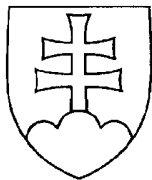


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **13. 3. 2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 0200980**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 3. 2002**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HU**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 8. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/HU03/00021**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO03/075914**

(11), (21) Číslo dokumentu:

222-2004

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/343,
A61P 9/12**

- (71) Prihlasovateľ: **EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;**
(72) Pôvodca: **Gábor Pál S., Budapest, HU;**
(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie citalopramu na liečenie zvýšeného krvného tlaku**

- (57) Anotácia:
Použitie citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu farmaceutických kompozícií vhodných na liečenie zvýšeného krvného tlaku, na normalizáciu krvného tlaku alebo na zníženie zvýšeného krvného tlaku, a/alebo na prevenciu zvýšeného krvného tlaku.

SK 222-2004 A3

Použitie citalopramu na liečenie zvýšeného krvného tlaku

Oblasť techniky

Vynález sa vzťahuje na nové použitie citalopramu.

Doterajší stav techniky

Je známe, že 1-(3-dimetylaminopropyl)-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-5-izobenzofuránkarbonitril (ktorého INN názov je citalopram) je známa farmaceutická účinná látka s antidepresívnymi účinkami (DE 2,657,103). Opticky aktívny (S)-citalopram, ktorý má tiež antidepresívny účinok, je opísaný v EP 346,066.

Citalopram je možné pripraviť niekoľkými známymi spôsobmi prípravy (WO 98/19512 a WO 98/19513).

Z informačných materiálov prípravkov obsahujúcich citalopram, ako je napr. "Celexa Side Effects Celexa Drug Interactions Citalopram-Rx List Monographs", vyplýva, že v priebehu liečby depresie citalopramom môže dôjsť, k ako nežiaducemu vedľajšiemu účinku, k výskytu hypotenzie.

Avšak vyššie uvedený údaj neznamena tvrdenie, že citalopram je produkt normalizujúci krvný tlak pacientov trpiacich hypertenziou. Po prvé: vyššie uvedený údaj sa nevzťahuje na pacientov trpiacich hypertenziou. Po druhé: v uvedenom materiáli sa uvádza, že "aj keď opísané stavy sa vyskytli v priebehu terapie s CelexaTM, nemusí to nutne znamenať, že opísaný nežiaduci vedľajší účinok bol vyvolaný aplikáciou prípravku CelexaTM" ("CelexaTM" je obchodná známka prípravku obsahujúceho citalopram). Po tretie: skutočnosť, že hypertenzia, t.j. stav opačný než je hypotenzia, je tiež uvádzaná ako nežiaduci vedľajší účinok, silne podporuje tvrdenie, že vyššie uvedený materiál neobsahuje jednoznačný výklad, že citalopram vyvoláva hypotenziu. Po štvrté: nežiaduca indukcia hypotenzie nie je účinkom normalizujúcim krvný tlak.

77 222-04

pretože hypotenzia sama o sebe znamená abnormálny krvný tlak. Z vyššie uvedených dôvodov neobsahuje vyššie uvedený materiál žiadny výklad alebo nové zistenie, že by citalopram bol vhodným prostriedkom na použitie pri liečení hypertenzie, na normalizáciu krvného tlaku alebo na zníženie zvýšených hodnôt krvného tlaku.

Vyššie uvedené skutočnosti sa vzťahujú aj na informácie uvedené v príbalovom letáku prípravku "SEROPRAM, ktorého účinná zložka je CITALOPRAM" kde sa uvádza ako nežiaduci účinok aplikácie liečiva posturálna hypotenzia.

Podstata vynálezu

Cieľom vynálezu bolo vyvinúť nové použitie citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí.

Vyššie uvedený cieľ bol riešený prekvapujúcim spôsobom podľa vynálezu.

Predložený vynález sa vzťahuje na použitie citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu farmaceutických kompozícií vhodných na liečenie zvýšeného (vysokého) krvného tlaku, na normalizáciu krvného tlaku alebo na zníženie zvýšeného krvného tlaku a/alebo na prevenciu zvýšeného krvného tlaku.

Podrobný opis vynálezu

Výrazy použité v opise predloženého vynálezu majú nižšie uvedené významy:

Výraz "farmaceuticky prijateľné soli" sa vzťahuje na soli pripravené s farmaceuticky prijateľnými anorganickými alebo organickými kyselinami. Takými soľami sú hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosfát, nitrát, acetát, tartrát, maleát, fumarát, laktát, maleát, benzénsulfonát, atď.

Výraz "hypertenzný" sa vzťahuje na stavy s krvným tlakom s hodnotami 180/110 mm Hg alebo vyššími.

Výraz "normotenzný" sa vzťahuje na stavy s krvným tlakom s hodnotami 130/80 mm Hg $\pm$ 10 mm Hg.

Citalopram je možné použiť buď vo forme racemátu alebo v opticky aktívnej forme, napr. vo forme (*S*)-citalopramu.

Citalopram má voči známym antihypertenzívam viac výhod. S použitím antihypertenzívnych prostriedkov používaných v klinickej praxi často nie je možné dosiahnuť normalizáciu krvného tlaku, a to čiastočne vďaka výkyvom hodnôt krvného tlaku a čiastočne vďaka zníženiu krvného tlaku pod normálne hodnoty. Medzi nevýhody použitia známych antihypertenzív patrí indukcia insomnie, únavy, podráždenia hlavne ráno, porúch sústredenia, problémov s pamäťou, a smútku, zníženie motivácie. Na druhej strane, citalopram nevyvoláva úzkosť a afektívne poruchy, takže okrem svojej hlavnej indikácie je vhodný práve na liečenie vyššie uvedených porúch.

Citalopram je možné vynikajúcim spôsobom použiť na normalizáciu krvného tlaku. V priebehu liečby všeobecne používanými antihypertenzívami sa dosť často stáva, že pacienti, ktorí boli pôvodne normotenzní alebo hypotenzní, a ktorí sa vyliečili z depresí alebo z úzkostí, sa po niekoľkých mesiacoch alebo rokoch stanú hypertenzní. V týchto prípadoch, substitúcia dosiaľ predpisovaných antihypertenzív citalopramom, okrem normalizácie krvného tlaku, zamedzí problémom s afektivitou a s úzkostnými stavmi.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu vynález zahrnuje použitie citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na liečenie a/alebo na prevenciu nestabilného zvýšeného krvného tlaku.

Ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu zahrnuje použitie citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na liečenie a/alebo na prevenciu zvýšeného krvného tlaku vyskytujúceho sa u pacientov trpiacich panickou poruchou.

Nestabilná hypertenzia nie je charakteristická len pre mladých ľudí vo veku asi 20 rokov. V praxi bolo zistené, že nestabilná hypertenzia sa vyskytuje u pacientov v detskom až v stareckom veku a často je prvou známkou panickej poruchy. Avšak toto zistenie je založené len na zjavných pozorovaniach. Z podrobných anamnéz vyplýva, že u starších pacientov sa už v minulosti vyskytli afektívne poruchy alebo panická porucha, niekedy vo forme jedného alebo dvoch sporadických panických atakov.

Z dôvodov uvedených vyššie, je citalopram zvlášť vhodný a výhodný prostriedok na liečenie zvýšeného krvného tlaku vyššie uvedeného typu.

Nestabilná hypertenzia, vyskytujúca sa u panických porúch môže časom prejsť do formy vážnej trvalej hypertenzie. Prekvapujúco bolo zistené, že citalopram je vhodný na liečenie vyššie opísaného ochorenia, t.j. na normalizáciu nestabilného krvného tlaku súčasne s liečbou všetkých symptómov panickej poruchy, zahrnujúcich panické ataky, anticipujúcu úzkosť, agorafóbiu a v polovici prípadov tiež panické poruchy spojené s depresiou.

V prípade vyššie uvedených ochorení je potreba podania citalopramu indikovaná výskytom hypertenzie.

Ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu zahrnuje použitie citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na liečenie a/alebo na prevenciu esenciálneho zvýšeného krvného tlaku.

Esenciálna hypertenzia je prítomná u 80 % pacientov trpiacich zvýšeným krvným tlakom. Predpokladá sa, že výraz "esenciálny" v tomto prípade zahrnuje úplnú odozvu na citalopram (citlivosť na liečbu) u väčšiny prípadov (relevantnej hypertonickej podskupiny).

Ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu zahrnuje použitie citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prevenciu a/alebo na liečenie mŕtvice.

Je známe, že veľkú väčšinu pacientov postihnutých mŕtvicou tvoria hypertonici. Mŕtvica je celosvetový faktor so závažnými zdravotnými dopadmi.

Na celom svete trpí asi 55 miliónov ľudí nestabilnou hypertenziou, ale počet pacientov s trvalou hypertenziou vyvinutou z nestabilnej hypertenzie je niekoľkokrát vyšší.

V Maďarsku v roku 1979 bolo 170 000 pacientov mladších než 40 rokov postihnutých a zomrelo na následky mŕtvice.

Citalopram je možné aplikovať v dlhodobej terapii hypertenzie, buď v monoterapii, alebo v kombinácii s ďalšími antihypertenzívnymi prostriedkami.

V prípade miernej alebo strednej hypertónie zlepšuje citalopram hodnoty krvného tlaku už v monoterapii. Vo vážnejších prípadoch vykazuje citalopram tiež významný antihypertenzívny účinok, t.j. ďalší antihypertenzívny prostriedok je možné podávať vo významne nižších dávkach. Pri každodennom podávaní citalopram umožňuje dosiahnutie normalizácie krvného tlaku.

V ďalšom výhodnom uskutočnení vynálezu vynález poskytuje farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu citalopram alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ spoločne s ďalším antihypertenzívnym prostriedkom. Na ten účel je možné použiť napríklad nasledujúce antihypertenzívne prostriedky: centrálne pôsobiace antihypertenzíva, výhodne metyldop, klonidín, guanfacín, guanabenz; β -blokátory, výhodne acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, propranolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, timolol, bucindolol, labetolol, karvedilol, nebivolol; α -blokátory, výhodne prazosín, terazosín, doxazosín, trimazosín, fenoxibenzamid, fentolamín; priame vazodilatátory, výhodne hydralazín, minoxidil, diazoxid, fenoldopam; blokátory kalciového kanálu, výhodne verapamil, diltiazem, nifedipín, nimodipín, felodipín, nikarbidín, isradipín, amlodipín, nisoldipín, lacidipín; ACE-inhibítory, výhodne kaptopril, enalapril, lisinopril, chinapril, ramipiril, benazepril, fosinopril, moexipril, chinapril, perindopril, ramipril, trandolapril; antagonistu angiotenzín II-receptora, výhodne losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan; agonistu imidazolinového receptora, výhodne moxonidín, rilmenidín. Vyššie uvedený výpočet slúži len ako príklad, ale vynález nijako neobmedzuje.

Antihypertenzívne farmaceutické kompozície podľa vynálezu výhodne obsahujú okrem citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli najmenej jeden farmaceuticky prijateľný inertný nosič a/alebo pomocný prostriedok.

Antihypertenzívny farmaceutický prípravok podľa vynálezu obsahujúci citalopram sa výhodne podáva orálne alebo parenterálne. Na orálne podanie môže byť uvedený prípravok vo forme tabliet, potahovaných tabliet, tvrdých alebo mäkkých želatínových kapsúl, dražé, roztokov, suspenzií alebo emulzií. Farmaceutické kompozície na parenterálne podanie môžu byť napríklad vo forme injekčných roztokov na intravenózne, intramuskulárne alebo intraperitoneálne podanie.

Tuhé farmaceutické kompozície na orálne podanie obsahujú obvykle okrem účinnej zložky obvyklé farmaceutické prísady. Na tento účel je možné použiť napríklad spojivá (napr. želatínu, sorbitol a/alebo polyvinylpyrolidón), nosiče (napr. laktózu, glukózu, škrob a/alebo fosforečnan vápenatý), pomocné prostriedky na prípravu tabliet (napr. magnéziumstearát, mastenec, a/alebo oxid kremičitý) a/alebo zmáčacie prostriedky (napr. natriumlaurylsulfát).

Tekuté farmaceutické kompozície na orálne podanie môžu byť napr. vo forme roztokov, suspenzií alebo emulzií. Uvedené kompozície môžu obsahovať suspendačné prostriedky (napr. želatínu a/alebo karboxymetylcelulózu), emulgačné prostriedky (napr. sorbitanmonooleát), rozpúšťadlá (napr. vodu, oleje, glycerol, propylénglykol a/alebo etanol) a/alebo konzervačné prostriedky (napr. metyl-*p*-hydroxybenzoát).

Farmaceutické kompozície na parenterálne podanie môžu výhodne byť vodné roztoky účinnej zložky pripravené s vodou alebo s izotonickým roztokom chloridu sodného.

Denná dávka citalopramu ako antihypertenzívneho prostriedku je v rozmedzí od asi 0.01 mg/kg telesnej hmotnosti do asi 2 mg/kg telesnej hmotnosti, hlavne v rozmedzí asi 0,07 mg/kg telesnej hmotnosti až 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Východisková dávka citalopramu je výhodne asi 5 mg/deň a potom sa po niekoľko mesiacov pokračuje udržiavacou dávkou asi 20 - 60 mg/deň. Dávky (*S*)-citalopramu sú asi polovičné, než sú dávky uvedené vyššie.

V prípade orálneho podávania môže byť potrebné podať citalopram vo forme infúzie (výhodisková "nárazová" dávka).

Ďalším aspektom vynálezu je, že poskytuje spôsob liečby zvýšeného (vysokého) krvného tlaku, normalizácie krvného tlaku alebo zníženie vysokého krvného tlaku a/alebo prevencie vysokého krvného tlaku, ktorý zahŕňa podávanie farmaceuticky účinného množstva citalopramu a/alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli pacientovi, ktorého je potrebné liečiť.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa uvedený spôsob liečby vzťahuje na liečbu pacienta trpiaceho nestabilným zvýšeným krvným tlakom.

V ďalšom výhodnom uskutočnení vynálezu sa uvedený spôsob liečby vzťahuje na liečbu pacienta trpiaceho nestabilným krvným tlakom v spojení s panickými poruchami.

V ďalšom výhodnom uskutočnení vynálezu sa uvedený spôsob liečby vzťahuje na liečbu pacienta trpiaceho esenciálnym zvýšeným krvným tlakom.

V ďalšom výhodnom uskutočnení vynálezu sa uvedený spôsob liečby vzťahuje na liečbu pacienta postihnutého mŕtvicou alebo vystaveného riziku mŕtvice.

Antihypertenzívny účinok citalopramu bol preukázaný nižšie uvedenými testami.

I. štúdia

Verifikácia antihypertenzívneho účinku citalopramu

Do štúdie bolo zahrnutých 254 pacientov. Všetci pacienti boli hypertonici. V skupine bolo 120 pacientov trpiacich panickou poruchou a agorafóbiou, 70 pacientov trpiacich panickou poruchou s agorafóbiou a s depresiou a 64 pacientov trpiacich panickou poruchou s agorafóbiou a so sociálnou fóbiou a/alebo s obsesívnou kompulzívnou poruchou (OCD).

Pacientom bol prvý týždeň podávaný citalopram v dávke 5 mg/deň, druhý týždeň v dávke 10 mg/deň a tretí a štvrtý týždeň v dávke 20 mg/deň.

Po štyroch týždňoch liečby došlo k úplnému vyliečeniu u 170 pacientov (67 %). U týchto pacientov došlo k normalizácii krvného tlaku a symptómy zahrnujúce úzkosť a afektívne poruchy úplne vymizli.

U zvyšných 84 pacientov pokračovala liečba citalopramom s týždennou orálnou dávkou 20 mg/deň. Z uvedených 84 pacientov bolo 64 pacientov ďalej liečených orálnym podávaním metoprololu počas 3 týždňov v dávke 2 x 50 mg/deň a 20 pacientom bol podávaný kaptopril v dávke 2 x 12,5 mg/deň. Po 6 týždňoch bolo zistené úplné vyliečenie, u pacientov došlo k normalizácii krvného tlaku a symptómy zahrnujúce úzkosť a afektívne poruchy úplne vymizli.

Výsledkom liečby pacientov trpiacich nestabilnou hypertenziou bolo vyliečenie.

Z vyššie uvedených výsledkov jednoznačne vyplynulo, že citalopram upravuje zvýšený krvný tlak, normalizuje nestabilný vysoký krvný tlak, obnovuje normotenzný stav pacientov a okrem toho lieči rôzne symptómy úzkosti a depresie pacientov trpiacich vysokým krvným tlakom.

II. štúdia

Štúdia na pacientoch trpiacich nestabilným vysokým krvným tlakom predtým liečených antidepresívnymi prostriedkami

Do štúdie bolo zahrnutých 13 pacientov s nestabilným vysokým krvným tlakom trpiacich rôznymi formami úzkostí a depresii. 3 z týchto pacientov trpeli panickou poruchou, 1 obsesívnou kompulzívnou chorobou a 9 panickou poruchou s depresiou. Na počiatku liečby nižšie uvedenými antidepresívnymi prostriedkami boli pacienti normotenzní.

Pacienti boli liečení orálnym podávaním paroxetínu v dávke 40 mg/deň, alebo sertralínu 100 mg/deň, alebo fluoxetínu 20 mg/deň, alebo fluvoxamínu 150 mg/deň. Po 6 mesiacoch 60 % pacientov a po 12 - 30 mesiacoch 40 % pacientov sa okrem normalizácie ich psychického stavu stalo hypertenznými.

Potom boli vyššie uvedené antidepresíva nahradené citalopramom. Citalopram bol podávaný orálne, prvý týždeň v dávke 5 mg/deň, druhý týždeň 10 mg/deň a tretí týždeň 20 mg/deň. Na konci liečby sa pacienti prekvapujúco stali normotenznými.

Vyššie uvedené experimentálne výsledky preukazujú, že na rozdiel od referenčných antidepresívnych prostriedkov, je citalopram schopný normalizovať nestabilný zvýšený krvný tlak vedľa úzkostných stavov a afektívnych porúch. Z vyššie uvedených prekvapivých výsledkov jasne vyplýva, že u pacientov trpiacich vysokým krvným tlakom je veľmi vhodné začať liečbu úzkosti a depresie citalopramom.

III. štúdia

Štúdia na pacientoch trpiacich vysokým krvným tlakom, ale netrpiacich úzkosťou alebo depresiami

Do štúdie bolo zahrnutých 102 hypertenzívnych pacientov, ktorí si sťažovali že trpia nasledujúcimi symptómami ako je: ataková bolesť hlavy, závrate, tras, tremor, potenie, strach zo smrti, pocity tepla a chladu a gastrointestinálne ťažkosti. Pacienti boli názoru, že ich problémy sú následkom panických atakov, čo však nebolo jednoznačne podporené ich psychiatrickými anamnézami.

Pacienti boli liečení citalopramom podávaným orálne prvý týždeň v dávke 5 mg/deň, druhý týždeň v dávke 10 mg/deň a tretí týždeň 20 mg/deň. Po troch týždňoch liečenia 47 pacientov (46 %) sa stalo normotenznými.

Z 55 pacientov, u ktorých nedošlo k žiaducej odozve, sa 40 pacientom (39 %) okrem podávania citalopramu 20 mg/deň podával betaloc v orálnej

podávanej dávke 100 mg/deň a 15 pacientom (15 %) sa okrem citalopramu podával kaptopril v dávke 2x12,5 mg/deň. Po šiestich týždňoch liečby došlo k úplnému uzdraveniu a pacienti sa stali normotenznými.

Vyššie uvedené výsledky plne preukazujú, že citalopram normalizuje vysoký krvný tlak a odstraňuje symptómy podobné panikej poruche indukovanej tiež vysokým krvným tlakom. Tiež v týchto prípadoch je veľmi vhodné zahájiť liečbu citalopramom.

Citalopram je teda vhodný na liečenie vysokého krvného tlaku vyskytujúceho sa s neafektívnymi poruchami, a to ako v monoterapii tak v kombinovanej terapii.

IV. štúdia

Štúdia na pacientoch postihnutých panickou poruchou a/alebo afektívnymi poruchami, v ktorých kazuistike sa vyskytuje najmenej jedna hypertenzná epizóda

Do štúdie bolo zahrnutých 25 pacientov postihnutých panickými poruchami a/alebo afektívnymi poruchami. Kazuistika týchto pacientov obsahovala aspoň jednu hypertenzívnu epizódu (epizódy). Pacientom bol podávaný orálne citalopram, a to prvý týždeň v dávke 5 mg/deň, druhý týždeň v dávke 10 mg/deň a tretí týždeň v dávke 20 mg/deň. Pacienti na liečbu plne reagovali, syndrómy panikej a afektívnej poruchy úplne zmizli a krvný tlak zostal v rozmedzí normálnych hodnôt.

Vyššie uvedené výsledky preukazujú, že citalopram predstavuje vynikajúcu voľbu liečiva pre pacientov postihnutých panickou poruchou a/alebo afektívnymi poruchami, v ktorých kazuistike sa vyskytuje najmenej jedna hypertenzívna epizóda. Konkrétne je možné hypertonickú epizódu pokladať za biologický marker nutnosti zvoliť použitie citalopramu.

V. štúdia

Štúdia na pacientoch trpiacich depresiou, ktorých rodičia mali vysoký krvný tlak alebo boli postihnutí mŕtvicou.

Do štúdie boli zaradení pacienti trpiaci úzkosťou alebo afektívnymi poruchami, ktorých najmenej jeden z rodičov trpel hypertenziou alebo bol postihnutý mŕtvicou. Liečbou týchto pacientov citalopramom podávaným orálne bolo zistené, že krvný tlak zostáva dlhšiu dobu v medziach normálnych hodnôt a okrem toho, že zmiznú symptómy zahrnujúce úzkosť a depresiu. Liečba pomocou každého ďalšieho antidepresíva z hľadiska úplnej odozvy pacientov zlyháva. Použitie citalopramu na liečbu vyššie uvedenej skupiny pacientov je teda vysoko výhodné.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie citalopramu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu farmaceutických kompozícií vhodných na liečenie zvýšeného (vysokého) krvného tlaku, na normalizáciu krvného tlaku alebo na zníženie krvného tlaku a/alebo na prevenciu zvýšeného krvného tlaku.
2. Použitie podľa nároku 1 na prípravu farmaceutických kompozícií vhodných na liečenie a/alebo prevenciu nestabilného zvýšeného krvného tlaku.
3. Použitie podľa nároku 1 alebo nároku 2 na prípravu farmaceutických kompozícií vhodných na liečenie a/alebo prevenciu zvýšeného krvného tlaku vyskytujúceho sa u pacientov s panickými poruchami.
4. Použitie podľa nároku 1 na prípravu farmaceutických kompozícií vhodných na liečenie a/alebo prevenciu esenciálneho zvýšeného krvného tlaku.
5. Použitie podľa nároku 1 na prípravu farmaceutických kompozícií vhodných na prevenciu a/alebo liečenie mŕtvice.
6. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v ktorom sa citalopram použije v racemickej forme.

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v ktorom sa citalopram použije vo forme (*S*)-citalopramu.
8. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v ktorom sa citalopram alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ použije spoločne s ďalším antihypertenzívnym prostriedkom.
9. Použitie podľa nároku 8, v ktorom sa použije najmenej jeden z nasledujúcich antihypertenzívnych prostriedkov: centrálne pôsobiaci antihypertenzívny prostriedok, výhodne metyldopa, klonidín, guanfacín, guanabenz; β -blokátor, výhodne acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, propranolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, timolol, bucindolol, labetalol, karvedilol, nebivolol; α -blokátor, výhodne prazosín, terazosín, doxazosín, trimazosín, fenoxibenzamid, fentolamín; priamy vazodilatátor, výhodne hydralazín, minoxidil, diazoxid, fenoldopam; blokátor kalciového kanálu, výhodne verapamil, diltiazem, nifedipín, nimodipín, felodipín, nikardipín, israpidín, amlodipín, nisolpidín, lacidipín; ACE-inhibítor, výhodne kaptopril, enalapril, lisinopril, chinapril, ramipiril, benazepril, fosinopril, moexipril, chinapril, perindopril, ramipril, trandolapril; antagonistu angiotenzínu II-receptora, výhodne losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan; agonistu imidazolínového receptora, výhodne moxonidín, rilmenidín.
10. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, podľa ktorého sa pripravujú farmaceutické kompozície obsahujúce najmenej jeden farmaceuticky prijateľný inertný nosič(e) a/alebo pomocný prostriedok(ky).