

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 3E
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Señor Superintendente
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-074973-00021-0000

Fecha: 2012-01-31 17:10:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evo: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 12

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 05074973
Asunto : Solicitud de patente para: "Medicamento para la profilaxis y el tratamiento de arteriosclerosis e hipertension":
Solicitante : DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
Fecha de solicitud: 19 de julio de 2005.

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 79309 del 30 de diciembre de 2011, interpongo en su contra el recurso de REPOSICIÓN, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSION" a favor de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. 79309 del 30 de diciembre de 2011, fue notificada mediante edicto No. 1512 desfijado el veinticuatro (24) de Enero de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el treinta uno (31) de Enero de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención "MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSION".

NIT. 860.041.367-3





3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "Las composiciones de la solicitud se diferencian de las reveladas en D1, en que estas comprenden como antagonista de angiotensina II, el olmesartan medoxomilo".

3.2.2 "Sin embargo, el documento D3 enseña que olmesartan medoxomilo presenta una mayor eficacia antihipertensiva, según resultados reportados en estudios comparativos (estudio de Ball y estudio de Oparil), al ser el olmesartan medoxomilo más efectivo en disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión, que el valsartan, losartan o irbsartan, además de ser mejor tolerado y de presentar menos efectos adversos cuando se suministra en forma de tabletas, en un rango de dosis desde 10 a 80 mg/diarios y en donde se demuestra que también es efectivo en la prevención de ateromas".

3.2.3 "En consecuencia, la composición farmacéutica reclamada es obvia, porque una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema de obtener otras composiciones que combinen el olmesartan medoxomil (antagonista de angiotensina II derivado de bifeniltetrazol análogo del valsarta) y unbloqueador de canales de calcio derivado de dehidropiridina, como amlodipina besilato o azelnidipina, que sean útiles para tratar la hipertensión, cambiaría con expectativa razonable el valsartan de las composiciones de D1 por olmesartan medoxomilo, toda vez que este presenta un mejor efecto antihipertensivo que valsartan, tal como se divulga en D3, para lograr de esta forma la composición objeto de la solicitud, por tanto la composición reivindicada carece de nivel inventivo".

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

4.1.1. Revocar la Resolución No. 79309 del 30 de diciembre de 2011.

4.1.2. Conceder el privilegio de patente de invención para todas las reivindicaciones bajo estudio para **"MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSION"** a favor de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por este Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que no compartimos la decisión del Señor Examinador con respecto a que la presente invención carece de nivel inventivo.

Lo anterior por las siguientes razones jurídicas y técnicas sobre las cuales respetuosamente solicitamos un pronunciamiento expreso de su Despacho:





Violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Organización de la Comunidad Andina:

De acuerdo con los artículos 14 y 18 de la Decisión 486:

"Artículo 14.- Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."(Subrayas fuera del texto).

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

Así entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

De conformidad con el anterior artículo, se expone a continuación el por qué la presente invención posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos US2001049384 (D1) y el documento "olmesartan medoxomil for hypertension: a clinical review" (D3). Veamos:

El problema técnico planteado en la presente solicitud es la necesidad de proporcionar composiciones farmacéuticas que combinen un antagonista de receptores de angiotensina II y un bloqueador de canales de calcio (derivados de 1,4-dihidropiridinas), que sean útiles en el tratamiento de la hipertensión, enfermedades cardíacas y renales, entre otras.

Ahora bien, de acuerdo con el Señor Examinador, una persona versada en la materia derivaría de manera obvia u evidente las composiciones reivindicadas en la presente solicitud a partir de las enseñanzas divulgadas en los documentos D1 y D3. En particular, de acuerdo con el Señor Examinador, teniendo en cuenta las enseñanzas de D3 una persona



CAVELIER

ABOGADOS



En la materia se vería motivada a remplazar el valsartan de las composiciones de D1 por olmesartan medoxomilo.

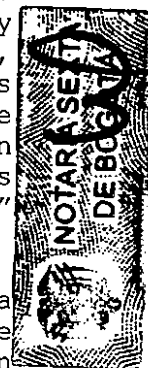
Sin embargo, respetuosamente deseamos poner de presente que no compartimos la opinión del Señor Examinador toda vez que se encuentran varias diferencias entre la presente solicitud y los documentos D1 y D3. Así mismo, vale la pena resaltar que el estado de la técnica enseña que no es posible combinar un agente antihipertensivo conocido con la expectativa de que la combinación tratara con éxito la hipertensión sin presentar efectos secundarios adversos. En contraste, el estado de la técnica enseña que algunas combinaciones ensayadas presentan consecuencias adversas a la salud.

De otro lado, vale la pena poner de presente que la combinación de olmesartan medoxomilo y amlodipina de la presente solicitud presenta un efecto inesperado, por cuanto dicha combinación permite que un porcentaje sustancialmente mayor de pacientes logre un control de su presión arterial en comparación con el control que se alcanza al emplear de forma independiente olmesartan medoxomilo o amlodipina debido a que en las monoterapias se aplican dichos compuestos en dosis sustancialmente mayores.

El documento D1 menciona distintas actividades terapéuticas para las composiciones allí reveladas sin demostrar las mismas, y divulga que la administración combinada del antagonista AT-1 valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo resulta no solo en un efecto terapéutico sinérgico sino también en beneficios adicionales resultantes del tratamiento combinado, tales como una prolongación inesperada de la eficiencia y una amplia variedad de tratamientos terapéuticos.

Sin embargo, D1 no enseña de manera específica que la combinación de valsartan y un CCB proporcionaría una reducción sinérgica en la presión arterial. De hecho, D1 no proporciona ningún dato experimental o base científica alguna que sustente cualquier "efecto terapéutico sinérgico" para una combinación de valsartan, o cualquier otro ARB, y cualquier dihidropiridina CCB, particularmente amlodipina. En efecto, D1 reconoce que la lista extensiva de indicaciones terapéuticas reveladas carecen de base científica alguna y menciona explícitamente que una persona versada en la materia tendría que "seleccionar un modelo relevante para demostrar las indicaciones terapéuticas indicadas anteriormente mencionadas y que a continuación se indican" (Ver columna 3, líneas 42-44 de D1).

Los únicos datos experimentales descritos en D1 se refieren a la combinación de valsartan y verapamil con respecto a la tasa de supervivencia de diabéticos SHR. Adicionalmente, el verapamil es un CCB que en su estructura es significativamente diferente y exhibe propiedades diferentes en comparación con CCBs de dihidropiridinas. En adición, es ampliamente conocido en el estado de la técnica que los CCB del tipo fenilalquilamina, tales como el verapamil, se unen a un sitio de unión distinto de aquel de las dihidropiridinas, tal como la amlodipina. De tal manera que, las diferencias estructurales y



farmacológicas entre el verapamil y la dihidropiridina alejaría a una persona versada en la materia a considerar la combinación con el verapamil como predicción de las propiedades de combinación de CCB del dihidropiridinas, tales como amlodipina.

Igualmente, el documento D1 también menciona en la columna 4, que el valsartan y la amlodipina se administran bien sea solos o junto con SHR comenzando a las 18 semanas de edad y continuando por 6 semanas. Con base en el diseño factorial, siete grupos de tratamiento son usados para evaluar los efectos de terapia combinada en la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La descripción de D1 en relación con la combinación de valsartan y amlodipina es simplemente un ejemplo profético y esto se demuestra por la falta de datos experimentales en dicho documento.

Asimismo, en la columna 4, líneas 36 a 44, de D1 se afirma que se han realizado estudios en SHR que demuestran que la adición de un CCB confiere un beneficio adicional sobre la monoterapia con valsartan. Sin embargo, se aclara a su Despacho que D1 no enseña o sugiere que el CCB descrito en este aparte de la descripción se refiere a la amlodipina en lugar de al verapamil. En efecto, en D1 únicamente se muestran datos experimentales para el verapamil (ver columna 5), sugiriendo así que los resultados experimentales mencionados en la descripción se basaron específicamente en la combinación de valsartan y verapamil.

De lo anterior, es claro que el documento D1 no enseña ni sugiere que la combinación de un ARB con una dihidropiridina proporcionaría una reducción sinérgica de la presión arterial y por tanto, las enseñanzas de dicho documento no enseñan o sugieren que dicha combinación suministraría una reducción sinérgica en la presión arterial con una expectativa razonable de éxito para una persona versada en la materia.

De otro lado, el documento D3 no enseña ni sugiere combinar olmesartan medoxomilo con una dihidropiridina CCB. Específicamente, D3 señala que la presión arterial no es controlada únicamente con olmesartan medoxomilo sino que tiene que emplearse junto con un diurético. Una dihidropiridina CCB, particularmente amlodipina y azelnidipina, no son diuréticos y D3 no divulga enseñanza o sugerencia alguna en relación con la adición de una dihidropiridina CCB a olmesartan medoxomilo para controlar la presión arterial. De modo que, a partir de dicho documento, una persona versada en la materia no se vería motivada a emplear olmesartan medoxomilo en una composición para combatir la hipertensión.

De la misma forma, D3 divulga que la interacción vista entre una droga y un ARB determinado puede no ser vista con un ARB diferente. D3 divulga que las diferencias estructurales entre los compuestos del tipo ARB resulta en diferencias farmacológicas y farmacocinéticas (Ver página 611 y 613 de D3). De hecho, D3 muestra compuestos dentro de la clase ARB que no proporcionan resultados similares cuando se usan en combinación con ciertas drogas. Por ejemplo, la tabla 1 de D3 muestra que el losartan tiene interacciones significativas con rifampin y



flucanazol, las cuales no se presentan con cualquier otro ARB de la lista de la tabla 1. Asimismo, la tabla 1 de D3 reporta que el telmisartan tiene interacciones significativas con digoxin, las cuales no son observadas con otros ARB de la lista de la tabla 1, incluyendo el olmesartan medoxomilo.

De modo que, es claro que se presentan diferencias significativas entre las interacciones de una droga determinada con diferentes ARB y por tanto, una persona versada en la materia no esperaría de manera razonable los efectos obtenidos con la presente solicitud, al administrar un ARB como olmesartan medoxomilo en combinación con un bloqueador de los canales de calcio (CCB).

Así entonces, es claro que los documentos D1 y D3 no proporcionan a la persona versada en la materia información sobre cómo se debe combinar un ARB con una droga determinada con el fin de obtener composiciones con una reducción sinérgica de la presión arterial y por lo tanto, la presente solicitud de patent se debe tener como inventiva frente al estado de la técnica.

5.2 El olmesartan y la amlodipina proporcionan de forma inesperada un mayor porcentaje de pacientes que logran controlar su presión arterial.

La combinación de olmesartan medoxomilo y amlodipina proporciona un beneficio inesperado en comparación con el estado de la técnica por cuanto la combinación reivindicada proporciona una mayor reducción de la presión arterial frente al uso de cada uno de estos compuestos por separado y adicionalmente, dicha combinación permite alcanzar un porcentaje mayor de pacientes tratados que alcanzan la presión arterial deseada, es decir, que logran controlar su presión arterial.

Con el fin de demostrar lo anterior, nuevamente se dirige la atención del Señor Examinador a la publicación: *Chrysant, "Amlodipine/ARB Fixed Dose Combination" Drugs Today, vol. 44, issue 6, pages 443-453, 2008*, presentada anexa al memorial de respuesta de la anterior acción oficial No.14387 y radicado ante su Despacho en Marzo del presente año. En particular, a partir de la figura 2 de dicho documento se muestra que un número mayor de pacientes tratados con la combinación acá reivindicada alcanzan la presión arterial deseada (<140/90mmHg) en comparación con aquellos que reciben monoterapia.

El mayor número de pacientes que logra controlar la presión arterial es un resultado inesperado, por cuanto una persona versada en la materia no estaría en capacidad de predecir con absoluta certeza y sin experimentación alguna que un 36% o 38% de los pacientes tratados con las dosis máximas de amlodipina (10mg/día) o olmesartan (40mg/día) respectivamente, lograrían controlar la presión arterial, mientras que al emplear menores dosis de cada uno de estos ingredientes (5mg/día de amlodipina y 20mg/día de olmesartan) se obtendría un mayor porcentaje de persona con resultados satisfactorios (por lo menos 46%). El aumento en el porcentaje de números de pacientes que logran controlar su presión arterial no es predecible a partir del estado de la técnica



CAVELIER

ABOGADOS

y por tanto, es un resultado inesperado. Adicionalmente, el beneficio de los pacientes es extremadamente significativo por cuanto una reducción de la presión arterial entre 5 a 6 mmHg puede decrecer el riesgo de un problema cardiovascular en un 40%, de enfermedades coronarias del corazón en un 15 a 20%, y reduce la probabilidad de demencia, fallas del corazón, y mortalidad por enfermedades vasculares.

De otro lado, no existe una base en la literatura científica que lleve a combinar a una persona versada en la materia de forma aleatoria dos agentes anti-hipertensivos con una expectativa razonable de obtener una combinación efectiva en terapia, en vista de que el estado de la técnica enseña que la combinación de agentes hipertensivos algunas veces presenta consecuencias negativas. Por ejemplo, en el documento "Yusufur et al. "Telmisartan, Ramipril, or both in Patients at High Risk for vascular Events", New England Journal of Medicine, Vol 358, No. 15, 1547-1559, April 10, 2008" se describe un ensayo de una combinación de ramipril y telmisartan (ARB), y el empleo de estas drogas por separado en varios pacientes. La conclusión de los investigadores es que mientras el telmisartan presentaba resultados similares (equivalentes) al ramipril en pacientes con enfermedades vasculares o alto riesgo a la diabetes y se asoció con menos angioedemas, la combinación de ambas drogas se asociaba a un aumento de eventos adversos sin observar beneficio alguno. En particular, en dicho documento se señala que la terapia de combinación tiene un aumento significativo en el riesgo de discapacidad renal en comparación con la monoterapia (ver página 1552). Un vocero de la fundación "Heart and Stroke Foundation" de Canadá, con respecto a los resultados afirmó que la acción de combinar estas drogas es una fuente de mayor estrés para los riñones, y que ambas drogas combinadas no presentan beneficios adicionales pero su combinación esta asociada con efectos secundarios adversos (Comunicado de prensa de la fundación "Heart and Stroke Foundation", el cual se presenta anexo al presente memorial).

Claramente, se debe tener un gran cuidado en el desarrollo de combinaciones de anti-hipertensivos que eviten un nivel inaceptable de efectos secundarios. La publicación: C.V.S. Ram, "Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil or valsartan in combination with amlodipine: A review of factorial-design studies", Current Medical Research and opinion, vol. 25, no. 1, p. 177-185, 2009, la cual se presentó ante su Despacho el 10 de Marzo de 2011, aunque en las figuras 1 a 3 no se muestra claramente los resultados de los diferentes estudios, los datos de la tabla 4 demuestran que la combinación reivindicada en la presente solicitud proporciona un efecto mejorado en comparación con la combinación de valsartan y amlodipina.

En particular, en los datos mostrados en la tabla 4 de la publicación arriba mencionada, se observa que una dosis de 10mg de olmesartan no es en promedio, más efectiva en reducir la presión diastólica de la sangre (SeDBP) en comparación con 320 mg de valsartan administrados



solos. Sin embargo, la tabla 4 reporta que 10 mg de olmesartan proporcionaron una reducción del placebo en SeDBP de 5.3.

En contraste, la tabla 4 reporta que 320 mg de valsartan proporcionan una reducción del placebo en SeDBP de 6.6 y 4.5. En todo caso, en dicha tabla también se observa que cuando se compara la dosis de 10mg de olmesartan, con la dosis de 320 mg de valsartan, la combinación de olmesartan y amlodipina de manera sorprendente proporciona una reducción mayor en SeDBP en comparación con la combinación de valsartan y amlodipina.

Amlodipine	Olmesartan	Valsartan	Placebo Adjusted Reduction in SeDBP
-----	10 mg	-----	5.3
-----	-----	320 mg	6.6
-----	-----	320 mg	4.5
5 mg	10 mg	-----	10.8
5 mg	-----	320 mg	9.1
10 mg	10 mg	-----	13.2
10 mg	-----	320 mg	9.8

Adicionalmente, los datos reportados en la tabla 4 muestran que una dosis de 10mg de olmesartan no es en promedio, más efectiva en reducir la presión sistólica de la sangre (SeSBP) en comparación con 320 mg de valsartan administrados solos. Sin embargo, la tabla 4 reporta que 10 mg de olmesartan proporcionaron una reducción del placebo en SeSBP de 8.1.

En contraste, la tabla 4 reporta que 320 mg de valsartan proporcionan una reducción del placebo en SeSBP de 9 y 6.9. En todo caso, en dicha tabla también se observa que cuando se compara la dosis de 10mg de olmesartan, con la dosis de 320 mg de valsartan, la combinación de olmesartan y amlodipina de manera sorprendente proporciona una reducción mayor en SeSBP en comparación con la combinación de valsartan y amlodipina.

Amlodipine	Olmesartan	Valsartan	Placebo Adjusted Reduction in SeDBP
-----	10 mg	-----	8.1
-----	-----	320 mg	9
-----	-----	320 mg	6.9
5 mg	10 mg	-----	19.8
5 mg	-----	320 mg	16
10 mg	10 mg	-----	22
10 mg	-----	320 mg	15.5

En consecuencia, teniendo en cuenta la información revelada en dicho documento, una persona versada en la materia apreciaría que la

CAVELIER

ABOGADOS

magnitud de la mejora en la reducción del promedio de mínimos cuadrados tanto de la SeDBP como de la SeSBP mediante la composición de la presente invención en comparación con la combinación de amlodipina con valsartan, proporciona cerca del doble de la reducción en el riesgo de muerte cardiovascular, el cual es claramente un resultado inesperado y ventajoso.

Por lo tanto, no puede ser afirmado que la composición de la presente invención podría ser derivada de manera obvia, ya que por medio de los resultados mencionados, se ha demostrado el efecto mayor al esperado alcanzado por la composición de la presente invención en comparación con el resultado obtenido en la anterioridad D1, lo que demuestra a su vez que la presente invención no pudo haber sido derivada de manera obvia a partir de D1.

5.3. Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 y que en consecuencia la misma debe ser revocada y en su lugar se debe otorgar la solicitud de patente para la invención **"MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSION"** a favor de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**. por cumplir con los requisitos de patentabilidad.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **79309** del 30 de diciembre de 2011, en cuando resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de la solicitud para: **"MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSION"** a favor de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**.

VII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente son los siguientes:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
Tokio,
Japón

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogado situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

CAVELIER

ABOGADOS

IX. ANEXOS

- Comunicado de prensa: "Guideline alert for blood pressure patients as treatment combo fails". Toronto, Enero 16, 2000.

Señor Superintendente,

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. N° 35.456.344
T.P.A. No. 23.555

COLO-15869-845-002-6

MGM\MGM\ID-209641\WPC15869

No. M-2012-209641\MGM



Compared to (iron)

~~Quincy) 9-10-68~~

Y declara (a) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) -uya(s)- y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Seiz Elena Sobbe

TP # 23555- Q55





PRESS RELEASES

Guideline alert for blood pressure patients as treatment combo fails

Toronto, Jan. 16, 2009 – Thousands of Canadians with high blood pressure (hypertension) are being treated with a drug combination that increases the risk of kidney disease and the likelihood of dialysis, warns the Heart and Stroke Foundation.

New guidelines from Canadian Hypertension Education Program (CHEP) based on international research funded in part by the Foundation will urge patients who have been prescribed a combination of ACE inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs) to see their family physicians as soon as possible for a treatment change.

"These two popular categories of hypertension medication are each safe and effective treatments – but not together," says Dr. Sheldon Tobe, spokesperson for the Heart and Stroke Foundation and CHEP executive member.

As many as 175,000 Canadians with high blood pressure may be currently treated with this combination of medications.

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors are a type of blood pressure medication that helps widens blood vessels, making it easier for blood to flow through. Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs) inhibit the action of a peptide called angiotensin, which causes blood vessels to narrow, helping to relax the blood vessels and lower blood pressure.

According to CHEP, most people who develop hypertension will require treatment with two or more medications plus lifestyle modifications. Treating these patients with combinations of drugs will remain a widespread and highly effective practice.

But problems surfaced earlier this year in the ONTARGET study carried out by Heart and Stroke Foundation researchers and published in the New England Journal of Medicine.

In this major international clinical trial of 25,620 patients, the drug combination of an ACE inhibitor and an ARB was found to be only marginally more effective at lowering blood pressure than either of the drugs taken alone. In addition, patients on this combination experienced more side effects such as kidney problems than those on only one of the drugs. Patients were age 55 and over and had vascular disease or high-risk diabetes.

"This trial is a landmark study that helps healthcare providers better understand and more safely prescribe drug combinations for hypertension," says Margaret Moy Lum-Kwong, director of the High Blood Pressure AIM Strategy of the Heart and Stroke Foundation of Ontario. "If you are on this particular combination treatment for high blood pressure do not stop taking your medication. Instead go directly to your doctor for an alternative treatment."

"There is a synergy that happens when you use this particular drug combination but, unfortunately, it is not a synergy that benefits patients," says Dr. Tobe who is also a nephrologist at Sunnybrook Health Sciences

Press Releases – Heart and Stroke Foundation of Canada

heart attacks and strokes and you get more negative side effects.”

ACE inhibitors and ARBs both lower blood pressure through their action on the renin-angiotensin system – a group of hormones regulated by the kidneys that control long-term blood pressure.

“The combined action of these two drugs is a source of major stress on the kidneys,” says Dr. Tobe.

“They don’t give any additional benefit in combination but each is associated with side effects so all you do is double up the side effects but you don’t double up the benefits.”

Side effects can include fainting, diarrhea, and dangerously elevated potassium levels which could result in the need for dialysis.

Margaret Moy Lum-Kwong has some advice for Canadians with high blood pressure: “Be aware of your medications – know what you are taking and why.”

“Sometimes more is not better,” says Dr. Tobe. “The good news is that patients who are experiencing side effects recover as soon as they get off the combination of medications,” he says. The recommendations also describe how to combine blood pressure medications appropriately to lower blood pressure in people with diabetes.

The Heart and Stroke Foundation and CHEP have translated the professional blood pressure management guidelines and they are available at www.heartandstroke.ca. For more information on hypertension medications go to www.hypertension.ca.

The Heart and Stroke Foundation's Blood Pressure Action Plan™ offers realistic strategies and on-going support to help individuals prevent and control high blood pressure. Canadians can get a free, confidential risk assessment by going to www.heartandstroke.ca.