores en las poblaciones occidentales. Cuanto más alto es el valor del factor de riesgo, mayor es el riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular; un riesgo aumentado no está limitado a personas con valores inusualmente altos de factores de riesgo. Esta relación proporcionada continua se estableció mediante dos clases de evidencias para cada uno de los cuatro factores de riesgo.

La primera es una serie de estudios epidemiológicos en los que se hicieron las mediciones en un gran número de personas y los valores de los factores de riesgo se correlacionaron con la subsiguiente incidencia de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Las Figuras 1 a 5 muestran cinco grupos de datos de las relaciones entre factores de riesgo cardiovasculares y la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca o accidente cerebrovascular (a saber, tensión sanguínea y accidente cerebrovascular, tensión sanguínea y enfermedad isquémica cardíaca, colesterol sérico y enfermedad isquémica cardíaca, homocisteína sérica y enfermedad isquémica cardíaca, índice de masa corporal y enfermedad isquémica cardíaca). Los datos son de grandes estudios epidemiológicos únicos o de estudios en los que se han combinado los datos de varios estudios menores (referencias 1-4). Las poblaciones estudiadas fueron divididas en subgrupos (cinco subgrupos iguales en tres de las cinco relaciones que se muestran) de acuerdo con los valores ordenados de los factores de riesgo, como se muestra en los ejes horizontales. La incidencia, en los ejes verticales, se representa en escala logarítmica (o proporcional). En cada caso la relación está bien descrita por una línea recta, y en las Figuras 1 a 4 los intervalos de confianza del 95% en cada una de las estimaciones de incidencia son inconsistentes con una relación que es marcadamente no lineal. La relación lineal indica que si se da un cambio en uno de los factores de riesgo en cualquier punto de la distribución está asociado con un cambio constante proporcionado en el riesgo de enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular.

La segunda clase de evidencia son ensayos aleatorizados controlados en los que se dio medicación para disminuir los factores de riesgo. Los ensayos aleatorizados demostraron que los fármacos que reducen la tensión sanguínea producen la misma reducción proporcionada en la incidencia de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, sin tener en cuenta el hecho de que la tensión sanguínea inicial fuese alta o media (referencia 5). De manera similar, los ensayos aleatorizados demostraron que los fármacos que bajan el colesterol sérico produjeron la misma reducción pro-

porcionada en la incidencia de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, sin tener en cuenta si la concentración sérica de colesterol inicial era alta o media (referencias 6-7). Los ensayos aleatorizados mostraron que la aspirina reduce la incidencia de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares tanto en personas con riesgo alto como con riesgo bajo (referencia 8) (la función plaquetaria no se midió en los ensayos de aspirina). Para homocisteína sérica todavía no están disponibles los ensayos aleatorizados, pero hay evidencias disponibles en personas con diferentes trastornos genéticos que aumentan la concentración de homocisteína sérica en diversa medida; el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en los diferentes trastornos es proporcional al aumento de homocisteína sérica (referencias 3, 9).

Debido a la relación proporcionada continua entre cada uno de estos factores de riesgo y la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular, sería adecuado alterar los cuatro factores en una persona con alto riesgo por cualquier razón, por ejemplo una tensión sanguínea particularmente alta, alguna predisposición genética (reconocida o no), o simplemente edad avanzada. La decisión de que el tratamiento preventivo merece la pena debería basarse en la totalidad del nivel de riesgo de la persona de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular, no en el nivel de un factor de riesgo en particular. Debido a la relación proporcionada constante, el beneficio será mayor en aquellos cuyo riesgo es mayor. El enfoque de preferencia por lo tanto es usar todos estos agentes para disminuir el riesgo en personas cuyo riesgo total existente está por encima de un nivel especificado. Existe la necesidad de una estrategia de tratamiento y una formulación que combinará los beneficios de todos ellos, minimizando la incidencia de efectos adversos (de este modo aumentando la proporción beneficio:riesgo), y para que la formulación esté disponible en una amplia escala para individuos por encima de un riesgo específico de tener un episodio cardiovascular importante.

Como se estableció anteriormente, los factores clásicos de riesgo cardiovascular (tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica) son pruebas de selección pobres para discriminar entre personas que van a desarrollar o no una enfermedad cardiovascular. Un determinante del riesgo más discriminatorio es la edad: la incidencia de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular se duplica por cada ocho años de aumento en la edad. En contraste, se produce una duplicación del riesgo sobre una amplia parte de la distribución de los cuatro factores de riesgo (referencias 3, 4, 11, 12) (aproximadamente desde el 5% de la distribución hasta el 50%, o desde el 50% hasta 95%). El sexo es también un determinante importante del riesgo de una persona, la incidencia en mujeres de cualquier edad es aproximadamente la misma que en los hombres diez años menores. Sin embargo, el único determinante de mayor importancia del riesgo de una persona es la presencia de una enfermedad preexistente: en una persona que ya ha tenido un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular, por ejemplo, el riesgo de muerte por causa de enfermedad cardiovascular es aproximadamente de 5% por año, independientemente de la edad, el sexo, o los valores de los factores de riesgo.

La formulación de la presente invención contiene diversos componentes, todos ellos diseñados para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular cambiando los diferentes factores de riesgo predispuestos. La formulación se prepara en dosis que maximizan la eficacia y minimizan los efectos adversos. De preferencia la formulación se ofrece a todas las personas por encima de cierta edad o línea de corte de riesgo. El comienzo del tratamiento podría determinarse primeramente por la historia de una enfermedad preexistente en una persona: cualquier persona con una historia de infarto de miocardio o angina previos, o un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previos, independientemente de la edad, sexo o los valores de los factores de riesgo, deberían estar en una situación de riesgo suficiente como para tomar la formulación integrada. En personas que no tienen historia de enfermedad en el pasado, el comienzo del tratamiento podría estar determinado simplemente por la edad y sexo de una persona de modo tal que todos los hombres por encima de una edad especificada (por ej. 55 años) deberían tomar la formulación integrada todos los días y las mujeres podrían seguir la misma estrategia pero comenzar a una edad mayor (por ej. a partir de los 65 años). Alternativamente, el tratamiento podría comenzar cuando el riesgo anual en una persona de enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular, calculado a partir de su edad, sexo y factores de riesgo fácilmente mensurables (por ejemplo fumar, tensión sanguínea e índice de masa corporal) estén por encima de un valor especificado. Tal política sería sustancialmente más eficaz que la práctica actual de usar agentes farmacológicos específicos para un solo factor de riesgo y haciéndolo sólo en individuos con altos valores de aquel factor de riesgo o en individuos que ya han sufrido un episodio cardiovascular mayor. El nuevo enfoque propuesto también tiene en cuenta, mientras que la práctica actual no lo hace, que una historia de enfermedad cardiovascular previa y, en personas sanas, la edad son medidas mucho más discriminatorias de alto riesgo que cualquiera de los factores de riesgo cardiovasculares.

La Tabla 3 muestra los factores de riesgo alterados por cada uno de estos fármacos, la cantidad por la que cada uno se cambia en promedio por la dosificación de preferencia y la disminución resultante esperada en los riesgos de enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular. La Tabla 3 también muestra que todos los fármacos en combinación reducen el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en un estimado del 88% y de accidente cerebrovascular en un estimado de 86%. Este estimado combinado se basa en el hecho de que los efectos sobre los cuatro diferentes factores de riesgo no están relacionados entre sí y de este modo los efectos esperados de cambiar cada uno de ellos será independiente uno del otro. Esta expectativa está avalada por dos clases de evidencias. Primero, estudios epidemiológicos (en los que los valores de los factores de riesgo se midieron en muchos miles de personas y se examinó la distribución de los valores en aquellos que murieron subsiguientemente de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular y en aquellos que no lo hicieron) mostraron que la tensión sanguínea, el colesterol sérico, la función plaquetaria y la homocisteína sérica son altamente independientes unos de otros en relación al riesgo de la enfermedad cardiovascular (referencias 2, 3, 6, 218). Por ejemplo la proporción del riesgo de que sobrevenga una enfermedad en personas con alta tensión sanguínea y el riesgo en personas con baja tensión sanguínea es similar, independiente de los valores del colesterol sérico y otros factores de riesgo. Segundo, algunos ensayos clínicos aleatorizados usaron combinaciones de dos de los fármacos (por ejemplo betabloqueantes y aspirina) en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca y demostraron que los efectos son independientes (esto es, el riesgo relativo en pacientes que tomaron dos

ES 2 263 604 T3

fármacos (comparado con el riesgo en aquellos que no tomaron ninguno) fue similar al riesgo relativo en personas que tomaron uno de los fármacos multiplicado por el riesgo relativo en personas que tomaron el otro fármaco). De acuerdo con esto, se calculó el efecto de los diferentes fármacos en combinación en la Tabla 3 multiplicando los efectos de cada uno de ellos como se muestran en las notas al pie h y j.

TABLA 3

Los fármacos constituyentes en la formulación combinada propuesta, los factores de riesgo cardiovasculares que cada una de ellas altera, la cantidad en que se cambiaría cada factor, y la reducción esperada resultante en el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular

Fármaco	Ejemplo (dosis diaria)	Variable fisiológica asociada (reducción producida por el fármaco)	Reducción esperada del riesgo de:	
			enfermedad isquémica cardíaca	accidente cerebrovascular
Diurético tiazida Betabloqueante Inhibidor de ACE	Hidroclorotiazida (12,5 mg) Atenolol (25 mg) Enalapril (5 mg)	Tensión sanguínea (12 mm Hg diastólica) ^a	43% ^b	63% ^b
Estatina	Atorvastatina (10 mg)	Colesterol sérico (1,8 mmol/l) ^c	61% ^d	50% ^d
Aspirina	Aspirina (75 mg)	Agregación plaquetaria	38% ^e	15% ^e
Ácido Fólico	Ácido Fólico (0,8 mg)	Homocisteína Plasmática/sérica (3 μmol/l) ^f	15% ^g	10% ^g
Todos los fármacos en combinación			88% ^h	86% ^j

^a El estimado que obtuvimos mediante un análisis de la reducción de la tensión sanguínea de acuerdo con dosis en 187 ensayos aleatorizados controlados con placebo de diuréticos tiazida o tipo tiazida, betabloqueantes e inhibidores de ACE (referencias 13-199).

^b Expectativa de reducción de riesgo a partir de la reducción de la tensión sanguínea diastólica de 12 mm Hg, de los análisis publicados de los estudios de cohortes y ensayos aleatorizados controlados de tensión sanguínea y enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular (referencias 1, 5).

^c A partir de ensayos aleatorizados controlados con placebos publicados de atorvastatina (referencia 200).

^d Expectativa de reducción de riesgo a partir de la reducción del colesterol sérico de 1,8 mmol/l, de los análisis publicados de estudios de cohortes y ensayos aleatorizados controlados de colesterol sérico y enfermedad isquémica cardíaca y de ensayos aleatorizados controlados de reducción de colesterol sérico y accidente cerebrovascular (referencias 6, 201, 202).

^e Estimado que obtuvimos a partir de un análisis de los resultados de 14 ensayos aleatorizados controlados de aspirina en dosificación de 50-100 mg diarios y la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular (referencias 203-216).

^f Un meta análisis de los ensayos aleatorizados controlados publicados de ácido fólico en dosis entre 1 mg y 5 mg demostraron que la reducción máxima en homocisteína plasmática es de 3 μmol/l y que esta reducción máxima se produce con una dosis de ácido fólico de 1 mg (referencia 217); un ensayo aleatorizado controlado no publicado por nosotros sugirió que una dosis de ácido fólico de 0,8 mg es la dosis menor que produce esta reducción máxima en la homocisteína.

^g Expectativa de reducción en el riesgo a partir de la reducción de la homocisteína plasmática de 3 μmol/l a partir de los resultados de los estudios de cohortes de homocisteína y enfermedad cardiovascular (referencias 3,9).

^h $100\% - [(100\% - 43\%) \times (100\% - 61\%) \times (100\% - 38\%) \times (100\% - 15\%)] = 88\%$.

^j $100\% - [(100\% - 63\%) \times (100\% - 50\%) \times (100\% - 15\%) \times (100\% - 10\%)] = 86\%$.

La Tabla 4 muestra los estimados de prevalencia de efectos adversos de cada una de las medicaciones cuando se toman en las dosis de preferencia (mostradas como la diferencia en la prevalencia entre los grupos con tratamiento y con placebo en los ensayos aleatorizados). La dosis de cada medicación se eligió para maximizar la proporción

beneficio contra riesgo. Se reconoce que algunas personas que toman una combinación de seis fármacos desarrollarían efectos adversos que serían inaceptables. Los efectos adversos atribuibles a cada una de las medicaciones componentes serían puestos en evidencia en personas que toman la formulación combinada y estarían disponibles formulaciones alternativas que omitan uno o más de los ingredientes componentes, con o sin un ingrediente sustituto, para las personas que no puedan tolerar un componente.

TABLA 4

La prevalencia estimada de efectos adversos de cada uno de los seis fármacos incluidos en la formulación integrada

Fármaco	Ejemplo (dosis diaria)	Efectos adversos más comunes	Prevalencia de cualquier efecto adverso en ensayos aleatorizados (tratados menos control)	Prevalencia de efectos adversos serios (aquellos que garantizaron el retiro del ensayo aleatorizado) (tratado menos control)
Diurético tiazida	Hidroclorotiazida (12,5 mg)	mareos, impotencia, náuseas	1,4% ^a	0,1% ^a
Betabloqueante	Atenolol (25 mg)	extremidades frías, fatiga, mareos	5,6% ^a	0,9% ^a
Inhibidor de ACE	Enalapril (5 mg)	tos	2,1% ^a	0,2% ^a
Estatina	Atorvastatina (10 mg)	-	0,1%	<0,1%
Aspirina	Aspirina (75 mg)	hemorragia, indigestión	1,8% ^b	0,7% ^b (hemorragia principalmente rectal o urinaria)
Ácido fólico	Ácido fólico (0,8mg)	-	<0,1%	< 0,1%

^a Estimado que obtuvimos a partir de un análisis de la prevalencia de efectos adversos de acuerdo con la dosis en 187 ensayos aleatorizados controlados con placebo, de diuréticos tiazida, betabloqueantes e inhibidores de ACE (referencias 13-199).

^b Estimado que obtuvimos a partir de un análisis de prevalencia de efectos adversos en 14 ensayos aleatorizados controlados con placebo, de aspirina en dosis de entre 50 y 100 mg (referencias 203-216).

La dosis de los primeros tres fármacos en la lista de las Tablas 3 y 4 (los fármacos usados para bajar la tensión sanguínea) es la mitad de la dosis estándar actual (o recomendada). La Tabla 5 muestra la reducción en la tensión sanguínea y en la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular, y la prevalencia de efectos adversos, usando la mitad de la dosis estándar (como en las Tablas 3 y 4) y usando la dosis estándar actual (recomendada). Hay una pequeña pérdida de eficacia usando la mitad de la dosis estándar, pero la prevalencia de efectos adversos se reduce en casi la mitad. En otras palabras, la proporción de beneficio con respecto al riesgo es mayor. La dosis de preferencia de aspirina es la dosis usada generalmente en la prevención de la enfermedad cardiovascular (75 mg/día); esto es mucho menos que la dosis necesaria para aliviar el dolor.

TABLA 5

El efecto combinado de los tres fármacos que bajan la tensión sanguínea (un diurético tiazida, un betabloqueante y un inhibidor de ACE) en la reducción de la tensión sanguínea y la reducción de la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular, junto con la prevalencia combinada de efectos adversos, de acuerdo con la dosis dada de los fármacos, si se administra la mitad de la dosis estándar o la dosis estándar

	Mitad de la dosis estándar (dosis de preferencia)	Dosis estándar
Reducción de la tensión sanguínea diastólica	12 mm Hg	15 mm Hg
Reducción proporcional en la incidencia de:		
Enfermedad isquémica cardíaca	43%	50%
Accidente cerebrovascular	63%	71%
Prevalencia de efectos adversos	9%	16%

Obtuvimos estimados a partir de un análisis de la reducción de la tensión sanguínea y la prevalencia de los efectos adversos de acuerdo con la dosis en 187 ensayos aleatorizados controlados con placebo, de diuréticos tiazida, betabloqueantes e inhibidores de ACE (referencias 13-199). Las correspondientes reducciones en la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular son aquellas esperadas a partir de las reducciones en la tensión sanguínea, a partir de los análisis publicados de estudios de cohortes y los ensayos aleatorizados controlados de tensión sanguínea y enfermedad isquémica cardíaca y accidente cerebrovascular (referencias 1,5).

Se entenderá que la presente invención se describió anteriormente solamente a modo de ejemplo. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención. Pueden hacerse diversas modificaciones y formas de realización sin apartarse del alcance de la invención, el cual está definido solamente por medio de las siguientes reivindicaciones.

Referencias

1. **MacMahon S, Peto R., Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, y col.** Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
2. **Neaton JD, Wentworth D.** Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992; 152:56-64.
3. **Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM.** Homocysteine and ischaemic heart disease: results of a prospective study with implications on prevention. *Arch Intern Med* 1997.
4. **Law MR, Morris JK, Wald NJ.** Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315:973-88.
5. **Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, y col.** Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-38.
6. **Law MR, Wald NJ, Thompson SG.** By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308:367-72.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274-5.

8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81106.
- 5 9. **Law MR.** Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *European Heart Journal Supplements* 1999; 1 (Suppl S): S3-S8.
- 10 10. **Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD.** When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ* 1999; 319:1562-5.
11. **Stamler J, Stamler R, Neaton JD.** Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153:598-615.
12. **Stamler J, Wentworth D, Neaton JD.** Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256:2823-8.
13. **Petersen JR, Drabaek H, Gleerup G, Mehlsen J, Petersen LJ, Winther K.** ACE Inhibition with spirapril improves diastolic function at rest independent of vasodilation during treatment with spirapril in mild to moderate hypertension. *Angiology* 1996; 47:233-40.
- 20 14. **Burris JF, Weir MR, Oparil S, Weber M, Cady WJ, Stewart WH.** An assessment of diltiazem and hydrochlorothiazide in hypertension. *JAMA* 1990; 263:1507-12.
- 25 15. **Scholze J, Breitstadt A, Cairns V, Bauer B, Bender N, Priestley, y col.** Ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. *J Hypertens* 1993; 11:217-21.
16. **Frei M, Küster L, von Krosigk PG, Koch H, Küppers.** Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1):S25-S28.
- 30 17. **Goldberg MR, Rockhold FW, Offen WW, Dornseif BE.** Dose-effect and concentration-effect relationships of pinacidil and hydrochlorothiazide in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:208-18.
- 35 18. **Muesan G, Agabiti-Rosei E, Buoninconti R, Cagli V, Carotti A, Corea L, y col.** Antihypertensive efficacy and tolerability of captopril in the elderly: comparison with hydrochlorothiazide and placebo in a multicentre, double-blind study. *J Hypertens* 1987; 5 (Suppl 5):S599-S602.
- 40 19. **Pool PE, Applegate WB, Woehler T, Sandall P, Cady WJ.** A randomized, controlled trial comparing diltiazem, hydrochlorothiazide, and their combination in the therapy of essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1993; 13:487-93.
- 45 20. **Wing LMH, Arnolda LF, Harvey PJ, Upton J, Molloy D, Bune AJC, y col.** Lacidipine, hydrochlorothiazide and their combination in systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1997; 15:1503-10.
21. **Chalmers JP, Morris MJ, Wing LMH, Cain MD, West MJ, Graham JR, y col.** Effects of enalapril and hydrochlorothiazide on blood pressure, renin-angiotensin system, and atrial natriuretic factor in essential hypertension: a double blind factorial cross-over study. *Aust NZ J Med* 1986; 16:475-80.
- 50 22. **Chalmers JP, Komer PI, Tiller DJ, Bune AJ, Steiner JD, West MJ, y col.** Double-blind factorial trial of prindolol and hydrochlorothiazide in hypertension. *Med J Aust* 1976; 1:650-3.
23. **Chalmers J, Horvath J, Tiller D, Bune A.** Effects of timolol and hydrochlorothiazide on blood-pressure and plasma renin activity. *Lancet* 1976; 2:328-31.
- 55 24. **McCorvey E, Wright JT, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP.** Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clinical Pharmacy* 1993; 12:300-5.
- 60 25. **Myers MG, de Champlain J.** Effects of atenolol and hydrochlorothiazide on blood pressure and plasma catecholamines in essential hypertension. *Hypertension* 1983; 5:591-6.
26. **Jounela AJ, Lilja M, Lumme J, Mörlin C, Hoyem A, Wessel-aas T, y col.** Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. *Blood Press* 1994; 3:231-5.
- 65 27. **Pool J, Cushman WC, Saini RK, Nwachuku CE, Battikha JP.** Use of the factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:117-23.

28. **Canter D, Frank GJ, Knapp LE, Phelps M, Quade M, Texter M.** Quinapril and hydrochlorothiazide combination for control of hypertension: assessment by factorial design. *J Hum Hypertens* 1994; 8:155-62.
29. **Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, DeQuattro VL, Iachakis ND, Mroczek WJ, y col.** A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. *Arch Intern Med* 1994; 154:1461-9.
30. **Zachariah PK, Messerli FH, Mroczek W.** Low-dose bisoprolol/hydrochlorothiazide: an option in first-line, antihypertensive treatment. *lin Ther* 1993; 15:779-87.
31. **Chrysant SG.** Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril/hydrochlorothiazide combination. *Arch Intern Med* 1994; 154:737-43.
32. **Fernández M, Madero R, González D, Camacho P, Villalpando J, Arriaga J.** Combined *versus* single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23 (Suppl I):I-207-10.
33. **Lacourcière Y, Arnott W.** Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1994; 8:283-8.
34. **Pordy RC.** Cilazapril plus hydrochlorothiazide: improved efficacy without reduced safety in mild to moderate hypertension. *Cardiology* 1994; 85:311-22.
35. **Weir MR, Weber MA, Punzi HA, Serfer HM, Rosenblatt S, Cady WJ.** A dose escalation trial comparing the combination of diltiazem SR and hydrochlorothiazide with the monotherapies in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1992; 6:133-8.
36. **Brown CL, Backhouse CI, Grippat JC, Santoni JP.** The effect of perindopril and hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and on the renin-angiotensin system in hypertensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:327-32.
37. **Chrysant SG, Fagan T, Glazer R, Kriegman A.** Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose combinations, on blood pressure in patients with hypertension. *Arch Fam Med* 1996; 5:17-24.
38. **Frishman WH, Burriv JF, Mroczek WJ, Weir MR, Alemayehu D, Simon JS, y col.** First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:182-8.
39. **Kayanakis JG, Baulac L.** Comparative study of once-daily administration of captopril 50 mg, hydrochlorothiazide 25 mg and their combination in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23 (Suppl 1):89S-92S.
40. **Moser M, Abraham PA, Bennett WM, Brachfeld N, Goodman RP, McKenney JM, y col.** The effects of benazepril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in mild to moderate essential hypertension: a multicenter study. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49:322-9.
41. **Persson B, Stimpel M.** Evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of moexipril, an new ACE inhibitor, compared to hydrochlorothiazide in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:259-64.
42. **Jueng C, Halperin AK, Hasmimoto F, Callender K.** Nifedipine GITS and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *J Clin Hypertens* 1987; 3:695-703.
43. **Scholz D, Schwille PO, Sigel A.** Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol* 1982; 128:903-7.
44. **Materson BJ, Oster JR, Michael UF, Bolton SM, Burton ZC, Stambaugh JE, y col.** Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:192-8.
45. **Morledge JH, Ettinger B, Aranda J, BcBarron F, Barra P, Gorwit J, y col.** Isolated systolic hypertension in the elderly. A placebo-controlled, dose-response evaluation of chlorthalidone. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:199-206.
46. **Bateman DN, Dean CR, Mucklow JC, Bulpitt CJ, Dollery CT.** Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7:357-63.
47. **Erwtaman TM, Nagelkerke N, Lubsen J, Koster M, Dunning AJ.** β Blockade, diuretics, and salt restriction for the management of mild hypertension: a randomised double blind trial. *BMJ* 1984; 289:406-9.

48. **Ferrara LA, de Simone G, Mancini M, Fasano ML, Pasanisi F, Vallone G.** Changes in left ventricular mass during a double-blind study with chlorthalidone and slow-release nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27:525-8.
49. **McFate Smith WM, Feigal DW, Furberg CD, Greenlick M, Kuller L, Perry HM,** y col. Use of diuretics in treatment of hypertension in the elderly. *Drugs* 1986; 31:154-64.
50. **Moser M.** Low-dose diuretic therapy for hypertension. *Clin Ther* 1986; 8:554-62.
51. **Salveti A, Magagna A, Innocenti P, Ponzanelli F, Cagianelli A, Cipriani M,** y col. The combination of chlorthalidone with nifedipine does not exert an additive antihypertensive effect in essential hypertensives: a crossover multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:332-5.
52. **Wing LMH, West MJ, Graham JR, Chalmers JP.** Long-acting and short-acting diuretics in mild essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1982; A4:1429-41.
53. **Bradley K, Flack JM, Belcher J, Elmer P, Miller P, Grimm R.** Chlorthalidone attenuates the reduction in total cholesterol and small, dense LDL cholesterol subclass associated with weight loss. *Am J Hypertens* 1993; 6:636-9.
54. **Cranston WI, Juel-Jensen BE.** The effects of spironolactone and chlorthalidone on arterial pressure. *Lancet* 1962; 1:1161-4.
55. **Durel LA, Hayashi PJ, Weidler DJ, Schneiderman N.** Effectiveness of antihypertensive medications in office and ambulatory settings: a placebocontrolled comparison of atenolol, metoprolol, chlorthalidone, verapamil, and an atenolol-chlorthalidone combination. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:564-70.
56. **Hall WD, Weber MA, Ferdinand K, Flamenbaum W, Marbury T, Jain AK,** y col. Lower dose diuretic therapy in the treatment of patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8:571-5.
57. **Fiddes R, Blumenthal J, Dawson JE, Dyckman E, Hammond PGS, Harris S,** y col. Evaluation of indapamide 1.25 mg once daily in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11:239-44.
58. **Weidler D, Jallad NS, Curry C, Ferdinand K, Jain AK, Schnaper HW,** y col. Efficacious response with lower dose indapamide therapy in the treatment of elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:45-51.
59. **Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A.** Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 6):S78-S86.
60. **Chalmers JP, Wing LMH, Grygiel JJ, West MJ, Graham JR, Bune AJ.** Effects of once daily indapamide and pindolol on blood pressure, plasma aldosterone concentration and plasma renin activity in a general practice setting. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22:191-6.
61. **Schaller M, Waeber B, Brunner HR.** Double-blind comparison of indapamide with a placebo in hypertensive patients treated by practicing physicians. *Clin Exp Hypertens* 1985; A7:985-94.
62. **Taylor DR, Constable J, Sonnekus M, Milne FJ.** Effect of indapamide on serum and red cell cations, with and without magnesium supplementation, in subjects with mild hypertension. *S Afr Med J* 1988; 74:272-6.
63. **Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen, Johansen P.** Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990; 300:975-8.
64. **Christiansen C, Christensen MS, Hagen C, Stocklund KE,** Transbøl. Effects of natural estrogen/gestagen and thiazide on coronary risk factors in normal postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60:407-412.
65. **Horvath JS, Caterson RJ, Collett P, Duggin GG, Kelly DH, Tiller DJ.** Labetalol and bendrofluzide: comparison of their antihypertensive effects. *Med J Aust* 1979; 1:626-8.
66. **Webster J, Dollery CT, Hensby CN.** Circulating prostacyclin concentrations may be increased by bendrofluzide in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1980; 59 (Suppl 6):125s-128s.
67. **Wilcox RG.** Randomised study of six beta-blockers and a thiazide diuretic in essential hypertension. *BMJ* 1978; 2:383-5.
68. **Fernandez PG, Zachariah PK, Bryant DG, Missan SS.** Antihypertensive efficacy α -methyl dopa, chlorothiazide and Supres-150 (α -methyl dopa-chlorothiazide). *Can Med Assoc J* 1980; 123:284-7.

69. **Curry CL, Harris R, MacKay JH, Nugent CA, Ryan J, Schnaper**, y col. Clinical studies of a new, low-dose formulation of metolazone for the treatment of hypertension. *Clin Ther* 1986; 9:47-62.
70. **McVeigh G, Galloway D, Johnston D**. The case for low dose diuretics in hypertension: comparison of low and conventional doses of cyclopentiazide. *BMJ* 1988; 297:95-8.
71. **Chrysant SG, Chappel C, Farnham J, Levin B, Lueg M, McCluskey D**, y col. Antihypertensive and metabolic effects of single and combined atenolol regimens. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:61-65.
72. **Ekbom T, Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Wester P**. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1991; 10:1525-9.
73. **Gostick NK, Mayhew SR, Million R, Sagar D, Suxena SR, Igram DF**, y col. A dose-response study of atenolol in mild to moderate hypertension in general practice. *Curr Med Res Opin* 1977; 5:179-84.
74. **Saul P, Jones BP, Edwards KG, Tweed JA**. Randomized comparison of atenolol and placebo in the treatment of anxiety: a double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28:109-110.
75. **Tonkin AL, Wing LMH, Russell AE, West MJ, Bune AJC, Morris MJ**, y col. Diltiazem and atenolol in essential hypertension: additivity of effects on blood pressure and cardiac conduction with combination therapy. *J Hypertens* 1990; 8:1015-8.
76. **Wing LMH, Chalmers JP, West MJ, Russell AE, Morris MJ, Cain MD**. Enalapril and atenolol in essential hypertension: attenuation of hypertensive effects in combination. *Clin Exp Hypertens* 1988; 10:119-33.
77. **Cilliers AJ**. Atenolol as primary therapy in previously untreated hypertensives and as an adjuvant to other therapy. *S Afr Med J* 1979; 55:321-4.
78. **Clement DL, De Pue NY, Packet L**. Effect of calcium antagonists on ambulatory blood pressure and its variations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 10):S117-S119.
79. **Houston MC, Burger C, Hays JT, Nadeau J, Swift L, Bradley CA**, y col. The effects of clonidine hydrochloride *versus* atenolol monotherapy on serum lipids, lipid subfractions, and apolipoproteins in mild hypertension. *Am Heart J* 1990; 120:172-9.
80. **Lange-Andersen KL, Ottmann W, Piatkowski W, Green KA**. Working ability and exercise tolerance during treatment of mild hypertension. *Int Arch Occup Environ Health* 1985; 56:49-55.
81. **Lyons D, Fowler G, Webster J, Hall ST, Petrie JC**. An assessment of lacidipine and atenolol in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:45-51.
82. **Streufert S, DePadova A, McGlynn T, Pogash R, Piasecki M**. Impact of β -blockade on complex cognitive functioning. *Am Heart J* 1988; 116:311-4.
83. **Tötterman K, Groop L, Groop P, Kala R, Tolppanen, Fyhrquist F**. Effect of betablocking drugs on beta-cell function and insulin sensitivity in hypertensive non-diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26:13-7.
84. **Vanhees L, Fagard R, Lijnen P, Amery A**. Effect of antihypertensive medication on endurance exercise capacity in hypertensive sportsmen. *J Hypertens* 1991; 9:1063-8.
85. **Verdecchia P, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C**. Duration of the antihypertensive action of atenolol, enalapril and placebo. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26:570-4.
86. **Clement DL, Bogaert MG, Pannier R**. Effect of beta-adrenergic blockage on blood pressure variation in patients with moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11:325-7.
87. **Baez MA, Garg DC, Jallad NS, Weidler DJ**. Antihypertensive effect of doxazosin in hypertensive patients: comparison with atenolol. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21 (Suppl 1):63S-67S.
88. **Jeffers TA, Webster J, Petrie JC**. Atenolol once-daily in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4:523-7.
89. **Maclean D, Mitchell ET, Lewis R, Irvine N, McLay S, McEwen J**, y col. Comparison of once daily atenolol, nitrendipine and their combination in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29:455-63.
90. **Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JIS**. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12:135-40.

91. **Petrie C, Jeffers TA, Robb OJ, Scott AK, Webster J.** Atenolol, sustained-release oxprenolol, and long-acting propranolol in hypertension. *BMJ* 1980; 1:1573-4.
92. **Wilcox RG, Hampton JR.** Comparative study of atenolol, metoprolol, metoprolol durules, and slow-release oxprenolol in essential hypertension. *Br Heart J* 1981; 46:498-502.
93. **Roberts DH, Tsao Y, MCLoughlin GA, Breckenridge A.** Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet* 1987; 2:650-3.
94. **Hansson L, Aberg H, Karlberg BE, Westerlund A.** Controlled study of atenolol in treatment of hypertension. *BMJ* 1975; 2:367-70.
95. **Broekman CPM, Haensel SM, Ven de Ven LLM, Slob AK.** Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther* 1992; 18:325-31.
96. **Davidov ME, Singh SP, Vlachakis ND, Blumenthal JB, Simon JS, Bryzinski JS, y col.** Bisoprolol, a once-a-day beta-blocking agent for patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol* 1994; 17:263-268.
97. **Tseng C, Chiang F, Hsu K, Tseng Y, Hu W, Chen J, y col.** Short-term efficacy and safety of bisoprolol in treatment of patients with mild-to-moderate hypertension - A two-center, double-blind study in Taiwan. *Acta Cardiologica Sinica* 1993; 9:155-60.
98. **Van de Ven LLM, Mouthaan BJ, Hoes MJ.** Treatment of hyperventilation syndrome with bisoprolol: a placebo-controlled clinical trial. *J Psychosom Res* 1995; 39:1007-13.
99. **Asmar RG, Kerihuel JC, Girerd XJ, Safar ME.** Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68:61-4.
100. **Ameling EH, de Korte DF, Man in 't Veld AJ** Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of betaxolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18:752-60.
101. **Williams RL, Goyle KK, Herman TS, Rofman BA, Ruoff GE, Hogan LB.** Dosedependent effects of beta-xolol in hypertension: a double-blind multicenter study. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:360-7.
102. **Salonen JT, Palminteri R.** Comparison of two doses of betaxolol and placebo in hypertension: a randomised, double-blind cross-over trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23:491-4.
103. **Jäättelä A, Baandrup S, Houtzagers J, Westergren G.** The efficacy of low dose metoprolol CR/ZOK in mild hypertension and in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl):S66-S71.
104. **Landin K, Tengborn L, Smith U.** Metformin and metoprolol CR treatment in nonobese men. *J Intern Med* 1994; 235:335-41.
105. **Groop L, Tötterman KJ, Hamo K, Gordin A.** Influence of beta-blocking drugs on glucose metabolism in hypertensive, non-diabetic patients. *Acta Med Scand* 1983; 213:9-14.
106. **Lepäntalo MJA, Tötterman KJ.** Lower limb haemodynamics during antihypertensive treatment with metoprolol and propranolol. *Inter Angiol* 1985; 4:225-8.
107. **MacMahon S, MacDonald GJ, Bernstein L, Andrews G, Blacket RB.** Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet* 1985; 1:1233-6.
108. **Reybrouck T, Amery A, Fagard R, Jousten P, Lijnen P, Meulepas E.** Beta-blockers: once or three times a day? *BMJ* 1978; 1:1386-8.
109. **Vandongen R, Margetts B, Deklerk N, Beilin LJ, Rogers P.** Plasma catecholamines following exercise in hypertensives treated with pindolol: comparison with placebo and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21:627-32.
110. **Trafford JAP, Latta D, Little PS, Parsley J, Ankie SI.** A multi-centre, placebo controlled comparative study between 200 mg and 400 mg celiprolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin* 1989; 11:550-6.
111. **Kimura S, DeQuattro V, Hernandez PH, Lee DD.** Effects of celiprolol on plasma renin, aldosterone, norepinephrine and epinephrine in primary hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 62:751-4.
112. **Watson RDS, Stallard TJ, Littler WA.** Comparison of once and twice daily administration of acebutolol in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:209-12.

113. Van Nueten L, Dupont AG, Vertommen C, Goyvaerts H, Robertson JIS. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11:139-44.
114. Himmelmann A, Hedner T, Ssnoeck E, Lundgren B, Hedner J. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral d- and l-nebivolol in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51:259-64.
115. Glasscock RJ, Weitzman RE, Bennett CM, Maxwell M, Hamilton B, Winer N, y col. Pindolol: effects on blood pressure and plasma renin activity. *Am Heart J* 1982; 104:421-5.
116. Hamilton BP, Hamilton J, Kirkendall WM. Pulmonary function in hypertensive patients treated with pindolol: a report of two studies. *Am Heart J* 1982; 104:432-7.
117. Galloway DB, Glover SC, Hendry WG, Logie A W, Petrie JC, Smith MC, y col. Propranolol in hypertension: a dose-response study. *BMJ* 1976; 2:140-2.
118. Dargie H, Cleland J, Findlay I, Murray G, McInnes G. Combination of verapamil and beta-blockers in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 57:80D-82D.
119. McInnes GT, Findlay IN, Murray G, Cleland JGF, Dargie HJ. Cardiovascular responses to verapamil and propranolol in hypertensive patients. *J Hypertens* 1985; 3 (Suppl 3):S219-21.
120. Hudson CFE. An evaluation of once daily long acting propranolol hydrochloride (Inderal LA and Half-Inderal LA) in the treatment of anxiety. A double-blind placebo-controlled general practice study. *Br J Clin Pract* 1988; 42:419-26.
121. Pearson RM, Bulpitt CJ, Havard CWH. Biochemical and haematological changes induced by tienilic acid combined with propranolol in essential hypertension. *Lancet* 1979; 1:697-9.
122. Moleur P, Peyrieux JC, Luciani J, David D, Boissel JP. Bopindolol in the treatment of moderate hypertension: a dose-response study. *Fundam Clin Pharmacol* 1988; 2:431-4.
123. Adsett CA, Bellissimo A, Mitchell A, Wilczynski N, Haynes RB. Behavioral and physiological effects of a beta-blocker and relaxation therapy on mild hypertensives. *Psychosom Med* 1989; 51:523-6.
124. Dupont AG, Van der Niepen P, Bossuyt AM, Jonckheer MH, Six RO. Nadolol in essential hypertension: effect on ambulatory blood pressure, renal haemodynamics and cardiac function. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20:93-99.
125. Casadei B, Conway J, Coats AJS, Bird R. Antihypertensive effect of carvedilol: a preliminary dose-response study. *Clinical Investigator* 1992; 70 (Suppl):S37-S38.
126. Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, Ingels M, Piepsz A, Bossuyt AM, y col. Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 11):S130-S136.
127. Morgan TO, Morgan O, Anderson A. Effect of dose on trough peak ratio of antihypertensive drugs in elderly hypertensive males. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22:778-80.
128. Chrysant SG, Brown RD, Kem DC, Brown JL. Antihypertensive and metabolic effects of a new converting enzyme inhibitor, enalapril. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:741-6.
129. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 23:652-7.
130. Küppers HE, Jäger BA, Luszick JH, Gräve, Hughes PR, Kaan EC. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15:937.
131. Naranjo CA, Kadlec KE, Sanhueza P, Woodley-Remus D, Sellers EM. Enalapril effects on alcohol intake and other consummatory behaviors in alcoholics. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:96-106.
132. Simon G, Morioka S, Snyder DK, Cohn JN. Increased renal plasma flow in longterm enalapril treatment of hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34:459-65.
133. van Baak MA, Mooij JMV, Wijnen JAG, Tan FS. Submaximal endurance exercise performance during enalapril treatment in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:221-7.

134. **Whelton A, Dunne B, Glazer N, Kostis JB, Miller WE, Rector DJ**, y col. Twenty-four hour blood pressure effect of once-daily lisinopril, enalapril, and placebo in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1992; 6:325-31.
- 5 135. **Gibbs JSR, Crean PA, Mockus L, Wright C, Sutton G, Fox KM**. The variable effects of angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial ischaemia in chronic stable angina. *Br Heart J* 1989; 62:112-7.
136. **Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snively DB**, y col. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25:1345-50.
- 10 137. **Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlton V**. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1998; 338:784-90.
- 15 138. **Forette F, Handfield-Jones R, Henry-Amar M, Fouchard M, Bouchacourt P, Hervy M, I**. Rationale for ACE inhibition in the elderly: treatment of arterial hypertension with enalapril. *Gerontology* 1987; 33:9-16.
139. **Sassano P, Chatellier G, Alhenc-Gelas F, Corvol P, Menard J**. Antihypertensive effect of enalapril as first-step treatment of mild and moderate uncomplicated essential hypertension. *Am J Med* 1984; 77 (suppl 2A):18-22.
- 20 140. **Applegate WB, Cohen JD, Wolfson P, Davis A, Green S**. Evaluation of blood pressure response to the combination of enalapril (single dose) and diltiazem ER (four different doses) in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78:51-5.
- 25 141. **Cushman WC, Cohen JD, Jones RF, Marbury TC, Rhoades RB, Smith LK**. Comparison of the fixed combination of enalapril/diltiazem ER and their monotherapies in stage 1 to 3 essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:23-30.
142. **Franke H**. Antihypertensive effects of candesartan cilexetil, enalapril and placebo. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 2):S61-62.
- 30 143. **Levine JH, Ferdinand KC, Cargo P, Laine H, Lefkowitz M**. Additive effects of verapamil and enalapril in the treatment of mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8:494-9.
- 35 144. **Salveti A, Arzilli F**. Chronic dose-response curve of enalapril in essential hypertensives. *Am J Hypertens* 1989; 2:352-4.
145. **Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P, Porcellati C, Hereng C, Oddou-Stock P**, y col. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996; 14:1147-51.
- 40 146. **Bergstrand R, Herlitz H, Johansson S, Berglund G, Vedin A, Wilhelmsson C**, y col. Effective dose range of enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:605-11.
- 45 147. **Louis WJ, Workman BS, Conway EL, Worland P, Rowley K, Drummer O**, y col. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:505-11.
148. **Luccioni R, Frances Y, Gass R, Gilgenkrantz JM**. Evaluation of the dose-effect relationship of perindopril in the treatment of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989; A11:521-34.
- 50 149. **Myers MG**. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Am J Cardiol* 1996; 12:1191-6.
- 55 150. **West JNW, Smith SA, Stallard TJ, Littler WA**. Effects of perindopril on ambulatory intra-arterial blood pressure, cardiovascular reflexes and forearm blood flow in essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7:97-104.
151. **Chrysant SG, McDonald RH, Wright JT, Barden PL, Weiss RJ**. Perindopril as monotherapy in hypertension: a multicenter comparison of two dosing regimens. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:479-84.
- 60 152. **Overlack A, Adamczak M, Bachmann W, Bönner G, Bretzel RG, Derichs R**, y col. ACE-inhibition with perindopril in essential hypertensive patients with concomitant diseases. *Am J Med* 1994; 97:126-34.
153. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. *Arch Intern Med* 1984; 144:1947-53.
- 65 154. **Drayer JIM, Weber MA**. Monotherapy of essential hypertension with a converting-enzyme inhibitor. *Hypertens* 1983; 5 (Suppl III):III 108-13.

155. **Schoenberger JA, Wilson DJ.** Once-daily treatment of essential hypertension with captopril. *J Clin Hypertens* 1986; 4:379-87.
156. **Conway J, Way B, Boon N, Somers V.** Is the antihypertensive effect of captopril influenced by the dosage frequency? A study with ambulatory monitoring. *J Hum Hypertens* 1988; 2:123-6.
157. **Lavessaro G, Ladetto PE, Valente M, Stramignoni D, Zanna C, Assogna G,** y col. Ketanserin and captopril interaction in the treatment of essential hypertensives. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4:119-22.
158. **Salveti A, Innocenti PF, Iardella M, Pambianco F, Saba GC, Rossetti M,** y col. Captopril and nifedipine interactions in the treatment of essential hypertensives: a crossover study. *J Hypertens* 1987; 5 (Suppl 4):S139-S142.
159. **Salveti A, Circo A, Raciti S, Gulizia M, Cardillo R, Miceli S,** y col. Captopril at 50 mg as well as at 100 mg once a day reduces blood pressure for up to 24h: a double-blind randomized crossover study in mild to moderate hypertensives. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl 4):S666-S668.
160. **Fernandez PG, Bolli P, Lee C.** The 24h blood pressure responses of hypertensives to a once-a-day cilazapril regimen. *Can J Cardiol* 1990; 6:53-8.
161. **Güntzel P, Kobrin I, Pasquier C, Zimlichman R, Viskoper JR.** The effect of cilazapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, on peak and trough blood pressure measurements in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:8-12.
162. **Kobrin I, Güntzel P, Viskoper R., Paran E, Zimlichman R.** Antihypertensive duration of action of cilazapril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Drugs* 1991; 41:31-6.
163. **Krum H, Jackson B, Conway EL, Howes LG, Johnston CI, Louis WJ.** Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cilazapril in the presence and absence of cyclopentiazide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:451-7.
164. **Lacourcière Y, Leenen F, Rangno R, Spence JD, Lenis JH, Myers MG.** Discrepancies between clinic and ambulatory blood pressure responses to cilazapril therapy. *Can J Cardiol* 1994; 10:605-10.
165. **Mroczek WJ, Klein J, Burris JF.** Dose-finding study of cilazapril (inhibace) in patients with uncomplicated essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1991; A13:1415-32.
166. **Prager G, Klein P, Schmitt M, Prager R.** Antihypertensive efficacy of cilazapril 2.5 and 5.0 mg once-daily versus placebo on office blood pressure and 24-hour blood pressure profile. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 3):S93-S99.
167. **White WB, McCabe EJ, Hager WD, Schulman P.** The effects of the long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril on casual, exercise and ambulatory blood pressure. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44 (Suppl 3):173-8.
168. **Poirier L, Pyzyk M, Provencher P, Lacourcière.** Comparative effects of 2.5 and 5 mg cilazapril versus placebo on daily blood pressure load. *Am J Hypertens* 1991; 4:913-5.
169. **DeQuattro V, Lee D.** Fixed-dose combination therapy with trandolapril and verapamil SR is effective in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10 (Suppl):138S-145S.
170. **Veratran Study Group.** Effects of verapamil SR, trandolapril, and their fixed combination on 24-h blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10:492-9.
171. **Weir MR, Gray JM, Paster R, Saunders E.** Differing mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme inhibition in black and white hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26:124-30.
172. **Mancia G, De Cesaris R, Fogari R, Lattuada S, Montemurro G, Palombo C,** y col. Evaluation of the antihypertensive effect of once-a-day trandolapril by 24-hour ambulatory blood pressure. *Am J Cardiol* 1992; 70:60D-66D.
173. **De Bruijn JHB, Orofiamma BA, Pauly NC.** Efficacy and tolerance of trandolapril (0.5-2 mg) administered for 4 weeks in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl 4):S60-S64.
174. **Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ.** Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:322-7.
175. **Ford NF, Fulmor IE, Nichola PS, Alpin PG, Herron JM.** Fosinopril monotherapy: relationship between blood pressure reduction and time of administration. *Clin Cardiol* 1993; 16:324-30.

176. **Pool JL.** Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor: findings of the Fosinopril Study Group II. *Clin Ther* 1990; 12:520-33.
177. **Anderson RJ, Duchin KL, Gore RD, Herman TS, Michaels RS, Nichola PS,** y col. Once-daily fosinopril in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1991; 17:636-42.
178. **Maclean D.** Quinapril: a double-blind, placebo-controlled trial in essential hypertension. *Angiology* 1989; 40:370-81.
179. **Säynävälammi P, Pörsti I, Pörsti P, Nurmi A, Seppälä E, Manninen V,** y col. Effects of the converting enzyme inhibitor quinapril on blood pressure, renin-angiotensin system and prostanoids in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12:88-93.
180. **Gupta RK, Kjeldsen SE, Motley E, Weder AB, Sweifler AJ, Julius S.** Platelet function during antihypertensive treatment with quinapril, a novel angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:13-9.
181. **Kjeldsen SE, Gupta RK, Krause L, Weder AB, Julius S.** Does blood pressure reduction necessarily compromise cardiac function or renal hemodynamics? Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Am Heart J* 1992; 123:1433-8.
182. **Black HR, Graff A, Shute D, Stoltz R, Ruff D, Levine J,** y col. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J Hum Hypertens* 1997; 11:483-9.
183. **Paolisso G, Balbi V, Gambardella A, Varricchio G, Tortoriello R, Saccomanno F,** y col. Lisinopril administration improves insulin action in aged patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 1995; 9:541-6.
184. **Thürig C, Böhler L, Schneider M, de Courten M, Shaw SG, Riesen W,** y col. Lisinopril is neutral to insulin sensitivity and serum lipoproteins in essential hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49:21-6.
185. **Tomei R, Rossi L, Carbonieri E, Franceschini L, Molon G, Zardini P.** Antihypertensive effect of lisinopril assessed by 24-hour ambulatory monitoring: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19:911-14.
186. **Polónia J, Martins L, Macedo F, Faria DB, Simões, Brandão F,** y col. Lisinopril and diltiazem reduce left ventricular mass without changing blood pressure in normotensive subjects with exaggerated blood pressure response to exercise. *Rev Port Cardiol* 1996; 15:185-93.
187. **Gomez JH, Cirillo VJ, Sromovsky JA, Otterbein ES, Shaw WC, Rush JE,** y col. Lisinopril dose-response relationship in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:415-20.
188. **Chan P, Lin C, Tomlinson B, Lin T, Lee Y.** Additive effects of diltiazem and lisinopril in treatment of elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:743-9.
189. **Burris JF.** The effect of ramipril on ambulatory blood pressure: a multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 2):S131-3.
190. **McCarron D.** 24-hour blood pressure profiles in hypertensive patients administered ramipril or placebo once daily: magnitude and duration of antihypertensive effects. *Clin Cardiol* 1991; 14:737-42.
191. **Schnaper HW.** Dose-response relationship of ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 2):S128-S130.
192. **Homuth V, Faulhaber H, Loose U, Löffler K, Luft FC.** Usefulness of pirtanide plus ramipril for systemic hypertension: a multicenter trial. *Am J Cardiol* 1993; 72:666-71.
193. **Villamil AS, Cairns V, Witte PU, Bertolasi CA.** A double-blind study to compare the efficacy, tolerance and safety of two doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril with placebo. *Am J Cardiol* 1987; 59:110D-114D.
194. **Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R, Ruina M, Alvisi V.** Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11:449-57.
195. **Guitard C, Sassano P, Tzincoca C, Duchiez J, Safar ME.** Placebo-controlled crossover comparison of spirapril at 3, 6, 12 and 24 mg once daily in mild to severe essential hypertension. *Blood Press* 1994; 3 (suppl 2):61-8.

196. **Guitard C, Alvisi V, Maibach E, Franck J, Cocco G, Boxho G**, y col. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to severe essential hypertension. *Blood Press* 1994; 3 (suppl 2):81-7.
197. **Fairhurst GJ**. A multicentre multidose study of the efficacy and safety of spirapril in mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press* 1994; 3 (suppl 2):77-80.
198. **Frishman WH, Ram CVS, McMahon FG, Chrysant SG, Graff A, Kupiec JW**, y col. Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1060-6.
199. **Kuschnir E, Acuña E, Sevilla D, Vasquez J, Bendersky M, Resk J**, y col. Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5 mg/benazepril 10 mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg, and placebo. *Clin Ther* 1996; 18:1213-24.
200. **Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien P-J**, y col. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HM:G-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:678-82.
201. **Wald NJ, Law MR**. Serum cholesterol and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1995; 118 (Suppl):51-5.
202. **Crouse JR, Byington RP, Furberg CD**. H1v1G-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998; B138:11-24.
203. **Boysen G, Sørensen S, Juhler M, Andersen AR, Boas J, Oslen JS**, y col. Danish very-low dose aspirin after carotid endarterectomy trial. *Stroke* 1988; 19:1211-15.
204. **Sivenius J, Cunha L, Diener H-C, Forbes C, Laakso M, Lowenthal**, y col. Second European stroke prevention study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. *Act Neurol Scand* 1999; 99:54-60.
205. **Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Ömblus R**, y col. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340:1421-5.
206. The Salt Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338:1345-9.
207. **Nyman I, Larsson H, Wallentin L**, and The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. *Lancet* 1992; 340:497-501.
208. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336:827-30.
209. **Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B**. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1:175-9.
210. **Wallentin LC**, The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1587-93.
211. **Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M**, y col. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83:1308-13.
212. **Posada IS, Barriales V**. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999; 138:137-43.
213. **Meister W, v Schacky C, Weber M, Lorenz R, Kotzur J, Reichart B**, y col. Low-dose acetylsalicylic acid (100 mg/day) after aortocoronary bypass surgery: a placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmac* 1984; 17:703-11.
214. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: a randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233-41.
215. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S**, y col. Effects of intensive blood-pressure and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.

ES 2 263 604 T3

216. **Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Campion K.** Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:84-9.

217. Homocysteine Lowering Trialist's Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316:894-8.

218. **Wald NJ, Law M, Watt HC, Wu T, Bailey A, Johnson AM, y col.** Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343:75-9.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 263 604 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una formulación que comprende al menos dos agentes reductores de la tensión sanguínea, cada uno seleccionado de un modo de acción fisiológico diferente seleccionados de un diurético, un betabloqueante, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina II, y un bloqueante de canales de calcio, y un principio activo de al menos dos de las tres categorías siguientes:

- 10 i) al menos un agente regulador de lípidos,
- ii) al menos un agente alterador de la función plaquetaria, y
- iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica.

15 2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dosis de cada agente reductor de la tensión sanguínea está por debajo de la menor dosificación terapéutica para el agente reductor de la tensión sanguínea.

3. Una formulación que comprende principios activos de al menos dos de las tres categorías siguientes:

- 20 i) al menos un agente reductor de la tensión sanguínea,
- ii) al menos un agente alterador de la función plaquetaria, y
- iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

25 en la que la dosis del agente reductor de la tensión sanguínea, si está presente, está por debajo de la menor dosificación terapéutica para el agente reductor de la tensión sanguínea, en la que la menor dosificación terapéutica es la que recomienda el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000.

30 4. Una formulación que comprende al menos un agente reductor de la tensión sanguínea y principios activos de al menos una de las tres categorías siguientes:

- 35 i) al menos un agente regulador de lípidos,
- ii) al menos un agente alterador de la función plaquetaria, y
- iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

40 en la que la dosis del agente reductor de la tensión sanguínea está por debajo de la menor dosificación terapéutica para el agente reductor de la tensión sanguínea, en la que la menor dosificación terapéutica es la que recomienda el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000.

5. Una formulación que comprende principios activos de al menos tres de las cuatro categorías siguientes:

- 45 i) al menos un agente reductor de la tensión sanguínea,
- ii) al menos un agente regulador de lípidos,
- iii) al menos un agente alterador de la función plaquetaria, y
- 50 iv) al menos un agente reductor de homocisteína sérica;

55 en la que la dosis del agente reductor de la tensión sanguínea es aproximadamente la mitad de la menor dosificación terapéutica para el agente reductor de la tensión sanguínea, en la que la menor dosificación terapéutica es la que recomienda el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000.

6. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:

- 60 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- ii) aproximadamente 10 mg de atorvastatina como agente regulador de lípidos,
- iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- 65 iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica;

en la que cada dosis especificada es la dosis diaria.

ES 2 263 604 T3

7. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:

- i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica;

en la que cada dosis especificada es la dosis diaria.

8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la formulación no comprende un agente alterador de la función plaquetaria.

9. El uso de principios activos de dos o más de las tres categorías siguientes:

- i) al menos un agente reductor de la tensión sanguínea,
- ii) al menos un agente regulador de lípidos, y
- iii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

con o sin al menos un agente alterador de la función plaquetaria, para la fabricación de una formulación para administrar a un individuo al que no se le realizaron mediciones, o si se le realizaron mediciones no exhiben niveles elevados de, uno o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular seleccionados de tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica y función plaquetaria.

10. El uso de al menos un agente reductor de la tensión sanguínea y al menos un principio activo de al menos una de las dos categorías siguientes:

- i) al menos un agente regulador de lípidos, y
- ii) al menos un agente reductor de homocisteína sérica,

con o sin al menos un agente alterador de la función plaquetaria, para la fabricación de una formulación para administrar a un individuo al que no se le realizaron mediciones, o si se le realizaron mediciones no exhiben niveles elevados de, uno o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular seleccionados de tensión sanguínea, colesterol sérico, homocisteína sérica y función plaquetaria.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 ó con la reivindicación 10, en el que los principios activos se administran a un individuo por encima de una edad predeterminada.

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que los principios activos se administran a un individuo al que no se le diagnosticó previamente haber tenido síntomas clínicos de enfermedad cardiovascular.

13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que los principios activos se administran simultáneamente en una forma de dosificación única.

14. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que la dosificación de al menos uno de los principios activos se selecciona para maximizar la proporción beneficio *versus* riesgo, logrando una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular cercana al máximo mientras se minimizan los efectos colaterales indeseados.

15. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que la dosis de un agente reductor de la tensión sanguínea está por debajo de la menor dosificación terapéutica para el agente reductor de la tensión sanguínea, en el que la menor dosificación terapéutica es la que recomienda el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000 para además maximizar la proporción beneficio *versus* riesgo.

16. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que la dosis de un agente reductor de la tensión sanguínea es aproximadamente la mitad de la menor dosificación terapéutica para el agente reductor de la tensión sanguínea, en el que la menor dosificación terapéutica es la que recomienda el Formulario Nacional Británico de Marzo de 2000.

17. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente regulador de lípidos es una estatina.

ES 2 263 604 T3

18. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente alterador de la función plaquetaria es aspirina, ticlopidina, dipiridamol, clopidogrel, un inhibidor del receptor de glicoproteína IIb/IIIa, o un fármaco antiinflamatorio no esteroide.

5 19. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente reductor de homocisteína sérica es ácido fólico, vitamina B6, o vitamina B12.

20. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

- 10 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- 15 ii) aproximadamente 10 mg de atorvastatina como agente regulador de lípidos,
- 15 iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica;

en la que cada dosis especificada es la dosis diaria.

20 21. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

- 25 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- 25 ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- 30 iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- 30 iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica;

en la que cada dosis especificada es la dosis diaria.

35 22. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

- 35 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 25 mg de atenolol y aproximadamente 2,5 mg de maleato de amlodipina como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- 40 ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- 40 iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- 45 iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica;

en la que cada dosis especificada es la dosis diaria.

23. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

- 50 i) aproximadamente 12,5 mg de hidroclorotiazida, aproximadamente 2,5 mg de maleato de amlodipina, y aproximadamente 5 mg de enalapril como agentes reductores de la tensión sanguínea,
- 55 ii) aproximadamente 10-20 mg de simvastatina como agente regulador de lípidos,
- 55 iii) aproximadamente 75 mg de aspirina como agente alterador de la función plaquetaria, y
- iv) aproximadamente 0,8 mg de ácido fólico como agente reductor de homocisteína sérica;

en la que cada dosis especificada es la dosis diaria.

60 24. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un principio activo de una quinta categoría que comprende antioxidantes.

65 25. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, provista en una forma adecuada para administrar a un paciente por vía oral.

26. El uso o formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el uso de la formulación reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular al menos en un 80%.

FIG. 1

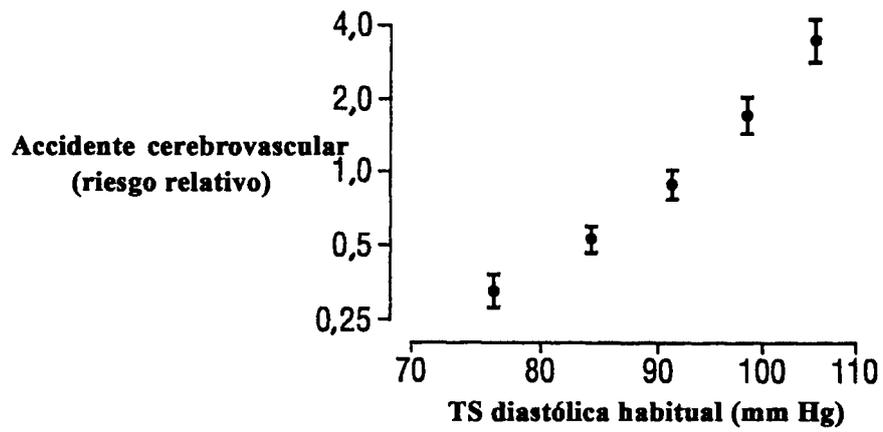


FIG. 2

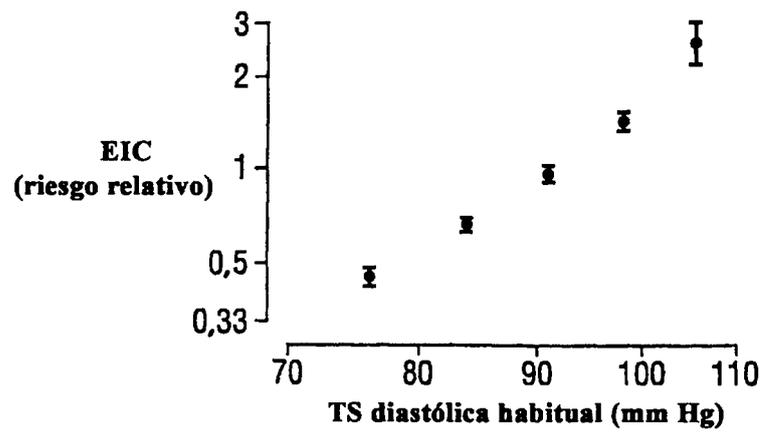


FIG. 3

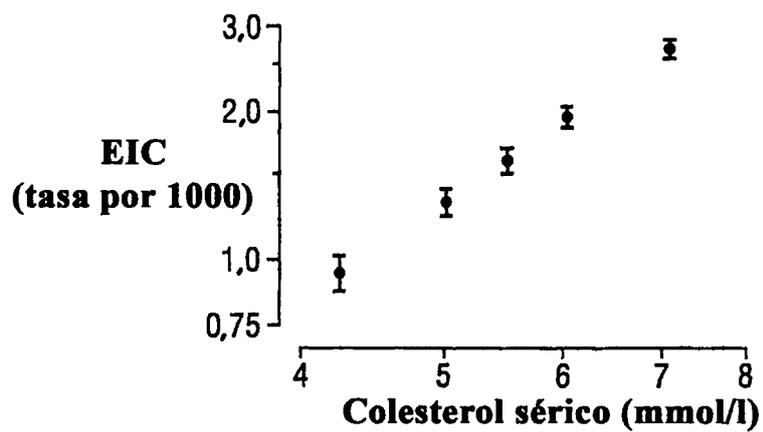


FIG. 4

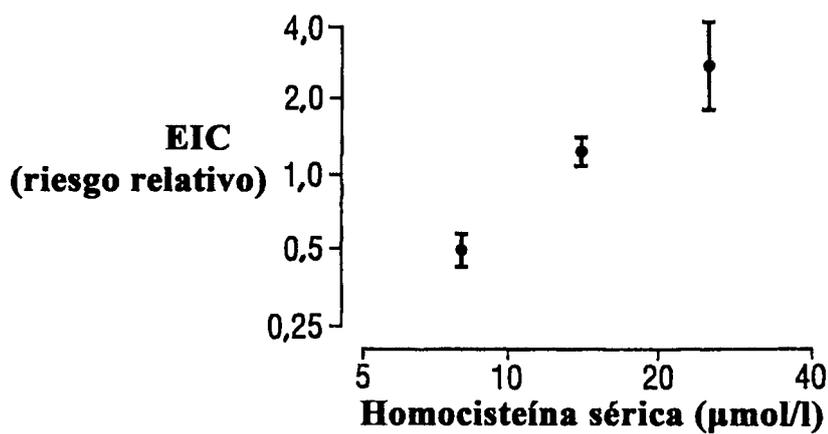


FIG. 5

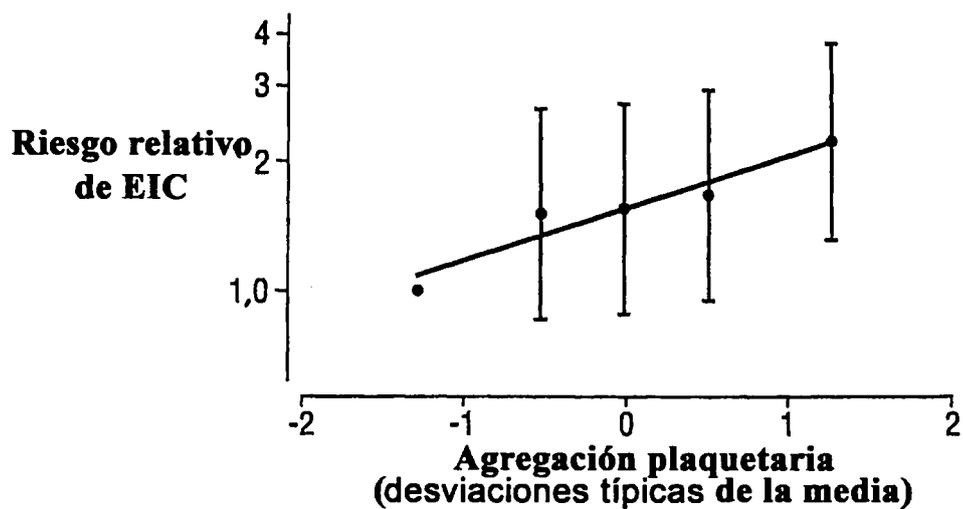


FIG. 6

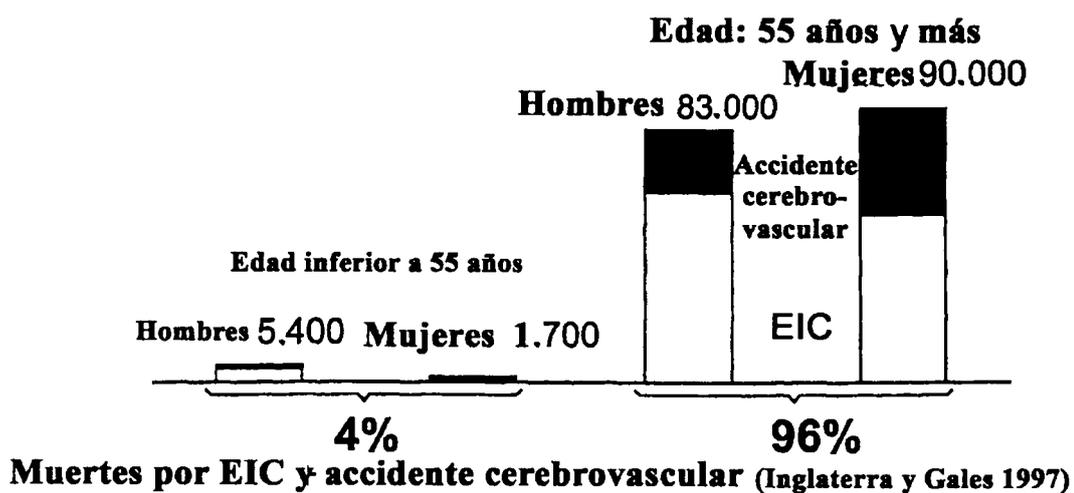


FIG. 7

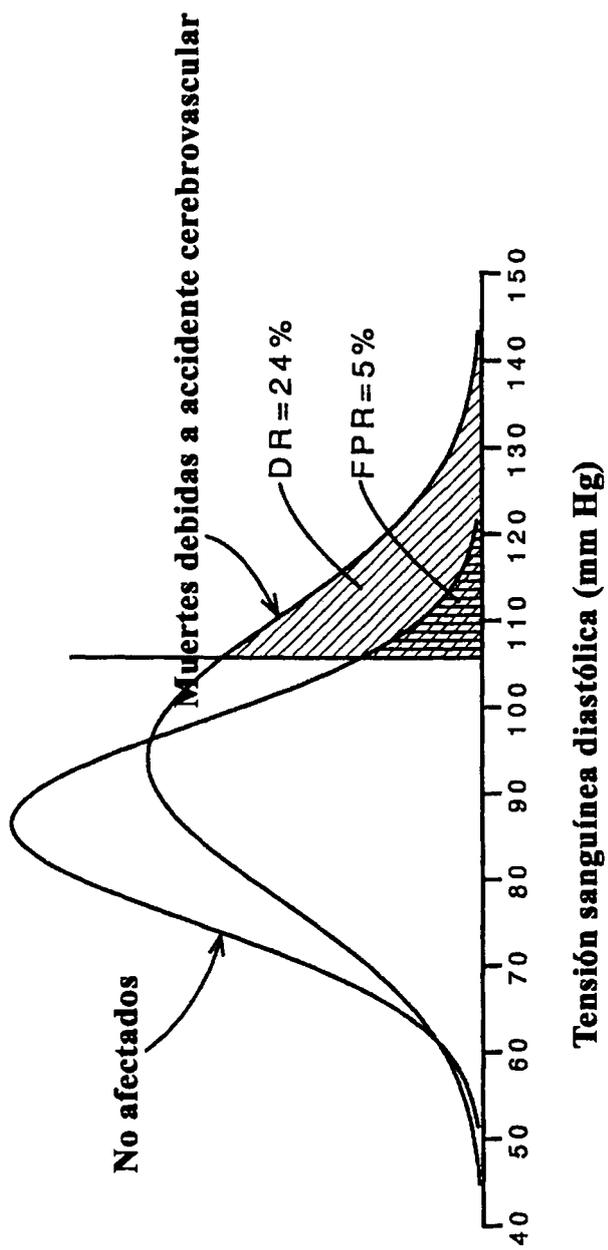


FIG. 8

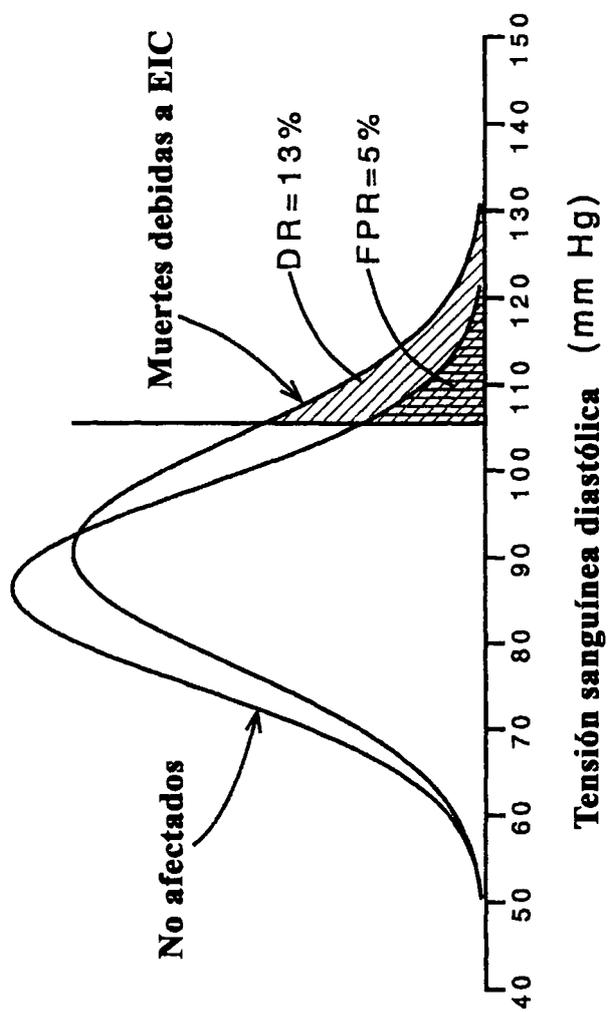


FIG. 9

