

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508546

(P2004-508546A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/15	GO 1 N 33/15	Z 2 G O 4 5
A 6 1 K 31/166	A 6 1 K 31/166	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/341	A 6 1 K 31/341	4 C 2 O 6
A 6 1 K 31/401	A 6 1 K 31/401	
A 6 1 K 31/417	A 6 1 K 31/417	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 163 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-524383 (P2002-524383)	(71) 出願人	503091253 ララー, ジョン, エイチ. アメリカ合衆国、11968、ニューヨーク州、サウサムプトン、セント アンドリューズ サークル 134番地
(86) (22) 出願日	平成13年9月7日 (2001.9.7)	(74) 代理人	100084087 弁理士 鴨田 朝雄
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月7日 (2003.3.7)	(74) 代理人	100108877 弁理士 鴨田 哲彰
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/028009	(72) 発明者	ララー, ジョン, エイチ. アメリカ合衆国、11968、ニューヨーク州、サウサムプトン、セント アンドリューズ サークル 134番地
(87) 国際公開番号	W02002/019894	Fターム(参考)	2G045 AA13 AA25 AA40 CA26 DA18 DA77 DA80 DB09 DB10 JA01 最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成14年3月14日 (2002.3.14)		
(31) 優先権主張番号	09/657, 027		
(32) 優先日	平成12年9月7日 (2000.9.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	09/860, 199		
(32) 優先日	平成13年5月17日 (2001.5.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 高血圧患者のデータの分析及び使用方法

(57) 【要約】

Laragh Methodは、高血圧症患者を評価および治療するのに有用な新規な方法である。Laragh Methodは、個々の高血圧症患者にあった処置の合理的選択のために血圧および血漿レニン値の変動を伴う血管収縮情報を利用するために、医者に系統的なアプローチを与える。Laragh Methodは、薬剤選定の系統的合理的アプローチを提供し、高血圧症患者における治療成功率を大幅に改善し、また血圧平衡化におけるレニン及びナトリウム量の因子を制御するために、2薬の使用を1薬にし、3薬の使用を2薬にするといった長期血圧制御を多数の患者に対して採りうる。Laragh Methodは、高血圧症の危機を評価し、処置すると共に、高血圧症患者からの情報を解析するのに利用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の各段階からなり、高血圧症患者からのデータを解析する方法、

- A . 患者のベースラインとなる血漿レニン活動度 (P R A) レベルを記録し、
- B . 前記 P R A レベルが 0 . 6 5 以上ならば、
 - i . 患者が低用量の R 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - i i . B (i) の後、記録された血圧が標準範囲内に無いならば、患者が高用量の R 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - i i i . B (i i) の後、記録された血圧が標準範囲内に無いならば、患者が高用量の R 薬と共に低用量の V 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - i v . B (i i i) の後、記録された血圧が標準範囲内に無いならば、患者が高用量の R 薬と共に高用量の V 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - v . B (i v) の後、記録された血圧が標準範囲内に無いならば、患者の第 2 の P R A レベルを測定し、そして、
 - a . 前記第 2 の P R A レベルが 0 . 6 5 未満ならば、R 薬を第 2 の V 薬に代えた後、患者の血圧を測定し、
 - b . 前記第 2 の P R A レベルが 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満ならば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - c . 前記第 2 の P R A レベルが 6 . 5 以上ならば、患者が V 薬に代えて第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
- C . 患者の前記 P R A レベルが 0 . 6 5 未満ならば、
 - i . 患者が低用量の V 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - i i . C (i) の後、記録された血圧が標準範囲内に無いならば、患者が高用量の V 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - i i i . C (i i) の後、記録された血圧が標準範囲内に無いならば、患者が高用量の V 薬と共に低用量の R 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - i v . C (i i i) の後、記録された血圧が標準範囲内に無いならば、患者が高用量の V 薬と共に高用量の R 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - v . C (i v) の後、記録された血圧が標準範囲内に無いならば、患者の第 2 の P R A レベルを測定し、そして、
 - a . 前記第 2 の P R A レベルが 0 . 6 5 未満ならば、患者が R 薬に代えて第 2 の V 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - b . 前記第 2 の P R A レベルが 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満ならば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - c . 前記第 2 の P R A レベルが 6 . 5 以上ならば、患者が V 薬に代えて第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を測定し、
 - d . 指示のある場合に、段階 A . B . C . が行われた後、患者の血圧を記録し、それを既知の値と比較する。

10

20

30

【請求項 2】

次の段階からなり、血漿レニン活動度レベルが 0 . 6 5 以上の高血圧症患者からのデータを解析する方法、

- A . 患者が低用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- B . A の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- C . B の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬に加えて、低用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- D . C の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬に加えて、高用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- E . D の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録する、

40

50

- i . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5未満であれば、R薬に代えて、患者が第2のV薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- i i . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5以上、6 . 5未満であれば、患者が第2のR薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- i i i . 第2のP R Aレベルが、6 . 5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- F . 指示がある場合に、段階A、B、C、DおよびEが実行された後、患者の血圧を記録し、既知の数値と比較する。

【請求項3】

次の段階からなり、血漿レニン活動度レベルが0 . 6 5未満の高血圧症患者からのデータを解析する方法、 10

- A . 患者が低用量V薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- B . Aの後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量V薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- C . Bの後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量V薬に加えて、低用量R薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- D . Cの後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量V薬に加えて、高用量R薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- E . Dの後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のP R Aレベルを記録する、そして、 20

- i . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5未満であれば、R薬に代えて、患者が第2のV薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- i i . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5以上、6 . 5未満であれば、患者が第2のR薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- i i i . 第2のP R Aレベルが、6 . 5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- F . 指示がある場合に、段階A、B、C、DおよびEが実行された後、患者の血圧を記録し、既知の数値と比較する。

【請求項4】

次の段階からなり、患者のベースライン血漿レニン活動度レベルからのデータを解析する方法、 30

- A . 患者のベースライン血漿レニン活動度レベルを記録する、
- B . P R Aレベルが0 . 6 5未満であれば、低カリウム症のための試験結果を記録する、
- i . 低カリウム症のテスト結果が、低カリウム症に一致するならば、24時間の尿アルドステロン試験の結果を記録する、
- a . 尿アルドステロン試験が高ければ、副腎C Tスキャンおよび副腎静脈血採取の結果を記録し、そして副腎C Tスキャンおよび副腎静脈血採取検査がアルドステロン症に陽性であることを記録し、片側副腎摘出の結果を記録し、そうでなければ、B (i i)へ進む、 40
- b . 尿中アルドステロン値が高くなければ、B (i i)へ進む、
- i i . 低カリウム症のテスト結果が、低カリウム症と一致し無いならば、またはB (i)で患者をこの段階に進める場合、患者が低用量V薬を摂取した後、患者の血圧 (B P) を記録する、
- i i i . B (i i)の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量V薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- i v . B (i i i)の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量V薬に加えて、低用量R薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- v . B (i v)の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量V薬に加えて、高用量R薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、 50

v i . B (v) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、前記患者から第 2 の P R A レベルを記録し、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、そして、

C . P R A レベルが 1 . 6 以上であれば、カプトプリルテストの結果を記録する、そして、

i . カプトプリルテストの結果が陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓静脈血採取の結果を記録する、

i i . 腎臓静脈血採取の結果が陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓血管造影の結果を記録する、

i i i . 腎臓血管造影の結果が陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓血管形成術または外科的血行再建術の結果を記録する、

D . P R A レベルが 0 . 6 5 以上、1 . 6 未満であれば、

i . 患者が低用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

i i . D (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

i i i . D (i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬に加えて、低用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

i v . D (i i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬に加えて、高用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

v . D (i v) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録する、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を患者が摂取した後、患者の血圧を記録する、

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

E . 指示がある場合に、段階 A、B、C および D が実行された後、患者の B P を記録し、既知の数値と比較する。

【請求項 5】

次の段階からなり、V 薬、R 薬または V および R 薬と一緒に摂取した後、B P が標準範囲内に維持されている高血圧症患者からのデータを解析する方法、

A . 患者のベースライン血漿レニン活動度 (P R A) を記録する、

B . 患者が V 薬を摂取していて、P R A レベルが 0 . 6 5 未満であれば、

i . V 薬が低量であったのであれば、患者が、高用量 V 薬を摂取した後、患者の B P を記録し、その他では、B (i i) に進む、

i i . B (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、V 薬に加えて、低用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

i i i . B (i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、V 薬に加えて、高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

i v . B (i i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録し、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が、第 2 の R 薬

10

20

30

40

50

を摂取した後、患者のBPを記録する、

c. 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

C. 患者がR薬を摂取していて、PRAレベルが0.65未満であれば、

i. 患者が、R薬に代えて、低用量V薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

ii. C(i)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、低用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iii. C(ii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、高用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iv. C(iii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のPRAレベルを記録し、

a. 第2のPRAレベルが、0.65未満であれば、患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

b. 第2のPRAレベルが、0.65以上、6.5未満であれば、患者が、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

c. 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

D. 患者がV薬およびR薬を摂取していて、PRAレベルが0.65未満であれば、

i. 患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

ii. D(i)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のPRAレベルを記録し、

a. 第2のPRAレベルが、0.65未満であれば、患者が、R薬に代えて、少なくとも1つのV薬を高用量で摂取した後、患者のBPを記録する、

b. 第2のPRAレベルが、0.65以上、6.5未満であれば、患者が、V薬の1つに代えて、R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、そして、

c. 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

E. 患者がV薬を摂取していて、PRAレベルが0.65以上、6.5未満であれば、

i. V薬が低量であったのであれば、患者が、高用量V薬を摂取した後、患者のBPを記録し、その他では、E(ii)に進む、

ii. E(i)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、低用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iii. E(ii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、高用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iv. E(iii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のPRAレベルを記録し、

a. 第2のPRAレベルが、0.65未満であれば、患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

b. 第2のPRAレベルが、0.65以上、6.5未満であれば、患者が、V薬に加えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、そして、

c. 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

F. 患者がR薬を摂取していて、PRAレベルが0.65以上、6.5未満であれば、

i. R薬が低量であったのであれば、患者が、高用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録し、その他では、F(ii)に進む、

ii. F(i)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量R薬に加えて、低用量V薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iii. E(ii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量R薬に加えて、高用量V薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iv. F(iii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、前記患者から

の第 2 の P R A レベルを記録し、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が、V 薬に加えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、そして、

c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

G . 患者が V 薬および R 薬を摂取していて、P R A レベルが 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、

i . 患者が、高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

10

i i . G (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録し、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が、V 薬に加えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、そして、

c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

H . 患者が V 薬を摂取していて、P R A レベルが 6 . 5 以上であれば、

i . 患者が、低用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

20

i i . H (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

i i i . H (i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、低用量 V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

i v . H (i i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量 V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

v . H (i v) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録し、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

30

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が、V 薬に加えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、そして、

c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

I . 患者が R 薬を摂取していて、P R A レベルが 6 . 5 以上であれば、

i . R 薬が低量であったのであれば、患者が、高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録し、その他では、I (i i) に進む、

i i . I (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量 R 薬に加えて、V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

i i i . I (i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量 V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

40

i v . I (i i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録し、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が、V 薬に加えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、そして、

c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

J . 患者が V 薬および R 薬を摂取していて、P R A レベルが 6 . 5 以上であれば、

50

- i . 患者が、V薬から第2のR薬に切り替えた後、患者のBPを記録する、
- ii . J (i) の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のPRAレベルを記録し、
- a . 第2のPRAレベルが、0.65未満であれば、患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のBPを記録する、
- b . 第2のPRAレベルが、0.65以上、6.5未満であれば、患者が、V薬に加えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、そして、
- c . 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、
- K . 指示がある場合に、段階A、B、C、D、E、F、G、H、IおよびJが実行された後、患者のBPを記録し、既知の数値と比較する。 10

【請求項6】

高血圧症についてのデータを解析することに関するコンピュータプログラムであって、コンピュータが読取り可能なフォーマットを含み、該フォーマットは、患者の情報と経過を記録し、請求項1から5のいずれかの方法に合わせて解析を実行するために処理されることを特徴とするコンピュータプログラム。

【請求項7】

高血圧症についてのデータを解析することに関するインターネットウェブサイトであって、コンピュータが読取り可能な双方向フォーマットを含み、該双方向フォーマットは、患者の情報と経過を記録し、請求項1から5のいずれかの方法に合わせて解析を実行するために処理されることを特徴とするインターネットウェブサイト。 20

【請求項8】

次の段階からなり、約0.65 ng/ml/hr未満のPRAを有する高血圧症患者からのデータの解析方法、

- a . 患者が、低用量V薬を摂取した後、患者のBPを記録する；
- b . 段階(a)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、増量したV薬を摂取した後、患者のBPを測定する；
- c . 段階(b)の後、患者の記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、
- d . 段階a、bおよびcを実施した後、患者のBPを記録し、既知の値と比較する。 30

【請求項9】

段階(d)の後、患者の記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、用量が増加されたR薬を摂取した後、患者のBPを記録する請求項8の方法。

【請求項10】

患者のPRAレベルを記録して比較する請求項9の方法。

【請求項11】

患者のPRAが、約0.65未満ならば、患者が、第2のV薬を摂取し、R薬の摂取を中止した後、患者のBPを記録し比較する請求項10の方法。

【請求項12】

患者のPRAが、約0.65から約6.5の間ならば、患者が、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録し比較する請求項10の方法。 40

【請求項13】

PRAが、約6.5を超えたのであれば、患者が、第2のR薬を摂取し、V薬の摂取を中止した後、患者のBPを記録し比較する請求項10の方法。

【請求項14】

次の段階からなり、約0.65 ng/ml/hr以上のPRAを有する高血圧症患者からのデータの解析方法、

- a . 患者が、低用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する；
- b . 段階(a)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、増加した用量のR薬を摂取した後、患者のBPを測定する；

c. 段階 (b) の後、患者の記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、R 薬に加えて、V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

d. 指示があれば、段階 a、b および c を実施した後、患者の B P を記録し、既知の値と比較する。

【請求項 15】

段階 (d) の後、患者の記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、R 薬に加えて、用量が増加された V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する請求項 14 の方法。

【請求項 16】

患者の P R A レベルを記録して比較する請求項 15 の方法。

【請求項 17】

患者の P R A が、約 0.65 未満ならば、患者が、第 2 の V 薬を摂取し、R 薬の摂取を中止した後、患者の B P を記録し比較する請求項 16 の方法。

【請求項 18】

患者の P R A が、包括的に約 0.65 から約 6.5 の間ならば、患者が、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録し比較する請求項 16 の方法。

【請求項 19】

P R A が、約 6.5 を超えたのであれば、患者が、第 2 の R 薬を摂取し、V 薬の摂取を中止した後、患者の B P を記録し比較する請求項 16 の方法。

【請求項 20】

次の各段階からなり、中から高レベルの血漿レニン活動度 (P R A) を有する高血圧症患者からのデータを解析する方法、

A. 患者が、低用量で R 薬を摂取した後、患者の血圧 (B P) を記録する、

B. A の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、用量の増加した R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

C. B の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、R 薬に加えて、低用量で、V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

D. C の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、用量の増加した V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

E. D の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、その後、患者の P R A レベルを記録し；

i. P R A が低レベルならば、患者が、R 薬から第 2 の V 薬に切替え；

ii. P R A が中レベルならば、患者が、第 2 の R 薬を摂取し；

iii. P R A が高レベルならば、患者が、V 薬から第 2 の R 薬に切り替える。

F. 指示があれば、段階 A、B、C、D および E が実施された後、患者の血圧を記録し、既知の値と比較する。

【請求項 21】

次の各段階からなり、低レベルの血漿レニン活動度 (P R A) を有する高血圧症患者からのデータを解析する方法、

A. 患者が、低用量で V 薬を摂取した後、患者の血圧 (B P) を記録する、

B. A の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、用量の増加した V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

C. B の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、V 薬に加えて、低用量で、V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

D. C の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、用量の増加した R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

E. D の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、その後、患者の P R A レベルを記録し；

i. P R A が低レベルならば、患者が、R 薬から第 2 の V 薬に切替え；

ii. P R A が中レベルならば、患者が、第 2 の R 薬を摂取し；

iii. P R A が高レベルならば、患者が、V 薬から第 2 の R 薬に切り替える。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2】

患者の血漿レニン活動度が、シーレイラテスト (Sealey and Laragh test) により測定されることを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれかによる高血圧症患者からのデータの解析方法。

【請求項 2 3】

次の各段階からなり、高血圧症を経験した患者からのデータを解析する方法、

a. (i) 患者が、少なくとも 1 つの抗レニン薬を摂取した後、患者の血圧 (BP) を記録し、段階 a (i) の後、患者の BP が、標準範囲内に無いならば、

(ii) 患者が、少なくとも 1 つの抗ナトリウム量薬を摂取した後、患者の BP を記録し、

b. 段階 a (i) および / または a (ii) の応答に基づいた解析の試験的な結果を確定する。

【請求項 2 4】

段階 b の後、臨床プロファイルでの患者のベースライン血漿レニン活動度 (PRA) を記録する請求項 2 3 の方法。

【請求項 2 5】

患者のベースライン PRA レベルを解析した試験的な結果と結合する既知のベースライン PRA レベルを比較することを含む請求項 2 4 の方法。

【請求項 2 6】

臨床プロファイルが、患者の CBC を含み、既知の値と記録されたすべてのデータとを比較する請求項 2 4 の方法。

【請求項 2 7】

臨床プロファイルが、患者の血漿カテコールアミンプロファイルおよび電解質プロファイルを含み、既知の値と記録されたデータとを比較する請求項 2 6 の方法。

【請求項 2 8】

臨床プロファイルが、患者の EGG と反響心拍計を比較し、既知の値と記録されたすべてのデータとを比較する請求項 2 7 の方法。

【請求項 2 9】

患者が、神経機能の定量を許容する薬を摂取した後、神経因子を定量するデータを記録し、既知の値と記録されたデータとを比較する請求項 2 5 の方法。

【請求項 3 0】

薬が、フェントラミン、エスプロドールおよびラベタロール、またはそれらの結合からなる群から選ばれ、既知の値と記録されたデータとを比較する請求項 2 9 の方法。

【請求項 3 1】

抗レニン薬が、カプトロールおよびエンラプリレット、またはそれらの結合である請求項 2 3 の方法。

【請求項 3 2】

抗ナトリウム量薬が、フロセミドである請求項 2 3 の方法。

【請求項 3 3】

神経因子が、褐色細胞種、コカイン濫用およびクロニジン禁断症状からなる群から選ばれる請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 4】

患者が、特殊ではない血管拡張薬を摂取した後、患者の BP を記録することを含む請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 5】

特殊ではない血管拡張薬が、ニカルジピン、ベラパミル、ニトロプルシド、ニトログリセリン、ヒドララジン、ダイアザオキサイド、またはこれらの結合からなる群から選ばれる請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

次の各段階からなり、出血段階の高血圧症を経験した患者からのデータを解析する方法、

10

20

30

40

50

- a . 臨床プロファイルを、記録する；
 - (1) 患者のベースライン P R A レベル、および
 - (2) 出血段階を呈する少なくとも 1 つのテストの結果
- b . 患者が、ベータ遮断薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- c . 他の患者からの既知のベースライン P R A レベルと、患者のベースライン P R A レベルの出血段階とを比較する。

【請求項 37】

出血段階が脳解離、大動脈解離、および鋭い心筋梗塞からなる群から選ばれる請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

次の段階からなり、高血圧症患者を処置する方法、

- A . それぞれの患者の血漿レニン活動度 (P R A) を測定する、
- B . 患者の P R A が 0 . 6 5 以上であれば、
 - i . 低用量で R 薬を処方する、
 - i i . B (i) の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、R 薬の用量を増加する、
 - i i i . B (i i) の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、R 薬に加えて、低用量の V 薬を処方する、
 - i v . B (i i i) の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、V 薬の用量を増加し、P R A を測定する、
 - v . B (i v) の後、B P が適当に制御されないならば、
 - a . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬を第 2 の V 薬に切り替える、
 - b . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬を処方する、そして、
 - c . P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える、
- C . 患者の P R A レベルが 0 . 6 5 未満であれば、
 - i . 低用量で V 薬を処方する、
 - i i . C (i) の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、V 薬の用量を増加する、
 - i i i . C (i i) の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、V 薬に加えて、低用量の R 薬を処方する、
 - i v . C (i i i) の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、R 薬の用量を増加し、P R A を測定する、そして、
 - v . C (i v) の後、B P が適当に制御されないならば、
 - a . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬を第 2 の V 薬に切り替える、
 - b . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬を処方する、
 - c . P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える。

【請求項 39】

次の段階からなり、血漿レニン活動度 (P R A) が 0 . 6 5 以上の高血圧症患者を処置する方法、

- A . 低用量で、R 薬を処方する、
- B . A の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、R 薬の用量を増加する、
- C . B の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、R 薬に加えて、低用量の V 薬を処方する、
- D . C の後、患者の B P が適当に制御されないならば、V 薬の用量を増加し、P R A を測定する、
- E . D の後、B P が適当に制御されないならば、
 - i . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬を第 2 の V 薬に切り替える、
 - i i . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬を処方する、
 - i i i . P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える。

【請求項 40】

次の段階からなり、血漿レニン活動度 (P R A) が 0 . 6 5 未満の高血圧症患者を処置する方法、

A . 低用量で、V薬を処方する、

B . Aの後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、V薬の用量を増加する、

C . Bの後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないならば、V薬に加えて、低用量のR薬を処方する、

D . Cの後、患者のB P が適当に制御されないならば、R薬の用量を増加し、P R A を測定する、

E . Dの後、B P が適当に制御されないならば、

i . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R薬を第2のV薬に切り替える、

i i . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第2のR薬を処方する、

i i i . P R A が 6 . 5 以上であれば、V薬を第2のR薬に切り替える。

【請求項 41】

次の段階からなり、高血圧症患者の治療および診断治療形式の方法、

A . それぞれの患者の血漿レニン活動度 (P R A) を測定する、

B . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、低カリウム症のための試験を処方する、

i . 患者が低カリウム症であれば、24時間の尿アルドステロン試験を処方する、

a . 尿アルドステロンが高ければ、副腎C T スキャンおよび副腎静脈血採取を処方し、副腎C T スキャンおよび副腎静脈血採取がアルドステロン症で陽性ならば、片側副腎摘出を処方し、B (i i) へ進む、

b . 尿アルドステロンが高くなければ、B (i i) へ進む、

i i . 患者が低カリウム症でないか、B (i) から進んでこの段階に至れば、低用量でV薬を処方し、B P が適当に制御されなければ、血圧 (B P) を記録して、V薬の用量を増加し、

i i i . B (i i) の後、B P が適当に制御されなければ、V薬に加えて、低用量でR薬を処方する、

i v . B (i i i) の後、B P が適当に制御されなければ、R薬の用量を増加し、P R A を測定する、

v . B (i v) の後、B P が適当に制御されなければ

a . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R薬を第2のV薬に切り替える、

b . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第2のR薬を処方する、

c . P R A が 6 . 5 以上であれば、V薬を第2のR薬に切り替える、

C . P R A が 1 . 6 以上であれば、カプトプリルテストを処方する、

i . カプトプリルテストが陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓静脈血採決を処方する、

i i . 腎臓静脈血採決が陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓血管造影を処方する、

i i i . 腎臓血管造影が陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓血管形成術または外科的血行再建術を処方する、

D . P R A が 0 . 6 5 以上、1 . 6 未満であれば、

i . 低用量でR薬を処方し、B P が適当に制御されなければ、B P を測定し、R薬の用量を増加する、

i i . D (i) の後、B P が適当に制御されなければ、R薬に加えて、低用量でV薬を処方する、

i i i . D (i i) の後、B P が適当に制御されなければ、V薬の用量を増加し、P R A を測定する、

i v . D (i i i) の後、B P が適当に制御されなければ、

a . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R薬を第2のV薬に切り替える、

10

20

30

40

50

- b. PRAが0.65以上、6.5未満であれば、第2のR薬を処方する、そして、
- c. PRAが6.5以上であれば、V薬を第2のR薬に切り替える。

【請求項42】

次の段階からなり、V薬、R薬、またはVおよびR薬の同時処方でも、予め治療に適切な応答が無い高血圧症患者の治療の方法、

- A. それぞれの患者の血漿レニン活動度(PRA)を測定する、
- B. PRAが0.65未満で、患者がV薬を摂取していれば、
 - i. 用量が低ければ、V薬の用量を増加し、それ以外は、B(ii)へ進む、
 - ii. B(i)の後、BPが適当に制御されなければ、V薬に加えて、低用量でR薬を処方する、
 - iii. B(ii)の後、BPが適当に制御されなければ、R薬の用量を増加し、PRAを測定する、
 - iv. B(iii)の後、BPが適当に制御されなければ
 - a. PRAが0.65未満であれば、R薬を第2のV薬に切り替える、
 - b. PRAが0.65以上、6.5未満であれば、第2のR薬を処方する、
 - c. PRAが6.5以上であれば、V薬を第2のR薬に切り替える、
- C. PRAが0.65未満で、患者がR薬を摂取していれば、
 - i. R薬の処方の他に、低用量でV薬を処方し、BPを測定し、BPが適当に制御されなければ、V薬の用量を増加する、
 - ii. C(i)の後、BPが適当に制御されなければ、V薬に加えて、低用量でR薬を処方する、
 - iii. C(ii)の後、BPが適当に制御されなければ、R薬の用量を増加し、PRAを測定する、
 - iv. C(iii)の後、BPが適当に制御されなければ
 - a. PRAが0.65未満であれば、R薬を第2のV薬に切り替える、
 - b. PRAが0.65以上、6.5未満であれば、第2のR薬を処方する、
 - c. PRAが6.5以上であれば、V薬を第2のR薬に切り替える、
- D. PRAが0.65未満で、患者がV薬およびR薬を摂取していれば、
 - i. PRAが0.65未満であれば、R薬を第2のV薬に切り替える、
 - ii. PRAが0.65以上、6.5未満であれば、第2のR薬を処方する、
 - iii. PRAが6.5以上であれば、V薬を第2のR薬に切り替える、
- E. PRAが0.65以上、1.6未満であり、患者がV薬を摂取していれば、
 - i. 用量が低ければ、V薬の用量を増加し、それ以外は、E(ii)へ進む、
 - ii. E(i)の後、BPが適当に制御されなければ、V薬に加えて、低用量でR薬を処方する、
 - iii. E(ii)の後、BPが適当に制御されなければ、R薬の用量を増加し、PRAを測定する、
 - iv. E(iii)の後、BPが適当に制御されなければ
 - a. PRAが0.65未満であれば、R薬を第2のV薬に切り替える、
 - b. PRAが0.65以上、6.5未満であれば、第2のR薬を処方する、
 - c. PRAが6.5以上であれば、V薬を第2のR薬に切り替える、
- F. PRAが0.65以上、1.6未満であり、患者がR薬を摂取していれば、
 - i. 用量が低ければ、R薬の用量を増加し、それ以外は、F(ii)へ進む、
 - ii. F(i)の後、BPが適当に制御されなければ、R薬に加えて、低用量でV薬を処方する、
 - iii. F(ii)の後、BPが適当に制御されなければ、V薬の用量を増加し、PRAを測定する、
 - iv. F(iii)の後、BPが適当に制御されなければ
 - a. PRAが0.65未満であれば、R薬を第2のV薬に切り替える、
 - b. PRAが0.65以上、6.5未満であれば、第2のR薬を処方する、

- c . P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える、
- G . P R A が 0 . 6 5 以上、1 . 6 未満であり、患者が V 薬および R 薬を摂取していれば、
- i . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬を第 2 の V 薬に切り替える、
- i i . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬を処方する、
- i i i . P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える、
- H . P R A が 6 . 5 以上であり、患者が V 薬を摂取していれば、
- i . R 薬の処方の他に、低用量で R 薬を処方し、B P を測定し、B P が適当に制御されなければ、R 薬の用量を増加する、
- i i . H (i) の後、B P が適当に制御されなければ、R 薬に加えて、低用量で V 薬を処方する、
- i i i . H (i i) の後、B P が適当に制御されなければ、V 薬の用量を増加し、P R A を測定する、
- i v . H (i i i) の後、B P が適当に制御されなければ
- a . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬を第 2 の V 薬に切り替える、
- b . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬を処方する、
- c . P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える、
- I . P R A が 6 . 5 以上であり、患者が R 薬を摂取していれば、
- i . 用量が低ければ、R 薬の用量を増加し、それ以外は、I (i i) へ進む、
- i i . I (i) の後、B P が適当に制御されなければ、R 薬に加えて、低用量で V 薬を処方する、
- i i i . I (i i) の後、B P が適当に制御されなければ、V 薬の用量を増加し、P R A を測定する、
- i v . B P が適当に制御されなければ
- a . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬を第 2 の V 薬に切り替える、
- b . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬を処方する、
- c . P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える、
- J . P R A が 6 . 5 以上であり、患者が V 薬および R 薬を摂取していれば、
- i . P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬を第 2 の V 薬に切り替える、
- i i . P R A が 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬を処方する、
- i i i . P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高血圧の新しく有用な評価及び治療方法に関する。また、本発明は、高血圧に関する新しく有用なデータ分析、収集及び処理方法に関する。

【0002】

【従来技術】

高血圧は血圧が持続的に上昇した状態であり、心臓発作、心不全又は腎不全、脳卒中及びその他の心血管疾患をもたらす可能性がある。高血圧は世界の人口の約 20% に認められる。高血圧の検出及び治療に現在広く用いられている方法が不十分で、患者に大きな苦痛及び経済的負担をかけていることは重大な問題である。

【0003】

[高血圧による経済的負担]

米国心臓学会の 1999 年の年次報告によれば、米国の高血圧による直接的費用は年間 261 億ドルを計上し、罹病率及び死亡率による生産性の損失から生まれる間接的費用はこれに加えて 111 億ドルであると見積もられている(表 1)。さらに、高血圧とその他の心血管疾患との因果関係も、徐々に明らかになりつつある。

【0004】

【表 1】

米国における高血圧症による経済的負担（10億ドル）						
	心臓病	冠状動脈病	心臓発作	高血圧症	うっ血心臓欠陥	全心血管疾患
直接費用						
入院/看護	78.9	42.0	25.0	7.4	15.5	128.4
医者および専門職	14.4	8.1	2.3	8.1	1.5	28.2
薬	7.3	3.5	0.4	9.0	1.1	17.7
家庭医療	5.2	1.6	2.9	1.6	2.2	11.5
小計	105.9	55.2	30.6	26.1	20.3	185.8
間接費用						
生産性喪失/罹患	17.2	7.2	5.6	5.2	NA	27.6
生産性喪失/死亡	91.6	55.8	15.1	5.9	2.2	113.2
総計	214.7	118.2	51.3	37.2	22.5	326.6
出典：American Heart Association 1999 Annual Report						

10

20

30

40

50

【0005】

[患者数及び低い奏効率]

米国だけでも患者数は約5000万人おり、そのうち高血圧の診断を受けているのは約68%のみであると見積もられている（表2）。この高血圧と診断され治療を受けている3420万人のうち、血圧を十分にコントロールされている患者はわずかに27%である。この率を12%と示唆する控えめな推定もあり、他の国ではフランスで12%、英国で9%と治療の奏効率はさらに低い。さらに、入手可能なデータによれば、新しい強力な抗高血圧薬が利用可能になっているにもかかわらず、治療の奏効率は過去数年で実質的に低下していることが示されている。

【0006】

高血圧患者における奏効率が低いのは、抗高血圧薬の選択を経験的方法に頼ってきた結果である。この経験的方法は専門家によって推奨されたもので、多くの医師が従っている。例えば、米国では、高血圧の予防、検出、評価及び治療に関する合同委員会（JNC）は定期的に高血圧に関する文献及び現時点の知見の調査を行っている。JNCが現在（JNC VI）、最も古い抗高血圧薬に分類される利尿薬又は 阻害薬を、第一選択薬として用いるよう推奨している。

【0007】

JNC VIの推奨は、JNCが高血圧治療の評価を行う場合に用いる従来の疫学モデルに基づいている。このモデルは、高血圧は単一の過程を辿る疾患であり、すべての患者が同じ病態生理学的機序を有するものという前提のもとに成り立っている。利尿薬又は 阻害薬のいずれか、又はその両方を用いる経験的治療によっても血圧が低下しなければ、血圧が低下するまで数種類の異なる薬剤を加えていく。この経験的治療は「段階的治療」と呼ばれる。段階的治療では、患者の多くが2種類以上の異なる抗高血圧薬を投与される。この方法では、長期にわたって薬剤の消費が増大し、より多くの副作用が起こる傾向にある。結果として、おそらく抗高血圧薬の服用指示を守る患者の比率は低くなり、それによってさらに血圧のコントロールが得られる可能性が低下する。例えば、カリフォルニアで最近行われた試験では、服用指示を守っているのは、高血圧のメディケイド人口のわずかに6%であることが明らかになった。

【0008】

【表2】

米国における高血圧症の検出と処置		
	1988-1991	1991-1994
自覚	73%	68%
処置	55%	54%
治療	29%	27%

出典: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)

10

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、米国の年間医療費1兆2000億ドルの約15%と推定される、高血圧に関連する巨額の費用及び結果的に心血管疾患によって生じる費用の両方を低減するため、高血圧患者を有効に検査、評価及び治療する方法が、強く求められている。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本明細書で検討する本発明は、高血圧患者を評価及び治療し、疾患を検査するための新しい方法又はシステムのLaragh Methodを提供する。Laragh Methodは、個々の高血圧患者の必要に合わせた適切な治療を医師及び他の医療従事者が選択することを可能にする系統的方法を提供する。Laragh Methodは高血圧患者の治療の奏効率を著明に改善し、従来経験的な「段階的治療」方法に比して合理的な薬剤選択法を使用する。

20

【0011】

段階的治療方法は、多種多様な高血圧患者に関与する生化学的機序の異質性を認識することができないため、考え方として欠陥を有する。Laragh Methodは、高血圧が発熱と同じく一種の身体症状であって、その原因は複数であって確認可能であり、異常な機序によるものであるという考え方を組み入れている。発熱と同じく、高血圧も単一の処方だけでは適切な治療が行えない。

【0012】

疾患が単一の過程を辿るという先入観及び疫学的知見に部分的に頼ったJNCの勧告とは異なり、Laragh Methodは、個々の患者で血圧が最初に上昇する原因となった確認可能な病理学的機序を評価及び治療する。

30

【0013】

Laragh Methodは、治療が奏効しなかった患者又は奏効しない治療を現在受けている患者だけでなく、未治療の高血圧患者を評価及び治療するために用いることもできる。また、Laragh Methodは、高血圧性発作を評価及び治療するために用いることもできる。

【0014】

本明細書に開示する発明は、高血圧の患者又は高血圧が疑われる患者から得られたデータの検討及び分析(例えば、データ分析、データ処理及び/又はデータ収集)方法に用いることができる。このデータ分析方法は、直接的な診断又は直接的な治療のほかにも、集団を対象に検討を行うために1名以上の患者に関する情報を収集すること、治療、診断又は将来の研究において有効な戦略を予測すること、患者の健康上の問題、疫学的使用及びその他の使用を検討することに有用になることがある。例えば、本明細書に記載のデータ分析方法は、特定の高血圧治療法が、特定の患者群で他の患者群よりも奏効するかどうか、又は診断及び治療戦略が個々の患者又は患者集団に長期にわたって有効であるかどうかを検討するために用いることができる。本発明のこのデータ分析方法を実施するにあたっては、患者の検査は必要でない。その代わりに、データは患者のカルテから入手する。

40

【0015】

50

【発明の実施の形態】

図1は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の略図である。この系は正常に機能すると、血圧が低すぎる場合に血圧を上昇させ、立位及び運動時又は脱水状態又は塩分喪失に際しても血圧を維持すると一般には考えられている。しかし、腎からレニンが過剰に分泌すると、血漿レニンが高値となり、高血圧、心臓発作、脳卒中及びその他の心血管疾患を引き起こす。

【0016】

[血圧コントロールの機序及び抗高血圧薬]

血圧は一般に、循環血液量及び末梢血管系の小さな筋肉からなる血管である細動脈の収縮度の2因子で決定される。循環血液量は主として、体内で浸透圧によって水分を貯留し、それによって循環血液量を増やす体内ナトリウムの量によって決定される。細動脈の収縮は、複数の因子によって制御されており、そのなかでも最も重要なのは血中を循環するレニンの量である。レニンは腎が血液循環に放出するホルモンである。酵素のレニンについて知られている作用は、循環血液中のアンジオテンシノーゲンに、10個のアミノ酸からなるアンジオテンシンIを生成させる作用のみである。アンジオテンシンIは昇圧作用を有さないが、血管壁を被い、血流を循環する変換酵素によって迅速に8個のアミノ酸からなるアンジオテンシンIIに「変換」される。アンジオテンシンIIは血管を収縮させる。こうして、血漿レニン-アンジオテンシン値又は体内ナトリウム量が過剰になると、血圧は上昇する。

【0017】

レニンの血液への放出は、血圧を上昇させる一連の迅速な事象における第一段階である。

【0018】

・正常血圧の人においては、レニンの分泌は血圧の低下又は通常は塩分喪失によって起こる循環血液量の低下のいずれかによって促進される。これとは逆に血圧の上昇又は塩分の摂取によってレニン系の働きは停止する。

【0019】

・レニンは血中タンパク(アンジオテンシノーゲン)に働きかけ、アンジオテンシンIを生成させる。アンジオテンシンIはその後血管壁のアンジオテンシン変換酵素(ACE)によってアンジオテンシンIIに変換される。

【0020】

・アンジオテンシンIIは直ちに血管を収縮させるため、血圧を維持又は上昇させる。

【0021】

・また、アンジオテンシンIIは副腎を刺激してアルドステロンを産生させるため、塩分が貯留することによって循環血液量が増え、血圧が回復する。

【0022】

・血圧及び循環血液量が回復すると、腎への血流量が回復することによって腎からのレニン分泌が停止する。

【0023】

・正常血圧では、塩分摂取と血漿レニンには相互作用が存在する。塩分摂取量及び血圧が上昇すると、血漿レニン活性は低下する。逆に、塩分摂取量が低下すると血漿レニン値は上昇する。しかし、高血圧患者では、塩分摂取量が正常であっても、血圧が上昇していても、血漿レニン値が上昇することがある。血圧の上昇によってレニンの分泌は停止するべきであるため、高血圧患者に血漿レニン量が認められるということ自体が異常である。レニンの産生が正常に行われているのは、レニン値の低い高血圧患者のみであるが、これらの患者においてはレニン活性を阻害しても血圧に変化は認められない。血漿レニン値が「正常」又は高い高血圧患者では、腎から放出されるレニンの働きが異常である。なぜなら、正常な人では塩分摂取が多いか血圧が上昇すれば、すぐに腎からのレニンの放出が「停止」し、血漿レニン値はゼロになるはずであるからである。このことは、レニン値が正常又は高い高血圧患者で血漿レニンの働きを阻害すると、血圧が迅速に正常化するという事実によって証明されている。

10

20

30

40

50

【0024】

高血圧患者の管理を目標とする Laragh Method は、高血圧が主として循環血液量に依存する（ナトリウムを介する）ものから、主として血管収縮に依存する（レニン-アンジオテンシンを介する）ものまで、多様な条件に起因するものであると認識している。市販の抗高血圧薬はすべて、ナトリウム因子又はレニン因子のいずれかを抑えるために働く。Laragh Method を使用することによって、血漿レニン又はアンジオテンシン値を把握し、個々の患者の高血圧の原因となっている特定の機序を治療するために正しい種類の薬剤を選択することが可能になる。

【0025】

Laragh Method は一つの枠組みを提供し、現在広く用いられている高血圧への治療戦略の欠陥を明らかにし、理解させる。例えば、血管収縮（すなわちレニン）の側の血圧コントロールシステムが抗高血圧薬の投与によって阻害された場合、レニン系の活性が反応して上昇することがありその薬剤の有効性は低下する。ひとつの機序への阻害が、もうひとつの機序（すなわち血管収縮又は循環血液量）の活性を上昇させることによって代償性の変化が起こり、血圧は上昇したままになる。これら2つの相殺作用が一緒になると、さらに抗高血圧薬プログラムの有効性は低下する。

【0026】

抗高血圧療法における経験的方法は患者人口に基づいたものであり、個々の患者の疾患機序に基づいて薬剤を選択することができないため、血圧をコントロールするのに有効でない薬剤をある患者が一生にわたって投与されることも起こりうる。さらに、偶然に正しい薬剤が処方されていても、投与中に起こる反応性又は代償性の変化が、薬剤の効果を上回るか低下させることもある。これにより、抗高血圧薬の投与プログラムに指針をもたない過剰な操作がさらに加えられることになる。

【0027】

[高血圧患者の基本的な2つの型]

高血圧患者に薬物療法を行うには、複雑な決定プロセスを経る。この複雑さは、市販の薬剤が薬理的に異なる多種類に分類され、高血圧患者の機序も必ずしも一様でなく、したがって個々の患者の種々の抗高血圧薬への反応がきわめて異なるという事実による。利尿薬、特定のアルドステロン受容体阻害薬、カルシウムチャネル阻害薬、遮断薬、遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬及び中枢作用性作動薬がこれらのカテゴリーの大半を占める。特殊な患者にどの薬剤を選択するかという問題は、これらの分類のなかに多数の異なる製剤が存在し、製薬会社が同分類の他の製剤との差別化を謳っていることからさらに複雑になっている。こうした市場における申し立てが医師及び患者をさらに困惑させている。

【0028】

Laragh Method はこれらの問題を、高血圧患者を PRA 値によって2つに大きく分類することで解決している。(1) PRA 値が 0.65 ng/ml/hr 未満である主としてナトリウム量による高血圧患者と、(2) PRA 値が 0.65 ng/ml/hr 以上である血漿レニン-アンジオテンシンによる血管収縮が優勢又は優勢になりつつある高血圧患者である。

【0029】

【表3】

高血圧症患者の2つの基本型	
PRA level < 0.65 ng/ml/hr :	主にナトリウム量を介した高血圧症
PRA level $\geq 0.65 \text{ ng/ml/hr}$:	主に血漿レニンアンジオテンシンを介した血管収縮高血圧症

【0030】

[2種類の薬剤]

10

20

30

40

50

Laragh Methodは、市販の抗高血圧薬の分類を、その主要な作用機序によって2つに大きく分類することによって治療への取り組みを簡素化する。

【0031】

・レニン-アンジオテンシン系の活性を抑えるか、阻害することによって血圧を低下させる薬剤。

【0032】

・腎からのナトリウム排泄を促進させることにより、体内ナトリウム及び循環血液量を低下させることが主要又は二次的作用であり、それによって血圧を低下させる薬剤。

【0033】

【表4】

<p>抗高血圧薬の基本的2型</p> <p>ナトリウム量を抑える薬</p> <p>主要作用</p> <p>チアジド及びループ利尿薬 SARA*例えば、スピロノラリトン</p> <p>二次作用</p> <p>α-遮断薬 Ca²⁺阻害薬(CCB)</p> <p>レニンアンジオテンシンを抑える「R」薬</p> <p>ACE阻害薬(A_{II}生成を阻止する) Ang受容体阻害薬(ARB)(A_{II}作用を阻止する) β遮断薬(腎のレニン分泌を減らす) *特定のアルドステロン受容体阻害薬</p>
--

【0034】

下に列記する薬剤及びそれに伴う用量範囲は例示目的であって、Laragh Methodで用いる薬剤又は用量を限定するものではない。

【0035】

[ナトリウム量を抑える「V」薬剤]

このカテゴリーに含まれるのは、腎に対するナトリウム尿排泄増加作用を主として有する薬剤、すなわち体内ナトリウム及び水分を低下させる薬剤である。一般に利尿薬は、尿細管の尿から腎が塩分及び水分を再吸収するのを妨げることによって働く。このため、体内のナトリウム及び水分量は低下することによって、心拍出量(心臓が押し出す血液量)が低下し、その結果、総末梢血管抵抗(血管が収縮し、その結果血流に抵抗する度合い)が低下する。いずれの変化も、塩分喪失及び血圧の降下に寄与する。この分類の薬剤には、チアジド又はループ利尿薬及び、K⁺を喪失させることなく強力なナトリウム尿排泄増加-利尿作用を有しつつ、受容体を介するアルドステロンホルモンのその他の作用は阻害する特定のアルドステロン受容体阻害薬(SARA)がある。第2に分類されるナトリウム尿排泄増加-利尿薬は、これとは異なる抗高血圧作用が主要であるが、腎のナトリウム排泄増加作用も有する薬剤である。カルシウムチャネル阻害薬(CCB)は、小血管壁の細胞内カルシウムを低減することによって血圧を低下させるが、その腎血管拡張作用によってナトリウム排泄増加作用も有する。遮断薬は、アドレナリン作用性血管収縮作用を抑え、ナトリウム排泄増加作用を促進する。この薬剤は血管の受容体を遮断し、心及び腎の受容体にノルエピネフリンが到達するのを妨げ、結果として血管拡張及び同時に血圧の低下をもたらす。こうしたCCB及び遮断薬はナトリウム量を抑える古典的な薬剤ではないが、そのナトリウム排泄増加作用が降圧を容易にしていることが明らかになっており、レニン値が低く循環血液量の多い高血圧患者に特に有効であることから、ナトリウム量を抑える薬剤に分類される。将来発明又は開発される薬剤も、Laragh Method

10

20

30

40

50

o dのV薬剤と同じ作用機序を有するか、同じように働く薬剤であれば、V薬剤として使用してよい。

【0036】

[利尿薬]

市販の利尿薬にはチアジド、ループ利尿薬、SARA薬剤及び組み合わせ薬剤があるが、これに限定されない。チアジドには、ベンドロフルメチアジド(Naturetin)2.5~5.0mg/日、クロロチアジド(Diuril)125~500mg/日、クロルタリドン(Hygroton, Thalitone)12.5~50mg/日、ヒドロクロロチアジド(Esidrix, HydroDIURIL, Oretic)12.5~50mg/日、インダパミド(Lozol)2.5~5.0mg/日、メチルクロチアジド(Enduron)2.5~5.0mg/日及びメトラゾン(Zaroxolyn, Mykrox)0.5~5.0mg/日があるが、これに限定されない。

10

【0037】

ループ利尿薬には、ブメタニド(Burnex)0.5~5.0mg/日、エタクリン酸(Edocrin)25~100mg/日及びフロセミド(Lasix)20~320mg/日があるが、これに限定されない。

【0038】

特定のアルドステロン受容体阻害薬(SARA)は、体内のナトリウム及び水分を低下させるが、尿中のカリウムの過剰な喪失を妨げる。こうしたSARA薬剤には、スピロノラクトン(Aldactone)12.5mg/日がある。

20

【0039】

組み合わせ薬剤は、古典的な利尿薬とSARA薬剤をともに含有する市販薬剤である。これには、スピロノラクトンとヒドロクロロチアジドを合わせた薬剤(Aldactazide)50~100mg/日がある。

【0040】

[二次的なV薬剤]

いわゆる二次的なV薬剤としては、カルシウムチャネル阻害薬及び遮断薬が挙げられる。古典的なカルシウムチャネル阻害薬には、アムロジピン(Norvasc)2.5~10.0mg/日、ジルチアゼム(Cardizem)90~360mg/日、徐放性ジルチアゼム(Cardizem SR)120~360mg/日、増放性ジルチアゼム(Dilacor XR)180~360mg/日、徐放性フェロジピン(Plendil Extended Release)5~10mg/日、イスラジピン(DynaCirc)2.5~10.0mg/日、徐放性ニカルジピン(Cardene SR)60~120mg/日、ニフェジピン(Adalat, Procardia)30~120mg/日、徐放性ニフェジピン(Adalat CC, Procardia XL)30~90mg/日、ベラパミル(Calan, Isoptin)80~360mg/日及び長時間作用性ベラパミル(Calan SR, Isoptin SR, Verelan)120~360mg/日がある。

30

【0041】

また、二次的なV薬剤としては新たなカルシウムチャネル阻害薬が挙げられ、徐放性ジルチアゼム(Tiazac)、ニソルジピン(Sular)、増放性ベラパミル(Covera-HS)、ラシジピン(初期段階の治験が成功し、近く市販予定)及びマニジピン(欧州で市販)があるが、これに限定されない。

40

【0042】

また、二次的なV薬剤としては遮断薬が挙げられる。市販の遮断薬にはドキサゾシン(Cardura)1~16mg/日、ラベタロール(Normodyne, Trandate)200~1200mg/日、プラゾシン(Minipress)1~20mg/日及びテラゾシン(Hytrin)1~20mg/日があるが、これに限定されない。

【0043】

[V薬剤のPRA値に対する作用]

50

P R A と血圧の間には相互関係が存在することを理解することは重要である。高血圧によってレニンの分泌は抑制されるが、低血圧ではレニンの分泌は促進する。高血圧患者で最初に高血圧が発現する時に、P R A 値は低下するはずである。この高血圧によるレニンの低下作用は、事実、高血圧患者の多くで血中レニン値が正常値よりも低いことの説明となっている。つまり、有効な降圧療法とは通常、P R A 値を上昇させるものである。血圧の低下はレニンの分泌を促進するからである。このことは、(レニンの分泌を抑えることによって働く 遮断薬又は中枢作用性アドレナリン作用薬を除く抗高血圧薬の)投与によっても患者のP R A 値が上昇しない場合は、その薬剤が有効でないか、用量が少なすぎるか、患者が薬剤を服用していないかのいずれかである。血圧の低下がレニンに与える促進作用に加えて、利尿薬又は特定のアルドステロン受容体拮抗薬によってもたらされるナトリウム尿排泄によっても、ネフロン密集斑からのシグナルが切られ、P R A 値が上昇する。この二重作用は、利尿薬又はS A R A が血圧を低下させると、その他のナトリウム量を抑える薬剤、カルシウムチャネル阻害薬(C C B)又は 遮断薬によって高血圧が正常に戻る場合よりもP R A 値が大きく上昇する可能性があることを意味する。

10

20

30

40

50

【0044】

図2は、高血圧患者にナトリウム量低下薬を投与した場合に、血圧(B P)及び血漿レニン(P R A)値の予測される変化を、ベースラインのP R A 値と関連付けて示したものである。P R A 値は対数スケールで示していることに留意されたい。矢印の左側は未治療患者のB P 及びP R A 値を示す。矢印の先端は、同じ患者の薬剤投与中のB P 及びP R A 値を示す。

【0045】

図2に示すとおり、ナトリウム量を抑える薬剤は、P R A 値が 0.65 ng/ml/hr 未満の患者で最も有効である。こうした患者のP R A 値は、通常はわずかに反応して上昇するのみである。L a r a g h M e t h o d にはこうした知見が組み込まれている。

【0046】

P R A 値が 0.65 ng/ml/hr 以上の患者は、血圧に関してナトリウム量及び血管収縮に関連する因子をいずれも有していると考えられるため、血圧の低下幅は少ない。

【0047】

P R A 値が上昇すると、患者のV 薬剤に対する反応は徐々に低下していく可能性がある。これは、その患者の高血圧のナトリウム量に関わる原因が少なくなり、レニンに関わる原因が多くなるためである。さらに、ベースラインのP R A 値が高いほど、V 薬剤によるP R A 値の反応性上昇が大きくなる可能性が高くなる。高値のP R A は血管障害をもたらすため、こうした患者は利尿薬によってわずかな血圧の低下が得られるとしても、心疾患の予防には全くならないと考えられる。

【0048】

ベースラインのP R A 値が 1.5 ng/ml/hr を超える患者では、必ず腎血管性高血圧を疑わなければならない。腎血管性高血圧患者のなかには、レニンの分泌が促進し、したがって血漿レニン値がきわめて大きな反応性上昇をみせるために、実際に利尿薬の投与中に血圧がさらに上昇するものもいる。

【0049】

本明細書で用いる用語「十分にコントロールされた」血圧とは、医療専門家又は患者自身が想定する特別な血圧パラメータ値(すなわち所定の範囲)を意味する。本明細書に記載の発明の有益な点のひとつは、本発明を用いて、特に望ましい血圧コントロールを得ることができることである。

【0050】

[レニンを抑える「R」薬剤]

レニンを抑える「R」薬剤は、(1)腎によるレニンの分泌を抑える薬剤(遮断薬)か、(2)レニンによるアンギオテンシンIIの生成を妨げる薬剤(アンギオテンシン変換酵素阻害薬)か、(3)アンギオテンシンIIが血管壁の受容体に結合するのを妨げる薬剤(アンギオテンシン受容体拮抗薬)のいずれかである。このように、3剤すべてがレニ

ン系の機能を阻害するのに異なる部位で働く。しかし、3剤ともレニン - アンジオテンシン系の完全な遮断薬というわけではない。したがって、これらの薬剤はレニン系を異なる部位で遮断するため、治療抵抗性の患者にはこれら3剤すべてを併用してより完全にレニン系を遮断することができる。将来発明又は開発される薬剤も、Laragh MethodのR薬剤と同じ作用機序を有するか、同じように働く薬剤であれば、R薬剤として使用してよい。

【0051】

Laragh Methodに組み込むことのできる市販の遮断薬には、アセプトロール (Sectral) 200 ~ 1200 mg / 日、アテノロール (Tenormin) 25 ~ 100 mg / 日、ベタクソロール (Kerlone) 5 ~ 40 mg / 日、カルテオロール (Catrol) 2.5 ~ 10.0 mg / 日、メトプロロール (Lopressor) 50 ~ 200 mg / 日、増放性メトプロロール (Toprol - XL) 50 ~ 200 mg / 日、ナドロール (Corgard) 20 ~ 240 mg / 日、ペンプトロール (Levato1) 20 ~ 80 mg / 日、ピンドロール (Visken) 10 ~ 60 mg / 日、プロプラノロール (Inderal) 5 ~ 240 mg / 日、長時間作用性プロプラノロール (Inderal LA) 60 ~ 240 mg / 日及びチモロール (Blocadren) 20 ~ 40 mg / 日があるが、これに限定されない。

10

【0052】

新しい遮断薬もいくつか市販されており、カルベジロール (Coreg)、ネビボロール、セリプロロールが挙げられるが、これに限定されない。

20

【0053】

遮断薬のほかにも、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬) などのR薬剤をLaragh Methodに用いることができる。ACEは不活性な基質アンジオテンシンIから、強力な血管収縮因子であるアンジオテンシンIIへの変換を触媒する酵素である。ACE阻害薬はこの酵素を不活化し、血中のアンジオテンシンIIの量を減少させることによって、血管を拡張させ、血圧を低下させる。市販のACE阻害薬は、ベナゼプリル (Lotensin) 10 ~ 40 mg / 日、カプトプリル (Capoten) 12.5 ~ 150 mg / 日、エナラプリル (Vasotec) 2.5 ~ 40 mg / 日、フォシノプリル (Monopril) 10 ~ 40 mg / 日、リシノプリル (Prinivil, Zestril) 5 ~ 40 mg / 日、キナプリル (Accupril) 5 ~ 80 mg / 日、ラミプリル (Altace) 1.25 ~ 20 mg / 日、トランドラプリル (Mavik) 1 ~ 4 mg / 日及び塩酸モエキシプリル (Univas) 7.5 ~ 60 mg / 日である。

30

【0054】

もうひとつのR薬剤はアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) である。この薬剤は、アンジオテンシンIIの血管収縮作用を遮断する。アンジオテンシン受容体拮抗薬には、イルベサルタン (Avapro) 150 ~ 300 mg / 日、ロサルタン (Cozaar) 50 ~ 200 mg / 日及びバルサルタン (Diovan) 80 ~ 320 mg / 日があるが、これに限定されない。

【0055】

[R薬剤のPRA値に対する作用]

血圧の低下によって腎からのレニンの放出が促進するという影響に加えて、ACE阻害薬 (CEI) 及びアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は直接的にPRA値を上昇させる。CEI及びARBは、アンジオテンシンIIの生成又はその作用のいずれかを妨げて、血中アンジオテンシンII値の上昇によって腎からのレニン分泌に対する自然なフィードバック抑制が機能しないようにする。これは、CEI又はARBのいずれかが血圧を低下させれば、カルシウムチャンネル遮断薬又は遮断薬によって高血圧が正常になる場合よりもPRA値ははるかに高くなるということである。

40

【0056】

図に示すように、遮断薬及びクロニジンのような中枢作用性交感神経系抑制薬は特別な

50

薬剤である。これら2種類の薬剤は、PRA値を低下させる唯一の抗高血圧薬である。いずれも、腎からレニンを分泌させる交感神経受容体刺激作用を遮断するか、抑えることによって、PRA値を低下させる。このため、これらの薬剤は血漿レニン及びアンギオテンシンII値を低下させるのにきわめて有効である。ただし、これらの薬剤は受容体を介してレニンの分泌を抑制するのみであるため、レニン値はPRA値に反映されるまでには完全に抑制されないことがある。特殊な高血圧患者において、レニンの過剰分泌がその他の機序(例えば腎疾患)を介している場合は、遮断薬はPRA値を低下させるが、理想的に血圧を低下させるまではこれを抑えないこともある。しかし、遮断薬は強力にレニン分泌を低下させるため、他のレニンを抑える薬剤との併用にはきわめて有用である。併用しなければCEI又はARBの投与によってもたらされるレニン系の遮断を上回るかもしれないレニンの反応性上昇を抑えるからである。このように、反応性にレニンが次々に分泌されれば、アンギオテンシンIIの生成(CEI)又は作用(ARB)が遮断されるにもかかわらず、血圧が再上昇することもある。

【0057】

図3は高血圧患者にレニンを抑える薬剤(すなわち「R薬剤」)を投与した場合に、血圧(BP)及び血漿レニン(PRA)値の予測される変化を、ベースラインのPRA値と関連付けて示したものである。PRA値は対数スケールで示していることに留意されたい。

【0058】

PRA値が 0.65 ng/ml/hr 未満の患者では、血漿レニン値が血圧を維持するには低すぎるため、レニン系を抑える薬剤でBPが低下することは期待しにくい。それゆえ、レニンを抑える薬剤療法でPRA値が大きく上昇するとは考えにくい。

【0059】

PRA値が $0.65 \sim 6.5 \text{ ng/ml/hr}$ の患者では、ベースラインのPRA値が高いほど、血圧が低下する可能性は高く、レニン系を抑える療法によって血圧が低下する可能性も高い。

【0060】

PRA値が約 6.5 ng/ml/hr (循環するPRAが血圧に影響し始める値の10倍)以上では、CEI及びARBなどのレニンを抑える薬剤による単剤療法に対して血圧が反応しにくくなることがある。これらによって血圧が低下する場合は、レニンの反応性上昇も必ず認められるためである。レニン系を抑える薬剤のほとんどが、循環レニン-アンギオテンシン系の約90%しか遮断しないため、PRA値が10倍上昇すれば、完全にレニン系の遮断効果を上回る。ベースラインのレニン値がきわめて高い患者において、レニンの分泌は最も反応性に上昇すると考えられるため、例外的に高い血漿レニン値を有し、レニン系を抑える療法を切実に必要とする患者のなかには、血圧が単剤のR薬剤に十分反応しないこともある。ただし、こうした患者のPRA値は劇的な反応を示す。こうした患者には2剤以上のレニン系を抑える薬剤が必要である。

【0061】

この観点から、遮断薬はPRAの反応性上昇を抑えるため、ACE阻害薬及びアンギオテンシン受容体拮抗薬の補助剤として有用であることが多い。ACE及びARBも、いずれもがレニン系を異なる部位から攻撃するため、併用によって良好な結果が得られる。

【0062】

ACE又はARBを服用する患者に、PRAの上昇が全く認められないということは、重要な情報を示唆している。その薬剤が働いていないということである。原因は服用指示が守られていないか、薬剤が十分でない(用量が低すぎる)か、ベースラインのレニン値が低すぎることである。

【0063】

ベースラインのPRA値が 1.5 ng/ml/hr を超える患者又はACE又はARBの投与によってPRAが大きく反応性に上昇する患者では、必ず腎血管性高血圧を疑わなければならない。

【0064】

〔併用療法〕

レニン及びナトリウム因子のいずれもが主要因子であるか、初回に投与した薬剤に対して反応する患者に対しては、1剤又はそれ以上のレニン抑制及び/又はナトリウム量抑制薬剤を用いた併用療法が必要になることがある。こうした患者には2剤療法が可能で、有効かつ好適である場合がある。あるいは、薬理的V又はR物質の両方を含む単剤2剤のみからなる併用療法も使用できる(V/R薬剤)。本明細書に記載するLaragh MethodはV/Rが組み合わされた単剤の合理的な使用に対しても適用される。

【0065】

あらゆる併用療法の有効性は、各患者においてレニン及び血圧検査によって明らかにされるべきである。その併用療法が単剤同士を用いて確認されている場合は、市販されている多くの組み合わせ薬剤のひとつを、服用する錠剤数を減らす利便性のために用いてもよい。

【0066】

例えば、遮断薬及び利尿薬の様々な組み合わせを、単剤の併用療法として用いることができる。こうした薬剤には、アテノロール(Tenormin)とクロルタリドン、ナドロール40~80mg/日とベンドロフルメチアジド5~10mg/日(Corzide)及び塩酸プロプラノロールとヒドロクロチアジド(Inderide)がある。

【0067】

その他の併用療法には例えば、ACE阻害薬と利尿薬を組み合わせた薬剤がある。こうした薬剤で現在市販されているのは、カプトプリルとヒドロクロチアジド(Capozide)用量は患者毎に設定、エナラプリル5mg/日とヒドロクロチアジド12.5mg/日(Vaseretic)、リシノプリル10~80mg/日とヒドロクロチアジド6.25~50mg/日(Zestoretic)及び塩酸モエキシプリル30mg/日未満とヒドロクロチアジド50mg/日(Uniretic)であるが、これに限定されない。

【0068】

さらにその他の併用療法には、ACE阻害薬とカルシウムチャネル拮抗薬の組み合わせがある。こうした薬剤には、アムロジピン2.5mg/日以上と塩酸ベナゼプリル10mg/日(Lotrel)、エナラプリルとフェロジピン(Lexxel)及びトランドラプリル1~4mg/日と塩酸ペラパミル180~240mg/日(Tarka)があるが、これに限定されない。

【0069】

またアンジオテンシン阻害薬と利尿薬が組み合わされた調剤も市販されている。こうした薬剤には、例えばロサルタンカリウム50~100mg/日とヒドロクロチアジド1.25~25mg/日(Hyzaar)などがある。

【0070】

〔その他に分類される薬剤〕

中枢作用性 作動薬など、その他に分類される薬剤も、Laragh Methodに組み入れてよい。市販の作動薬には、メチルドパ(Aldomet)500~2000mg/日、クロニジン(Catapres)0.2~0.4mg/日、Ser-Ap-Es、塩酸グアンファシン(Tenex)1~2mg/日及び酢酸グアナベンズ(Wytensin)4~8mg/日がある。これらの薬剤は不快な副作用を来すため、推奨されることはまれである。

【0071】

また、まだ開発されていないがV薬剤、R薬剤又はV/R組み合わせ薬剤の特性を示す薬剤をLaragh Methodに組み入れてよい。

【0072】

〔血漿レニン活性検査の重要性〕

血漿レニン活性検査(PRA)は、小血管に直接的かつ即時に働きかけて収縮させ、それによって血圧を上昇させるアンジオテンシンを、患者の血中レニンが血流内で生成する能

力を測定するものである。したがって、適切に実施された血漿レニンの酵素動態測定はきわめて重要であり、高血圧及びその他の心血管障害への血漿レニン - アンギオテンシンの関与の評価の中核をなす。

【0073】

検査は、歩行可能な患者を静かに座らせ、静脈血7ml未満をEDTA Vacutainer Rに採取して実施する。絶食又は処方食は必要ない。採取した血液は室温で保管し、冷却しない。遠心分離後、測定を翌日又は2日後に実施するまで、血漿を室温で保存する。測定がこれより遅れる場合は血漿を凍結し、迅速に解凍して分析する。レニン測定のための酵素動態分析方法の詳細は、1991年J. E. Sealey *Clinical Chemistry* 発行及び1995年Sealey, James及びLaragh著、Laragh及びBrenner第二版、高血圧：病態生理、診断及び治療、Laragh J. H. 及びBrenner, B. N., (eds.), Raven Press, New York, NY, pp. 1953 - 1968に発表されており、その内容は本明細書に参照として組み込まれている。ここに記載されている検査を、以後Sealey, and Laragh PRA検査と呼ぶ。将来開発又は採用される可能性があり、実質的に感受性及び確度が同等又は高いPRAの測定検査も、Laragh Methodに用いることができる。

【0074】

検査の実施にあたって処方食又は運動は必要でない。患者は仰臥位を取ってはならず、通常の臨床状態が正常の時に血液を採取するべきである。抗高血圧薬又は心血管疾患の治療薬の使用に関する知識が重要になる。

【0075】

PRA検査を正しく実施するには、最大感度を得られる必要がある。これにより、高血圧患者の約30%以上に認められる正常値以下の血漿レニン値を、完全に探索し、定義することができるためである。血漿試料を長時間(18時間)インキュベートし、ラジオイムノアッセイによって検出可能な数千のアンギオテンシンのコピーを産生させることができる酵素動態測定であれば、最大感度を得られる。

【0076】

こうして正常値以下の範囲を決定することで、レニンが低値の患者を、レニンが中から高値の患者から正確に区別し、それによって早期の心臓発作のリスクを有する患者と、そうでない患者とを正確に決定することができる。この検査により、レニン因子を有する高血圧患者(PRAが0.65~10ng/ml/hr又はそれ以上)を、ナトリウム量因子の直接的な尺度である低値のPRA(0.65未満)によって、ナトリウム量因子を有するとされる患者から区別することができる。簡潔に言えば、低値を正確に確認することのできないレニン測定法は、高血圧患者におけるナトリウム量及び/又はレニン因子を定量化することができない。レニン測定のための簡潔かつ直接的なラジオイムノアッセイ法のいくつかが発表されているが、そのすべてが感度に重大な問題を有する。このほか、レニン測定では、血液及び血漿試料を冷却することによって、前駆体プロレニンがレニンに活性化し(Sealey 1976)、特に糖尿病及びレニンが低値の高血圧患者に起こりやすい誤差の10倍で人工的に高い血漿レニン値を示すことによってアーチファクトが起こる。

【0077】

上述の酵素動態測定法を用いると、未治療の歩行可能な高血圧患者(血圧>140/95)の30%が、0.65未満と低値のPRAを示す。60%が0.65~3.0と中値を、10%が3.0を超える高値を示す。

【0078】

血圧の低い正常な被験者のほとんどすべてが、高血圧患者に比べて若干高いレニン値(1.0~3.0ng/ml/hr)を示す。これは、高血圧患者の腎血管の血圧の上昇が腎からのレニンの放出を抑制するべく働く結果である。この作用があるため、高血圧患者で血中に何らかの血漿レニンが認められれば、すべて異常であると考えべきである。なぜ

なら、正常な人では、塩分摂取又はネオシネフリンの静注によって血圧が上昇すれば、血漿レニン値は直ちにゼロに落ちるためである。

【0079】

筆者らは根治可能な腎血管性高血圧を来した患者のPRAが必ず 1.5 ng/ml/hr を超えており、腺腫による根治可能な原発性アルドステロン症を来した患者のPRAは必ず低値、すなわち 0.65 ng/ml/hr 未満であることを確認している。

【0080】

[Laragh Methodを用いた治療の開始]

Laragh Methodで用いる2つに大別される抗高血圧薬、ナトリウム量抑制のV薬剤及びレニン抑制のR薬剤に関する考察を行ってきた。Laragh Methodではこの薬剤分類とともに、すべての高血圧患者をその血漿レニン値に従って2種類に大別する。(1)レニン-アンギオテンシンといった昇圧物質及び血管障害因子を有する可能性が徐々に高くなっている患者(PRAが 0.65 ng/ml/hr 以上)と、(2)レニン値が低い患者、すなわち血漿レニン因子を有さず(PRAが 0.65 ng/ml/hr 未満)、その代わりに高血圧を持続させるナトリウム量因子を主として有する患者である。

【0081】

薬物療法を始めるにあたっての指針となるPRA検査の好ましい使用法を、下の表Vに示す。PRAが不明であれば、R薬剤の投与から始めるのが望ましい。これらの薬剤(特にARB)は特異性が高く、血圧が急落すれば、又は逆の場合も、血漿レニンの関与についての強力な診断情報が得られるためである。R薬剤に対して反応が見られない場合は、ナトリウム量の機序が関与していることになる。

【0082】

【表5】

未治療高血圧症患者に治療を始めるにあたって 指針となる薬療法への血漿レニン活動度(PRA)の利用	
PRA既知	PRA未知
PRA < 0.65 常に V薬から始める	常に R薬から始める
PRA ≥ 0.65 R薬から始める	

【0083】

PRAが 0.65 ng/ml/hr 以上の患者はふつうレニン依存型高血圧ではなく、ナトリウム量依存性高血圧である。同じく、レニン値の低い患者は、その血圧にレニン因子がわずかに関与していることがある。正常血圧の人と同じように、ナトリウム量因子と血漿レニン値は常に種々の比率で作用し合い、その血圧を保っている。このため、レニン値が 0.65 ng/ml/hr に近づくほど、レニン因子及びナトリウム量因子のいずれもある程度存在する可能性が高くなる。しかし、過剰な血漿レニン値は、ナトリウム量の過剰によるというよりは、心、脳及び腎血管など心血管系の障害に起因する確率が高いため、治療戦略を計画するにあたり、Laragh Methodではまずレニン因子を治療してから、その反応が低い場合にのみ、ナトリウム量因子の治療を行う。

【0084】

Laragh Methodを実現するため、患者の血圧は、当業者において既知のいくつかの方法のいずれかひとつ、又は個々の医師又は医療従事者の好みの方法で測定してよい。目標とする血圧及び血圧コントロール又は良好な血圧コントロールの内容を確認するのも、当業者において既知のいくつかの方法のいずれかひとつ、又は個々の医師又は医療従事者の好みの方法に頼ってよい。現在の血圧測定値又は目標とする又は望ましい血圧として選択した血圧値がいかなるものであれ、Laragh Methodは患者の血圧を

低下させ、コントロールを助けるために用いることができる。

【0085】

本明細書に記載のその他の特定の検査及び手法（カプトプリル検査、腎静脈血採取、腎血管造影、副腎CT検査、副腎静脈血採取、24時間尿アルドステロン、低カリウム血症の評価、腎血管形成術、外科的血行再建術、片側副腎摘出など）が当業者によく知られており、その同等性が認識されている検査及び手法を用いることもできる。こうした検査によって得られた実際の値、測定値又は所見よりも、その値が示す事実が重要である。

【0086】

Laragh Methodは特定の薬剤を処方するように指示を出す、その薬剤が有効であるかどうかを判定するためその後患者の血圧の測定を行うことがある。この血圧測定による薬剤の有効性の判定は、その薬剤が作用する時間を十分にとった後行うべきである。この時間には薬剤によってきわめて幅があり、薬剤が有効になるまでにどれぐらいの時間がかかるかといった多数の因子に左右される。このため、フォローアップのための事務所、病院又は医院への来院日及び血圧測定日は、処方されている薬剤とそれが作用するまでの期間を考慮したうえで設定しなければならない。

10

【0087】

Laragh Methodの典型的な実施形態において、処方される薬剤は、1名以上の助手、看護師、技術者又は薬剤師を含むが、これに限定されない医師の指導の下、医師又は医療従事者によって投与される。本明細書に記載するように、患者は自らで薬剤を服用してもよい。「投与」には、例えば口頭又は文書による処方、提供、勧告又は示唆が含まれるが、これに限定されない。

20

【0088】

[プロトコルI：新たな又は未治療の高血圧患者の治療指針のための血漿レニン活性（PRA）の使用]

図4及び下の表6は、新たな又は未治療の患者に対するLaragh Methodの典型的な実施形態の概要を示すものである。このLaragh Methodの典型的な実施形態において、評価及び治療は、患者による一連の来院日からなる。来院日1に血圧（BP）を測定し、採血して血漿レニン活性（PRA）を測定する。来院日2にPRAが0.65未満であれば、その患者をナトリウム量依存型（V）高血圧に分類する。PRAが0.65 ng/ml/hr以上であれば、患者を血管収縮依存型（R）高血圧に分類する。

30

【0089】

来院日2にV型に分類された患者には、低用量のV薬剤から投与を始めることができる。この患者には来院日3にBP検査を再度行う。BPが許容範囲内であれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、V薬剤の増量を行う。来院日4でBPがコントロールされていれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、投与計画にR薬剤を加える。来院日5でBPがコントロールされていれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、R薬剤を増量し、採血してPRA値を測定する。来院日6でBPがコントロールされていれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、PRA値に基づいた投与計画の変更を行う。PRA値が0.65 ng/ml/hr未満であれば、R薬剤を中止し、第2のV薬剤を追加する。PRA値が0.65～6.5 ng/ml/hrであれば、第2のR薬剤を追加する。PRA値が6.5を超えていれば、V薬剤を中止し、第2のR薬剤を追加する。

40

【0090】

図4に示すように、V型に分類された低カリウム血症患者では、来院日2に、低用量のV薬剤の投与を始めるのではなく、外科的に根治可能な原発性アルドステロン症の存在を確かめると異なる治療プロトコルを適用する。患者の血中カリウム値が低ければ、24時間尿アルドステロン検査を実施する。来院日3で24時間尿アルドステロンが正常値で

50

あれば、上の来院日2で述べた低用量のV薬剤の投与を開始する必要がある。その後、上の来院日3～6で述べた段階を続ける。来院日3で24時間尿アルドステロン値が高ければ、来院日4では副腎CT検査及び/又は副腎静脈血採取を行う。この来院日4に実施した検査の結果が陰性であれば、上の来院日2で述べた低用量のV薬剤の投与を開始する必要がある。その後、上の来院日3～6で述べた段階を続ける。来院日4に実施した検査の結果が陰性でなければ、来院日5に片側副腎摘出を行い、来院日6に術後のフォローアップを行い、その後ルーチンなフォローアップを行う。

【0091】

これとは逆に、R型の高血圧に分類された患者では、来院日2に低用量のR薬剤の投与を開始する。この患者には来院日3にBP検査を再度行う。BPが許容範囲内であれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、R薬剤の増量を行う。来院日4でBPがコントロールされていれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、投与計画にV薬剤を加える。来院日5でBPがコントロールされていれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、V薬剤を増量し、採血してPRA値を測定する。来院日6でBPがコントロールされていれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、PRA値に基づいた投与計画の変更を行う。BPがコントロールされていなければ、PRA値に基づいた投与計画の変更を行う。PRA値が0.65未満であれば、R薬剤を中止し、第2のV薬剤を追加する。PRA値が0.65～6.5であれば、第2のR薬剤を追加する。PRA値が6.5を超えていれば、V薬剤を中止し、第2のR薬剤を追加する。

10

20

【0092】

図4に示すように、R型に分類され、PRA値が 1.6 ng/ml/hr を超える患者では、来院日2に、低用量のR薬剤の投与を始めるのではなく、高血圧の原因となっている原発性腎血管性高血圧がないかどうかを確かめると異なる治療プロトコルを適用する。PRA値が1.6を超えていれば、来院日3にカプトプリル検査を実施する。カプトプリル検査が陰性であれば、上の来院日2で述べた低用量のR薬剤の投与を開始する必要がある。その後、上の来院日3～6で述べた段階を続ける。来院日3に実施したカプトプリル検査の結果が陽性であれば、来院日4に腎静脈血採取を行う。来院日4に実施した腎静脈血レニン測定の結果が陰性であれば、上の来院日2で述べた低用量のR薬剤の投与を開始する必要がある。その後、上の来院日3～6で述べた段階を続ける。来院日4に実施した腎静脈血レニン測定の結果が陰性でなければ、来院日5に腎血管造影を行う。来院日5に実施した腎血管造影の結果が陰性であれば、上の来院日2で述べた低用量のR薬剤の投与を開始する必要がある。その後、上の来院日3～6で述べた段階を続ける。来院日5に実施した腎血管造影の結果が陰性でなければ、来院日6に腎血管形成術又は外科的血行再建術を行い、術後のフォローアップを行って、その後ルーチンなフォローアップを行う。

30

【0093】**【表6】**

血漿レニン活動度 (PRA) テストに基づく、 新しいまたは未治療高血圧症患者的ための例示的プロトコル					
	PRA テスト	PRA 結果	最新の 薬療法	患者 治療率	薬変更
最初の来院	×		NONE	0%	NONE, 1~3週後に 戻る
第2の来院		×	NONE	0%	PRA<0.65 V薬開始 PRA≥0.65 R薬開始
第3の来院			低用量の VまたはR薬	25%	用量増加
第4の来院			最高用量の VまたはR薬	50%	VにR追加 または、RにV追加
第5の来院	×		V+R薬	75%	第2の薬の用量増加
第6の来院		×	最高用量の V+R薬	90%	PRA<0.65 Rを第2 のV薬に切替 0.65≤PRA<6.5 第2のR薬追加 6.5≤PRA Vを第2 のR薬に切替

10

20

【0094】

図4及び上の表6は、新たな又は未治療の患者に対して、一連の来院日のなかでPRA検査、検査結果の分析及び検査結果に基づく薬剤変更の実施に関する予定を設定するLaragh Methodの典型的な実施形態の概要を示すものである。図4及び表6に示すように、血漿レニン(PRA)値が 0.65 ng/ml/hr 以上の未治療の高血圧患者は、レニン値の高さの程度に比例して、高血圧におけるレニン-アンジオテンシン因子を有する可能性が高い。逆に、PRA値が低い(0.65 ng/ml/hr 未満)患者は、(PRA値の低さに応じて)過剰なナトリウム量の貯留に起因する高血圧を来している可能性が高い。こうした患者では、レニン因子の低さが、ナトリウム量過剰の程度を示している。高血圧患者における過剰なレニンは、ナトリウム量が過剰な場合よりも高い血管障害を有し、レニン-アンジオテンシンはナトリウム量よりも本態性高血圧の原因になっていることが多いことから、PRA値が 0.65 ng/ml/hr 以上の患者にはすべてレニン-アンジオテンシン系を遮断する薬剤を最初に投与するべきである。なぜなら、この投与が奏効すれば、長期にわたって心血管の損傷を防ぐことのできる可能性が高いためである。すでに述べた理由から、PRA値が 0.65 ng/ml/hr 未満の患者にはまずV薬剤を投与すべきである。

30

40

【0095】

[プロトコルII: 以前の治療が奏効しなかった患者の治療指針のための血漿レニン活性(PRA)の使用]

図5及び下の表7に示すように、以前の治療が奏効しなかった高血圧患者に対し、どの薬剤又は複数の薬剤を選択するのかを判定するには、Laragh Methodの異なる典型的な実施形態がきわめて有用である。Laragh Methodは、(a)1種類以上のV薬剤を投与する患者、(b)1種類以上のR薬剤を投与する患者、又は(c)1種類以上のR薬剤及びV薬剤を投与する患者に使用することができる。プロトコルIと同じく、プロトコルIIの典型的な実施形態は、一連の段階及び来院日からなる。

【0096】

50

来院日1に(プロトコルIと同じく)、BPを測定し、採血してPRA値を測定する。来院日2の適切な措置はPRA値に左右される。PRAが 0.65 ng/ml/hr 未満であり、その患者がV薬剤のみを投与されている場合は、その患者をプロトコルIのV型の場合の来院日3又は4の通りに治療することができる(図4)。PRAが 0.65 ng/ml/hr 未満であり、その患者がR薬剤のみを投与されている場合は、R薬剤を中止し、指示されるV薬剤を投与する。来院日3に再度BP測定を行う。BPがコントロールされていれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、プロトコルIのV型の場合の来院日3の通りに治療する。PRAが 0.65 ng/ml/hr 未満であり、その患者がV薬剤及びR薬剤の両方を投与されている場合は、プロトコルIの来院日6の通りに治療する。

10

【0097】

プロトコルIIの患者が、来院日2にPRAが $0.65 \sim 6.5$ であり、その患者がV薬剤のみを投与されている場合は、プロトコルIのV型の場合の来院日3又は4の通りに治療する。プロトコルIIの患者が、来院日2にPRAが $0.65 \sim 6.5$ であり、その患者がR薬剤のみを投与されている場合は、プロトコルIのR型の場合の来院日3又は4の通りに治療する。プロトコルIIの患者が、来院日2にPRAが $0.65 \sim 6.5$ であり、その患者がV薬剤及びR薬剤の両方を投与されている場合は、プロトコルIの来院日6の通りに治療する。

【0098】

PRAが 6.5 を超えており、V薬剤のみを投与されている場合は、V薬剤を中止し、指示されるR薬剤を投与する。来院日3に再度BP測定を行う。BPがコントロールされていれば、以降の来院日ではルーチンなフォローアップを行う。BPがコントロールされていなければ、プロトコルIのR型の場合の来院日3の通りに治療する。PRAが 6.5 を超えており、R薬剤のみを投与されている場合は、プロトコルIのR型の場合の来院日3又は4の通りに治療する。PRAが 6.5 を超えており、その患者がV薬剤及びR薬剤の両方を投与されている場合は、プロトコルIの来院日6の通りに治療する。

20

【0099】

【表7】

治療を失敗した患者のための例示的プロトコル				
	PRA テスト	PRA 結果	現在の 薬レジメ	治療PRAに基づく 薬変更
プロトコルII a (1つ以上の抗ナトリウム量薬)				
最初の来院	×		最大容量のV薬	1週後に戻る
第2の来院		×	最大容量のV薬	PRA<0.65 第2のV薬追加 6.5>PRA≥0.65 R薬の追加 PRA≥6.5 R薬へ切替*
*PRAレベルが高いほど、第2のR薬を必要とする プロトコルII b (1つ以上の抗レニン薬)				
最初の来院	×		最大容量のR薬	1週後に戻る
第2の来院		×	最大容量のR薬	PRA<0.65 V薬へ切替 6.5>PRA≥0.65 V薬の追加 PRA≥6.5 第2のR薬の追加
*PRAレベルが高いほど、第2のR薬を必要とする プロトコルII c (1つ以上の抗ナトリウム量薬および抗レニン薬)				
最初の来院	×		最大容量の V+R薬	1週後に戻る
第2の来院		×	最大容量の V+R薬	PRA<0.65 R薬を第2のV薬へ切替 6.5>PRA≥0.65 第2のR薬の追加 PRA≥6.5 V薬を第2のR薬へ切替

10

20

30

*PRAレベルが高いほど、第2のR薬を必要とする

【0100】

[プロトコルII A : V薬剤が奏効しなかった高血圧患者]

一般的には、図5及び表7に示すように、Laragh Methodでは単剤のV薬剤の用量調整を行っている患者は、PRAが0.65 ng/ml/hr未満になるまで、最大用量まで増量を行うべきである。こうした患者では依然としてナトリウム量因子が働いており、それが高血圧状態をもたらしている。レニン値が低い患者にレニン因子が存在しているとは考えにくい。したがって、最大用量のV薬剤がすでに試みられている場合は、コンプライアンスが良好であると仮定すると、異なる作用機序を有するV薬剤を追加すべきである。Laragh Methodの典型的な実施形態においては、利尿薬をSARAに追加するか、その逆を行い、その後遮断薬又はCCBを利尿薬又はSARAに追加することができる。

40

【0101】

その高血圧患者がV薬剤を投与されているかいないかに関係なく、PRA値が高いほど、その患者は高血圧の原因となるレニン因子を有している可能性が高くなる。こうした治療が奏効しない患者がすでに最大用量のV薬剤を投与されている場合、Laragh Methodは、PRA値が0.65 ng/ml/hr以上であれば、R薬剤を追加すべきで

50

あるとする。しかし、PRA値が 6.5 ng/ml/hr 以上である場合、Laragh Methodは利尿薬を中止して、R薬剤の投与を開始すべきであるとする。このような高いレニン値は、なんらかの脱水状態を示すものであるからである。

【0102】

[プロトコルIIB：R薬剤が奏効しなかった高血圧患者]

何らかの薬剤の投与を受けており、レニン値が低い患者にレニン因子が存在しているとは考えにくい（遮断薬の投与を受けている場合を除く）、Laragh Methodは、最大用量のCEI又はARBの投与を受けており、PRA値が 0.65 ng/ml/hr 未満であって、高血圧状態から回復しない患者は、V薬剤に切り替えるべきとする。R薬剤の用量が最大用量ではなく、PRA値が 0.65 ng/ml/hr 以上である患者では、プロトコルIのR型の場合の来院日4に戻る前に、まず増量を試みるか、別のR薬剤を追加するか、又はその両方を行う価値はある。

10

【0103】

Laragh Methodの典型的な実施形態に従えば、PRA値が 0.65 ng/ml/hr 以上で、最大用量のあらゆるR薬剤（CEI、ARB又は遮断薬）が奏効しない患者には、PRA値が 6.5 ng/ml/hr に達しない限りはV薬剤を追加すべきである。この値を超える患者は、第2のR薬剤の投与を行うべきである。3種類のR薬剤はすべてレニン-アンジオテンシン系を遮断する薬剤であるとはいえ、その作用部位は異なり、レニン系の阻害に相加効果を発揮することがあるためである。このように、CEI及びARBのいずれもが、推奨最大用量においても完全なレニン系の遮断薬とはいえ、レニン分泌の反応性の上昇が、これらの薬剤のレニン系遮断作用の有効性を上回るか、弱めることがある。さらに、遮断薬はレニン放出を促すアドレナリン作用を阻害し、レニン系を異なる部位から遮断するCEI又はARB又はその両方によって実現されたレニン系の遮断を、さらに強めるために必要になることがある。

20

【0104】

[プロトコルIIC：1種類以上のR及びV薬剤が奏効しなかった高血圧患者]

図5及び表7に示すLaragh Methodの典型的な実施形態に従えば、この状況には初回の来院日に実施したPRA検査が、いずれの機序が優勢であるかを明らかにしてくれるため、きわめて有用である。PRAが 0.65 未満であるということは、過剰なナトリウム量が存在することをはっきりと示しており、その患者は主としてナトリウム量の問題を有するとして治療すべきである。R薬剤は中止し、第2のV薬剤を追加すべきである。逆に、PRAが $0.65 \sim 6.5$ である場合は、第2のR薬剤を追加して、レニンを抑える側の治療を強化する必要がある。 6.5 ng/ml/hr を超える場合は、V薬剤は過剰な反応性のレニン分泌を引き起こす可能性があるため、投与を中止すべきである。必要な場合は、第2のV薬剤を追加できる。

30

【0105】

要約すれば、Laragh Methodの典型的な実施形態が示す治療戦略とは、PRAが 0.65 未満ではV方式を強化し、レニンを抑える薬剤を中止する。PRAが $6.5 \sim 0.65$ であれば、R薬剤を追加すべきである。ただし、PRAが 6.5 以上の患者では、利尿薬の投与を中止し、R方式を強化する。こうした高レニン値は通常、ナトリウム量の喪失及び過剰なレニンの反応性の分泌を伴っているためである。

40

【0106】

[投薬後のPRA値に基づく、V薬剤を投与している患者に関して示唆される治療変更方法]

図2と同じ患者群で、血圧を良好にコントロールできなかった患者に示唆される治療変更方法を図6に示す。実線（図2にも示される）及び破線は、治療の第1及び第2の変更がそれぞれもたらしたPRA及びBPの変化を示す。

【0107】

投薬後のPRA値が 0.65 ng/ml/hr 未満で、利尿薬を服用している患者のほとんどで、治療は奏効しているようである。さらにBPを低下させる必要があれば、第2の

50

V薬剤を追加すべきである。

【0108】

V薬剤を投与されておりPRA値が0.65~6.5 ng/ml/hrである患者では、ナトリウム量及び血管収縮因子の両方が高血圧の原因となっていると考えられるため、V薬剤にR薬剤を追加することで最も効果が得られる可能性が高い。

【0109】

V薬剤を投与されておりPRA値が6.5 ng/ml/hrを超える患者では、利尿薬によってPRAが反応性に大きく上昇していると考えられる。R薬剤を追加すれば、PRA値がさらに上昇し、それがレニン系の遮断効果を上回るおそれも大きい。こうした患者では、V薬剤を中止して、R薬剤の投与を開始すべきである。こうした患者では、場合によってはBPを完全にコントロールするため、第2のR薬剤が必要になる可能性もある(点線)。腎血管性高血圧は、反応性の高いレニン値を示す患者に多く認められる。

10

【0110】

[投薬後のPRA値に基づく、R薬剤を投与している患者に関して示唆される治療変更方法]

図3と同じ仮の患者群で、血圧を良好にコントロールできなかった患者に示唆される治療変更方法を図7に示す。実線は、第1の治療がもたらしたPRA及びBPの変化を示す(図3にも示される)。破線は、示唆される治療法の変更がもたらすPRA及びBPの変化を示す。実線の矢印の先端は、さらなる治療の必要を判定するのに用いたPRA(及びBP)値を示す。

20

【0111】

投薬後のPRA値が0.65 ng/ml/hr未満で、治療が奏効していない患者では、V薬剤に切り替えるべきである。投薬後の低いPRA値は、R薬剤が奏効しなかったことを示す。

【0112】

PRA値が0.65~6.5 ng/ml/hrであり、治療が奏効していない患者では、ナトリウム量及び血管収縮因子の両方が高血圧の原因となっていると考えられるため、V薬剤及びR薬剤の併用療法で最も効果が得られる可能性が高い。

【0113】

PRA値が6.5 ng/ml/hrを超え、治療が奏効していない患者では、R薬剤によりPRAが反応性に上昇して、レニン系遮断作用を上回ったと考えられる。こうした患者では、V薬剤の追加はさらにPRAを大きく上昇させるおそれがあるため、適応とされない。これが、この場合に第2のR薬剤の追加が適応とされる理由である。

30

【0114】

[Laragh Methodは高血圧発作の評価及び治療に用いることができる。]

高血圧発作の評価及び治療に応用した場合のLaragh Methodは、血圧の修復が唯一の治療標的であるという仮定におそらくは基づき、これだけを目的にした従来の治療計画よりも優れている。しかし、従来の治療計画が、因果関係の機序を迅速に確認できないという欠陥を有するのに対して、本発明の実施形態では、血漿レニン検査を直ちに行い、因果関係の機序を解明してさらに特異的な薬物療法を明らかにするための特異的な薬理学的プローブに血圧が反応することによって、因果関係の機序を迅速に確認することができる。

40

【0115】

Laragh Methodとは異なり、従来推奨されてきた方法は静注ニトロプルシド又は静注又は経口カルシウムチャンネル拮抗薬に大きく頼ったものである。いずれの薬剤も実際に高い血圧を直ちに部分的に少なくとも低下させることから、魅力的ではある。しかし、同時に機序に関する診断がなされていない場合は、レニン-アンジオテンシン及びナトリウム量といった基本的な因果関係の機序に関する重要な診断情報を得るために用いることができてもいられない貴重な時間が失われる。さらに、ニトロプルシドを用いる場合は、手間のかかる手技に起因する重大なリスク及びそれに伴う高いコストが、迅速な

50

因果関係の判定という総体的な目標にマイナスに働く。つまり、過剰なレニン - アンギオテンシンが、高血圧発作及びそれに伴う重度の心、脳及び腎における心血管損傷の単一の原因となっていることが多いため、ニトロプルシド又はCCBのいずれかを最初に使用すると、しばしば時間を浪費することになり、その間血圧は一時的に低下することもあるが、確定診断を得ることはできない。これにより、医師は患者を治療するのに不可避となる適切な種類の薬剤への切り替えの計画を立てることができなくなる。

【0116】

高血圧に起因する障害は、軽度の慢性の単純性高血圧から、さらに重度で複雑性の高血圧症候群、及び最も重度である高血圧性緊急症又は高血圧性急迫症と呼ばれる疾患まで幅広い。これらの緊急性の重度の高血圧状態の症状は多岐にわたっているが、すべて軽度又は進行の遅い慢性高血圧症の持続にも関与しているのと同じ病態生理（レニンによる血管収縮及びナトリウム量による昇圧機序）が関与している。

10

【0117】

高血圧発作を来した患者で機序の診断を行い、適切な薬物療法を選択するため、Laragh Methodで実行される基本的な治療戦略及び手法も、軽度の高血圧の評価に適用するものと原則として同じである。ただし、機序の診断を行い、できるだけ迅速かつ「早送り」方式で適切な薬物療法を行うため、変更を加える。このように、軽度の高血圧状態におけるのと同じく、Laragh Methodは高血圧状態を持続させている2つの経路、すなわち血漿レニン - アンギオテンシン血管収縮因子及びナトリウム量因子の存在及び程度の評価が関与する、緊急症又は急迫症への最も有効なアプローチを提供する。

20

【0118】

JNC（高血圧の予防、検出、評価及び治療に関する合同委員会）は、高血圧発作を高血圧性「緊急症」又は「急迫症」のいずれかに分類している。下の表8に、高血圧性緊急症又は高血圧性急迫症に分類されるいくつかの高血圧発作を挙げる。高血圧性緊急症は、卒中、心臓発作、心不全又は腎不全による致死性の可能性のある標的臓器の損傷リスクを防ぐか低減するため、血圧を即刻下げる（必ずしも正常値までではない）必要がある状態である。高血圧性急迫症は、数時間以内にBPを低下させるのが望ましい状態である。例としては、ステージ3以上の高血圧、乳頭浮腫を伴う高血圧、進行性の標的臓器合併症及び周術期の重度の高血圧が挙げられる。

【0119】

30

【表8】

[高血圧性緊急症]
 悪性高血圧
 その他の高レニン値状態
 腎虚血性血管疾患
 腎血管炎（硬皮症、動脈周囲炎、狼瘡）
 腎外傷
 レニン分泌腫瘍
 アドレナリン作動性クリーゼ：褐色細胞腫、コカイン乱用、クロニジン禁断症状
 解離性大動脈瘤
 高血圧性脳症
 卒中又は切迫卒中を伴う高血圧（TIA）
 肺浮腫を伴う高血圧
 急性心筋梗塞を伴う高血圧

10

[高血圧性急迫症]
 不安定狭心症を伴う高血圧
 加速性又は重度の高血圧
 周術期の高血圧
 コカイン乱用
 クロニジン禁断症状
 ナトリウム量過剰型
 急性腎不全
 急性糸球体腎炎
 下部尿路閉塞
 原発性アルドステロン症
 低レニン値の偽乳頭浮腫を伴う高血圧
 子癩前症

20

【0120】

下の表9は、既知の高血圧性緊急症又は急迫症のほぼすべてを列記したもので、その因果関係又は維持に対するレニン - アンギオテンシン又はナトリウム量の関与についての既知の知見を含む。また、過剰な神経 - 副腎ホルモン活性に起因する状態、過剰な中枢作用性又は副腎髄質によるノルアドレナリン、アドレナリンのいずれか、又はその両方のカテコラミンの放出と関連した状態も含まれる。カテコラミンによる昇圧作用の大半は、腎血管の収縮をもたらし、それによって腎のレニン - アンギオテンシンの放出が過剰となる。

【0121】

【表9】

30

[レニン-アンジオテンシン及び／又はナトリウム量を介する高血圧性緊急症又は急迫症]

1 ドライ-血管収縮-高レニン値型 (PRA 0.65以上) は、心、脳及び腎の血管損傷の徴候を呈する。

- A 悪性高血圧
- B 片側性腎血管性高血圧
- C 高レニン値の本態性高血圧
- D 腎外傷又は梗塞
- E レニン分泌腫瘍
- F 腎血管炎 (硬皮症、動脈周囲炎、狼瘡)
- G アドレナリン作動性クリーゼ：褐色細胞腫、コカイン乱用、クロニジン禁断症状
- H コカイン乱用、クロニジン禁断症状

10

2 ウェット-ナトリウム量を介するV型の急性高血圧 (血漿レニン値が0.65未満からきわめて低値)

- A 急性腎不全
- B 急性糸球体腎炎
- C 下部尿路閉塞
- D 低レニン値の本態性高血圧
- E 原発性アルドステロン症
- F 子癩 (PRAが正常妊娠の6~10から1~2 ng/ml/hrまで急落する)

3 混合型 レニン-ナトリウム量型の高血圧。PRAが0.65以上であるか、未満であるかは、優勢なのがレニン因子であるのか、ナトリウム量因子であるのかを示す。

- A 両側性腎動脈狭窄症
 - B 大動脈縮窄症
- *これらの状態における高血圧は、通常ナトリウム量依存型であるが、ナトリウム喪失後も血漿レニン値の上昇によって持続する。

20

D 高レニン値 (PRA 0.65以上) をもたらす、その他の考えうる要因

- 1 高血圧性脳症
- 2 脳出血を伴う高血圧
- 3 (切迫) 卒中を伴う高血圧
- 4 肺浮腫を伴う高血圧
- 5 急性心筋梗塞又は不安定狭心症を伴う高血圧
- 6 解離性大動脈瘤
- 7 周術期の高血圧 (ノルアドレナリン又はアドレナリンの放出に反応するレニンの関与)

30

*これらの高血圧性緊急症又は急迫症については、血漿レニン又はナトリウム量の状態に関する体系的な情報がまだ得られていない。しかし、R又はV薬剤に反応する血圧によってレニンを検査するLaragh Methodは、高血圧を持続させているレニン又はナトリウム量因子の存在及び／又は程度を明らかにし、治療のために役立つには信頼できる方法である。

【0122】

Laragh Methodは、例えば表8及び9に示すような高血圧性緊急症及び急迫症を迅速に評価及び治療するためのプロトコルを提供する。高血圧性発作の治療過程を迅速にするための典型的な実施形態において、Laragh Methodは、まずルーチンなパラメータによる血液検査によって血漿レニン活性 (PRA) 及び血漿カテコラミン値を測定することから始める (この体系的なアプローチの典型的な実施形態を示す下の表10を参照のこと)。その後直ちに、最初はレニン値を抑えるR薬剤、最も好ましくは静注エナラプリラート又は経口カプトプリル50mgを投与した後、30~60分の間隔で血圧をルーチンに測定する。軽度の高血圧では、大きな反応が認められた場合は血漿レニン-アンジオテンシン値の関与が、反応が認められない場合はナトリウム量の関与が示唆される。

40

【0123】

【表10】

[高血圧性緊急症又は急迫症の迅速な機序の解明及び治療のための方法：Laragh 法による迅速な血管収縮（レニン-アンジオテンシン）-ナトリウム量分析]

1 ベースラインの臨床検査項目

CBC
 血漿レニン活性
 血漿カテコラミン：ノルエピネフリン、エピネフリン
 電解質、尿素、クレアチニン、尿酸、糖
 ECG及びエコー

2 迅速に血管収縮（レニン-アンジオテンシン）（ナトリウム量）分析を実施する。治療による診断：薬剤への血圧の反応が診断情報となる。静注又は即効性の経口薬剤を連続的に投与し、毎回30～45分毎に血圧を測定して診断情報を得る。

(1) レニン因子の有無を確認する場合は経口カプトプリル又は静注エナブラプリラート

(2) 神経因子を確認して、褐色細胞腫、コカインの乱用又はクロニジンの禁断症状を除外する場合は、静注フェントラミンとエスモロール又は静注ラベタロール。

(3) ナトリウム量因子を確認する場合は静注フロセミド。

3 上で得られた有効な薬剤による治療を継続する。必要な場合にのみ、不特定の血管拡張薬を追加又は代替で用いる。例えば、静注ニカルジピン又はベラパミル、静注ニトロプルシド、ニトログリセリン、ヒドララジン又はジアゾキシドなど。

4 脳出血又は動脈解離などの出血状態、又は急性心筋梗塞の場合は、まず心臓の働き及び血管壁への応力を抑える薬剤（ β 遮断薬）を使用する。

5 レニン系の遮断によって血圧が低下する場合には、同時にナトリウム量の補充が必要になることもある。

6 特定のレニンを抑える薬剤（R）又はナトリウム量を抑える薬剤（V）への反応の有無は、フォローアップ時の血漿レニン値とともに、その後の薬物療法の指針となる。

【0124】

第2の薬理的検査段階は、臨床上問題ない場合は、カテコラミン（アドレナリン又はノルアドレナリン）に起因する高血圧と、いずれもカテコラミンの放出を促す、副腎腫瘍（褐色細胞腫など）又はコカイン乱用又はクロニジン又はメチルドパの禁断症状との鑑別を迅速に行うためのものである。事実、褐色細胞腫で一様に腎からのレニン放出が促進されるように、血漿カテコラミン値は急上昇し、この高血圧の大きな要因となり、薬物療法の対象となる。この第2段階では、最も好ましくは及び遮断を行う組み合わせ剤である静注フェントラミンとエスモロールを、あるいは最も好ましくは組み合わせ遮断薬である静注ラベタロールを薬理的プローブとして用いる。血圧が大きく反応する場合は、神経因子（褐色細胞腫など）が関与している。こうした症候群が臨床的に考えにくければ、カテコラミンの関与を調べる薬理的検査は、保留又は除外してよい。

【0125】

好ましい実施形態において、次の薬剤検査段階は、最も好ましくは静注フロセミドを投与し、その後数時間で誘発されるナトリウム排泄増加に対する血圧の反応を観察することで、ナトリウム量因子の関与を評価するものである（下の表11参照）。この検査は、特に最大用量のR薬剤を投与しても部分的な効果しか得られなかった場合には、第1段階に示したようなR薬剤の投与を継続しつつ行ってもよい。

【0126】

こうした薬理的プローブへの反応の有無とともに、ベースラインの血漿レニン検査で（通常24時間以内に）得られる結果によって、レニン又はナトリウム量因子の優勢度を評価し、それによって高血圧の原因となっている病態生理に関する情報を得ることができる。こうした種類の薬剤への反応が診断情報を提供する。すなわち、治療による診断である。治療施設又は患者で部分的な反応しかみられない場合は、フォローアップのレニン検査

10

20

30

40

50

によって、第2又は第3の薬剤の選択を適切に行うための情報が得られる。

【0127】

Laragh Methodによって、医師は高血圧性発作の原因を種類分けすることができる。すなわち、発作はレニンによる血管収縮機序又はナトリウム量による昇圧機序のいずれかに起因する。こうして試みられた分類の結果は、PRA値を得ることによって確認することができる。

【0128】

【表11】

[Laragh Methodを実現するにあたっての、高血圧性発作への迅速な血管収縮(レニン-アンギオテンシン又はカテコール)又はナトリウム量の関与に対する好ましい薬理学的アプローチ]

	最初の投与	継続的投与	薬効の開始
1. レニンを抑える薬剤 エナラプリラート	1.25mg 静注 bolus	2.5-10mg 9-30分	10-15分
2. 抗交感性ラベタロール または フェントラミン	20mg 静注 bolus	20-80mg	5分
および エスモロル (プレビボロス)	0.5-1.0mg 静注 bolus または 1mg/min 0.1ng/kg/min	1-5mg/min	1-2分
3. ナトリウム量を抑える 薬量 フロセシド	20-40mg 静注 bolus	80-200mg	5分

【0129】

[対話型フォーマット]

異なる実施形態において、Laragh Methodは例えばインターネットのウェブサイト又はコンピュータプログラムなどの対話型フォーマットを介して用いることができる。こうした対話型フォーマットは、患者の既往歴、症状の特性、血圧及び臨床検査値などの患者情報を受け付けるように設定することができる。このLaragh Methodの実施形態は、臨床検査値及び上述の薬剤などの診断及び治療のための推奨事項を、ほぼ直ちに提供することが可能なように設定することができる。ウェブサイトなどの対話型の特性によって、看護従事者又はその他の準医師資格者が患者への問診及び臨床データの入力作業の多くを行うことができるため、こうした時間のかかる作業から医師を解放して、治療にかかる総体的なコストを低減することができる。

【0130】

Laragh Methodの対話型フォーマットの実施形態のさらなる利益とは、このフォーマットによって広範囲にわたる患者のデータを集計することができることである。こうした集計は、さらなる診断及び治療の推奨及び維持を行うのに有用である。

【0131】

対話型フォーマットの一例であるコンピュータプログラムは、血圧、前回の治療内容及びPRA検査値などをはじめとする患者の情報をユーザーに問いかけるものである。次にプログラムは、この情報を処理し、本明細書に記載のLaragh Methodに基づいてある治療計画を推奨する。次にコンピュータプログラムは、入力された情報、行った推奨事項及び1名以上の患者から得られた結果を集計して、有用なデータを提供する。コンピュータプログラムは、ディスク、CD-ROM又はインターネットのウェブサイトを通じてコンピュータに読み込めるフォーマットで提供することができる。

【0132】

[データ分析、収集及び処理]

本明細書に開示する発明は、患者データの分析、収集及び処理による、高血圧の試験及び分析方法に応用することもできる。これらの方法の具体的な実施形態を下に示す。本明細書に挙げたデータ(PRA値、血圧及びその他の検査結果など)を収集し、本明細書に示

10

20

30

40

50

すようにデータを処理し（患者のP R A値を既知の値と比較する、投与前及び投与後のP R A値を比較する、患者の血圧を既知の値と比較する、投与前及び投与後の血圧を比較する、その他の検査結果を既知の値又は前回の測定値と比較するなど）、その後本明細書に示すようにデータを分析（本明細書に示す種々の薬剤の投与前、投与後のP R A、血圧及びその他の検査結果をもとに、P R A値の変化又は血圧の変化に関する処理データを分析するなど）することによって、個々の患者の有用な分析を実施し、個々の患者、患者が属する集団又は一般の患者に関する情報をさらに深く知ることができる。この情報を使用して、患者の予後、奏効する治療及び計画、公衆衛生情報、疫学的使用及び診断の向上を推定することができる。

【0133】

本明細書に開示するデータの分析方法の考えうる利点は、患者の直接的な検査を必要としないことである。分析に必要なデータは患者のカルテから収集することができる。あるいは、データは本明細書に示すように、必要に応じて患者から得ることもできる。

【0134】

研究目的で収集される患者データの分析結果は、特定の患者又は患者分類のための治療プロトコルを作成するために用いることができる。典型的な実施形態において、L a r a g h M e t h o dは高血圧患者のデータを、患者のP R A値を記録し、1剤以上のR薬剤、1剤以上のV薬剤又は1剤以上のR及びV薬剤の組み合わせを服用した後の血圧を記録することによって分析する方法を提供する。これとは異なる典型的な実施形態において、L a r a g h M e t h o dは、すでにP R A値が低い又は高いことが分かっている患者のデータを分析するために用いることができる。

【0135】

また、L a r a g h M e t h o dは、高血圧性発作を来した患者のデータを分析するためにも用いることができる。ある実施形態においては、1剤以上のR薬剤、1剤以上のV薬剤又は1剤以上のR及びV薬剤の組み合わせを服用した後の患者の血圧を記録する。

【0136】

高血圧患者又は高血圧性発作を来した患者のデータを分析する場合、L a r a g h M e t h o dを用いて、治療計画の適切な選択及び適切な診断の両方を実現することができる。特定の実施形態では、R薬剤又はV薬剤は治療目的ではなく、医師が例えば適切な診断及び適切な治療計画を決めるため、患者の反応を評価するために投与されることがあることに留意すべきである。L a r a g h M e t h o dは、医師が高血圧患者に対して広範囲にわたる原因のなかから診断を行うことができるようにするためデータを分析する、すなわち、例えば医師が高血圧は主として一方では高P R A値、もう一方では多量のナトリウムに起因して起こることを知らせるのに特に有用である。

【0137】

[結論]

歩行可能な患者におけるベースラインの血漿レニン値及び抗高血圧薬に対する種々の意義のある血漿レニン値の反応パターンを知り、理解することによって、医師は個々の患者に対する最も単純で、合理的で、「ぴったり合った」薬剤又は薬剤投与プログラムを見つけ出すことが容易になる。高血圧においては長期治療が必要となるため、目標は、2剤使用のところを1剤使用に、3剤使用のところを2剤使用にすることである。L a r a g h M e t h o dは最初にわずかな時間をかけて、各患者に最適な薬剤投与プログラムを決定することで、有効性、簡便性、コスト及びコンプライアンスの点で大きな利益を上げることが可能にする。長い目で見れば、適切な治療は、合理的な治療過程における相互関係によって医師と患者に満足感を生むことは無論のこと、重篤な、時に致死的な心血管疾患の究極的な予防にもつながる。

【0138】

本明細書に記載するL a r a g h M e t h o dは、各患者にとって最も単純かつ最良の投薬プログラムを医師が決定することを可能にする。このシステムの意思決定の樹状図は、未治療の新たな高血圧患者に対するものであると同時に、すでに投薬されているが、

10

20

30

40

50

血圧が十分に低下していないか、副作用を含む臨床上的理由により、又は投薬内容が複雑であるためコンプライアンスが不良であるという理由により、投薬内容を変更すべきである患者に対するものでもある。また、Laragh Methodは高血圧性発作の評価及び治療にも応用することができる。Laragh Methodは本明細書で多数の特別な実施例が記載されている。当業者は、この特定の実施例のいくつかを変更してさらにこの手法を応用し、さらに優れた結果を活用することができることを理解するであろう。

【0139】

下に挙げる番号付きの実施例は、本発明の種々の側面をさらに例示するためのものである。

【0140】

10

[実施例1] 高血圧患者の治療方法：

A 各患者の血漿レニン活性(PRA)を測定し、

B 患者のPRAが0.65以上であれば、

i 低用量のR薬剤を処方する、

ii B(i)の後に患者の血圧(BP)が十分にコントロールできなければ、R薬剤の用量を増量する、

iii B(ii)の後も患者のBPが十分にコントロールできなければ、R薬剤に追加して低用量のV薬剤を処方する、

iv B(iii)の後も患者のBPが十分にコントロールできなければ、V薬剤の用量を増量し、PRAを測定する、

20

v B(iv)の後も患者のBPが十分にコントロールできない場合、

a PRAが0.65未満であれば、R薬剤を第2のV薬剤に切り替える、

b PRAが0.65以上6.5未満であれば、第2のR薬剤を処方する、

c PRAが6.5以上であれば、V薬剤を第2のR薬剤に切り替える、

C 患者のPRAが0.65未満であれば、

i 低用量のV薬剤を処方する、

ii C(i)の後に患者の血圧(BP)が十分にコントロールできなければ、V薬剤の用量を増量する、

iii C(ii)の後も患者のBPが十分にコントロールできなければ、V薬剤に追加して低用量のR薬剤を処方する、

30

iv C(iii)の後も患者のBPが十分にコントロールできなければ、R薬剤の用量を増量し、PRAを測定する、

v C(iv)の後も患者のBPが十分にコントロールできない場合、

a PRAが0.65未満であれば、R薬剤を第2のV薬剤に切り替える、

b PRAが0.65以上6.5未満であれば、第2のR薬剤を処方する、

c PRAが6.5以上であれば、V薬剤を第2のR薬剤に切り替える。

【0141】

[実施例2] 血漿レニン活性(PRA)が0.65以上の高血圧患者の治療方法：

A 低用量のR薬剤を処方する、

B Aの後に患者の血圧(BP)が十分にコントロールできなければ、R薬剤の用量を増量する、

40

C Bの後も患者のBPが十分にコントロールできなければ、R薬剤に追加して低用量のV薬剤を処方する、

D Cの後も患者のBPが十分にコントロールできなければ、V薬剤の用量を増量し、PRAを測定する、

E Dの後も患者のBPが十分にコントロールできない場合、

i PRAが0.65未満であれば、R薬剤を第2のV薬剤に切り替える、

ii PRAが0.65以上6.5未満であれば、第2のR薬剤を処方する、

iii PRAが6.5以上であれば、V薬剤を第2のR薬剤に切り替える。

【0142】

50

[実施例 3] 血漿レニン活性 (P R A) が 0 . 6 5 未満の高血圧患者の治療方法 :

- A 低用量の V 薬剤を処方する、
- B A の後に患者の血圧 (B P) が十分にコントロールできなければ、V 薬剤の用量を増量する、
- C B の後にも患者の B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤に追加して低用量の R 薬剤を処方する、
- D C の後にも患者の B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、
- E D の後にも患者の B P が十分にコントロールできない場合、
 - i P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
 - i i P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
 - i i i P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える。

【 0 1 4 3 】

[実施例 4] 根治可能な高血圧の治療及び診断方法 :

- A 各患者の血漿レニン活性 (P R A) を測定する、
- B P R A が 0 . 6 5 未満であれば、低カリウム血症の検査を指示する、
 - i 患者が低カリウム血症であれば、24 時間尿アルドステロン検査を指示する、
 - i i 尿中アルドステロン値が高ければ、副腎 C T 検査及び副腎静脈血採取を指示し、副腎 C T 検査及び副腎静脈血検査でアルドステロン陽性が認められれば、片側副腎摘出を指示し、それ以外は B (i i) に進む、
 - i i i 尿中アルドステロン値が高くなければ、B (i i) に進む、
 - i v 患者が低カリウム血症でないか、B (i) でこの段階に進むように指示される場合、低用量の V 薬剤を処方し、血圧 (B P) を測定し、B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤の用量を増量する、
 - v B (i i) の後にも患者の B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤に追加して低用量の R 薬剤を処方する、
 - v i B (i i i) の後にも患者の B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、
 - v i i B (i v) の後にも患者の B P が十分にコントロールできない場合、
 - a P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
 - b P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
 - c P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
 - C P R A が 1 . 6 以上であれば、カプトプリル検査を指示する、
 - i カプトプリル検査結果が陰性であれば D (i) に進み、それ以外は腎血管造影を指示する、
 - i i 腎静脈血検査結果が陰性であれば D (i) に進み、それ以外は腎血管造影を指示する、
 - i i i 腎血管造影結果が陰性であれば D (i) に進み、それ以外は腎血管形成術又は外科的血行再建術を指示する、
- D P R A が 0 . 6 5 以上 1 . 6 未満であれば、
 - i 低用量の R 薬剤を処方し、B P を測定して、B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤の用量を増量する、
 - i i D (i) の後にも B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤に追加して低用量の V 薬剤を処方する、
 - i i i D (i i) の後にも B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、
 - i v D (i i i) の後にも患者の B P が十分にコントロールできない場合、
 - a P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
 - b P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
 - c P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える。

【 0 1 4 4 】

[実施例 5] V 薬剤、R 薬剤又は V 及び R 薬剤をともに使用した前回の投薬が奏効しなかった高血圧患者の治療方法：

- A 各患者の血漿レニン活性 (P R A) を測定する、
- B P R A が 0 . 6 5 未満で、V 薬剤を服用していた場合、
- i V 薬剤が低用量であれば用量を増量し、それ以外は B (i i) に進む、
- i i B (i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤に追加して低用量の R 薬剤を処方する、
- i i i B (i i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、 10
- i v B (i i i) の後にも患者の B P が十分にコントロールできない場合、
- a P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- b P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- c P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
- C P R A が 0 . 6 5 未満で、R 薬剤を服用していた場合、
- i R 薬剤を処方する代わりに低用量の V 薬剤を処方し、B P を測定して、B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤の用量を増量する、
- i i C (i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤に追加して低用量の R 薬剤を処方する、
- i i i C (i i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、 20
- i v C (i i i) の後にも患者の B P が十分にコントロールできない場合、
- a P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- b P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- c P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
- D P R A が 0 . 6 5 未満で、V 薬剤及び R 薬剤を服用していた場合、
- i P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- i i P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- i i i P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
- E P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満で、V 薬剤を服用していた場合、 30
- i V 薬剤が低用量であれば用量を増量し、それ以外は E (i i) に進む、
- i i E (i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤に追加して低用量の R 薬剤を処方する、
- i i i E (i i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、
- i v E (i i i) の後にも患者の B P が十分にコントロールできない場合、
- a P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- b P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- c P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
- F P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満で、R 薬剤を服用していた場合、 40
- i R 薬剤が低用量であれば用量を増量し、それ以外は F (i i) に進む、
- i i F (i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤に追加して低用量の V 薬剤を処方する、
- i i i F (i i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、
- i v F (i i i) の後にも患者の B P が十分にコントロールできない場合、
- a P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- b P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- c P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
- G P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満で、V 薬剤及び R 薬剤を服用していた場合、 50

- i P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- i i P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- i i i P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
- H P R A が 6 . 5 以上で、V 薬剤を服用していた場合、
- i V 薬剤を処方する代わりに低用量の R 薬剤を処方し、B P を測定して、B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤の用量を増量する、
- i i H (i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤に追加して低用量の V 薬剤を処方する、
- i i i H (i i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、
- i v H (i i i) の後にも患者の B P が十分にコントロールできない場合、
- a P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- b P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- c P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
- I P R A が 6 . 5 以上で、R 薬剤を服用していた場合、
- i R 薬剤が低用量であれば用量を増量し、それ以外は I (i i) に進む、
- i i I (i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、R 薬剤に追加して低用量の V 薬剤を処方する、
- i i i I (i i) の後に B P が十分にコントロールできなければ、V 薬剤の用量を増量し、P R A を測定する、
- i v B P が十分にコントロールできない場合、
- a P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- b P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- c P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える、
- J P R A が 6 . 5 以上で、V 薬剤及び R 薬剤を服用していた場合、
- i P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
- i i P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
- i i i P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える。

【 0 1 4 5 】

- [実施例 6] 医師のもと、医院又は病院に来院する高血圧患者の治療方法：
- 初回の来院日に、各患者から採血を行い、血漿レニン活性 (P R A) 検査を行う
- 2 回目の来院日に、患者の P R A が 0 . 6 5 以上であれば低用量の R 薬剤を、0 . 6 5 未満であれば低用量の V 薬剤を処方する、
- 3 回目の来院日に、患者の血圧 (B P) を測定し、血圧が十分にコントロールできなければ、R 薬剤又は V 薬剤の用量を増量する、
- 4 回目の来院日に、患者の B P を測定し、血圧が十分にコントロールできなければ、すでに服用している R 薬剤又は V 薬剤に追加して、R 薬剤の投与を受けている患者には低用量の V 薬剤を、V 薬剤の投与を受けている患者には低用量の R 薬剤を処方する、
- 5 回目の来院日に、患者の B P を測定し、血漿レニン活性 (P R A) 検査のための採血を行い、血圧が十分にコントロールできなければ、P R A を測定して、高用量の R 薬剤及び低用量の V 薬剤を服用している患者の V 薬剤の用量を増量し、高用量の V 薬剤及び低用量の R 薬剤を服用している患者の R 薬剤の用量を増量する、
- 6 回目の来院日に、患者の B P を測定し、血圧が十分にコントロールできない場合、
- P R A が 0 . 6 5 未満であれば、R 薬剤を第 2 の V 薬剤に切り替える、
 - P R A が 0 . 6 5 以上 6 . 5 未満であれば、第 2 の R 薬剤を処方する、
 - P R A が 6 . 5 以上であれば、V 薬剤を第 2 の R 薬剤に切り替える。

【 0 1 4 6 】

- [実施例 7] 実施例 6 の方法において、P R A が 1 . 6 以上の患者に対し、第 2 の来院で、該方法を実施する前に、キャプトプリル (c a p t o p r i l) テスト、副腎静脈血採取、血管造影及びこれらの組合せからなる群から選択されたテストにより、腎血管性高

10

20

30

40

50

血圧症を除外する。

【0147】

[実施例8] 実施例7の方法において、PRAが0.65未満の患者に対し、該方法を実施する前に、低カリウムテスト、24時間尿アルドステロンテスト、副腎CTスキャン、副腎静脈血採取及びこれらの組合せからなる群から選択されたテストにより原発性アルドステロン症を除外する。

【0148】

[実施例9] 高血圧症患者が医院、診療所や病院で診療を受けたとき、V薬、R薬、あるいはこれらの両者を用いた前処置に適切に反応しない高血圧症患者を処置する方法：

最初の来院で、血漿レニン活動度(PRA)テスト用に各患者から採血し、

10

第2の来院で、

PRAが0.65未満のとき、

患者がV薬を摂取しているならば、V処置に従い、

患者がR薬を摂取しているならば、V薬に切り替え、そしてBPが尚適切に制御されていないならば、V処置に従い、

患者がV薬とR薬を摂取しているならば、第2の処置に従い、

PRAが0.65以上6.5未満のとき、

患者がV薬を摂取しているならば、V処置に従い、

患者がR薬を摂取しているならば、R処置に従い、

患者がV薬とR薬を摂取しているならば、第2の処置に従い、

20

PRAが6.5以上のとき、

患者がV薬を摂取しているならば、低用量R薬に切り替え、そしてBPが適切に制御されていないならば、R処置に従い、

患者がR薬を摂取しているならば、R処置に従い、

患者がV薬とR薬を摂取しているならば、第2の処置に従い、

ここで、V処置は、V薬が低用量で摂取されているならば、V薬の用量を増大し、あるいはV薬に加えて低用量のR薬を処方し、BPを測定し、そして、BPが尚適切に制御されていなければ、R薬を増大して第2の処置に従うことからなり、

ここで、R処置は、R薬が低用量で摂取されているならば、R薬の用量を増大し、あるいはR薬に加えて低用量のV薬を処方し、BPを測定し、そして、BPが尚適切に制御されていなければ、V薬を増大して第2の処置に従うことからなり、

30

ここで、第2の処置は、BPを測定し、そして、BPが尚適切に制御されていなければ、PRAが0.65未満のときは、R薬を第2のV薬の切り替え、PRAが0.65以上6.5未満のときは、第2のR薬を処方し、PRAが6.5以上のV薬を第2のR薬に切り替えることからなる。

【0149】

[実施例10] 実施例1から9のいずれかの方法による処置勧告を作るために、患者情報を受け入れ、処理するコンピュータが読み込み可能なフォーマットを含む高血圧症の処理に関するコンピュータプログラム。

【0150】

[実施例11] 実施例1から9のいずれかの方法による処置勧告を作るために、患者情報を収集し、かつ、処理する双方向フォーマットを含む高血圧症の処理に関するインターネットウェブサイト。

40

【0151】

[実施例12] 次の段階からなり、約0.65 ng/ml/hr未満のPRAを有する高血圧症患者の処置方法、

a. 低用量V薬を患者に投与する；

b. 段階(a)の後、患者のBPを測定し、患者のBPが制御されていなければ、増量した用量のV薬を患者に投与する；

c. 段階(b)の後、患者のBPを測定し、患者のBPが制御されていなければ、V薬

50

に加えて、R薬を患者に投与する。

【0152】

[実施例13] 前記段階(c)の後、患者のBPを測定し、患者のBPが制御されていなければ、V薬に加えて、増量した用量のR薬を患者に投与することを、さらに包含する実施例12の方法。

【0153】

[実施例14] 患者のPRAを測定することを、さらに包含する実施例13の方法。

【0154】

[実施例15] 患者のPRAが約0.65未満ならば、患者に第2のV薬を投与し、R薬の投与を中止することを、さらに包含する実施例14の方法。

10

【0155】

[実施例16] 患者のPRAが約0.65から約6.5の間であれば、患者に第2のR薬を投与することを、さらに包含する実施例14の方法。

【0156】

[実施例17] 患者のPRAが約6.5を超えれば、患者に第2のR薬を投与し、V薬の投与を中止することを、さらに包含する実施例14の方法。

【0157】

[実施例18] 次の段階からなり、約0.65 ng/ml/hr以上のPRAを有する高血圧症患者の処置方法、

a. 低用量R薬を患者に投与する；

b. 段階(a)の後、患者のBPを測定し、患者のBPが制御されていなければ、増量した低用量R薬を患者に投与する；

c. 段階(b)の後、患者のBPを測定し、患者のBPが制御されていなければ、R薬に加えて、V薬を患者に投与する。

20

【0158】

[実施例19] 前記段階(c)の後、患者のBPを測定し、患者のBPが制御されていなければ、R薬に加えて、増量した用量のV薬を患者に投与することを、さらに包含する実施例18の方法。

【0159】

[実施例20] 患者のPRAを測定することを、さらに包含する実施例19の方法。

30

【0160】

[実施例21] 患者のPRAが約0.65未満ならば、患者に第2のV薬を投与し、R薬の投与を中止することを、さらに包含する実施例20の方法。

【0161】

[実施例22] 患者のPRAが包括的に約0.65から6.5の間であれば、患者に第2のR薬を投与することを、さらに包含する実施例20の方法。

【0162】

[実施例23] 患者のPRAが6.5を超えれば、患者に第2のR薬を投与し、V薬の投与を中止することを、さらに包含する実施例20の方法。

【0163】

[実施例24] 次の各段階からなり、高血圧症患者からのデータを解析する方法、中から高レベルの血漿レニン活動度(PRA)を有する高血圧症患者の処置方法、

A. 低用量でR薬を処方し、

B. Aの後、患者の血圧(BP)が適当に制御されないのであれば、R薬の用量を増加し、

C. Bの後、患者のBPが適当に制御されないのであれば、R薬に加えて、低用量のV薬を処方し、

D. Cの後、患者のBPが適当に制御されないのであれば、V薬の用量を増加し、PRAを測定し、

E. Dの後、患者のBPが適当に制御されないのであれば；

40

50

- i . P R A が低レベルならば、R 薬を V 薬に切替え；
- i i . P R A が中レベルならば、第 2 の R 薬を処方し；
- i i i . P R A が高レベルならば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える。

【0164】

[実施例 2 5] 次の各段階からなり、高血圧症患者からのデータを解析する方法、低レベルの血漿レニン活動度 (P R A) を有する高血圧症患者の処置方法、

- A . 低用量で V 薬を処方し、
- B . A の後、患者の血圧 (B P) が適当に制御されないのであれば、V 薬の用量を増加し、
- C . B の後、患者の B P が適当に制御されないのであれば、V 薬に加えて、低用量の R 薬を処方し、
- D . C の後、患者の B P が適当に制御されないのであれば、R 薬の用量を増加し、P R A を測定し、
- E . D の後、患者の B P が適当に制御されないのであれば；
- i . P R A が低レベルならば、R 薬を第 2 の V 薬に切替え；
- i i . P R A が中レベルならば、第 2 の R 薬を処方し；
- i i i . P R A が高レベルならば、V 薬を第 2 の R 薬に切り替える。

【0165】

[実施例 2 6] 患者の血漿レニン活動度が、シーレイララテスト (S e a l e y a n d L a r a g h t e s t) により測定されることを特徴とする実施例 1 から 6 のいずれかによる高血圧症患者の処理方法。

【0166】

[実施例 2 7] 次の段階からなり、高血圧症経験のある患者を処置および評価するための方法、

- a . 患者の血漿レニン活動度 (P R A) のベースラインレベルを決定するために、患者から血液を採ることを含むベースライン臨床プロファイルを得て、
- b . (i) 少なくとも 1 つの抗レニン薬を投与し、患者の血圧が段階 b (i) の後、応答しないのであれば、
- (i i) 少なくとも 1 つの抗ナトリウム量薬を投与し、
- c . 段階 b (i) および / または b (i i) に応答して、試験的な範疇の診断を設定し、
- d . 患者のベースライン P R A レベルを得た後、前記範疇の診断を確定する。

【0167】

[実施例 2 8] 臨床プロファイルが、C B C を得ることを含む実施例 2 7 に記載の方法。

【0168】

[実施例 2 9] 臨床プロファイルが、血漿カテコールアミンプロファイルおよび電解質プロファイルを得ることを含む実施例 2 8 に記載の方法。

【0169】

[実施例 3 0] 臨床プロファイルが、心電図 (E G G) および反響心拍計の結果を得ることを含む実施例 2 9 に記載の方法。

【0170】

[実施例 3 1] 神経因子の量的機能を許容する薬の投与を含む実施例 3 0 に記載の方法。

【0171】

[実施例 3 2] 薬が、フェントラミン、エスプロドール、ラベタロール、またはこれらの組合せからなる群から選ばれる実施例 3 1 に記載の方法。

【0172】

[実施例 3 3] 抗レニン薬が、カプトロール、エンラプリレットまたはこれらの組合せからなる群から選ばれる実施例 2 7 に記載の方法。

【 0 1 7 3 】

[実施例 3 4] 抗ナトリウム量薬が、フロセミドである実施例 2 7 に記載の方法。

【 0 1 7 4 】

[実施例 3 5] 神経の因子が、褐色細胞種、コカイン濫用、クロニジン禁断症状からなる群から選ばれる実施例 3 1 に記載の方法。

【 0 1 7 5 】

[実施例 3 6] 特殊ではない血管拡張薬の投与を含む実施例 2 7 に記載の方法。

【 0 1 7 6 】

[実施例 3 7] 特殊ではない血管拡張薬が、ニカルジピン、ベラパミル、ニトロプルシド、ニトログリセリン、ヒドララジン、ダイアザオキサイド、またはこれらの結合からなる群から選ばれる実施例 2 7 に記載の方法。 10

【 0 1 7 7 】

[実施例 3 8] 次の段階からなり、出血状態が原因の高血圧症経験のある患者を処置および評価するための方法、

- a . 以下を含むベースライン臨床プロファイルを得る、
 - (1) 患者のベースライン P R A レベルを決定するために、患者から血液を採る、
 - (2) 出血状態の出現を暗示する少なくとも 1 つの診断テストを実行する、
- b . ベータ遮断薬を投与し、
- c . 前記診断に関して、P R A 結果を得ることにより、出血状態の診断を確定する。

【 0 1 7 8 】

[実施例 3 9] 出血状態が、脳解離、大動脈解離、および鋭い心筋梗塞からなる群から選ばれる実施例 3 8 に記載の方法。 20

【 0 1 7 9 】

[実施例 4 0] 次の段階からなり、高血圧症患者からのデータを解析する方法、

- A . 患者のベースライン血漿レニン活動度 (P R A) レベルを記録する、
- B . P R A レベルが 0 . 6 5 以上であれば、
 - i . 患者が低用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
 - i i . B (i) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、患者が高用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
 - i i i . B (i i) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、患者が、高用量 R 薬に加えて、低用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、 30
 - i v . B (i i i) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、患者が、高用量 R 薬に加えて、高用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
 - v . B (i v) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、前記患者から第 2 の P R A レベルを記録し、
 - a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、R 薬に代えて、第 2 の V 薬の後、患者の血圧を記録する、
 - b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
 - c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬 40
- C . P R A レベルが 0 . 6 5 未満であれば、
 - i . 患者が低用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
 - i i . C (i) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、患者が高用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
 - i i i . C (i i) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、患者が、高用量 V 薬に加えて、低用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
 - i v . C (i i i) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、患者が、高用量 V 薬に加えて、高用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
 - v . C (i v) の後、記録された血圧が、標準範囲に無いならば、前記患者から第 2 の 50

P R A レベルを記録し、

- a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、R 薬に代えて、第 2 の V 薬の後、患者の血圧を記録する、
- b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- d . 指示がある場合に、段階 A、B、C が実行された後、患者の血圧を記録し、既知の数値と比較する。

【 0 1 8 0 】

[実施例 4 1] 次の段階からなり、血漿レニン活動度レベルが 0 . 6 5 以上の高血圧症患者からのデータを解析する方法、

- A . 患者が低用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- B . A の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- C . B の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬に加えて、低用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- D . C の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬に加えて、高用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- E . D の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録する、
- i . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、R 薬に代えて、第 2 の V 薬の後、患者の血圧を記録する、
- i i . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- i i i . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- F . 指示がある場合に、段階 A、B、C、D および E が実行された後、患者の血圧を記録し、既知の数値と比較する。

【 0 1 8 1 】

[実施例 4 2] 次の段階からなり、血漿レニン活動度レベルが 0 . 6 5 未満の高血圧症患者からのデータを解析する方法、

- A . 患者が低用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- B . A の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- C . B の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 V 薬に加えて、低用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- D . C の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 V 薬に加えて、高用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- E . D の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録する、
- i . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、R 薬に代えて、第 2 の V 薬の後、患者の血圧を記録する、
- i i . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- i i i . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、
- F . 指示がある場合に、段階 A、B、C、D および E が実行された後、患者の血圧を記録し、既知の数値と比較する。

【 0 1 8 2 】

10

20

30

40

50

[実施例 4 3] 次の段階からなり、患者のベースライン血漿レニン活動度レベルからのデータを解析する方法、

A . 患者のベースライン血漿レニン活動度レベルを記録する、

B . P R A レベルが 0 . 6 5 未満であれば、低カリウム症のための試験結果を記録する、

i . 低カリウム症のテスト結果が、低カリウム症に一致するならば、24 時間の尿アルドステロン試験の結果を記録する、

a . 尿アルドステロン試験が高ければ、副腎 C T スキャン、および副腎静脈血採取検査の結果を記録し、これらの結果がアルドステロン症に陽性であれば、片側副腎摘出の結果を記録し、そうでなければ、B (i i) へ進む、

b . 尿アルドステロンが高くなければ、B (i i) へ進む、

i i . 低カリウム症のテスト結果が、低カリウム症と一致し無いか、B (i) から患者が進んで、この段階に至れば、患者が低用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧 (B P) を記録する、

i i i . B (i i) の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

i v . B (i i i) の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 V 薬に加えて、低用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

v . B (i v) の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 V 薬に加えて、高用量 R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

v i . B (v) の後、記録された血圧が、標準範囲内に無いならば、前記患者から第 2 の P R A レベルを記録し、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

C . P R A レベルが 1 . 6 以上であれば、カプトプリルテストの結果を記録する、

i . カプトプリルテストの結果が陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓静脈血採取の結果を記録する、

i i . 腎臓静脈血採取の結果が陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓血管造影の結果を記録する、

i i i . 腎臓血管造影の結果が陰性であれば、D (i) に進む、それ以外では、腎臓血管形成術または外科的血行再建術の結果を記録する、

D . P R A レベルが 0 . 6 5 以上、1 . 6 未満であれば、

i . 患者が低用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する。

【 0 1 8 3 】

i i . D (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

i i i . D (i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬に加えて、低用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

i v . D (i i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が高用量 R 薬に加えて、高用量 V 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

v . D (i v) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録する、

a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を患者が摂取した後、患者の血圧を記録する、

b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が第 2 の R 薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

10

20

30

40

50

c. 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者の血圧を記録する、

E. 指示のある場合に、段階A、B、CおよびDが実行された後、患者のBPを記録し、既知の数値と比較する。

【0184】

[実施例44] 次の段階からなり、V薬、R薬またはVおよびR薬を一緒に摂取した後、BPが標準範囲内に維持されている高血圧症患者からのデータを解析する方法、

A. 患者のベースライン血漿レニン活動度(PRA)を記録する、

B. 患者がV薬を摂取していて、PRAレベルが0.65未満であれば、

i. V薬が低量であったのであれば、患者が、高用量V薬を摂取した後、患者のBPを記録し、その他では、B(ii)に進む、 10

ii. B(i)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、低用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iii. B(ii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、高用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iv. B(iii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のPRAレベルを記録し、

a. 第2のPRAレベルが、0.65未満であれば、患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

b. 第2のPRAレベルが、0.65以上、6.5未満であれば、患者が、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、 20

c. 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

C. 患者がR薬を摂取していて、PRAレベルが0.65未満であれば、

i. 患者が、R薬に代えて、低用量V薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

ii. C(i)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、低用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iii. C(ii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、高用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

iv. C(iii)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のPRAレベルを記録し、 30

a. 第2のPRAレベルが、0.65未満であれば、患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

b. 第2のPRAレベルが、0.65以上、6.5未満であれば、患者が、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

c. 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

D. 患者がV薬およびR薬を摂取していて、PRAレベルが0.65未満であれば、

i. 患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

ii. D(i)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のPRAレベルを記録し、 40

a. 第2のPRAレベルが、0.65未満であれば、患者が、R薬に代えて、少なくとも1つのV薬を高用量で摂取した後、患者のBPを記録する、

b. 第2のPRAレベルが、0.65以上、6.5未満であれば、患者が、V薬の1つに代えて、R薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

c. 第2のPRAレベルが、6.5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

E. 患者がV薬を摂取していて、PRAレベルが0.65以上、6.5未満であれば、

i. V薬が低量であったのであれば、患者が、高用量V薬を摂取した後、患者のBPを記録し、その他では、E(ii)に進む、 50

- i i . E (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、V 薬に加えて、低用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- i i i . E (i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、V 薬に加えて、高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- i v . E (i i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録し、
- a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が、V 薬に加えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- F . 患者が R 薬を摂取していて、P R A レベルが 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、
- i . R 薬が低量であったのであれば、患者が、高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録し、その他では、F (i i) に進む、
- i i . F (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量 R 薬に加えて、低用量 V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- i i i . E (i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、V 薬に加えて、高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- i v . F (i i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、前記患者からの第 2 の P R A レベルを記録し、
- a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が、V 薬に加えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- G . 患者が V 薬および R 薬を摂取していて、P R A レベルが 0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、
- i . 患者が、高用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- i i . G (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録し、
- a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- b . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 以上、6 . 5 未満であれば、患者が、V 薬に加えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- c . 第 2 の P R A レベルが、6 . 5 以上であれば、患者が、V 薬に代えて、第 2 の R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- H . 患者が V 薬を摂取していて、P R A レベルが 6 . 5 以上であれば、
- i . 患者が、低用量 R 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- i i . H (i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量 R 薬に加えて、低用量 V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- i i i . H (i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、低用量 V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- i v . H (i i i) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量 V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、
- v . H (i v) の後、記録された B P が、標準範囲内に無いならば、患者からの第 2 の P R A レベルを記録し、
- a . 第 2 の P R A レベルが、0 . 6 5 未満であれば、患者が、R 薬に代えて、第 2 の V 薬を摂取した後、患者の B P を記録する、

10

20

30

40

50

- b . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5以上、6 . 5未満であれば、患者が、V薬に加えて、第2のR薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- c . 第2のP R Aレベルが、6 . 5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- I . 患者がR薬を摂取していて、P R Aレベルが6 . 5以上であれば、
- i . R薬が低量であったのであれば、患者が、高用量R薬を摂取した後、患者のB Pを記録し、その他では、I (i i)に進む、
- i i . I (i)の後、記録されたB Pが、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量R薬に加えて、V薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- i i i . I (i i)の後、記録されたB Pが、標準範囲内に無いならば、患者が、高用量V薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、 10
- i v . I (i i i)の後、記録されたB Pが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のP R Aレベルを記録し、
- a . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5未満であれば、患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- b . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5以上、6 . 5未満であれば、患者が、V薬に加えて、第2のR薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- c . 第2のP R Aレベルが、6 . 5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- J . 患者がV薬およびR薬を摂取していて、P R Aレベルが6 . 5以上であれば、 20
- i . 患者が、V薬からR薬に切り替えた後、患者のB Pを記録する、
- i i . J (i)の後、記録されたB Pが、標準範囲内に無いならば、患者からの第2のP R Aレベルを記録し、
- a . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5未満であれば、患者が、R薬に代えて、第2のV薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- b . 第2のP R Aレベルが、0 . 6 5以上、6 . 5未満であれば、患者が、V薬に加えて、第2のR薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- c . 第2のP R Aレベルが、6 . 5以上であれば、患者が、V薬に代えて、第2のR薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、
- K . 指示がある場合に、段階A、B、C、D、E、F、G、H、IおよびJが実行された後、患者のB Pを記録し、既知の数値と比較する。 30

【0185】

[実施例45] 高血圧症についてのデータを解析することに関するコンピュータプログラムであって、コンピュータが読取り可能なフォーマットを含み、該フォーマットは、患者の情報と経過を記録し、実施例40から44のいずれかの方法に合わせて解析を実行するために処理されることを特徴とするコンピュータプログラム。

【0186】

[実施例46] 高血圧症についてのデータを解析することに関するインターネットウェブサイトであって、コンピュータが読取り可能な双方向フォーマットを含み、該双方向フォーマットは、患者の情報と経過を記録し、実施例40から44のいずれかの方法に合わせて解析を実行するために処理されることを特徴とするインターネットウェブサイト。 40

【0187】

[実施例47] 次の段階からなり、約0 . 6 5 n g / m l / h r 未満のP R Aを有する高血圧症患者からのデータの解析方法、

a . 患者が、低用量V薬を摂取した後、患者のB Pを記録する；

b . 段階(a)の後、記録されたB Pが、標準範囲内に無いならば、患者が、増量したV薬を摂取した後、患者のB Pを測定する；

c . 段階(b)の後、患者の記録されたB Pが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、R薬を摂取した後、患者のB Pを記録する、

d . 指示がある場合に、段階a、bおよびcを実施した後、患者のB Pを記録し、既知 50

の値と比較する。

【0188】

[実施例48] 段階(d)の後、患者の記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、用量が増加されたR薬を摂取した後、患者のBPを記録する実施例47の方法。

【0189】

[実施例49] 患者のPRAレベルを記録して比較する実施例48の方法。

【0190】

[実施例50] 患者のPRAが、約0.65未満ならば、患者が、第2のV薬を摂取し、R薬の摂取を中止した後、患者のBPを記録し比較する実施例49の方法。

10

【0191】

[実施例51] 患者のPRAが、約0.65から約6.5の間ならば、患者が、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録し比較する実施例49の方法。

【0192】

[実施例52] PRAが、約6.5を超えたのであれば、患者が、第2のR薬を摂取し、V薬の摂取を中止した後、患者のBPを記録し比較する実施例49の方法。

【0193】

[実施例53] 次の段階からなり、約0.65 ng/ml/hr以上のPRAを有する高血圧症患者からのデータの解析方法、

- a. 患者が、低用量R薬を摂取した後、患者のBPを記録する；
- b. 段階(a)の後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、増加した用量のR薬を摂取した後、患者のBPを測定する；
- c. 段階(b)の後、患者の記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、R薬に加えて、V薬を摂取した後、患者のBPを記録する、
- d. 指示がある場合に、段階a、bおよびcを実施した後、患者のBPを記録し、既知の値と比較する。

20

【0194】

[実施例54] 段階(d)の後、患者の記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、R薬に加えて、用量が増加されたV薬を摂取した後、患者のBPを記録する実施例53の方法。

30

【0195】

[実施例55] 患者のPRAレベルを記録して比較する実施例54の方法。

【0196】

[実施例56] 患者のPRAが、約0.65未満ならば、患者が、第2のV薬を摂取し、R薬の摂取を中止した後、患者のBPを記録し比較する実施例55の方法。

【0197】

[実施例57] 患者のPRAが、包括的に約0.65から約6.5の間ならば、患者が、第2のR薬を摂取した後、患者のBPを記録し比較する実施例55の方法。

【0198】

[実施例58] PRAが、約6.5を超えたのであれば、患者が、第2のR薬を摂取し、V薬の摂取を中止した後、患者のBPを記録し比較する実施例55の方法。

40

【0199】

[実施例59] 次の各段階からなり、中から高レベルの血漿レニン活動度(PRA)を有する高血圧症患者からのデータを解析する方法、

- A. 患者が、低用量でR薬を摂取した後、患者の血圧(BP)を記録する、
- B. Aの後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、用量の増加したR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、
- C. Bの後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、R薬に加えて、低用量で、V薬を摂取した後、患者のBPを記録する、
- D. Cの後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、用量の増加したV

50

薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

E. Dの後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、その後、患者のPRAレベルを記録し；

i. PRAが低レベルならば、患者が、R薬から第2のV薬に切替え；

ii. PRAが中レベルならば、患者が、第2のR薬を摂取し；

iii. PRAが高レベルならば、患者が、V薬から第2のR薬に切り替える。

【0200】

F. 指示がある場合に、段階A、B、C、DおよびEが実施された後、患者の血圧を記録し、既知の値と比較する。

【0201】

[実施例60] 次の各段階からなり、低レベルの血漿レニン活動度(PRA)を有する高血圧症患者からのデータを解析する方法、

A. 患者が、低用量でV薬を摂取した後、患者の血圧(BP)を記録する、

B. Aの後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、用量の増加したV薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

C. Bの後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、V薬に加えて、低用量で、V薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

D. Cの後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、患者が、用量の増加したR薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

E. Dの後、記録されたBPが、標準範囲内に無いならば、その後、患者のPRAレベルを記録し；

i. PRAが低レベルならば、患者が、R薬から第2のV薬に切替え；

ii. PRAが中レベルならば、患者が、第2のR薬を摂取し；

iii. PRAが高レベルならば、患者が、V薬から第2のR薬に切り替える。

【0202】

[実施例61] 患者の血漿レニン活動度が、シーレイララテスト(Sealey and Laragh test)により測定されることを特徴とする実施例40から44のいずれかによる高血圧症患者からのデータの解析方法。

【0203】

[実施例62] 次の各段階からなり、高血圧症を経験した患者からのデータを解析する方法、

a. (i) 患者が、少なくとも1つの抗レニン薬を摂取した後、患者の血圧(BP)を記録し、(a)(i)の後、患者のBPが、標準範囲内に無いならば、

(ii) 患者が、少なくとも1つの抗ナトリウム量薬を摂取した後、患者のBPを記録し、

b. 段階a(i)および/またはa(ii)の応答に基づいた解析の試験的な結果を確定する。

【0204】

[実施例63] 段階bの後、臨床プロファイルでの患者のベースライン血漿レニン活動度(PRA)を記録する実施例62の方法。

【0205】

[実施例64] 患者のベースラインPRAレベルを解析した試験的な結果と結合する既知のベースラインPRAレベルを比較することを含む実施例63の方法。

【0206】

[実施例65] 臨床プロファイルが、患者のCBCを含み、既知の値と記録されたすべてのデータとを比較する実施例63の方法。

【0207】

[実施例66] 臨床プロファイルが、患者の血漿カテコールアミンプロファイルおよび電解質プロファイルを含み、既知の値と記録されたデータとを比較する実施例65の方法。

。

10

20

30

40

50

【0208】

[実施例67] 臨床プロファイルが、患者のEGGと反響心拍計を比較し、既知の値と記録されたすべてのデータとを比較する実施例66の方法。

【0209】

[実施例68] 患者が、神経機能の定量を許容する薬を摂取した後、神経因子を定量するデータを記録し、既知の値と記録されたデータとを比較する実施例64の方法。

【0210】

[実施例69] 薬が、フェントラミン、エスプロドールおよびラベタロール、またはそれらの組合せからなる群から選ばれ、既知の値と記録されたデータとを比較する実施例68の方法。

10

【0211】

[実施例70] 抗レニン薬が、カプトロールおよびエンラプリレット、またはそれらの組合せである実施例62の方法。

【0212】

[実施例71] 抗ナトリウム量薬が、フロセミドである実施例62の方法。

【0213】

[実施例72] 神経因子が、褐色細胞種、コカイン濫用およびクロニジン禁断症状からなる群から選ばれる実施例68に記載の方法。

【0214】

[実施例73] 患者が、特殊ではない血管拡張薬を摂取した後、患者のBPを記録することを含む実施例64に記載の方法。

20

【0215】

[実施例74] 特殊ではない血管拡張薬が、ニカルジピン、ベラパミル、ニトロプルシド、ニトログリセリン、ヒドララジン、ダイアザオキサイド、またはこれらの組合せからなる群から選ばれる実施例73に記載の方法。

【0216】

[実施例75] 次の各段階からなり、出血段階の高血圧症を経験した患者からのデータを解析する方法、

a. 臨床プロファイルを、記録する；

(1) 患者のベースラインPRAレベル、

(2) 出血段階を呈する少なくとも1つのテストの結果、

b. 患者が、ベータ遮断薬を摂取した後、患者のBPを記録する、

c. 他の患者からの既知のベースラインPRAレベルと、患者のベースラインPRAレベルの出血段階とを比較する。

30

【0217】

[実施例76] 出血段階が脳解離、大動脈解離、および鋭い心筋梗塞からなる群から選ばれる実施例73に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【図1】レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を示す。

【図2】Laragh Methodでナトリウム量を抑える薬剤と定義される薬剤の、未治療の高血圧患者の血圧及び血漿レニン活性に対する典型的な作用を示す。

40

【図3】Laragh Methodでレニンを抑える薬剤と定義される薬剤の、未治療の高血圧患者の血圧及び血漿レニン活性に対する典型的な作用を示す。

【図4】未治療の高血圧患者の評価及び治療にLaragh Methodを用いた場合の典型的な実施例を表したフローチャートである。

【図5】治療が奏効しなかった高血圧患者の評価及び治療にLaragh Methodを用いた場合の別の典型的な実施例を表したフローチャートである。

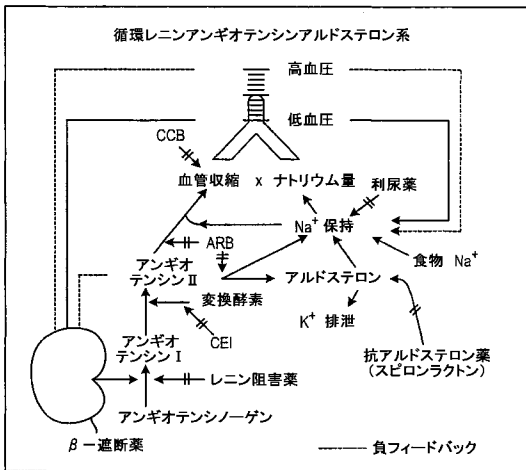
【図6】ナトリウム量を抑える薬剤を投与しても効果が認められなかった患者に対して、Laragh Methodが示唆する治療法の変更を、患者の血漿レニン値に基づいて示す。

50

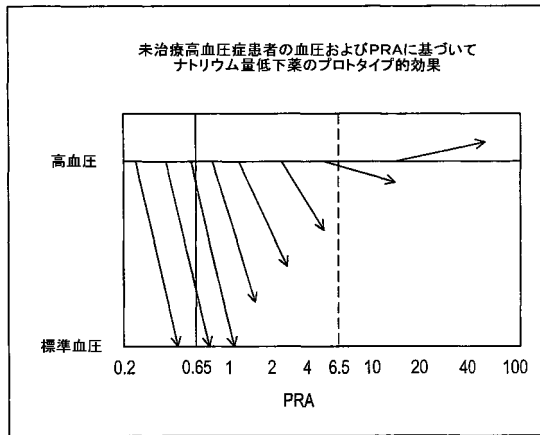
【図7】レニンを抑える薬剤を投与しても効果が認められなかった患者に対して、L a r a g h Methodが示唆する治療法の変更を、患者の血漿レニン値に基づいて示す。

【図8】過剰な血中アンギオテンシン値による心血管疾患のリスクを低減するため、薬剤を選択する場合の血漿レニン値の使用を示す。

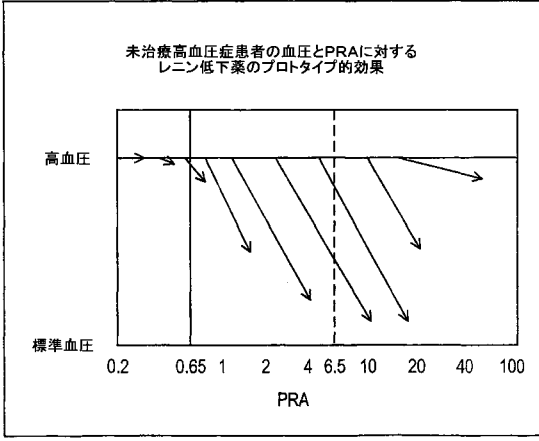
【図1】



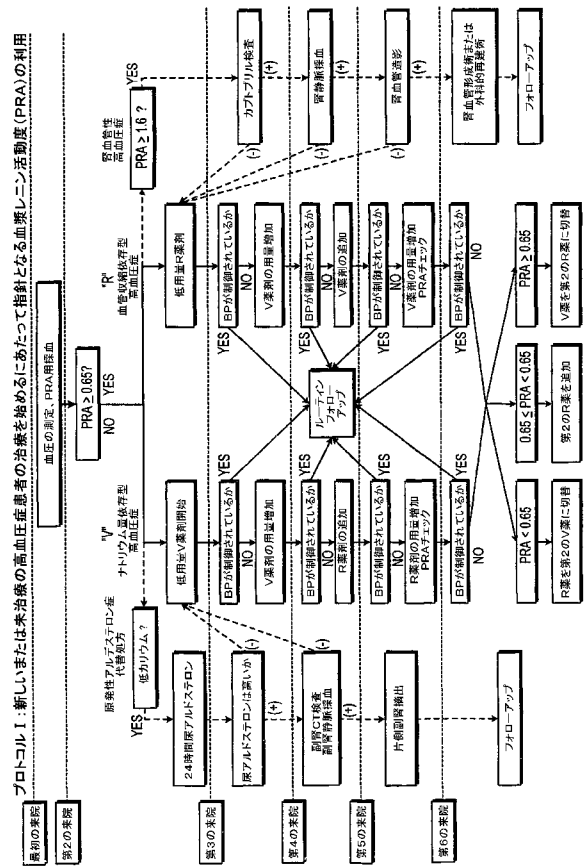
【図2】



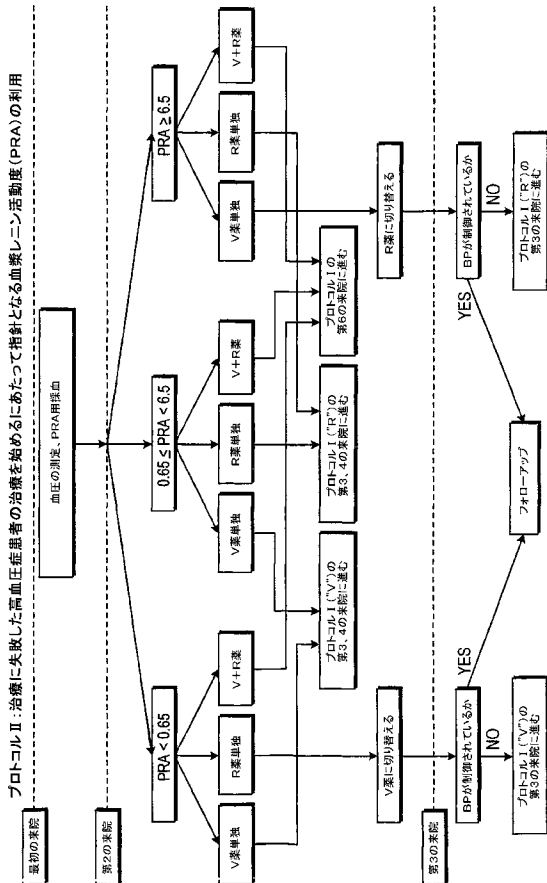
【 図 3 】



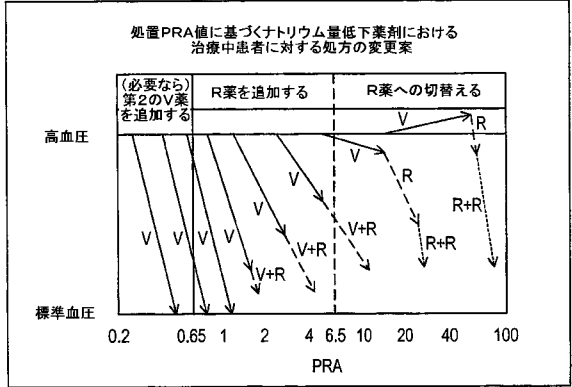
【 図 4 】



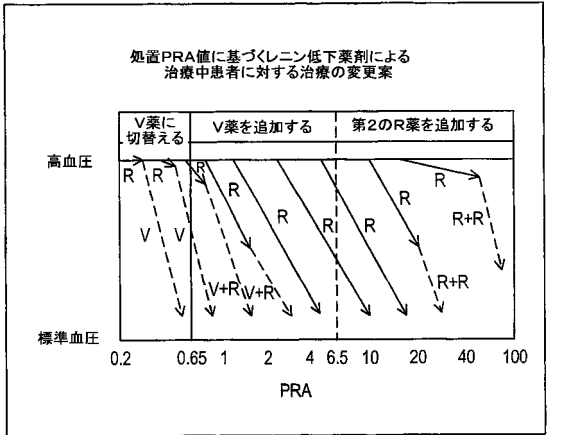
【 図 5 】



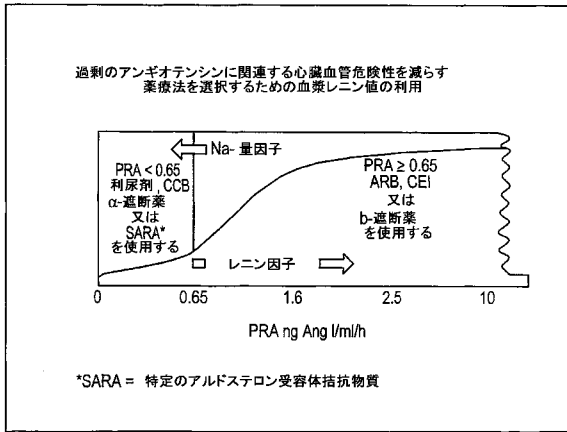
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/19894 A2

- (51) International Patent Classification: **A61B**
- (21) International Application Number: PCT/US01/28009
- (22) International Filing Date:
7 September 2001 (07.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09/657,027 7 September 2000 (07.09.2000) US
09/860,199 17 May 2001 (17.05.2001) US
- (71) Applicant and
(72) Inventor: LARAGH, John, H. [US/US]; 134 St. Andrews
Circle, Southampton, NY 11968 (US).
- (74) Agents: RHOADS, Donald, L. et al.; Kramer Levin Naf-
talis & Frankel LLP, 919 Third Avenue, New York, NY
10022 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).
- Published:**
— *without international search report and to be republished
upon receipt of that report*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/19894 A2

(54) Title: METHODS FOR ANALYZING AND USING DATA FROM HYPERTENSIVE PATIENTS

(57) Abstract: The Laragh Method is a novel method useful for evaluating and treating hypertensive patients. The Laragh Method provides a systematic approach of the physician to use volume vasoconstriction information with entry and induced changes in blood pressure and in ambulatory plasma renin levels for the rational selection of treatment tailored to suit each individual hypertensive patient. The Laragh Method provides a systematic and rational approach to drug selection which greatly improves the therapeutic success rate among hypertensive patients and which for the large majority provides long-term blood pressure control with one drug instead of two or three with each drug rationally targeted to control the renin and/or volume elements in the blood pressure equation. The Laragh Method also may be used to evaluate and treat hypertensive crises. In addition, the Laragh Method may be used to analyze data from hypertensive patients.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 1 -

**METHODS FOR ANALYZING AND USING
DATA FROM HYPERTENSIVE PATIENTS**

**CROSS-REFERENCE TO RELATED
APPLICATIONS**

The present application claims the benefit of priority from U.S. application Serial No. 09/860,199 filed May 17, 2001 and U.S. application Serial No. 09/657,027, filed September 7, 2000.

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to new and useful methods for the evaluation and treatment of hypertension. The present invention also relates to new and useful data analysis, collection and processing methods relating to hypertension.

BACKGROUND INFORMATION

10 Hypertension is a sustained elevation of blood pressure that can lead to heart attack, heart or kidney failure, stroke, and other cardiovascular diseases. Hypertension affects about 20% of the population worldwide. A major problem is that the current methods that are widely used for the detection and treatment of hypertension are inadequate and result in enormous personal suffering and economic costs.

15 **The Economic Costs of Hypertension**

 The 1999 Annual Report of the American Heart Association estimates the direct cost of hypertension in the United States to be \$26.1 billion annually, plus an additional \$11.1 billion in indirect costs arising from lost productivity due to morbidity and mortality (Table 1). Moreover, the link between hypertension and
20 other cardiovascular diseases has become increasingly evident.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 2 -

Table 1

Economic Costs of Hypertension in the US (\$ Billion)						
	Heart Disease	Coronary Artery Disease	Stroke	Hypertension	Conges- tive Heart Failure	Total Cardio- vascular Disease
<i>Direct Costs</i>						
5 Hospital/Nursing	\$ 78.9	\$ 42.0	\$ 25.0	\$ 7.4	\$ 15.5	\$ 128.4
10 Home Physicians/Other Professionals	14.4	8.1	2.3	8.1	1.5	28.2
Drugs	7.3	3.5	0.4	9.0	1.1	17.7
Home Health/Other Medical Durables	5.2	1.6	2.9	1.6	2.2	11.5
Total	\$ 105.9	\$ 55.2	\$ 30.6	\$ 26.1	\$ 20.3	\$ 185.8
<i>Indirect Costs</i>						
15 Lost Productivity/ Morbidity	17.2	7.2	5.6	5.2	NA	27.6
Lost Productivity/ Mortality	91.6	55.8	15.1	5.9	2.2	113.2
Grand Total	\$ 214.7	\$ 118.2	\$ 51.3	\$ 37.2	\$ 22.5	\$ 326.6
<i>Source: American Heart Association 1999 Annual Report</i>						

20 Number Affected and the Low Rate of Treatment Success

It is estimated that in the United States alone there are about 50 million hypertensives, of whom only about 68% have had their hypertension diagnosed (Table 2). Among the estimated 34.2 million identified hypertensives receiving medical treatment, only 27% have their blood pressure adequately controlled. A more conservative estimate suggests that this rate may be as low as 12%, and in other countries, the treatment success rates may be even lower: 12% in France, and 9% in Britain. Moreover, the available data indicate that the success rate of treatment has actually fallen during the past several years, despite the availability of new and powerful antihypertensive medications.

30 Poor success rates in the management of hypertensive patients have resulted from empirical approaches to selecting antihypertensive drugs. This empirical approach is recommended by authorities, and followed by many physicians. For example, in the United States, the Joint National Committee (JNC) on Prevention,

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 3 -

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure periodically surveys the literature and current knowledge on hypertension. The current recommendation of the JNC (JNC VI) is to use a diuretic or a β -blocker -- among the oldest classes of antihypertensive drugs -- as a first line treatment.

- 5 The recommendations of the JNC VI are based on a traditional epidemiological model in their evaluation of hypertension treatment. In this model, hypertension is assumed to be a single process disease in which all patients have a common pathophysiological mechanism. When blood pressure does not decrease in response to empirical treatments with either diuretics or β -blockers or both, several
- 10 different drug types are added until blood pressure is subdued. This empirical approach to treatment is referred to as "stepped care". Stepped care results in many patients being treated with at least two different antihypertensive drug types. This approach tends to increase the long term expense of treatment and to promote more adverse side effects. Perhaps consequently, only a small proportion of patients
- 15 complies with their antihypertensive drug regimen, which further reduces the possibility of achieving blood pressure control. For example, a recent study in California showed that only 6% of the hypertensive Medicaid population adhere to their drug treatment regimens.

Table 2

Detection and Treatment of Hypertension in the US		
	1988-1991	1991-1994
5 Awareness	73%	68%
Treatment	55%	54%
Control	29%	27%
<i>Source: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)</i>		

Therefore, a great need exists for methods to successfully study, evaluate and treat hypertensive patients in order to reduce both the enormous cost associated with hypertension, and consequential costs of cardiovascular diseases, which is estimated at about 15% of the \$1.2 trillion annual US Health Care bill.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention discussed herein provides novel methods or systems -- the Laragh Method -- for evaluating and treating hypertensive patients and also studying the disease. The Laragh Method provides a systematic approach that allows physicians and other health care providers to select the appropriate treatment, tailored to suit each individual hypertensive patient. The Laragh Method greatly improves the therapeutic success rate among hypertensive patients and uses more rational drug selection as compared to the traditional, empirical "stepped care" approach.

The stepped care approach is conceptually flawed because it fails to recognize the heterogeneity of biochemical mechanisms involved among different hypertensive patients. The Laragh Method incorporates the concept that high blood pressure, like fever, is a physical sign that has several identifiable causes and underlying abnormal mechanisms. Just as fever cannot be appropriately treated with a single recipe, neither should hypertension.

Unlike the recommendations of the JNC, which are based partly on the preconception of a single process and other epidemiological considerations, the Laragh Method evaluates and treats the identifiable pathogenic mechanisms that caused blood pressure to rise in the individual patient in the first place.

The Laragh Method can be used to evaluate and treat previously untreated hypertensive patients as well as patients who have undergone or are receiving unsuccessful treatments. In addition, the Laragh Method may be used to evaluate and treat hypertensive crises.

5 The invention as disclosed herein can also be used in a method of studying and analyzing data (e.g., data analysis, data processing and/or data acquisition) from patients such as those who are hypertensive or are suspected of being hypertensive. This method of analyzing data can be useful outside of a direct diagnostic or direct therapeutic context for collecting information relating to one or more patients for
10 studying populations; predicting successful strategies of treatment, diagnosis or further studies; studying patient health issues; epidemiological uses; and other uses. For example, the method of analyzing data herein can be used to test whether a particular method for treating high blood pressure is successful for certain patient populations more than others, or whether diagnosis and treatment strategies are
15 successful for individual patients or populations of patients over time. When this method of analyzing data of this invention is carried out, no examination of patients is required. Instead, the data can be acquired from patient records.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIG. 1 illustrates the renin-angiotensin-aldosterone system.

20 FIG. 2 illustrates the typical effects of anti-volume drug types, as defined by the Laragh Method, on blood pressure and on plasma renin activity in previously untreated hypertensive patients.

FIG. 3 illustrates the typical effects of the anti-renin drug types, as defined by the Laragh Method, on blood pressure and on plasma renin activity in previously
25 untreated hypertensive patients.

FIG. 4 is a flow chart depicting an exemplary embodiment of the Laragh Method for the evaluation and treatment of previously untreated hypertensive patients.

30 FIG. 5 is a flow chart depicting an alternate exemplary embodiment of the Laragh Method used for the evaluation and treatment of unsuccessfully treated hypertensive patients.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 6 -

FIG. 6 illustrates suggested changes in therapy called for by the Laragh Method in unsuccessfully treated patients on anti-volume drugs based on their treatment plasma renin levels.

FIG. 7 illustrates suggested changes in therapy called for by the Laragh Method in unsuccessfully treated patients on anti-renin drugs based on treatment plasma renin levels.

FIG. 8 illustrates the use of plasma renin levels to select drug treatments to reduce the cardiovascular risks associated with excess plasma angiotensin levels.

DETAILED DESCRIPTION

10 FIG. 1 is a schematic illustration of the renin-angiotensin-aldosterone system. The normal function of this system is generally believed to raise blood pressure when it is too low and thus maintain blood pressure during upright posture and exercise or during periods of dehydration or salt loss. However, excessive kidney renin secretion, leading to higher plasma renin levels, is associated with hypertension, heart attack,
15 stroke, and other cardiovascular disease.

Mechanisms of Blood Pressure Control and Antihypertensive Drugs

Blood pressure is determined to a large extent by a combination of two factors: the size of the blood volume and the degree of constriction of arterioles, small muscular blood vessels at the periphery of the vasculature. Blood volume is
20 determined largely by the amount of sodium in the body, which osmotically retains fluid in the body and thereby enlarges the blood volume. The constriction of arterioles is controlled by several factors, the most important of which is the amount of renin circulating in the blood. Renin is a hormone released by the kidney into circulation. Renin's only known action is to enzymatically release angiotensin I, a
25 decapeptide, from circulating angiotensinogen. Angiotensin I has no pressor action but it is rapidly "converted" to an octapeptide, angiotensin II, by converting enzymes lining blood vessel walls and circulating in the bloodstream. Angiotensin II causes the blood vessels to constrict. Thus, blood pressure is elevated when the plasma levels of renin-angiotensin or the body sodium content are excessive.

30 The release of renin into the blood is the first step in a rapid sequence of events that raises blood pressure:

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 7 -

- In normotensive individuals, renin secretion is stimulated either by a fall in blood pressure or low blood volume, the latter usually caused by salt depletion. Conversely, the renin system is normally turned off by higher blood pressures or salt intake.
- 5 • Renin acts on a plasma protein (angiotensinogen) to release angiotensin I, which is then converted by angiotensin converting enzyme (ACE) in blood vessel walls into angiotensin II.
- Angiotensin II instantly constricts the blood vessels, thus maintaining or elevating blood pressure.
- 10 • Angiotensin II also stimulates the adrenal glands to produce aldosterone, that causes salt retention that raises blood volume and flow to restore blood pressure.
- When blood pressure and blood volume have been restored, kidney renin secretion is turned off by the improved blood flow to the kidneys.
- In normotensives, there is always a reciprocal relationship between salt intake and plasma renin. As salt intake and blood pressure rise, plasma renin activity falls. 15 Conversely, when salt intake falls, plasma renin levels rise. However, in hypertensives, plasma renin levels may be elevated despite normal salt intake and despite elevated blood pressure. Because elevated blood pressure should turn off renin secretion, any amount of plasma renin in a hypertensive individual is 20 abnormal. Only in low-renin hypertensive patients does renin release behave normally, and in them, blocking renin activity will have no effect on blood pressure. In hypertensive patients with "normal" or high plasma renin levels, the kidney renin behaves abnormally because in normal people a high salt intake or a higher blood pressure will promptly "turn off" kidney renin release and plasma 25 renin will fall to zero. This is proved by the fact that blocking plasma renin in normal and high renin hypertensives will promptly correct their hypertension.

The Laragh Method approach to the management of hypertensive patients recognizes that hypertension can result from a spectrum of conditions ranging from those that are largely volume-dependent (sodium mediated) to those that are largely 30 vasoconstriction-dependent (renin angiotensin-mediated). The available antihypertensive drugs all act to curtail either the sodium factor or the renin factor. Knowing the plasma renin or angiotension level, the Laragh Method can be used to

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 8 -

select the right drug type to treat the specific mechanisms that underlie the hypertension in each individual patient.

The Laragh Method provides a framework for exposing and understanding the failures of widely used antihypertensive strategies. For example, when the vasoconstriction (i.e., renin) arm of the blood pressure control system is blocked by antihypertensive medication, reactive increases in the activity of the renin system can occur that blunt the efficacy of the drug. Compensatory changes can also occur so that blocking one mechanism will cause an increase in the activity of the other component (i.e., vasoconstriction or volume) such that blood pressure remains elevated. Together, these two offsetting reactions can further reduce the effectiveness of an antihypertensive drug program.

Because empirical approaches to antihypertensive therapy are population based and fail to select drugs for the individual patient based on the mechanism of their disease, a patient could receive a drug for life which is ineffective in controlling his or her blood pressure. Further, even if the right drug is fortuitously prescribed, the reactive and compensatory changes that occur during treatment may overcome, or mitigate the effects of the drug. This leads to further unguided excessive manipulations of antihypertensive medication programs.

Two Basic Types of Hypertensive Patients

The pharmacologic treatment of the hypertensive patient is a complex decision-making process. It is complicated by the fact that there are many pharmacologically distinct drug classes available and that hypertensive patients are not all alike mechanistically so that individual hypertensive patients respond quite differently to the various different types of anti-hypertensive drugs. Diuretics, specific aldosterone receptor blockers, calcium channel blockers, alpha blockers, beta blockers, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and centrally acting alpha agonists, comprise the major categories. The problem of which drug to chose for a particular patient is further complicated by the availability of many different products within these classes, which are often claimed by their maker to differ importantly from other products in the same class. Such marketing claims further confuse physicians and patients

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 9 -

The Laragh Method overcomes these problems by classifying hypertensive patients into two major categories based on PRA levels: (1) those with PRA levels <0.65 ng/ml/hr who have predominantly sodium-volume mediate hypertension, and (2) those with PRA levels \geq 0.65 ng/ml/hr who have predominantly and progressively more plasma renin-angiotensin mediated vasoconstrictor hypertension.

Table 3

TWO BASIC TYPES OF HYPERTENSIVE PATIENTS	
PRA levels < 0.65 ng/ml/hr:	Have predominately <i>sodium-volume</i> mediated hypertension
PRA levels \geq 0.65 ng/ml/hr:	Have predominately plasma <i>renin-angiotensin</i> mediated vasoconstrictor hypertension

Two Types of Drugs

The Laragh Method simplifies the approach to treatment by classifying the available anti-hypertensive drug classes according to their major mode of action into two major categories:

- Drugs that lower blood pressure by reducing or blocking the activity of the renin-angiotensin system.
- Drugs that reduce blood pressure because of primary or secondary actions to reduce body sodium and volume content by enhancing renal sodium excretion.

Table 4

TWO BASIC TYPES OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS	
5	<u>Anti-Na⁺ -Volume "V" Drugs</u> <u>Primary</u> Thiazide and Loop Diuretics SARA,* e.g., Spironolactone <u>Secondary</u>
10	α-Blockers Ca ²⁺ Antagonists (CCB)
15	<u>Anti-Renin-Angiotensin "R" Drugs</u> ACE Inhibitors (block A _{II} Formation) Ang II Receptor Blockers (ARB) (block A _{II} action) β-Blockers (reduce kidney renin secretion)
	* Specific Aldosterone Receptor Antagonists

The drugs listed below and the accompanying dosage ranges are exemplary and are not intended to limit the drugs or dosages which may be used in the Laragh Method.

Anti-Sodium Volume "V" Drugs

Included in this category are the drugs that have a primary natriuretic action on the kidneys, i.e., they reduce body sodium and water content. In general, diuretics work by preventing reabsorption of salt and water from renal tubular urine by the kidneys. Thus, the sodium and water content in the body decreases leading to falls in cardiac output (the amount of blood the heart pumps) and later followed by a reduction in total peripheral resistance (the degree to which blood vessels are constricted and, thus, resist blood flow). Both changes contribute to salt depletion and drop in blood pressure. Drugs in this class include the thiazide or loop diuretics, and the specific aldosterone receptor antagonists (SARA), which have potent natriuretic-diuretic action without K⁺ loss, while also blocking other effects of the hormone aldosterone mediated by its receptors. A second class of natriuretic-diuretic drugs

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 11 -

- involves agents which may have another primary anti-hypertensive action but which also act on the kidneys to promote natriuresis. Thus, the calcium channel blockers (CCB) lower blood pressure by reducing intracellular calcium levels in the small blood vessel walls, but also have a natriuretic effect because of their renal
- 5 vasodilatation. The alpha blockers reduce alpha adrenergic vasoconstrictor effects and promote natriuresis. These drugs block alpha receptors in the arteries and prevent norepinephrine from reaching receptors in the heart and kidneys which results in vasodilatation and a concomitant reduction in blood pressure. These CCBs and alpha blockers are not classical anti-sodium volume drugs, but they are included in the
- 10 anti-volume drug group because their natriuretic effects have been shown to facilitate their anti-hypertension action and to make them especially effective in low renin-high volume hypertensive patients. Other drugs that may be discovered or developed in the future may also be used as V drugs if they have similar mechanisms of action or act similarly to other V drugs in the Laragh Method.
- 15 **Diuretics**
- Available diuretics include, but are not limited to, thiazides, loop diuretics, SARA drugs, and combination drugs. Thiazides include, but are not limited to, the following: bendroflumethiazide (Naturetin) 2.5 to 5.0 milligrams per day; chlorothiazide (Diuril) 125 to 500 milligrams per day; chlorthalidone (Hygroton,
- 20 Thalitone) 12.5 to 50 milligrams per day; hydrochlorothiazide (Esidrix, HydroDIURIL, Oretic) 12.5 to 50 milligrams per day; indapamide (Lozol) 2.5 to 5.0 milligrams per day; methylclothiazide (Enduron) 2.5 to 5.0 milligrams per day; and metolazone (Zaroxolyn, Mykrox) 0.5 to 5.0 milligrams per day.
- Loop diuretics include, but are not limited to, bumetanide (Bumex) 0.5 to 5.0
- 25 milligrams per day; ethacrynic acid (Edecrin) 25 to 100 milligrams per day; and furosemide (Lasix) 20 to 320 milligrams per day.
- Specific aldosterone receptor antagonists (SARA's) reduce sodium and water content of the body but prevent excessive loss of potassium in urine. These SARA drugs include, spironolactone (Aldactone) 12.5 milligrams per day.
- 30 Combination drugs are available which comprise traditional diuretics together with a SARA drug. They include Spironolactone with Hydrochlorothiazide (Aldactazide) 50 to 100 milligrams per day.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 12 -

Secondary V Drugs

The so-called secondary V drugs include calcium channel blockers and alpha blockers. Traditional calcium channel blockers include, but are not limited to, the following: amlodipine (Norvasc) 2.5 to 10.0 milligrams per day; diltiazem (Cardizem) 90 to 360 milligrams per day; diltiazem-sustained release (Cardizem SR) 120 to 360 milligrams per day; Diltiazem-extended release (Dilacor XR) 180 to 360 milligrams per day; Felodipine-sustained release (Plendil Extended Release) 5 to 10 milligrams per day; Isradipine (DynaCirc) 2.5 to 10.0 milligrams per day; Nicardipine-sustained release (Cardene SR) 60 to 120 milligrams per day; Nifedipine (Adalat, Procardia) 30 to 120 milligrams per day; Nifedipine-sustained release (Adalat CC, Procardia XL) 30 to 90 milligrams per day; Verapamil (Calan, Isoptin) 80 to 360 milligrams per day; and Verapamil-long acting (Calan SR, Isoptin SR, Verelan) 120 to 360 milligrams per day.

Secondary V drugs also include newer calcium channel blockers including, but not limited to, Diltiazem-sustained release (Tiazac); Nisoldipine (Sular); Verapamil-extended release (Covera-HS); Lacidipine (succeeded in early drug trials and may be available soon); and Manidipine (available in Europe).

Secondary V drugs also include alpha blockers. Available alpha blockers include, but are not limited to, the following: doxazosin (Cardura) 1 to 16 milligrams per day; labetalol (Normodyne, Trandate) 200-1,200 milligrams per day; prazosin (Minipress) 1 to 20 milligrams per day; and terazosin (Hytrin) 1 to 20 milligrams per day.

The Effect of V Drugs on PRA levels

It is important to understand that there is a reciprocal relationship between PRA and blood pressure. High blood pressure suppresses renin secretion whereas low blood pressure increases renin secretion. PRA levels should fall when hypertension initially develops in hypertensive patients. This effect of high blood pressure to lower renin explains why many hypertensive patient do in fact have subnormal blood renin levels. Reciprocally, effective therapy to lower blood pressure usually causes the PRA to rise because the falling blood pressure stimulates renin secretion. This means that if the PRA level in a patient does not increase during treatment (with any antihypertensive drug other than a beta blocker, or centrally acting adrenergic drugs

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 13 -

that act by lowering renin secretion), the drug is either not effective, or the dose is too small, or the patient is not taking the drug. Over and above the stimulatory effects on renin of a fall in blood pressure, the natriuresis induced by diuretics or by the specific aldosterone receptor antagonists also increases PRA levels by turning turn off a signal
5 from the macula densa region of the nephron. This dual action means that when diuretics or SARAs lower blood pressure, PRA levels are likely to increase to a greater extent than they do when hypertension is corrected by the other anti-volume drugs, the calcium channel blockers (CCBs) or alpha blockers.

FIG. 2 shows the expected changes in BP and plasma renin levels induced by
10 anti-volume drugs in hypertensive patients in relation to their baseline PRA levels. Note that the PRA levels are shown on a logarithmic scale. The left-hand-side of the arrows indicate the BP and PRA levels of untreated patients. The head of the arrows indicate the BP and PRA levels of the same patients during treatment.

As indicated in FIG. 2 anti-volume drugs are most effective in patients with
15 PRA < 0.65 ng/ml/hr. Such patients usually have only a small reactive rise in PRA levels. The Laragh Method incorporates these observations.

Patients with PRA levels equal to or greater than 0.65 ng/ml/hr are likely to have a lesser fall in BP as they may have both volume and vasoconstrictor components to their blood pressure.

20 As PRA levels rise, patients are less and less likely to respond to anti-volume drugs since they are likely to have less and less of a volume component and more of a renin component to their BP. Moreover, the higher the baseline PRA the more likely that V drugs will induce a large reactive rise in PRA levels. Because the higher PRA level is more vasculotoxic, these patients are unlikely to gain any cardio-protection,
25 even if the diuretic induces a small fall in blood pressure.

Renovascular hypertension should always be considered as a possible diagnosis in any patient with baseline PRA levels >1.5 ng/ml/hr. In some
renovascular hypertensive patients blood pressure may actually rise further during diuretic therapy because of their very large reactive rises in renin secretion and thus
30 plasma renin levels.

As used herein, "adequately controlled" blood pressure is meant to mean the particular blood pressure parameters (ie., predetermined range) sought by the involved

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 14 -

medical professional or the patients themselves. One advantage of the invention described herein is that the invention can be used to obtain the particular desired blood pressure control.

Anti-Renin "R" Drugs

5 Anti-renin "R" drugs either (1) reduce the kidney secretion of renin (beta blockers), (2) prevent angiotensin II from being formed by renin (angiotensin converting enzyme inhibitors), or (3) prevent angiotensin II from engaging its receptor in the blood vessel wall (angiotensin receptor blockers). Thus, all three act at
10 different points to impair renin system function. All three, however, are less than complete blockers of the renin-angiotensin system. Therefore, and because they block the renin system at different points, all three can be used in combinations with each other to more completely block the renin system in resistant patients. Other drugs that may be discovered or developed in the future may also be used as R drugs if they have similar mechanisms of action or act similarly to other R drugs in the
15 Laragh Method.

Available beta-blockers which can be incorporated into the Laragh Method include, but are not limited to, the following: acebutolol (Sectral) 200 to 1,200 milligrams per day; atenolol (Tenormin) 25 to 100 milligrams per day; betaxolol (Kerlone) 5 to 40 milligrams per day; Carteolol (Catrol) 2.5 to 10.0 milligrams per
20 day; Metoprolol (Lopressor) 50 to 200 milligrams per day; Metoprolol-extended release (Toprol-XL) 50 to 200 milligrams per day; Nadolol (Corgard) 20 to 240 milligrams per day; Penbutolol (Levitol) 20 to 80 milligrams per day; Pindolol (Visken) 10 to 60 milligrams per day; Propranolol (Inderal) 5 to 240 milligrams per day; Propranolol-long acting (Inderal LA) 60 to 240 milligrams per day; and Timolol
25 (Blocadren) 20 to 40 milligrams per day.

Several newer beta blockers are available and include, but are not limited to, the following: carvedilol (Coreg); Nebivolol; celiprolol.

In addition to the beta blockers, other R drugs, such as angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) may be used in the Laragh Method. ACE is an
30 enzyme that catalyzes the conversion of an inactive substance, angiotensin I into angiotensin II, a powerful vasoconstrictor. ACE inhibitors inactivate this enzyme and reduce the amount of angiotensin II in the blood, thereby resulting in vasodilatation

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 15 -

and lower blood pressure. Among the available ACE inhibitors are the following: benazepril (Lotensin) 10 to 40 milligrams per day; Captopril (Capoten) 12.5 to 150 milligrams per day; enalapril (Vasotec) 2.5 to 40 milligrams per day; Fosinopril (Monopril) 10 to 40 milligrams per day; Lisinopril (Prinivil, Zestril) 5 to 40 milligrams per day; Quinapril (Accupril) 5 to 80 milligrams per day; Ramipril (Altace) 1.25 to 20 milligrams per day; Trandolapril (Mavik) 1 to 4 milligrams per day; and Moexipril Hydrochloride (Univase) 7.5 to 60 milligrams per day.

Another class of R drugs are the angiotensin receptor blockers (ARB). These drugs block the ability of angiotensin II to constrict the arteries. Angiotensin receptor blockers include, but are not limited to, Irbesartan (Avapro) 150 to 300 milligrams per day; Losartan (Cozaar) 50 to 200 milligrams per day; and Valsartan (Diovan) 80 to 320 milligrams per day.

The Effect of R Drugs on PRA

Over and above the stimulatory effects on kidney renin release of an induced fall in blood pressure, ACE inhibitors (CEI), and angiotensin receptor blockers (ARB) also directly increase PRA levels. The CEIs and ARBs increase PRA because, by preventing either the formation of angiotensin II or its actions, they cripple the naturally operating feed-back suppression of increased plasma angiotensin II levels on renal renin secretion. That means that when either CEIs or ARBs lower blood pressure, PRA levels increase much more than when hypertension is corrected with calcium channel blockers or alpha blockers.

As indicated, beta blockers and centrally acting suppressors of the sympathetic nervous system such as clonidine are the special case. These two groups are the only class of antihypertensive drugs that lower PRA levels. They both do so either by blocking or reducing the beta sympathetic stimulation of kidney renin secretion. In this way they are remarkably effective for lowering plasma renin and angiotensin II levels. It is important to know, however, that, because they only suppress renin secretion via the beta receptor, renin levels may not be completely suppressed PRA levels. If the excessive secretion of renin in a particular hypertensive patient is mediated by another mechanism (e.g., kidney disease), beta blockers will still lower PRA levels, but may not reduce them enough to optimally lower blood pressure. However, because beta blockers powerfully lower renin secretion they are also

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 16 -

extremely useful in combination with the other anti-renin drugs because they blunt the reactive rise in renin which otherwise can overcome the renin system blockade induced by CEI or ARB treatment. Thus, by reactively secreting more and more renin, a patient can sometimes overcome the blockade of angiotension II formation (CEI) or action (ARB) and the blood pressure goes back up.

FIG. 3 shows the expected changes in BP and plasma renin levels induced by anti-renin drugs (i.e., "R drugs") in hypertensive patients in relation to their baseline PRA levels. Note that the PRA levels are shown on a logarithmic scale.

Patients with PRA levels less than 0.65 ng/ml/hr are unlikely to have a fall in BP with anti-renin system drugs because plasma renin levels are too low to support the blood pressure. Accordingly too, their PRA levels are unlikely to increase much on anti-renin drug therapy.

Between PRA levels of 0.65 and 6.5 ng/ml/hr, the higher the baseline PRA level the more likely that blood pressure will fall and the greater the likely fall in BP with anti-renin system treatment.

Above a PRA level of about 6.5 ng/ml/hr (10 times the level at which circulating PRA levels begin to affect blood pressure) the blood pressure response to monotherapy with anti-renin drugs such as CEIs and ARBs may become less because when they lower pressure they always induce a reactive rise in renin. Since most anti-renin system drugs block only about 90% of the circulating renin-angiotensin system, a 10 fold rise in PRA levels can completely overcome antirenin system blockade. Since renin secretion is likely to be most reactive in patients with very high baseline renin levels, the blood pressure of a few patients with exceptionally high plasma renin levels, who are at greatest need for anti-renin system therapy, may not respond adequately to a single R drug. However, their PRA level will indicate a dramatic response. They need two or more anti-renin system drugs.

In this regard, beta blockers, because they also curtail a reactive rise in PRA, are often useful adjuncts to ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. ACE and ARBs are also good in combination since they each attack the renin system at different locations.

The lack of any PRA rise in a patient taking an ACE or ARB is an important piece of information. It tells you that the drug is not working. The reason is either

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 17 -

non-compliance or lack of sufficient drug (dose too low) or too low a baseline renin level.

Renovascular hypertension should always be considered in any patient with baseline or treatment PRA levels of 1.5 ng/ml/hr, or with a large reactive rise in PRA after CEI or ARB treatment.

Combination Therapy

For those patients who have both a renin and a sodium factor, either primary, or reactive to the first drug, combination therapy using one or more anti-renin and/or anti-volume drugs may prove necessary. For such patients, two-drug combinations are possible and might prove effective and suitable. Alternatively, combination therapy may be used consisting of only two single drugs which involve both V and R pharmacological agents (V/R drugs). Thus, the Laragh Method described herein may accommodate the rational application of a single V/R combined drug.

The demonstration of the efficacy of any combination should be demonstrated in each patient by renin and blood pressure testing. Once the combination regimen has been verified using single drugs, one of the many combination pills commercially available may be used for convenience to reduce the number of tablets required.

Thus, various combinations of beta-blocker and diuretics, for example, may be used as a single drug combination treatment regimen. Such drugs include, for example, the following: Atenolol (Tenormin) with Chlorthalidone; Nadolol 40-80 milligrams per day with Bendroflumethiazide 5-10 milligrams per day (Corzide); and Propranolol Hydrochloride with Hydrochlorothiazide (Inderide).

Another combination treatment is, for example, a drug which combines an ACE inhibitor and a diuretic. Such currently available drugs include, but are not limited to: Captopril with Hydrochlorothiazide (Capozide), individualized dosing; Enalapril 5 milligrams per day with Hydrochlorothiazide 12.5 milligrams per day (Vaseretic); Lisinopril 10-80 milligrams per day with Hydrochlorothiazide 6.25-50 milligrams per day (Zestoretic); and Moexipril Hydrochloride <30 milligrams per day with Hydrochlorothiazide 50 milligrams per day (Uniretic).

Yet another combination treatment comprises the combination of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker. Such drugs include, but are not limited to: Amlodipine >2.5 milligrams per day with Benazepril Hydrochloride 10 milligrams

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 18 -

per day (Lotrel); Enalapril with Felodipine (Lexxel); and Trandolapril 1-4 milligrams per day with Verapamil hydrochloride 180-240 milligrams per day (Tarka).

Also available are formulations which combine an angiotensin blocker and a diuretic. Such drugs include, for example, Losartan potassium 50-100 milligrams per day with Hydrochlorothiazide 1.25-25 milligrams per day (Hyzaar).

Other Classes of Drugs

Other classes of drugs such as central alpha agonists, for example, may be incorporated into the Laragh Method. Available alpha agonists include: Methyldopa (Aldomet) 500-2,000 milligrams per day; Clonidine (Catapres) 0.2 to 0.4 milligrams per day; Ser-Ap-Es; Guanfacine hydrochloride (Tenex) 1 to 2 milligrams per day; and Guanabenz acetate (Wytensin) 4 to 8 milligrams per day. Because of unpleasant side effects, these drugs are rarely recommended.

In addition, drugs which have not yet been developed but which will exhibit properties of a V drug, an R drug, or a combination V/R drug may be incorporated into the Laragh Method.

Central Importance of the Plasma Renin Activity Test

The plasma renin activity test (PRA) measures the capacity of the renin in the patients blood to form angiotensin in the bloodstream, which acts directly and immediately on the small blood vessels to constrict them and raise blood pressure accordingly. A properly performed enzyme kinetic plasma renin assay is therefore crucial and central for assessment of plasma renin-angiotensin involvement in hypertension and other related cardiovascular disorders.

The test may be performed by collecting 7 ml or less of venous blood in an EDTA Vacutainer® from a quietly seated ambulatory patient. Fasting or special diets are not required. The blood is collected and stored at room temperature and is not chilled. After separation, the plasma is stored at room temperature until the assay is performed in the next day or two. For delayed analyses, plasma is frozen and then rapidly thawed for analysis. The details of the analytical procedure for the enzyme kinetic method for measuring renin have been published in J.E. Sealey Clinical Chemistry 1991 and by Sealey, James and Laragh 1995 in Laragh and Brenner Second Edition, Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, Laragh J.H. and Brenner, B.N., (eds.), Raven Press, New York, NY, pp. 1953-1968, the

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 19 -

contents of which are incorporated herein by reference. The test described therein is hereinafter referred to as the Sealey, and Laragh PRA test. Tests for measuring PRA which may be developed or adopted in the future and which have substantially equal or greater sensitivity and accuracy also may be used in the Laragh Method.

5 There are no special dietary or activity requirements for performing the test. The patient should not be supine and should have blood drawn in the normal clinical setting. Knowledge of any use of antihypertensive or cardiovascular drugs is important.

10 To be properly performed, the PRA test, should achieve maximum sensitivity because this enables a full exploration and definition of subnormal plasma renin levels that are encountered in about 30 percent or more hypertensive patients. Maximum sensitivity is achieved by the enzyme kinetic assay which allows the prolonged (18 hour) incubation of the plasma sample which generates thousands of copies of angiotensin that can then be detected by radioimmunoassay.

15 Thus, by full definition of the subnormal range one may accurately discriminate low renin patients from medium to high renin patients and thereby precisely define who is at risk of premature heart attack and who is not. The test discriminates those hypertensive patients who have a renin factor (PRA \geq 0.65 to 10 ng/ml/hr or higher) from those who have instead a sodium volume factor in whom the
20 lowness of the PRA values (<0.65) is a direct measure of the sodium volume factor. In short, those renin assays which cannot precisely identify low values cannot quantify the extent of the volume and/or the renin factors in hypertensive patients. Several simple and direct immunoradiometric methods for renin measurements have been published, all of which have a major deficiency in sensitivity. Another artifact
25 in renin assays is caused by chilling blood and plasma samples which has been shown to cryoactivate prorenin to renin (Sealey 1976) leading to artificially high plasma renin values of tenfold or more an error which is especially likely to occur in diabetic and in low-renin hypertensive patients.

30 Using the enzyme kinetic method described above, 30% of untreated ambulatory hypertensive patients (BP>140/95) exhibit low values PRA<0.65. Sixty percent have medium values 0.65 to 3.0 and 10% have high values >3.0.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 20 -

Most normal subjects with their lower pressures exhibit somewhat higher renin values (1.0-3.0 ng/ml/hr) than do hypertensives. This is a consequence of the raised blood pressure in the renal arteries of the hypertensives acting to suppress their kidney renin release. Because of this effect, *any* plasma renin in the blood should be considered to be abnormal in a hypertensive person, because whenever blood pressure is raised in a normal person by salt feeding or by neosynephrine injection, plasma renin values will promptly fall to zero.

We have found that patients with curable renovascular hypertension consistently exhibit $PRA > 1.5$ ng/ml/hr and patients with curable adenomatous primary aldosteronism consistently exhibit very low values, i.e., $PRA < 0.65$ ng/ml/hr.

Initiating Treatment Using the Laragh Method

The two general classes of antihypertensive drugs utilized by the Laragh Method, the anti-volume V drugs and the anti-renin R drugs have been discussed above. With this drug classification in hand, the Laragh Method also divides all hypertensive patients into two major groups according to their plasma renin level: (1) those who are progressively more likely to have a renin-angiotensin pressor and vasculotoxic factor ($PRA \geq 0.65$ ng/ml/hr) and (2) low renin patients, i.e., those who do not have a plasma renin factor ($PRA < 0.65$ ng/ml/hr) and who have instead, a predominant sodium-volume factor sustaining the hypertension.

A preferred use of the PRA test to guide initial drug treatment is illustrated below in Table V. If the PRA is not known, it is advisable to start the patient with an R drug because the great specificity of these drugs (especially the ARB's) provides powerful diagnostic information implicating plasma renin in causation if the blood pressure crashes and vice versa. No response to an R drug implicates a sodium volume mechanism instead.

Table 5

Using Plasma Renin Activity (PRA) to Guide Initial Drug Treatment of Untreated Hypertensive Patients		
	PRA Known	PRA Unknown
5	PRA < 0.65 Always Start with V drug	Always Start with an R drug
10	PRA ≥ 0.65 Start with R drug	
15		

Patients with PRA ≥ 0.65 ng/ml/hr normally may not have exclusively renin-dependent hypertension and may have a volume component to their hypertension. Likewise, low renin patients may have a small renin component to their blood pressure. Just as in normotensive people, the sodium volume factor and the plasma renin levels are always interacting in varying proportions to support the observed blood pressure. Thus, the closer the renin level is to 0.65 ng/ml/hr, the more likely that some degree of both the renin and sodium-volume components are present. However, because excess plasma renin levels are much more highly associated with cardiovascular injury to heart, brain and kidney vessels than is excess body sodium-volume, in designing the treatment strategy, the Laragh Method treats the renin factor first and then only if the response is poor, does the Laragh Method provide for treatment of the sodium-volume factor instead.

In implementing the Laragh Method, the blood pressure of the patient may be measured by any one of several methods known to a person of skill in the art or preferred by an individual physician or health care worker. Target blood pressures, and what constitutes controlled blood pressure or adequately controlled blood pressure, also may be identified by one of several values or measurements known to a person of skill in the art or preferred by an individual physician or health care worker. Regardless of the actual blood pressure measurement used or the target or a desired

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 22 -

blood pressure selected, the Laragh Method can be used to lower and help control patients' blood pressures.

5 Certain other tests and procedures mentioned herein (Captopril test, renal vein sampling, renal angiogram, adrenal CT scan, adrenal vein sampling, 24 hr urine aldosterone, hypokalemia evaluation, renal angioplasty, surgical revascularization, unilateral adrenalectomy, etc.), are well known to a person of skill in the art and recognized tests and procedures and their equivalents may be used. Any actual values, measurements or observations obtained by these tests are less important than what the values indicate.

10 The Laragh Method may indicate that a certain drug should be prescribed and then the patient's blood pressure measured to determine whether the drug has been effective. This determination of the effectiveness of the drug by measuring the blood pressure should be done after enough time has elapsed for the drug to be given an opportunity to act. This time may vary according to the drug and depend on a number of factors such as how long the drug takes to be effective. Thus, follow-up visits to an office, hospital or clinic and the measurement of blood pressure should be scheduled to take into account the drug being prescribed and how long it takes to act.

15 In exemplary embodiments of the Laragh Method, drugs which are prescribed may be administered by a physician or health care provider under the direction of a physician, including, but not limited to, one or more physician's assistant, nurse, technician, or pharmacist. As used herein, patients may also administer the drugs to themselves. "Administering" may include, but is not limited to, for example, to prescribe, to provide, to recommend, or to suggest through oral or written communication.

25 **Protocol I: Using Plasma Renin Activity (PRA) to Guide Treatment of New or Untreated Hypertensive Patient**

FIG. 4 and Table 6 below outline an exemplary embodiment of the Laragh Method for the new or untreated patient. In this exemplary embodiment of the Laragh Method, the evaluation and treatment comprises a series of visits by the patient. In 30 Visit 1 blood pressure (BP) is measured, and blood is drawn to determine plasma renin activity (PRA). In Visit 2, if the PRA is less than 0.65, the patient is placed in the volume dependent (V) hypertension category. If the PRA is greater than or equal

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 23 -

to 0.65 ng/ml/hr, the patient is placed in the vasoconstriction-dependent (R) hypertension category.

A patient in the V category at Visit 2 may start on a low dose V drug. Such a patient in Visit 3 will have his or her BP tested again. If BP is within acceptable levels, subsequent visits will involve routine follow-up. If BP is not controlled, the dose of the V drug is increased. At Visit 4 if BP is controlled, subsequent visits will involve routine follow-up. If BP is not controlled, an R drug is added to the treatment regimen. At Visit 5, if BP is controlled, subsequent visits will involve routine follow-up. If BP is not controlled, the R drug dosage is increased and blood is drawn to check PRA levels. At Visit 6, if BP is controlled, then subsequent visits will involve routine follow-up. If BP is not controlled, the change in the treatment regimen depends on the PRA level. If the PRA level is below 0.65 ng/ml/hr, the R drug is discontinued and a second V drug is added. If the PRA level is between 0.65 and 6.5 ng/ml/hr, a second R drug is added. If the PRA level is above 6.5, the V drug is discontinued and a second R drug is added.

As shown in FIG. 4, an alternate treatment protocol for a hypokalemic patient in the V category is to test for the presence of surgically-curable primary aldosteronism at Visit 2, rather than starting on a low dose V drug. If the patient is hypokalemic, a 24 hour urine aldosterone test is performed. At Visit 3 if the 24 hour urine aldosterone is normal, the patient should start on a low dose V drug as described above for Visit 2. The steps as described above for Visits 3-6 are then followed. If the 24 hour urine aldosterone is high at Visit 3, Visit 4 should comprise an adrenal CT scan and/or an adrenal vein sampling. If the results of the tests conducted in Visit 4 are negative, the patient should start on a low dose V drug as described above for Visit 2. The steps as described above for Visits 3-6 are then followed. If the results of the tests conducted in Visit 4 are not negative, Visit 5 may comprise a unilateral adrenalectomy, followed by post-operative follow-up in Visit 6 and subsequent routine follow-up thereafter.

Conversely, if the patient has been classified as an R category hypertensive, at Visit 2 this patient may start on a low dose R drug. This patient in Visit 3 will have his or her BP tested again. If BP is within acceptable levels, subsequent visits will involve routine follow-up. If BP is not controlled, the dose of the R drug is increased.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 24 -

- At Visit 4 if BP is controlled, subsequent visits will involve routine follow-up. If BP is not controlled, a V drug is added to the treatment regimen. At Visit 5 if BP is controlled, subsequent visits will involve routine follow-up. If BP is not controlled, the V drug dosage is increased and blood is drawn to check PRA levels. At Visit 6, if
- 5 BP is controlled, then subsequent visits will involve routine follow-up. If BP is not controlled, the change in the treatment regimen is dependent on the PRA level. If the PRA level is below 0.65, the R drug is discontinued and a second V drug is added. If the PRA level is between 0.65 and 6.5, a second R drug is added. If the PRA level is above 6.5, the V drug is discontinued and a second R drug is added.
- 10 As shown in FIG. 4, an alternate treatment protocol for a patient in the R category with $PRA > 1.6$ ng/ml/hr is to test for a primary renovascular hypertension as an explanation for the patient's hypertension at Visit 2, rather than starting on a low dose R drug. If the PRA level is above 1.6, Visit 3 may comprise a captopril test. If the captopril test is negative, the patient should start on a low dose R drug as
- 15 described above for Visit 2. The steps as described above for Visits 3-6 are then followed. If the captopril test is positive at Visit 3, Visit 4 may comprise renal vein renin sampling. If the results of the renal vein renin sampling conducted in Visit 4 are negative, the patient should start on a low dose R drug as described above for Visit 2. The steps as described above for Visits 3-6 are then followed. If the renal vein renin
- 20 sampling conducted in Visit 4 is not negative, Visit 5 may comprise a renal angiogram. If the results of the renal angiogram conducted in Visit 5 are negative, the patient should start on a low dose R drug as described above for Visit 2. The steps as described above for Visits 3-6 are then followed. If the results of the renal angiogram are not negative, Visit 6 may comprise renal angioplasty or surgical revascularization,
- 25 followed by post-operative follow-up and subsequent routine follow-up thereafter.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Table 6

EXEMPLARY PROTOCOL FOR NEW OR UNTREATED HYPERTENSIVE PATIENTS BASED ON PLASMA RENIN ACTIVITY (PRA) TESTING					
	PRA test	PRA result	Current drug regimen	% Patients Corrected	Drug changes
5					
10	1st visit	X	None	0%	None, return 1-3 weeks
15	2nd visit		None	0%	PRA <0.65, start V drug PRA ≥0.65, start R Drug
20	3rd visit		On low dose V or R drug	25%	Increase dose
25	4th visit		On max dose V or R drug	50%	Add V to R or R to V drugs
30	5th visit	X	On V + R drug	75%	Increase dose of 2nd drug
	6th visit		On max dose V + R drug	90%	PRA <0.65, switch R to 2nd V drug PRA 0.65 to 6.5, add 2nd R drug PRA ≥6.5, switch V to 2nd R drug

35 FIG. 4 and Table 6 above outline an exemplary embodiment of the Laragh Method for the new or untreated patient by setting forth a schedule of PRA tests, an analysis of the results of the tests, and the implications for changing drugs based on the results of the tests during a sequence of office visits. As indicated in FIG. 4 and in

40 Table 6, the untreated hypertensive patient with a plasma renin (PRA) level at or above 0.65 ng/ml/hr is likely to have a renin-angiotensin component to the hypertension that is in proportion to the height of the renin value. In contrast, patients with suppressed PRA values (< 0.65 ng/ml/hr) are more likely (based on the lowness of the PRA value) to have hypertension that is caused by excessive sodium-volume

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 26 -

retention. In them, the lowness of the renin factor indicates the degree of sodium-volume excess. Because excess renin is more vasculotoxic than is excess volume in hypertensive patients, and because renin-angiotensin is a more common cause of essential hypertension than sodium-volume, all untreated patients with a PRA level at or above 0.65 ng/ml/hr should be treated initially with a drug that blocks the renin-angiotensin system because if that treatment is successful, it is more likely to prevent cardiac and vascular damage over the long term. For reasons already discussed, patients with PRA values < 0.65 ng/ml/hr should be initially treated with a V drug.

10 **Protocol II: Using Plasma Renin Activity (PRA) to Guide Treatment of Unsuccessfully Treated Patients**

As indicated by FIG. 5 and Table 7 below, another exemplary embodiment of the Laragh Method is quite useful for determining which drug or drugs to select for the previously unsuccessfully treated hypertensive patient. The Laragh Method can be used for (a) patients on one or more V drugs, (b) patients on one or more R drugs, or (c) patients receiving one or more R and V drugs. As was the case for Protocol I, an exemplary embodiment of Protocol II may comprise a series of steps or visits.

Visit 1 (as in Protocol I) may comprise measuring BP and drawing blood to test PRA levels. The appropriate action to take during Visit 2 is dependent on the PRA level. If the PRA level is below 0.65 ng/ml/hr and the patient is on a V drug alone, the patient may be treated consistent with the V side of Protocol I (Figure 4), Visit 3 or 4. If the PRA level is below 0.65 ng/ml/hr and the patient is on an R drug alone, the R drug may be discontinued and treatment with a V drug initiated. This patient in Visit 3 will have his or her BP checked. If BP is controlled, subsequent visits will comprise routine follow-up. If BP is not controlled, the patient may be treated consistent with the V side of Protocol I, Visit 3. If the PRA level is below 0.65 and the patient is on both a V and R drug, the patient should be treated consistent with Protocol I, Visit 6.

If a patient in Protocol II, Visit 2 has a PRA level between 0.65 and 6.5 and is on a V drug alone, such a patient may be treated as if on the V side of Protocol I, Visit 3 or 4. If a patient in Protocol II, Visit 2 has a PRA level between 0.65 and 6.5 and is on an R drug alone, such a patient may be treated as if on the R side of Protocol I,

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 27 -

Visit 3 or 4. If a patient in Protocol II, Visit 2 has a PRA level between 0.65 and 6.5 and is on both a V drug and an R drug, such a patient may be treated as if in Protocol I, Visit 6.

- 5 If the PRA level is above 6.5 and the patient is on a V drug alone, the V drug may be discontinued and treatment with an R drug initiated. This patient in Visit 3 will have his or her BP checked. If BP is controlled, subsequent visits will comprise routine follow-up. If BP is not controlled, the patient may be treated consistent with the R side of Protocol I, Visit 3. If the PRA level is above 6.5 and the patient is on an R drug alone, the patient may be treated consistent with the R side of Protocol I, Visit
- 10 3 or 4. If the PRA level is above 6.5 and the patient is on both a V and R drug, the patient should be treated consistent with Protocol I, Visit 6.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 28 -

Table 7

EXEMPLARY PROTOCOL FOR UNSUCCESSFULLY TREATED PATIENTS				
	PRA test	PRA result	Current drug regimen	Drug changes based on treatment PRA
5				
Protocol IIa (on one or more anti-volume drugs)				
10	1st visit	X	On Maximum V drug	Return in 1 week
15	2nd visit		On Maximum V drug	PRA <0.65, add 2nd V drug PRA 0.65 to 6.5, add R drug PRA ≥ 6.5, switch to R drug*
*The higher the PRA level, the more likely that a 2nd R drug may be needed				
Protocol IIb (on one or more anti-renin drugs)				
20	1st visit	X	On Maximum R drug	Return in 1 week
25	2nd visit		On Maximum R drug	PRA <0.65, switch to V drug PRA 0.65 to 6.5, add V drug PRA ≥6.5, add 2nd R drug*
30	*The higher the PRA level, the more likely that a 2nd R drug may be needed			
Protocol IIc (on one or more anti-renin and anti-volume drugs)				
35	1st visit	x	On V drug + R drug	Return in 1 week
40	2nd visit		On V drug + R drug	PRA <0.65, switch R to 2nd V drug PRA 0.65 to 6.5, add 2nd R drug PRA ≥6.5, switch V to 2nd R drug*
45	*The higher the PRA level, the more likely that a 2nd R drug may be needed			

*The higher the PRA level, the more likely that a 2nd R drug may be needed

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 29 -

Protocol IIA: For Unresponsive Hypertensive Patients Already Taking V Drug(s)

5 In more general terms, as shown in FIG. 5 and Table 7, the Laragh Method provides that a patient still in the titration phase of a single V drug should have the dose of the drug increased to a maximum level as long as the PRA remains below 0.65 ng/ml/hr. In such a patient the sodium-volume factor is still operative and contributing to the hypertensive state. Since a renin factor is unlikely to be present in any patient with a low renin level, a patient on any V drug who remains hypertensive 10 with a PRA level less than 0.65 ng/ml/hr is unlikely to respond to any R drug. Therefore, if a full dose of a V drug has already been tested, and assuming good compliance, a V drug with a different mechanism of action should be added. Thus, an exemplary embodiment of the Laragh Method provides that a diuretic can be added to a SARA or vice versa, and then an alpha blocker or CCB, could be added to a diuretic 15 or SARA.

Irrespective of whether the hypertensive patient is untreated or treated with a V drug, the higher the PRA level the more likely the patient is to have a renin component to the hypertension. If such an unresponsive patient is already on a full dose of V drug, the Laragh Method provides that an R drug should be added if the 20 patient's PRA level is equal to or greater than 0.65 ng/ml/hr. However, if the patient's PRA is equal to or greater than 6.5, the Laragh Method directs that diuretics should be stopped and an R drug started because such high renin levels indicate some dehydration.

Protocol IIB: For Unresponsive Hypertensive Patients Already Taking R Drug(s)

25 Since a renin factor is unlikely to be present in any treated patient with a low renin level (except one treated with a beta blocker), an exemplary embodiment of the Laragh Method provides that any patient on a full dose of a CEI or ARB with a PRA level less than 0.65 ng/ml/hr who remains hypertensive should be switched a V drug. For patients who are on less than a full R drug dose and have PRA levels equal to or 30 greater than 0.65, it is worthwhile to first test an increase in dose and/or add another R drug before returning to the R side of Protocol I visit 4.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 30 -

According to an exemplary embodiment of the Laragh Method, a patient with a PRA equal to or greater than 0.65 ng/ml/hr who is unsuccessfully treated with a full dose of any R drug (CEI, ARB or beta blocker) should then have a V drug added as long as PRA is less than 6.5 ng/ml/hr. At or above this level the patient should be

5 treated with a second R drug because, although the three classes of R drugs all block the renin-angiotensin system, they have different sites of action and may be additive for increasing inhibition of the renin system. Thus, at the recommended maximal therapeutic doses, neither CEIs nor ARBs are complete blockers of the renin system and a reactive rise in renin secretion will sometimes overcome or attenuate the

10 effectiveness of these agents in blocking the renin system. Moreover, beta blockers act to prevent the beta adrenergic drive to renin release, and may sometimes be needed to amplify the anti-renin blockade achieved by a CEI or ARB or both, each of which blocks the renin system at a different points.

15 **Protocol IIC: For Unresponsive Hypertensive Patients Already Taking One or More R and V Drugs**

According to an exemplary embodiment of the Laragh Method as indicated in FIG. 5 and Table 7, a PRA test on the first visit is extremely helpful in this situation because it can reveal which mechanism predominates. Thus, PRA values less than

20 0.65 clearly indicate a sodium-volume excess is present and the patient should be treated as having a primary volume problem. The R drug should be stopped and a second V drug added. Conversely, if the PRA is between 0.65 and 6.5, the anti-renin limb of treatment needs to be strengthened by the addition of a second R drug. Above 6.5 ng/ml/hr, the V drug should be stopped because it may be causing excessive reactive renin secretion. A second R drug can be added, if necessary.

25 Thus, to summarize, the strategy dictated by an exemplary embodiment of the Laragh Method is to strengthen the V limb for PRA less than 0.65 and stop the anti-renin drugs. When the PRA is between 0.65 and 6.5 an R drug should be added. However, for those patients with PRAs equal to or greater than 6.5, the diuretic therapy should be stopped when the R limb is strengthened because such high renin

30 values are usually associated with sodium-volume depletion and overly reactive renin secretion.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 31 -

Suggested Changes in Therapy for Treated Patients on V Drugs Based on Their Treatment PRA Levels

The same patients illustrated in FIG. 2 are again illustrated in FIG. 6 but with suggested changes in treatment for those whose BP was not optimally corrected. The solid lines (also shown in FIG. 2) and the dashed lines indicate the changes in PRA and BP induced by the first and second changes in treatment respectively.

Most patients with treated PRA levels less than 0.65 ng/ml/hr who are taking a diuretic are likely to be successfully treated. If further reduction in BP is necessary a second V drug should be added.

Patients with PRA levels on a V drug between 0.65 and 6.5 ng/ml/hr may have both volume and vasoconstrictor components to their blood pressure and are likely to respond best to the addition of an R drug to the V drug.

Patients with PRA levels above 6.5 ng/ml/hr on V drug(s) may have had a large reactive rise in PRA with the diuretic. If an R drug is added they are likely to have an even greater rise in PRA levels which could overwhelm the effects of anti-renin system blockade. In them the V drug should be stopped when the R drug is started. It is possible that such patients may eventually need a second R drug to completely control their BP (dotted arrow). Renovascular hypertension is common in patients who exhibit highly reactive renin levels.

Suggested Changes in Therapy for Treated Patients on R Drugs Based on Their Treatment PRA Levels.

The same hypothetical patients illustrated in FIG. 3 are again illustrated in FIG. 7 but with suggested changes in treatment for those whose BP was not optimally corrected. The solid line indicates the changes in PRA and BP caused by the first line of therapy (also illustrated in FIG. 3). The dashed lines indicate the changes in PRA and BP induced by the suggested change in treatment. The solid arrow head indicates the PRA (and BP) values that were used to determine further treatment.

Unsuccessfully treated patients with treatment PRA levels less than 0.65 ng/ml/hr should be switched to a V drug. The low treatment PRA level indicates that the patient was unresponsive to the R drug.

Unsuccessfully treated patients with treatment PRA levels between 0.65 and 6.5 ng/ml/hr are likely to have both volume and vasoconstrictor components to their

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 32 -

blood pressure and are likely to respond best to the combination of a V drug and an R drug.

Unsuccessfully treated patients with treatment PRA levels above 6.5 ng/ml/hr may have had such a reactive rise in PRA with the R drug that they overwhelmed the anti-renin system blockade. In them the addition of a V drug is not indicated because it could induce an even greater rise in PRA. That is why the addition of a second R drug is indicated here.

The Laragh Method May Be Used to Evaluate and Treat Hypertensive Crises

The Laragh Method as applied to the evaluation and treatment of hypertensive crises is superior to traditional strategies which focus entirely on blood pressure correction *per se*, perhaps on the assumption that this is the only relevant traditional target. Traditional strategies, however, are faulty because they fail to promptly identify the causal mechanisms, while embodiments of the present invention allow prompt identification of causal mechanisms by immediately exploiting plasma renin testing and the blood pressure responses to specific pharmacologic probes to target causal mechanisms for more specific corrective drug treatments.

Thus, in contrast to the Laragh Method, the traditional recommended approaches have relied heavily on I.V. nitroprusside or I.V. or oral calcium channel blockers, either of which are seductive because they will in fact at least partially reduce the high blood pressure immediately. But at the same time, whenever there is no mechanistic diagnosis, precious time is lost which could have been used to gain vital diagnostic information about the basic causal mechanisms involving renin-angiotensin and sodium-volume mechanisms. Moreover, in the case of nitroprusside, serious risks from the labor-intensive procedure itself and the associated higher costs, contribute negatively to the overall goal of promptly determining causation. In short, since renin-angiotensin excess is the most common single cause of hypertensive crises and of attendant severe vascular injury to heart, brain and kidney, the primary use of either nitroprusside or CCB's in fact often proves to be a sojourn of lost time during which hypotension may be transiently achieved but without establishing a definitive diagnosis. This leaves the physician unprepared to make the inevitable switch to the correct drug class for treating the individual.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 33 -

The spectrum of disorders associated with high blood pressure ranges from chronic mild uncomplicated hypertension to more severe and complicated forms of hypertensive syndromes, the most severe of which are defined as either hypertensive emergencies or hypertensive urgencies. While these more urgent and severe hypertensive states may vary widely in their presentations, all involve an acceleration of the same pathophysiologic abnormalities (the renin vasoconstrictor and the sodium-volume pressor mechanisms) that are involved in sustaining the milder or more slowly progressing forms of chronic hypertension.

The basic strategies and procedures embodied in the Laragh Method for achieving a mechanistic diagnosis and selecting the correct drug treatment for the individual patient with a hypertensive crisis remain and are in principle like those applied to evaluation of milder forms of hypertension. They are modified to achieve a mechanistic diagnosis and the correct drug treatment in the most rapid, "fast-forward" mode possible. Thus, just as in milder hypertensive states the Laragh Method provides that the most effective approach to emergency or urgency situations involves the assessment of the presence and degree of the two pathways that are sustaining the hypertensive condition, i.e., the plasma renin-angiotensin vasoconstrictor factor and the sodium-volume factor.

The JNC (Joint National Commission on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) classifies hypertensive crises as either hypertensive "emergencies" or "urgencies". Table 8 below lists several types of hypertensive crises categorized as either hypertensive emergencies or hypertensive urgencies. Hypertensive emergencies are those situations that require immediate blood pressure reduction, (not necessarily to normal) in order to prevent or reduce the risk of potentially fatal target organ damage, from stroke, heart attack, heart failure or kidney failure. Hypertensive urgencies are those situations in which it is desirable to reduce BP within a few hours. Examples include upper levels of stage 3 hypertension, hypertension with optic disc edema, progressive target organ complications, and severe perioperative hypertension.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 34 -

Table 8

HYPERTENSIVE EMERGENCIES

Malignant Hypertension

Other High Renin States:

- 5 Renal Ischemic Vascular Disease
 Renal Vasculitis (scleroderma, periarteritis, lupus)
 Renal Trauma
 Renin-secreting tumors
 Adrenergic crises: pheochromocytoma, cocaine abuse, clonidine withdrawal
- 10 Dissecting aortic aneurysm
 Hypertensive encephalopathy
 Hypertension with stroke or impending stroke (TIA)
 Hypertension with pulmonary edema
 Hypertension with acute myocardial infarction
- 15 HYPERTENSIVE URGENCIES
 Hypertension with unstable angina
 Accelerating or severe hypertension
 Perioperative hypertension
 Cocaine abuse
- 20 Clonidine withdrawal
 Sodium-volume overload forms:
 Acute renal failure
 Acute glomerulonephritis
 Low urinary tract obstruction
- 25 Primary aldosteronism
 Low renin essential hypertension with pseudopapilledema
 Preeclampsia
- 30 Table 9 below lists most of the recognized hypertensive emergencies or
 urgencies and includes what is already known about renin-angiotensin or
 sodium-volume involvement in their causation or maintenance. It also includes those
 conditions associated with excessive neuro-adrenal hormonal activity, related either to
 excessive central or adrenal medullary-induced release of catecholamines, either

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 35 -

noradrenalin, adrenalin or both. A large component of catecholamine pressor action can involve constriction of kidneys vessels leading to excess kidney renin-angiotensin release.

Table 9

- 5 THE RENIN ANGIOTENSIN AND/OR SODIUM →VOLUME MEDIATION OF HYPERTENSIVE EMERGENCIES OR URGENCIES:
1. Dry Vasoconstrictor-High Renin Forms (PRA \geq 0.65) have signs of vascular injury to heart, brain and kidneys.
 - A. Malignant Hypertension
 - 10 B. Unilateral renovascular hypertension
 - C. High renin essential hypertension
 - D. Renal Trauma or infarction
 - E. Renin-secreting tumors
 - F. Renal vasculitis (periarteritis, scleroderma, lupus)
 - 15 G. Adrenergic Crises: pheochromocytoma, cocaine abuse, clonidine withdrawal
 - H. Cocaine abuse, clonidine withdrawal
 2. Wet-Sodium-Volume Mediated V Forms of acute hypertension (Plasma Renin <0.65 to very low).
 - 20 A. Acute renal failure
 - B. Acute glomerulonephritis
 - C. Lower urinary tract obstruction
 - D. Low renin essential hypertension
 - E. Primary hyperaldosteronism
 - 25 F. Eclampsia (PRA falls from 6-10 range of normal pregnancy to 1-2ng/ml/hr)
 3. Mixed Renin-Sodium Volume Forms of Hypertension. The Degree of \geq 0.65 or <0.65 indicates a predominant renin or volume factor.
 - A. Bilateral renal artery stenosis the high blood pressure of these
 - 30 conditions can
 - B. Coarctation of the aorta

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 36 -

* The high blood pressure of these conditions can normally be volume dependent, but after sodium depletion it is sustained instead by plasma renin increase.

- D. Other probable* medium to high renin states: PRA ≥ 0.65
- 5 1. Hypertensive encephalopathy
 2. Hypertension with cerebral hemorrhage
 3. Hypertension with (impending) stroke
 4. Hypertension with pulmonary edema
 5. Hypertension with acute myocardial infarction or with unstable angina
 - 10 6. Dissecting aortic aneurysm
 7. Perioperative hypertension (renin involvement reactive to noradrenalin or adrenalin release).

* These are hypertensive emergencies or urgencies for which no systematic information on plasma renin or sodium-volume states is yet available.

- 15 Nonetheless, the Laragh Method's use of renin testing in conjunction with the blood pressure response to an R or V drug can still faithfully reveal and target for treatment, the presence and/or degree of the renin or the sodium volume factor in sustaining the hypertension.

- The Laragh Method provides a protocol for rapid evaluation and treatment of
- 20 hypertensive emergencies and urgencies and include, for example, those shown in Tables 8 and 9. In an exemplary embodiment, for accelerating the processes to treat hypertensive crises, the Laragh Method provides that the process begins by obtaining entry plasma renin activity (PRA) and plasma catecholamine measurements along with testing blood for routine parameters. (See Table 10 below which sets forth an
- 25 exemplary embodiment of this systematic approach.) This is followed immediately thereafter by systematic testing of the blood pressure responses at 30 to 60 minutes intervals, first after administering an anti-renin R drug, most preferably either I.V. enalaprilat or 50 mg captopril orally. As in the milder forms of hypertension, a large
- 30 response implicates plasma renin-angiotensin levels in causation while no response suggests a sodium volume causation instead.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 37 -

Table 10

Procedures For The Rapid Mechanistic Approach To Diagnosis And Treatment Of Hypertensive Emergencies Or Urgencies: The Laragh Vasoconstriction (Renin Angiotensin-Sodium-Volume Analysis In Fast Forward

- 5 1. Baseline Laboratory Profile:
- CBC
 - Plasma renin activity
 - Plasma catecholamines: norepinephrine, epinephrine
 - Electrolytes, urea, creatinine, uric acid, glucose
- 10 ECG and Echo
2. Perform a rapid vasoconstriction (renin-angiotensin) (sodium-volume) analysis i.e.: Diagnosis ex juvantibus: the blood pressure response to the drug informs the diagnosis.
- Use I.V. or rapidly acting oral drugs in series, every 30-45 minutes to
- 15 determine BP response and inform the diagnosis.
- (1) Oral captopril or I.V. enalaprilat to identify the presence or absence of the renin factor.
 - (2) I.V. Phentolamine plus esmolol or labetalol I.V. to quantify the neural factor and to rule out pheochromocytoma, cocaine abuse, or clonidine withdrawal.
 - (3) I.V. furosemide to quantify the volume factor.
- 20 3. Continue therapy with the effective agent(s) from the above. Add or substitute nonspecific vasodilators, BUT only if needed. Eg: I.V. nicardipine or verapamil, I.V. nitroprusside, nitroglycerine, hydralazine or diazoxide.
- 25 4. In bleeding states, e.g.: cerebral or aortic dissection, or in acute myocardial infarction use instead or first agents that reduce cardiac work and vascular wall stress (i.e. beta blockers).
5. As blood pressure falls with renin system blockade concurrent sodium volume repletion may be required.
- 30 6. The response or lack of response to the specific anti-renin (R) or anti-sodium (V) drugs taken together with follow-up plasma renin level also guide follow-up drug therapy.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 38 -

The second pharmacologic testing step is designed to quickly rule in or out, whenever clinically appropriate, catecholamine (i.e., adrenalin or noradrenalin) related hypertension from, for example, an adrenal tumor, (e.g., a pheochromocytoma), or from cocaine abuse or clonidine or methyl-DOPA withdrawal any of which may induce catecholamine release. In fact, large plasma catecholamine surges, such as in a pheochromocytoma regularly elicit large renal renin release which then becomes a large factor in causing this hypertension and a target for drug treatment. The pharmacologic probes employed in this second step are most preferably I.V. phentolamine with esmolol, to achieve combined alpha and beta blockade or alternatively most preferably I.V. labetalol, a combined alpha-beta blocker. A large blood pressure response implicates a neural factor, (e.g., a pheochromocytoma). If the above syndromes are clinically unlikely, pharmacologic testing for catecholamine involvement may be deferred or omitted.

In a preferred embodiment, the next drug testing step evaluates the involvement of the sodium-volume factor by administering most preferably I.V. furosemide and observing the blood pressure response to an induced natriuresis over the ensuing several hours. (See Table 11 below.) This testing may be superimposed on the presence of continued anti-renin drug therapy as indicated from step one especially if full dose R drug therapy was only partially effective.

The response or lack of it to these pharmacologic probes, together with returned results of the baseline plasma renin testing (usually available within 24 hrs), enables assessment of the strength of the renin or sodium-volume factor and thereby informs the pathophysiologic basis for the hypertension. Thus, the response to these drug types informs the diagnosis - diagnosis ex juvantibus. For partial responders, just as in treating office or clinic patients, follow-up renin testing can inform the correct second or third drug choice.

Thus, the Laragh Method allows the physician to make a tentative categorical diagnosis of the underlying cause of the hypertensive crisis i.e., that the crisis is a result of the renin vasoconstrictor mechanism or the sodium-volume pressor mechanism. This tentative categorical diagnosis may be confirmed upon obtaining the PRA level results.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 39 -

Table 11

PREFERRED PHARMACOLOGIC PROBES FOR IMPLEMENTING THE LARAGH METHOD FOR RAPID VASOCONSTRICTION (I.E., RENIN-ANGIOTENSIN OR CATECHOLS) OR SODIUM INVOLVEMENT IN THE

5 HYPERTENSIVE CRISIS

The diagnostic approach (diagnosis ex juvantibus)

		<u>Initial Dose</u>	<u>Repeat Dose</u>	<u>Onset of Drug</u>
10	1. Anti-renin drug Enalaprilat	1.25mg I.V. bolus	2.5-10mg 9-30 min	10-15 min
15	2. Anti Sympathetic Labetalol	20mg I.V. bolus	20-80mg	5 min
	or Phentolamine plus Esmolol (Breviblole)	0.5-1.0 mg I.V. or 1 mg/min 0.1 ng/kg/min	1-5mg/min	1-2 min
20				
25	3. Anti-sodium- volume Furosemide	20-40mg I.V. Bolus	80-200mg	5 min

30

Interactive Formats

In another embodiment, the Laragh Method may be used in an interactive format via, for example, an internet website or computer program. Such an interactive format may be configured to accept patient information such as patient history, clinical characteristics, blood pressure, and lab values. This embodiment of the Laragh Method can be configured to be able to deliver, almost instantly, diagnostic and treatment recommendations such as, for example, lab tests and drugs as described above. The interactive nature of such a website allows much of the interviewing of patients and the input of clinical data to be carried out by nurse

35

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 40 -

practitioners or by other physician extenders, thus freeing the physician from these time-consuming tasks and reducing the overall cost of treatment.

A further benefit of an interactive format embodiment of the Laragh Method is the ability of this format to compile extensive patient data. Such compilations may be helpful in further diagnosis and treatment recommendations and maintenance.

As a specific example of an interactive format, a computer program queries a user for patient information, such as blood pressure, previous treatments and PRA lab values, among other information. The program may then process this information and recommend a course of treatment based on the Laragh Method as described herein.

The computer program may then compile the information entered, recommendations made and results obtained for one or more patients to provide useful data. The computer program may be made available in a computer readable format via, for example, a disk, CD ROM or internet website.

Data Analysis, Collection And Processing

The invention as disclosed herein can also be applied to methods of studying and analyzing hypertension by the analysis, collection and processing of patient data. Particular embodiments of these methods are provided below. Thus, by collecting the data referred to herein (e.g., PRA levels, blood pressure measurements, other test results), processing the data as indicated herein (e.g., comparing a patient's PRA level to a known level, comparing a patient's before and after PRA level, comparing a patient's blood pressure to a known level, comparing a patient's before and after blood pressure measurement, comparing the patient's other test results to known values or previously measured values) and then analyzing the data as indicated herein (e.g., analyzing the processed data with regard to PRA level changes or blood pressure changes in light of PRA, blood pressure and other test results before and after taking the different drugs as indicated herein), valuable individual patient analyses can be performed to learn more about the individual patient, a population the patient is in, or patients in general. This information can be used to predict a patient's expected outcome, successful treatments and strategies, public health information, epidemiological uses and improved diagnoses.

A possible advantage of the methods of analyzing data disclosed herein that can be used is that no direct examination of patients is required. The data needed for

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 41 -

the analysis can be collected from the patient's records. Alternatively, the data can be collected from the patient's as needed as indicated herein.

Thus, analysis of patient data may be collected for research purposes or may be used to direct treatment protocols for specific patients or categories of patients. In an exemplary embodiment, the Laragh Method provides a method of analyzing data from a hypertensive patient by recording the patient's PRA level and then recording the patient's blood pressure after the patient has taken one or more R drugs, one or more V drugs, or a combination of one or more R and V drugs. In another exemplary embodiment, Laragh Method may be used to analyze data from a patient already known to have a low PRA level or a high PRA level.

The Laragh Method also may be used to analyze data from a patient experiencing a hypertensive crisis. In one embodiment the patient's blood pressure is recorded after the patient has taken at least one R drug, at least one V drug, or a combination of at least one R drug and V drug.

When analyzing data from a hypertensive patient or a patient experiencing a hypertensive crisis, the Laragh Method may be used to direct both the proper selection of a treatment regimen and the proper diagnosis. It should be noted that in certain embodiments the administration of an R drug or V drug is not done for therapeutic purposes, but rather to evaluate the patient's response in order to direct the physician, for example, to a proper diagnosis and a proper treatment regimen. The Laragh Method is particularly useful for analyzing data to guide the physician in making a broad categorical diagnosis for a hypertensive patient, i.e., informing the physician, for example, that the hypertension results mainly from a high PRA level on the one hand, or a high volume level on the other.

25 **Conclusion**

Awareness and understanding of baseline ambulatory plasma renin levels and various meaningful plasma renin response patterns to antihypertensive drugs helps the physician to find the simplest, most rational, "best fit," drug, or drug program, for each individual patient. A goal is to use one drug instead of two, or two instead of three, for the long-term commitment that hypertension mandates. Thus, the Laragh Method directs that a little extra time be spent at the beginning to work out the best drug fit program for each patient which can have big payoffs in efficacy, simplicity,

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 42 -

cost, and compliance. In the long term, appropriate treatment ultimately may prevent serious, often fatal cardiovascular events, not to mention the physician and patient gratifications inspired by their mutual involvement in a rational treatment process.

The Laragh Method described herein enables the physician to determine the simplest and best drug treatment program for each patient. This system guides a decision tree for untreated new hypertensive patients as well as for the hypertensive patient who is already on drugs, but whose blood pressure is either not successfully treated, or whose medication should be changed, for clinical reasons, including unwanted side effects, or because the complexity of the regimen has led to non-compliance. In addition, the Laragh Method may be applied to the evaluation and treatment of hypertensive crises. The Laragh Method has been described herein in a number of specific examples. One skilled in the art will understand that some of the specifics of the examples can be varied to still apply the method and exploit its superior results.

The enumerated embodiments below are provided to further exemplify various aspects of the invention.

1. A method for treating patients with hypertension comprising:
 - A. measuring the plasma renin activity (PRA) of each patient;
 - A. if a patient's $PRA \geq 0.65$, then;
 - 20 i. prescribing an R drug at a low dose;
 - ii. increasing the dose of the R drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after B(i);
 - iii. prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug if a patient's BP is not adequately controlled after B(ii);
 - 25 iv. increasing the dose of the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after B(iii), and measuring the PRA;
 - v. if the BP is not adequately controlled after B(iv), then;
 - a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
 - prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; and
 - 30 c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
 - B. if a patient's $PRA < 0.65$, then;
 - i. prescribing a V drug at a low dose;

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 43 -

- ii. increasing the dose of the V drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after C(i);
- iii. prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after C(ii);
- 5 iv. increasing the dose of the R drug if a patient's BP is not adequately controlled after C(iii), and measuring the PRA;
- v. if the BP is not adequately controlled after B(iv), then;
- a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- b. prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; and
- 10 c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$.
2. A method for treating patients with hypertension who have a plasma renin activity (PRA) ≥ 0.65 , comprising:
- A. prescribing an R drug at a low dose;
- 15 B. increasing the dose of the R drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after A;
- C. prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug if a patient's BP is not adequately controlled after B;
- D. increasing the dose of the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after C, and measuring the PRA;
- 20 E. if the BP is not adequately controlled after D, then;
- i. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- b. prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; and
- iii. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$.
3. A method for treating patients with hypertension who have a plasma renin activity (PRA) of < 0.65 , comprising:
- 25 A. prescribing a V drug at a low dose;
- B. increasing the dose of the V drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after A;
- C. prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after B;
- 30 D. increasing the dose of the R drug if a patient's BP is not adequately controlled after C, and measuring the PRA;

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 44 -

- E. if the BP is not adequately controlled after D, then;
- i. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
 - ii. prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; and
 - iii. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$.
- 5 4. A method of treating and diagnosing curable forms of hypertension comprising:
- A. measuring the plasma renin activity (PRA) of each patient;
 - B. if the PRA < 0.65 for a patient, then prescribing a test for hypokalemia;
 - 10 i. if a patient is hypokalemic, then prescribing a 24 hr. urine aldosterone test;
 - ii. if the urine aldosterone is high, then prescribing an adrenal CT scan and an adrenal vein sample, and if the adrenal CT scan and the adrenal vein sample are positive for aldosteronism, prescribing a unilateral adrenalectomy, otherwise go to B(ii);
 - 15 iii. if the urine aldosterone is not high, then go to B(ii);
 - iv. if a patient is not hypokalemic or B(i) refers the patient to this step, then prescribing a V drug at a low dose, measuring the blood pressure (BP) and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the V drug;
 - 20 v. if the BP is not adequately controlled after B(ii), then prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug;
 - vi. if the BP is not adequately controlled after B(iii), then increasing the dose of the R drug and measuring the PRA;
 - vii. if the BP is not adequately controlled after B(iv), then;
 - 25 a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
 - ii. prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
 - c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
 - C. if the PRA ≥ 1.6 , then prescribing a captopril test;
 - 30 i. if the captopril test is negative, go to D(i), otherwise prescribing renal vein sampling;
 - ii. if the renal vein sampling is negative, go to D(i), otherwise prescribing a renal angiogram;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 45 -

- iii. if the renal angiogram is negative, go to D(i), otherwise prescribing renal angioplasty or surgical revascularization;
- D. if the $1.6 > \text{PRA} \geq 0.65$, then;
 - 5 i. prescribing an R drug at a low dose, measuring the BP and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the R drug;
 - ii. if the BP is not adequately controlled after D(i), then prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug;
 - 10 iii. if the BP is not adequately controlled after D(ii), then increasing the dose of the V drug and measuring the PRA;
 - iv. if the BP is not adequately controlled after D(iii), then;
 - a. switching the R drug to a second V drug if $\text{PRA} < 0.65$;
 - . prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
 - c. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$.
- 15 5. A method of treating hypertensive patients who have not adequately responded to previous treatment using a V drug, R drug or a V and R drug together, comprising:
 - A. measuring the plasma renin activity (PRA) of each patient;
 - B. if the $\text{PRA} < 0.65$ and the patient was taking a V drug, then;
 - 20 i. increasing the dose of the V drug if the dose was low, otherwise go to B(ii);
 - ii. if the BP is not adequately controlled after B(i), then prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug;
 - iii. if the BP is not adequately controlled after B(ii), then increasing the dose of the R drug and measuring the PRA;
 - 25 iv. if the BP is not adequately controlled after B(iii), then;
 - a. switching the R drug to a second V drug if $\text{PRA} < 0.65$;
 - b. prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
 - c. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$;
 - 30 C. if the $\text{PRA} < 0.65$ and the patient was taking an R drug, then;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 46 -

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- i. prescribing a V drug at a low dose instead of prescribing the R drug, measuring the BP and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the V drug;
 - ii. if the BP is not adequately controlled after C(i), then prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug;
 - iii. if the BP is not adequately controlled after C(ii), then increasing the dose of the R drug and measuring the PRA;
 - iv. if the BP is not adequately controlled after C(iii), then;
 - a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
 - . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
 - c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
 - D. if $PRA < 0.65$ and the patient was taking a V drug and R drug, then
 - i. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
 - ii. prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
 - iii. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
 - E. if the $0.65 \leq PRA < 6.5$, and the patient was taking a V drug, then;
 - i. increasing the dose of the V drug if the dose was low, otherwise go to E(ii);
 - ii. if the BP is not adequately controlled after E(i), then prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug;
 - iii. if the BP is not adequately controlled after E(ii), then increasing the dose of the R drug and measuring the PRA;
 - iv. if the BP is not adequately controlled after E(iii), then;
 - a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
 - . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
 - c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
 - F. if $0.65 \leq PRA < 6.5$, and the patient was taking an R drug, then;
 - i. increasing the dose of the R drug if the dose was low, otherwise go to F(ii);
 - ii. if the BP is not adequately controlled after F(i), then prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 47 -

- iii. if the BP is not adequately controlled after F(ii), then increasing the dose of the V drug and measuring the PRA;
- iv. if the BP is not adequately controlled after F(iii), then;
- 5 a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- G. if $0.65 \leq PRA < 6.5$, and the patient was taking a V drug and an R drug, then;
- i. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- 10 ii. prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- iii. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- H. if $PRA \geq 6.5$, and the patient was taking a V drug, then;
- i. prescribing an R drug at a low dose instead of prescribing the R drug, measuring the BP and if the BP is not adequately
- 15 controlled, increasing the dose of the R drug;
- ii. if the BP is not adequately controlled after H(i), then prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug;
- iii. if the BP is not adequately controlled after H(ii), then increasing the dose of the V drug and measuring the PRA;
- 20 iv. if the BP is not adequately controlled after H(iii), then;
- a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- I. if $PRA \geq 6.5$, and the patient was taking an R drug, then;
- 25 i. increasing the dose of the R drug if the dose was low, otherwise go to I(ii);
- ii. if the BP is not adequately controlled after I(i), then prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug;
- iii. if the BP is not adequately controlled after I(ii), then increasing
- 30 the dose of the V drug and measuring the PRA;
- iv. if the BP is not adequately controlled, then;
- a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 48 -

- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$;
- J. if $\text{PRA} \geq 6.5$, and the patient was taking a V drug and an R drug, then;
 - i. switching the R drug to a second V drug if $\text{PRA} < 0.65$;
 - 5 ii. prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
 - iii. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$.
- 6. A method for treating patients with hypertension when they visit a physician, clinic or hospital comprising:
 - on the first visit, drawing blood from each patient for a plasma renin activity (PRA) test;
 - 10 on the second visit, prescribing a low dose R drug if a patient's $\text{PRA} \geq 0.65$ and a low dose V drug if a patient's $\text{PRA} < 0.65$;
 - on the third visit, measuring the patient's blood pressure (BP) and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the R drug or V drug;
 - 15 on the fourth visit, measuring the patient's BP and if the BP is not adequately controlled, in addition to the R drug or V drug the patient is already taking, prescribe a low dose V drug to a patient who was receiving an R drug and a low dose R drug to a patient who was
 - 20 receiving a V drug;
 - on the fifth visit, measuring the patient's BP and drawing blood for a plasma renin activity (PRA) test if the BP is not adequately controlled, then measure the PRA and increase the dose of the V drug of a patient that was taking a high dose R drug and a low dose V drug and increase
 - 25 the dose of the R drug of a patient that was taking a high dose V drug and a low dose R drug;
 - on the sixth visit, measuring the patient's BP and if the BP is not adequately controlled, then:
 - switching the R drug to a second V drug if $\text{PRA} < 0.65$;
 - 30 prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; and
 - switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 49 -

7. The method of embodiment 6, wherein before performing the method on patients with a $PRA \geq 1.6$, on the second visit, ruling out renovascular hypertension by tests selected from the group consisting of a captopril test, a renal vein sampling and a renal angiogram or combinations thereof.
- 5 8. The method of embodiment 6, wherein before performing the method on patients with a $PRA < 0.65$, ruling out primary aldosteronism by tests selected from the group consisting of a hypokalemia test, a 24 hr. urine aldosterone test, an adrenal CT scan and adrenal vein sampling and combinations thereof.
9. A method of treating hypertensive patients who have not adequately responded to previous treatment using V drugs, R drugs or V and R drugs together when they visit a physician, clinic or hospital, comprising:
10 on the first visit, drawing blood from each patient for a plasma renin activity (PRA) test;
on the second visit;
15 if $PRA < 0.65$, then;
if a patient was taking a V drug, then follow a V treatment;
if a patient was taking an R drug, then switch to a V drug and if the BP is still not adequately controlled, then follow a V treatment;
20 if a patient was taking a V drug and an R drug, then follow a Secondary treatment;
if $0.65 \leq PRA < 6.5$, then;
if a patient was taking a V drug, then follow a V treatment;
if a patient was taking an R drug, then follow an R treatment;
25 if a patient was taking a V drug and an R drug, then follow a Secondary treatment;
if $PRA \geq 6.5$, then;
if a patient was taking a V drug, then switch to a low dose R drug and if the BP is not adequately controlled, follow an R treatment;
30 if a patient was taking an R drug, then follow an R treatment;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 50 -

if a patient was taking a V drug and an R drug, then follow a Secondary treatment;

wherein the V treatment comprises:

increasing the dose of the V drug if the V drug was being taken at a low dose, otherwise prescribing a low dose R drug in addition to the V drug;
measuring the BP and if the BP is still not adequately controlled, increasing the dose of the R drug and following the Secondary treatment;

10 wherein the R treatment comprises:

increasing the dose of the R drug if the R drug was being taken at a low dose, otherwise prescribing a low dose V drug in addition to the R drug;
measuring the BP and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the V drug and following the Secondary treatment;

wherein the Secondary treatment comprises measuring the BP and if the BP is not adequately controlled, then;

switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$.

- 20
10. A computer program relating to the treatment of hypertension comprising a computer readable format that accepts patient information and processes it to make treatment recommendations according to the methods of any of
- 25
- embodiments 1-9.
11. An internet website relating to the treatment of hypertension comprising an interactive format that collects and processes patient information to make treatment recommendations according to the methods of any of embodiments 1-9.
- 30
12. A method of treating a hypertensive patient having a PRA less than about 0.65 ng/ml/hr comprising:
- a. administering to the patient a low dose V drug;

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 51 -

- b. after step (a) measuring the patient's BP and if the patient's BP is not controlled, administering to the patient an increased dose of the V drug;
- c. after step (b) measuring the patient's BP and if the patient's BP is not controlled, administering to the patient an R drug in addition to the V drug.
- 5
13. The method of embodiment 12 further comprising:
after step (c) measuring the patient's BP and if the patient's BP is not controlled, administering to the patient an increased dose of the R drug in addition to the V drug.
- 10
14. The method of embodiment 13 further comprising measuring the patient's PRA.
15. The method of embodiment 14 further comprising administering to the patient a second V drug and ceasing administration of the R drug if the patient's PRA is less than about 0.65.
- 15
16. The method of embodiment 14 further comprising administering to the patient a second R drug if the patient's PRA is between about 0.65 and about 6.5.
17. The method of embodiment 14 further comprising administering to the patient a second R drug and ceasing administration of the V drug if the PRA is greater than about 6.5.
- 20
18. A method of treating a hypertensive patient having a PRA greater than or equal to about 0.65 ng/ml/hr comprising:
a. administering to the patient a low dose R drug;
b. after step (a) measuring the patient's BP and if the patient's BP is not controlled, administering to the patient an increased dose of the R drug; and
c. after step (b) measuring the patient's BP and if the patient's BP is not controlled, administering to the patient a V drug in addition to the R drug.
- 25
19. The method of embodiment 18 comprising:
- 30

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 52 -

- after step (c) measuring the patient's BP and if the patient's BP is not controlled, administering to the patient an increased dose of the V drug in addition to the R drug.
20. The method of embodiment 19 further comprising measuring the patient's PRA.
21. The method of embodiment 20 further comprising administering to the patient a second V drug and ceasing administration of the R drug if the patient's PRA is less than about 0.65.
22. The method of embodiment 20 further comprising administering to the patient a second R drug if the patient's PRA is inclusively between about 0.65 and about 6.5.
23. The method of embodiment 20 further comprising administering to the patient a second R drug and ceasing administration of the V drug if the patient's PRA is greater than about 6.5.
24. A method for treating patients with hypertension who have a medium to high level plasma renin activity (PRA), comprising:
- A. prescribing an R drug at a low dose;
 - B. increasing the dose of the R drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after A;
 - C. prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug if a patient's BP is not adequately controlled after B;
 - D. increasing the dose of the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after C, and measuring the PRA;
 - E. if the BP is not adequately controlled after D, then;
 - i. switching the R drug to a second V drug if is at a low level;
 - ii. prescribing a second R drug if PRA is at a medium level; and
 - iii. switching the V drug to a second R drug if PRA is at a high level.
25. A method for treating patients with hypertension who have a low level plasma renin activity (PRA), comprising:
- A. prescribing a V drug at a low dose;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 53 -

- B. increasing the dose of the V drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after A;
- C. prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after B;
- 5 D. increasing the dose of the R drug if a patient's BP is not adequately controlled after C, and measuring the PRA;
- E. if the BP is not adequately controlled after D, then;
- i. switching the R drug to a second V drug if PRA is at a low level;
- 10 ii. prescribing a second R drug if PRA is at a medium level; and
- iii. switching the V drug to a second R drug if PRA at a high level.
26. A method of treating patients with hypertension according to any of embodiments 1-6, wherein the patient's plasma renin activity is measured by the Sealey and Laragh PRA test.
- 15 27. A method for evaluating and treating a patient experiencing a hypertensive crisis comprising:
- a. obtaining a baseline laboratory profile comprising collecting blood from the patient to determine the patient's baseline plasma renin activity (PRA) level;
- 20 b. (i) administering at least one anti-renin drug, and if the patient's blood pressure does not respond after (b)(i),
- (ii) administering at least one anti-volume drug;
- c. establishing a tentative categorical diagnosis based on the response in steps b(i) and/or b(ii); and
- 25 d. confirming the categorical diagnosis after obtaining the results of the patient's baseline PRA level.
28. The method of embodiment 27, wherein the laboratory profile further comprises obtaining a CBC.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 54 -

29. The method of embodiment 28, wherein the laboratory profile further comprises obtaining a plasma catecholamine profile and an electrolyte profile.
30. The method of embodiment 29, wherein the laboratory profile further comprises obtaining the results of an ECG and an echocardiogram.
- 5 31. The method of embodiment 30, further comprising administering a drug which allows quantification of a neural factor.
32. The method of embodiment 31, wherein the drug is selected from the group consisting of phentolamine, esprodol, and labetalol, or any combination thereof.
- 10 33. The method of embodiment 27 wherein the anti-renin drug is selected from the group consisting of captopril and enalapril or a combination thereof.
34. The method of embodiment 27, wherein the anti-volume drug is furosemide.
35. The method of embodiment 31, wherein the neural factor is selected from the group comprising pheochromocytoma, cocaine abuse, and clonidine withdrawal.
- 15 36. The method of embodiment 27, comprising administering a non-specific vasodilator.
37. The method of embodiment 36, herein the non-specific vasodilator is selected from the group consisting of nicardipine, verapamil, nitroprusside, nitroglycerin, hydralazine, diazoxide, or any combination thereof.
- 20 38. A method of evaluating and treating a patient experiencing a hypertensive crisis caused by a bleeding state, said method comprising:
- a. obtaining a baseline laboratory profile comprising:
- 25 (1) collecting blood from the patient to determine the patient's baseline PRA level; and
- (2) performing at least one diagnostic test which suggest the presence of a bleeding state;
- b. administering a beta blocker; and
- 30 c. confirming the diagnosis of the bleeding state by obtaining PRA results consistent with said diagnosis.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 55 -

39. The method of embodiment 38 herein the bleeding state is selected from the group consisting of cerebral dissection, aortic dissection, and acute myocardial infarction.
40. A method of analyzing data from a hypertensive patient comprising:
- 5 A. recording the patient's baseline plasma renin activity (PRA) level;
- B. if the PRA level is ≥ 0.65 , then;
- i. recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose R drug;
- 10 ii. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B(i), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose R drug;
- iii. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B(ii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose V drug in addition to the high dose R drug;
- 15 iv. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B(iii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug in addition to the high dose R drug;
- 20 v. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B(iv), then recording a second PRA level from said patient, and then;
- a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's blood pressure after a second V drug in place of the R drug;
- 25 . if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 ; recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 30 C. if the patient's PRA level is < 0.65 , then;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 56 -

- i. recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose V drug;
 - ii. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C(i), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug;
 - iii. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C(ii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose R drug in addition to the high dose V drug;
 - iv. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C(iii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose R drug in addition to the high dose V drug;
 - v. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C(iv), then recording a second PRA level from said patient, and then:
 - a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
 - b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug; and
 - c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
 - d. after steps A, B and C are taken if indicated, recording the patient's blood pressure and comparing it to known values.
41. A method of analyzing data from a hypertensive patient having a plasma renin activity level ≥ 0.65 , comprising:
- A. recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose R drug;

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 57 -

- B. if the recorded blood pressure is not within a normal range after A, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose R drug;
- 5 C. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose V drug in addition to the high dose R drug;
- D. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug in addition to the high dose R drug;
- 10 E. if the recorded blood pressure is not within a normal range after D, then recording a second PRA level from said patient, and then;
- i. if second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- 15 . if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug; and
- iii. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug in place of the V drug.
- 20 F. after steps A, B, C, D and E are taken if indicated, recording the patient's blood pressure and comparing it to known values.
42. A method of analyzing data from a hypertensive patient having a plasma renin activity level < 0.65 , comprising:
- A. recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low
- 25 dose V drug;
- B. if the recorded blood pressure is not within a normal range after A, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug;
- C. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B,
- 30 then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose R drug in addition to the high dose V drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 58 -

- D. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose R drug in addition to the high dose V drug;
- 5 E. if the recorded blood pressure is not within a normal range after D, then recording a second PRA level from said patient, and then;
- 10 i. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- ii. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug; and
- 15 iii. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- F. after steps A, B, C, D and E are taken if indicated, recording the patient's blood pressure and comparing it to known values.
- 15 43. A method of analyzing data from a hypertensive patient comprising:
- A. recording the patient's baseline plasma renin activity (PRA) level;
- B. if the PRA level is < 0.65 , then recording the results of a test for hypokalemia;
- 20 i. if the hypokalemia test results are consistent with hypokalemia, then recording the results of a 24 hr. urine aldosterone test;
- a. if the urine aldersterone is high, then recording the results of an adrenal CT scan and an adrenal vein sample, and if the results of the adrenal CT scan and the
- 25 adrenal vein sample are positive for aldosteronism, recording the results of a unilateral adrenalectomy, otherwise go to B(ii);
- b. if the urine aldosterone is not high, then go to B(ii);
- 30 ii. if the hypokalemia test results are inconsistent with hypokalemia or B(i) refers the patient to this step, then recording the patient's blood pressure (BP) after the patient has taken a low dose V drug;

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 59 -

- iii. if the recorded BP is not within a normal range after B(ii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug;
- 5 iv. if the recorded BP is not within a normal range after B(iii), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug in addition to the high dose V drug;
- v. if the recorded BP is not within a normal range after B(iv), then recording a the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug in addition to the high dose V drug;
- 10 vi. if the recorded BP is not within a normal range after B(v), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- 15 b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 20 C. if the PRA level is ≥ 1.6 , then recording the results of a captopril test;
- i. if the results of the captopril test are negative, go to D(i), otherwise record the results of renal vein sampling;
- 25 ii. if the renal vein sampling results are negative, go to D(i), otherwise record the results of a renal angiogram;
- iii. if the results of a renal angiogram are negative, go to D(i), otherwise record the results of a renal angioplasty or surgical revascularization;
- if $1.6 >$ PRA level ≥ 0.65 , then;
- 30 . recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 60 -

- . if the recorded BP is not within a normal range after D(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug;
- 5 iii. if the recorded BP is not within a normal range after D(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug in addition to the high dose R drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after D(iii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug in addition to the high dose R drug;
- 10 v. if the recorded BP is not within a normal range after D(iv), then recording a second PRA level from said patient, and then;
- a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- 15 b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 20 E. after steps A, B, C and D are taken if indicated, recording the patient's BP and comparing it to known values.
44. A method of analyzing data from a hypertensive patient whose BP has not been maintained within a normal range after taking a V drug, and R drug or a
- 25 V and R drug together comprising:
- A. recording the patient's baseline plasma renin activity (PRA);
- B. if the PRA level is <0.65 and the patient had taken a V drug, then;
- i. recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose V drug if the V drug dose had been low, otherwise go to
- 30 B(ii);

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 61 -

- ii. if the recorded BP is not within a normal range after B(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug in addition to the V drug;
- 5 iii. if the recorded BP is not within a normal range after B(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose R drug in addition to the V drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after B(iii), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- 10 a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug; and
- 15 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- C. if the PRA level is <0.65 and the patient had taken an R drug, then;
- 20 i. recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug in place of the R drug;
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after C(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug in addition to the V drug;
- 25 iii. if the recorded BP is not within a normal range after C(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose R drug in addition to the V drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after C(iii), recording a second PRA level from the patient, and then;
- 30 a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 62 -

- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 5
- D. if the patient's PRA level is < 0.65 and the patient had taken a V drug and an R drug, then;
- i. recording the patients BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- 10
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after D(i), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose of at least one of the V drugs in place of the R drug;
- 15
- . if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken an R drug in place of one of the V drugs; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 20
- E. if $0.65 \leq$ PRA level < 6.5 , and the patient had taken a V drug, then;
- i. recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug if the V drug dose had been low, otherwise go to E(ii);
- 25
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after E(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug in addition to the V drug;
- iii. if the recorded BP is not within a normal range after E(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug in addition to the V drug;
- 30

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 63 -

- iv. if the recorded BP is not within a normal range after E(iii), then recording a second PRA level from said patient, and then;
- 5 a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in addition to the V drug; and
- 10 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- F. if $0.65 \leq$ PRA level < 6.5 , and the patient had taken an R drug, then;
- 15 i. recording the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug if the R drug dose had been low, otherwise go to F(ii);
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after F(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug in addition to the high dose R drug;
- 20 iii. if the recorded BP is not within a normal range after F(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug in addition to the high dose R drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after F(iii), then recording a second PRA level from said patient, and then;
- 25 a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in addition to the V drug; and
- 30 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 64 -

- G. if $0.65 \leq \text{PRA level} < 6.5$ and the patient had taken a V drug and an R drug, then;
- 5 i. recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose R drug;
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after G(i), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- 10 a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq \text{second PRA level} < 6.5$, then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in addition to the V drug; and
- 15 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- H. if the PRA level is ≥ 6.5 , and the patient had taken a V drug, then;
- i. recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug;
- 20 ii. if the recorded BP is not within a normal range after H(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug;
- iii. if the recorded BP is not within a normal range after H(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug;
- 25 iv. if the recorded BP is not within a normal range after H(iii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug;
- v. if the recorded BP is not within a normal range after H(iv), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- 30 a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 65 -

- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken second R drug in addition to the V drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 5
- I. if the PRA level is ≥ 6.5 , and the patient had taken an R drug, then;
- i. recording the patient's BP after a higher dose R drug, if the R dose was low, other wise go to I(ii);
- 10
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after I(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a V drug in addition to the high dose R drug;
- iii. if the recorded BP is not within a normal range after I(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug;
- 15
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after I(iii), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- 20
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken second R drug in addition to the V drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 25
- J. if the PRA level is ≥ 6.5 , and the patient had taken V drug and an R drug, then;
- i. recording the patient's BP after the patient switches from the V drug to a second R drug;
- 30
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after J(i), then recording a second PRA level from the patient, and then;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 66 -

- a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken second R drug in addition to the V drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 10 K. after steps A, B, C, D, E, F, G, H, I and J are taken if indicated, recording the patient's BP and comparing it to known values.
45. A computer program relating to analyzing data concerning hypertension comprising a computer readable format that records patient information and processes it to perform analyses according to the methods of any of
- 15 embodiments 40-44.
46. An internet website relating to analyzing data concerning a hypertensive patient comprising an interactive format that records and processes patient information to perform analyses according to the methods of any of
- 20 47. A method of analyzing data from a hypertensive patient having a PRA less than about 0.65 ng/ml/hr comprising:
- a. recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug;
- b. after step (a), if the recorded BP is not within a normal range, then
- 25 recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the V drug;
- c. after step (b), if the patient's recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken an R drug in addition to the V drug.
- 30 d. after steps a, b and c are taken if indicated, recording the patient's BP and comparing it to known values.
48. The method of embodiment 47, further comprising:

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 67 -

- after step (d), if the patient's recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the R drug in addition to the V drug.
49. The method of embodiment 48, further comprising recording the patient's PRA level.
50. The method of embodiment 49, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug and has stopped taking the R drug when the patient's PRA is less than about 0.65.
51. The method of embodiment 49, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug when the patient's PRA is between about 0.65 and about 6.5.
52. The method of embodiment 49, further comprising recording the patient BP the patient has taken a second R drug and has stopped taking the V drug when the PRA is greater than about 6.5.
53. A method of analyzing data from a hypertensive patient having a PRA greater than or equal to about 0.65 ng/ml/hr comprising:
- recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug;
 - after step (a) if the recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the R drug; and
 - after step (b), if the patient's recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken a V drug in addition to the R drug;
 - after steps a, b and c are taken if indicated, recording the patient's BP and comparing it to known values.
54. The method of embodiment 53, further comprising: after step (d), and if the patient's recorded BP is not within a normal range, recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the V drug in addition to the R drug.
55. The method of embodiment 54, further comprising recording the patient's PRA level.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 68 -

56. The method of embodiment 55, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug and stopped taking the R drug when the patient's PRA is less than about 0.65.
57. The method of embodiment 55, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug when the patient's PRA is inclusively between about 0.65 and about 6.5.
58. The method of embodiment 55, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug and stopped taking the V drug when the patient's PRA is greater than about 6.5.
- 10 59. A method for analyzing data from a hypertensive patient having a medium to high level plasma renin activity (PRA), comprising:
- A. recording the patient's blood pressure (BP) after the patient has taken an R drug at a low dose;
- 15 B. if the recorded BP is within a normal range after A, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the R drug;
- C. if the recorded BP is not within a normal range after B, then recording the patient's BP after the patient has taken a V drug at a low dose in addition to the R drug;
- 20 D. if the recorded BP is not within a normal range after C, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the V drug;
- E. if the recorded BP is not within a normal range after D, then recording the patient's PRA level after,
- 25 i. the patient has switched from the R drug to a second V drug if the PRA is at a low level;
- ii. the patient has then taken a second R drug if the PRA is at a medium level; and
- iii. the patient has switched from the V drug to a second R drug if the PRA is at a high level;
- 30 F. after steps A, B, C, D and E are taken if indicated, recording the patient's blood pressure and comparing it to known values.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 69 -

60. A method for analyzing data from a hypertensive patient having a low level plasma renin activity (PRA), comprising:
- A. recording the patient's blood pressure (BP) after the patient has taken an V drug at a low dose;
 - 5 B. if the recorded BP is within a normal range after A, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the V drug;
 - C. if the recorded BP is not within a normal range after B, then recording the patient's BP after the patient has taken a V drug at a low dose in addition to the V drug;
 - 10 D. if the recorded BP is not within a normal range after C, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the R drug;
 - E. if the recorded BP is not within a normal range after D, then recording the patient's PRA level, and;
 - 15 i. the patient has switched from the R drug to a second V drug if the PRA is at a low level;
 - ii. the patient has taken a second R drug if the PRA is at a medium level; and
 - 20 iii. the patient has switched from the V drug to a second R drug if the PRA at a high level.
61. A method of analyzing data from a hypertensive patient according to any of embodiments 40-44, wherein the patient's plasma renin activity is measured by the Sealey and Laragh PRA test.
- 25 62. A method of analyzing data from a patient experiencing a hypertensive crisis comprising:
- a. (i) recording the patient's blood pressure (BP) after the patient has taken at least one anti-renin drug, and if the patient's BP is not within a normal range after (a)(i), then;
 - 30 (ii) recording the patient's BP after the patient has taken at least one anti-volume drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 70 -

- b. establishing a tentative result of the analysis based on the response in steps a(i) and/or a(ii).
63. The method of embodiment 62, further comprising recording the patient's baseline plasma renin activity (PRA) level in a laboratory profile after step b.
- 5 64. The method of embodiment 63, further comprising comparing the known baseline PRA levels associated with the tentative result of the analysis with the patient's baseline PRA level.
65. The method of embodiment 63, wherein the laboratory profile further comprises the patient's CBC and comparing all of the recorded data with
10 known values.
66. The method of embodiment 65, wherein the laboratory profile further comprises the patient's plasma catecholamine profile and electrolyte profile and comparing all of the recorded data with known values.
67. The method of embodiment 66, wherein the laboratory profile further
15 comprises the patient's ECG and echocardiogram and comparing all of the recorded data with known values.
68. The method of embodiment 64, further comprising recording data to quantify a neural factor after the patient has taken a drug that allows for quantification of a neural factor and comparing all of the recorded data with known values.
- 20 69. The method of embodiment 68, wherein the drug is selected from the group consisting of phentolamine, esprodol, and labetalol, or any combination thereof and comparing all of the recorded data with known values.
70. The method of embodiment 62, wherein the anti-renin drug is selected from the group consisting of captopril and enalapril or a combination thereof.
- 25 71. The method of embodiment 62, wherein the anti-volume drug is furosemide.
72. The method of embodiment 68, wherein the neural factor is selected from the group comprising pheochromocytoma, cocaine abuse, and clonidine withdrawal.
73. The method of embodiment 64, further comprising recording the patient's BP
30 after the patient has taken a non-specific vasodilator.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 71 -

74. The method of embodiment 73, wherein the non-specific vasodilator is selected from the group consisting of nicardipine, verapamil, nitroprusside, nitroglycerin, hydralazine, diazoxide, or any combination thereof.
75. A method of analyzing data from a patient experiencing a hypertensive crisis from a bleeding state, said method comprising:
- 5
- a. recording a laboratory profile comprising:
- (1) the patient's baseline PRA level; and
- (2) the results of at least one test which suggests the presence of a bleeding state;
- 10
- b. recording the patient's BP after the patient has taken a beta blocker; and
- c. comparing known baseling PRA levels from other patients with a bleeding state with the patient's baseline PRA level.
76. The method of embodiment 75, wherein the bleeding state is selected from the group consisting of cerebral dissection, aortic dissection, and acute myocardial
- 15
- infarction.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 72 -

What is claimed is:

1. A method of analyzing data from a hypertensive patient comprising:
 - A. recording the patient's baseline plasma renin activity (PRA) level;
 - B. if the PRA level is ≥ 0.65 , then;
 - 5 i. recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose R drug;
 - ii. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B(i), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose R drug;
 - 10 iii. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B(ii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose V drug in addition to the high dose R drug;
 - 15 iv. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B(iii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug in addition to the high dose R drug;
 - 20 v. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B(iv), then recording a second PRA level from said patient, and then;
 - a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's blood pressure after a second V drug in place of the R drug;
 - 25 if $0.65 \leq \text{second PRA level} < 6.5$, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug; and
 - c. if the second PRA level is ≥ 6.5 ; recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
 - C. if the patient's PRA level is < 0.65 , then;
 - 30 i. recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose V drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 73 -

- ii. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C(i), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug;
- 5 iii. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C(ii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose R drug in addition to the high dose V drug;
- 10 iv. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C(iii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose R drug in addition to the high dose V drug;
- 15 v. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C(iv), then recording a second PRA level from said patient, and then;
- 20 a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- . if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug; and
- 25 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- d. after steps A, B and C are taken if indicated, recording the patient's blood pressure and comparing it to known values.
2. A method of analyzing data from a hypertensive patient having a plasma renin activity level ≥ 0.65 , comprising:
- 30 A. recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose R drug;

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 74 -

- B. if the recorded blood pressure is not within a normal range after A, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose R drug;
- 5 C. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose V drug in addition to the high dose R drug;
- D. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug in addition to the high dose R drug;
- 10 E. if the recorded blood pressure is not within a normal range after D, then recording a second PRA level from said patient, and then;
- i. if second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- 15 . if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug; and
- iii. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug in place of the V drug.
- 20 F. after steps A, B, C, D and E are taken if indicated, recording the patient's blood pressure and comparing it to known values.
3. A method of analyzing data from a hypertensive patient having a plasma renin activity level < 0.65 , comprising:
- 25 A. recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose V drug;
- B. if the recorded blood pressure is not within a normal range after A, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug;
- 30 C. if the recorded blood pressure is not within a normal range after B, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a low dose R drug in addition to the high dose V drug;

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 75 -

- D. if the recorded blood pressure is not within a normal range after C, then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose R drug in addition to the high dose V drug;
- 5 E. if the recorded blood pressure is not within a normal range after D, then recording a second PRA level from said patient, and then;
- 10 i. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- ii. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug; and
- 15 iii. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- F. after steps A, B, C, D and E are taken if indicated, recording the patient's blood pressure and comparing it to known values.
- 15 4. A method of analyzing data from a hypertensive patient comprising:
- A. recording the patient's baseline plasma renin activity (PRA) level;
- B. if the PRA level is < 0.65 , then recording the results of a test for hypokalemia;
- 20 i. if the hypokalemia test results are consistent with hypokalemia, then recording the results of a 24 hr. urine aldosterone test;
- a. if the urine aldersterone is high, then recording the results of an adrenal CT scan and an adrenal vein sample, and if the results of the adrenal CT scan and the
- 25 adrenal vein sample are positive for aldosteronism, recording the results of a unilateral adrenalectomy, otherwise go to B(ii);
- b. if the urine aldosterone is not high, then go to B(ii);
- 30 ii. if the hypokalemia test results are inconsistent with hypokalemia or B(i) refers the patient to this step, then recording the patient's blood pressure (BP) after the patient has taken a low dose V drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 76 -

- iii. if the recorded BP is not within a normal range after B(ii), then recording the patient's blood pressure after the patient has taken a high dose V drug;
- 5 iv. if the recorded BP is not within a normal range after B(iii), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug in addition to the high dose V drug;
- v. if the recorded BP is not within a normal range after B(iv), then recording a the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug in addition to the high dose V drug;
- 10 vii. if the recorded BP is not within a normal range after B(v), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- 15 b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 20 C. if the PRA level is ≥ 1.6 , then recording the results of a captopril test;
- i. if the results of the captopril test are negative, go to D(i), otherwise record the results of renal vein sampling;
- 25 ii. if the renal vein sampling results are negative, go to D(i), otherwise record the results of a renal angiogram;
- iii. if the results of a renal angiogram are negative, go to D(i), otherwise record the results of a renal angioplasty or surgical revascularization;
- if $1.6 >$ PRA level ≥ 0.65 , then;
- 30 recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 77 -

- if the recorded BP is not within a normal range after D(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug;
- 5 iii. if the recorded BP is not within a normal range after D(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug in addition to the high dose R drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after D(iii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug in addition to the high dose R drug;
- 10 v. if the recorded BP is not within a normal range after D(iv), then recording a second PRA level from said patient, and then;
- a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- 15 b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 20 E. after steps A, B, C and D are taken if indicated, recording the patient's BP and comparing it to known values.
5. A method of analyzing data from a hypertensive patient whose BP has not been maintained within a normal range after taking a V drug, and R drug or a
- 25 V and R drug together comprising:
- A. recording the patient's baseline plasma renin activity (PRA);
- B. if the PRA level is <0.65 and the patient had taken a V drug, then;
- i. recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose V drug if the V drug dose had been low, otherwise go to
- 30 B(ii);

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 78 -

- ii. if the recorded BP is not within a normal range after B(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug in addition to the V drug;
- 5 iii. if the recorded BP is not within a normal range after B(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose R drug in addition to the V drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after B(iii), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- 10 a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug; and
- 15 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- C. if the PRA level is < 0.65 and the patient had taken an R drug, then;
- 20 i. recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug in place of the R drug;
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after C(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug in addition to the V drug;
- 25 iii. if the recorded BP is not within a normal range after C(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose R drug in addition to the V drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after C(iii), recording a second PRA level from the patient, and then;
- 30 a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 79 -

- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug;
and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 5
- D. if the patient's PRA level is < 0.65 and the patient had taken a V drug and an R drug, then;
- 10
- i. recording the patients BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after D(i), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- 15
- a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a higher dose of at least one of the V drugs in place of the R drug;
- . if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken an R drug in place of one of the V drugs; and
- 20
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- E. if $0.65 \leq$ PRA level < 6.5 , and the patient had taken a V drug, then;
- 25
- i. recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug if the V drug dose had been low, otherwise go to E(ii);
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after E(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug in addition to the V drug;
- 30
- iii. if the recorded BP is not within a normal range after E(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug in addition to the V drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 80 -

- iv. if the recorded BP is not within a normal range after E(iii), then recording a second PRA level from said patient, and then;
- 5 a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in addition to the V drug; and
- 10 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- F. if $0.65 \leq$ PRA level < 6.5 , and the patient had taken an R drug, then;
- 15 i. recording the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug if the R drug dose had been low, otherwise go to F(ii);
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after F(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug in addition to the high dose R drug;
- 20 iii. if the recorded BP is not within a normal range after F(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug in addition to the high dose R drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after F(iii), then recording a second PRA level from said patient, and then;
- 25 a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in addition to the V drug; and
- 30 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 81 -

- G. if $0.65 \leq \text{PRA level} < 6.5$ and the patient had taken a V drug and an R drug, then;
- 5 i. recording the patients BP after the patient has taken a higher dose R drug;
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after G(i), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- 10 a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq \text{second PRA level} < 6.5$, then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in addition to the V drug; and
- 15 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- H. if the PRA level is ≥ 6.5 , and the patient had taken a V drug, then;
- i. recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug;
- 20 ii. if the recorded BP is not within a normal range after H(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose R drug;
- iii. if the recorded BP is not within a normal range after H(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug;
- 25 iv. if the recorded BP is not within a normal range after H(iii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high dose V drug;
- v. if the recorded BP is not within a normal range after H(iv), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- 30 a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 82 -

- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken second R drug in addition to the V drug; and
- 5 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- I. if the PRA level is ≥ 6.5 , and the patient had taken an R drug, then;
- i. recording the patient's BP after a higher dose R drug, if the R dose was low, other wise go to I(ii);
- 10 ii. if the recorded BP is not within a normal range after I(i), then recording the patient's BP after the patient has taken a V drug in addition to the high dose R drug;
- iii. if the recorded BP is not within a normal range after I(ii), then recording the patient's BP after the patient has taken a high
- 15 dose V drug;
- iv. if the recorded BP is not within a normal range after I(iii), then recording a second PRA level from the patient, and then;
- a. if the second PRA level is < 0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug
- 20 in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken second R drug in addition to the V drug; and
- 25 c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- J. if the PRA level is ≥ 6.5 , and the patient had taken V drug and an R drug, then;
- i. recording the patient's BP after the patient switches from the V
- 30 drug to a second R drug;
- ii. if the recorded BP is not within a normal range after J(i), then recording a second PRA level from the patient, and then;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 83 -

- a. if the second PRA level is <0.65 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug in place of the R drug;
- b. if $0.65 \leq$ second PRA level < 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken second R drug in addition to the V drug; and
- c. if the second PRA level is ≥ 6.5 , then recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug in place of the V drug;
- 10 K. after steps A, B, C, D, E, F, G, H, I and J are taken if indicated, recording the patient's BP and comparing it to known values.
6. A computer program relating to analyzing data concerning hypertension comprising a computer readable format that records patient information and processes it to perform analyses according to the methods of any of claims 1-
- 15 5.
7. An internet website relating to analyzing data concerning a hypertensive patient comprising an interactive format that records and processes patient information to perform analyses according to the methods of any of claims 1-
- 20 5.
8. A method of analyzing data from a hypertensive patient having a PRA less than about 0.65 ng/ml/hr comprising:
- a. recording the patient's BP after the patient has taken a low dose V drug;
- 25 b. after step (a), if the recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the V drug;
- c. after step (b), if the patient's recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken an R drug in addition to the V drug.
- 30 d. after steps a, b and c are taken if indicated, recording the patient's BP and comparing it to known values.
9. The method of claim 8, further comprising:

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 84 -

- after step (d), if the patient's recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the R drug in addition to the V drug.
10. The method of claim 9, further comprising recording the patient's PRA level.
- 5 11. The method of claim 10, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug and has stopped taking the R drug when the patient's PRA is less than about 0.65.
12. The method of claim 10, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug when the patient's PRA is between
10 about 0.65 and about 6.5.
13. The method of claim 10, further comprising recording the patient BP the patient has taken a second R drug and has stopped taking the V drug when the PRA is greater than about 6.5.
14. A method of analyzing data from a hypertensive patient having a PRA greater
15 than or equal to about 0.65 ng/ml/hr comprising:
- a. recording the patient's BP after the patient has taken a low dose R drug;
- b. after step (a) if the recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose
20 of the R drug; and
- c. after step (b), if the patient's recorded BP is not within a normal range, then recording the patient's BP after the patient has taken a V drug in addition to the R drug;
- d. after steps a, b and c are taken if indicated, recording the patient's BP
25 and comparing it to known values.
15. The method of claim 14, further comprising:
after step (d), and if the patient's recorded BP is not within a normal range, recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the V drug in addition to the R drug.
- 30 16. The method of claim 15, further comprising recording the patient's PRA level.

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 85 -

17. The method of claim 16, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second V drug and stopped taking the R drug when the patient's PRA is less than about 0.65.
18. The method of claim 16, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug when the patient's PRA is inclusively between about 0.65 and about 6.5.
19. The method of claim 16, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a second R drug and stopped taking the V drug when the patient's PRA is greater than about 6.5.
- 10 20. A method for analyzing data from a hypertensive patient having a medium to high level plasma renin activity (PRA), comprising:
- A. recording the patient's blood pressure (BP) after the patient has taken an R drug at a low dose;
- 15 B. if the recorded BP is within a normal range after A, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the R drug;
- C. if the recorded BP is not within a normal range after B, then recording the patient's BP after the patient has taken a V drug at a low dose in addition to the R drug;
- 20 D. if the recorded BP is not within a normal range after C, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the V drug;
- E. if the recorded BP is not within a normal range after D, then recording the patient's PRA level after,
- 25 i. the patient has switched from the R drug to a second V drug if the PRA is at a low level;
- ii. the patient has then taken a second R drug if the PRA is at a medium level; and
- iii. the patient has switched from the V drug to a second R drug if the PRA is at a high level;
- 30 F. after steps A, B, C, D and E are taken if indicated, recording the patient's blood pressure and comparing it to known values.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 86 -

21. A method for analyzing data from a hypertensive patient having a low level plasma renin activity (PRA), comprising:
- 5 A. recording the patient's blood pressure (BP) after the patient has taken an V drug at a low dose;
- B. if the recorded BP is within a normal range after A, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the V drug;
- 10 C. if the recorded BP is not within a normal range after B, then recording the patient's BP after the patient has taken a V drug at a low dose in addition to the V drug;
- D. if the recorded BP is not within a normal range after C, then recording the patient's BP after the patient has taken an increased dose of the R drug;
- 15 E. if the recorded BP is not within a normal range after D, then recording the patient's PRA level, and;
- i. the patient has switched from the R drug to a second V drug if the PRA is at a low level;
- ii. the patient has taken a second R drug if the PRA is at a medium level; and
- 20 iii. the patient has switched from the V drug to a second R drug if the PRA at a high level.
22. A method of analyzing data from a hypertensive patient according to any of claims 1-6, wherein the patient's plasma renin activity is measured by the Sealey and Laragh PRA test.
- 25 23. A method of analyzing data from a patient experiencing a hypertensive crisis comprising:
- a. (i) recording the patient's blood pressure (BP) after the patient has taken at least one anti-renin drug, and if the patient's BP is not within a normal range after (a)(i), then;
- 30 (ii) recording the patient's BP after the patient has taken at least one anti-volume drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 87 -

- b. establishing a tentative result of the analysis based on the response in steps a(i) and/or a(ii).
24. The method of claim 23, further comprising recording the patient's baseline plasma renin activity (PRA) level in a laboratory profile after step b.
- 5 25. The method of claim 24, further comprising comparing the known baseline PRA levels associated with the tentative result of the analysis with the patient's baseline PRA level.
26. The method of claim 24, wherein the laboratory profile further comprises the patient's CBC and comparing all of the recorded data with known values.
- 10 27. The method of claim 26, wherein the laboratory profile further comprises the patient's plasma catecholamine profile and electrolyte profile and comparing all of the recorded data with known values.
28. The method of claim 27, wherein the laboratory profile further comprises the patient's ECG and echocardiogram and comparing all of the recorded data with known values.
- 15 29. The method of claim 25, further comprising recording data to quantify a neural factor after the patient has taken a drug that allows for quantification of a neural factor and comparing all of the recorded data with known values.
30. The method of claim 29, wherein the drug is selected from the group consisting of phentolamine, esprodol, and labetalol, or any combination thereof and comparing all of the recorded data with known values.
- 20 31. The method of claim 23, wherein the anti-renin drug is selected from the group consisting of captopril and enalapril or a combination thereof.
32. The method of claim 23, wherein the anti-volume drug is furosemide.
- 25 33. The method of claim 29, wherein the neural factor is selected from the group comprising pheochromocytoma, cocaine abuse, and clonidine withdrawal.
34. The method of claim 25, further comprising recording the patient's BP after the patient has taken a non-specific vasodilator.
- 30 35. The method of claim 34, wherein the non-specific vasodilator is selected from the group consisting of nicardipine, verapamil, nitroprusside, nitroglycerin, hydralazine, diazoxide, or any combination thereof.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 88 -

36. A method of analyzing data from a patient experiencing a hypertensive crisis from a bleeding state, said method comprising:
- a. recording a laboratory profile comprising:
 - (1) the patient's baseline PRA level; and
 - 5 (2) the results of at least one test which suggests the presence of a bleeding state;
 - b. recording the patient's BP after the patient has taken a beta blocker; and
 - 10 c. comparing known baseling PRA levels from other patients with a bleeding state with the patient's baseline PRA level.
37. The method of claim 36, wherein the bleeding state is selected from the group consisting of cerebral dissection, aortic dissection, and acute myocardial infarction.
38. A method for treating patients with hypertension comprising:
- 15 A. measuring the plasma renin activity (PRA) of each patient;
 - . if a patient's $PRA \geq 0.65$, then;
 - . prescribing an R drug at a low dose;
 - . increasing the dose of the R drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after B(i);
 - 20 iii. prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug if a patient's BP is not adequately controlled after B(ii);
 - iv. increasing the dose of the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after B(iii), and measuring the PRA;
 - v. if the BP is not adequately controlled after B(iv), then;
 - 25 a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
 - . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; and
 - c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
 - C. if a patient's $PRA < 0.65$, then;
 - i. prescribing a V drug at a low dose;
 - 30 ii. increasing the dose of the V drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after C(i);

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 89 -

- iii. prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after C(ii);
- iv. increasing the dose of the R drug if a patient's BP is not adequately controlled after C(iii), and measuring the PRA;
- 5 v. if the BP is not adequately controlled after B(iv), then;
- a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; and
- c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$.
39. A method for treating patients with hypertension who have a plasma renin activity (PRA) ≥ 0.65 , comprising:
- 10 A. prescribing an R drug at a low dose;
- B. increasing the dose of the R drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after A;
- C. prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug if a
- 15 patient's BP is not adequately controlled after B;
- D. increasing the dose of the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after C, and measuring the PRA;
- E. if the BP is not adequately controlled after D, then;
- i. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- 20 . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; and
- iii. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$.
40. A method for treating patients with hypertension who have a plasma renin activity (PRA) of < 0.65 , comprising:
- A. prescribing a V drug at a low dose;
- 25 B. increasing the dose of the V drug if a patient's blood pressure (BP) is not adequately controlled after A;
- C. prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug if a patient's BP is not adequately controlled after B;
- D. increasing the dose of the R drug if a patient's BP is not adequately
- 30 controlled after C, and measuring the PRA;
- E. if the BP is not adequately controlled after D, then;
- i. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 90 -

- prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; and
- iii. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$.
41. A method of treating and diagnosing curable forms of hypertension comprising:
- 5 A. measuring the plasma renin activity (PRA) of each patient;
- B. if the $\text{PRA} < 0.65$ for a patient, then prescribing a test for hypokalemia;
- 10 i. if a patient is hypokalemic, then prescribing a 24 hr. urine aldosterone test;
- a. if the urine aldosterone is high, then prescribing an adrenal CT scan and an adrenal vein sample, and if the adrenal CT scan and the adrenal vein sample are positive for aldosteronism, prescribing a unilateral adrenalectomy, otherwise go to B(ii);
- 15 b. if the urine aldosterone is not high, then go to B(ii);
- ii. if a patient is not hypokalemic or B(i) refers the patient to this step, then prescribing a V drug at a low dose, measuring the blood pressure (BP) and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the V drug;
- 20 iii. if the BP is not adequately controlled after B(ii), then prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug;
- iv. if the BP is not adequately controlled after B(iii), then increasing the dose of the R drug and measuring the PRA;
- v. if the BP is not adequately controlled after B(iv), then;
- 25 a. switching the R drug to a second V drug if $\text{PRA} < 0.65$;
- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$;
- C. if the $\text{PRA} \geq 1.6$, then prescribing a captopril test;
- 30 i. if the captopril test is negative, go to D(i), otherwise prescribing renal vein sampling;
- ii. if the renal vein sampling is negative, go to D(i), otherwise prescribing a renal angiogram;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 91 -

- iii. if the renal angiogram is negative, go to D(i), otherwise prescribing renal angioplasty or surgical revascularization;
- D. if the $1.6 > \text{PRA} \geq 0.65$, then;
 - 5 i. prescribing an R drug at a low dose, measuring the BP and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the R drug;
 - ii. if the BP is not adequately controlled after D(i), then prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug;
 - 10 iii. if the BP is not adequately controlled after D(ii), then increasing the dose of the V drug and measuring the PRA;
 - iv. if the BP is not adequately controlled after D(iii), then;
 - a. switching the R drug to a second V drug if $\text{PRA} < 0.65$;
 - b. prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
 - c. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$.
- 15 42. A method of treating hypertensive patients who have not adequately responded to previous treatment using a V drug, R drug or a V and R drug together, comprising:
 - A. measuring the plasma renin activity (PRA) of each patient;
 - B. if the $\text{PRA} < 0.65$ and the patient was taking a V drug, then;
 - 20 i. increasing the dose of the V drug if the dose was low, otherwise go to B(ii);
 - ii. if the BP is not adequately controlled after B(i), then prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug;
 - 25 iii. if the BP is not adequately controlled after B(ii), then increasing the dose of the R drug and measuring the PRA;
 - iv. if the BP is not adequately controlled after B(iii), then;
 - a. switching the R drug to a second V drug if $\text{PRA} < 0.65$;
 - b. prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
 - c. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$;
 - 30 C. if the $\text{PRA} < 0.65$ and the patient was taking an R drug, then;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 92 -

- i. prescribing a V drug at a low dose instead of prescribing the R drug, measuring the BP and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the V drug;
- 5 ii. if the BP is not adequately controlled after C(i), then prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug;
- iii. if the BP is not adequately controlled after C(ii), then increasing the dose of the R drug and measuring the PRA;
- iv. if the BP is not adequately controlled after C(iii), then;
- 10 a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- D. if $PRA < 0.65$ and the patient was taking a V drug and R drug, then
- i. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- 15 ii. prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- iii. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- E. if the $0.65 \leq PRA < 6.5$, and the patient was taking a V drug, then;
- i. increasing the dose of the V drug if the dose was low, otherwise go to E(ii);
- 20 ii. if the BP is not adequately controlled after E(i), then prescribing an R drug at a low dose in addition to the V drug;
- iii. if the BP is not adequately controlled after E(ii), then increasing the dose of the R drug and measuring the PRA;
- iv. if the BP is not adequately controlled after E(iii), then;
- 25 a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- F. if $0.65 \leq PRA < 6.5$, and the patient was taking an R drug, then;
- i. increasing the dose of the R drug if the dose was low, otherwise go to F(ii);
- 30 ii. if the BP is not adequately controlled after F(i), then prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 93 -

- iii. if the BP is not adequately controlled after F(ii), then increasing the dose of the V drug and measuring the PRA;
- iv. if the BP is not adequately controlled after F(iii), then;
- 5 a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- G. if $0.65 \leq PRA < 6.5$, and the patient was taking a V drug and an R drug, then;
- 10 i. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- ii. prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- iii. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- H. if $PRA \geq 6.5$, and the patient was taking a V drug, then;
- 15 i. prescribing an R drug at a low dose instead of prescribing the R drug, measuring the BP and if the BP is not adequately controlled, increasing the dose of the R drug;
- ii. if the BP is not adequately controlled after H(i), then prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug;
- iii. if the BP is not adequately controlled after H(ii), then increasing the dose of the V drug and measuring the PRA;
- 20 iv. if the BP is not adequately controlled after H(iii), then;
- a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;
- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq PRA < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $PRA \geq 6.5$;
- I. if $PRA \geq 6.5$, and the patient was taking an R drug, then;
- 25 i. increasing the dose of the R drug if the dose was low, otherwise go to I(ii);
- ii. if the BP is not adequately controlled after I(i), then prescribing a V drug at a low dose in addition to the R drug;
- iii. if the BP is not adequately controlled after I(ii), then increasing the dose of the V drug and measuring the PRA;
- 30 iv. if the BP is not adequately controlled, then;
- a. switching the R drug to a second V drug if $PRA < 0.65$;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/19894

PCT/US01/28009

- 94 -

- . prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
- c. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$;
- J. if $\text{PRA} \geq 6.5$, and the patient was taking a V drug and an R drug, then;
 - i. switching the R drug to a second V drug if $\text{PRA} < 0.65$;
 - 5 ii. prescribing a second R drug if $0.65 \leq \text{PRA} < 6.5$; or
 - iii. switching the V drug to a second R drug if $\text{PRA} \geq 6.5$.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

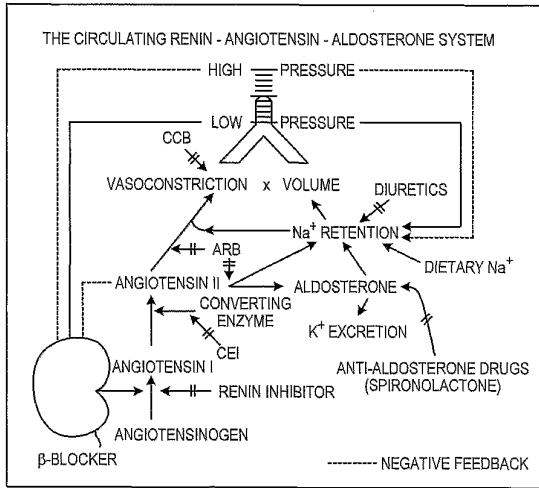


FIG. 1

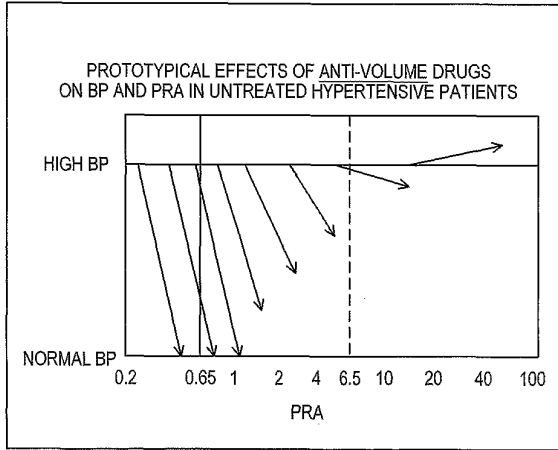


FIG. 2

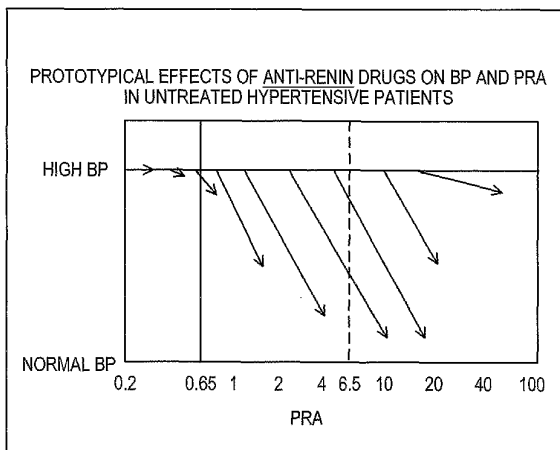


FIG. 3

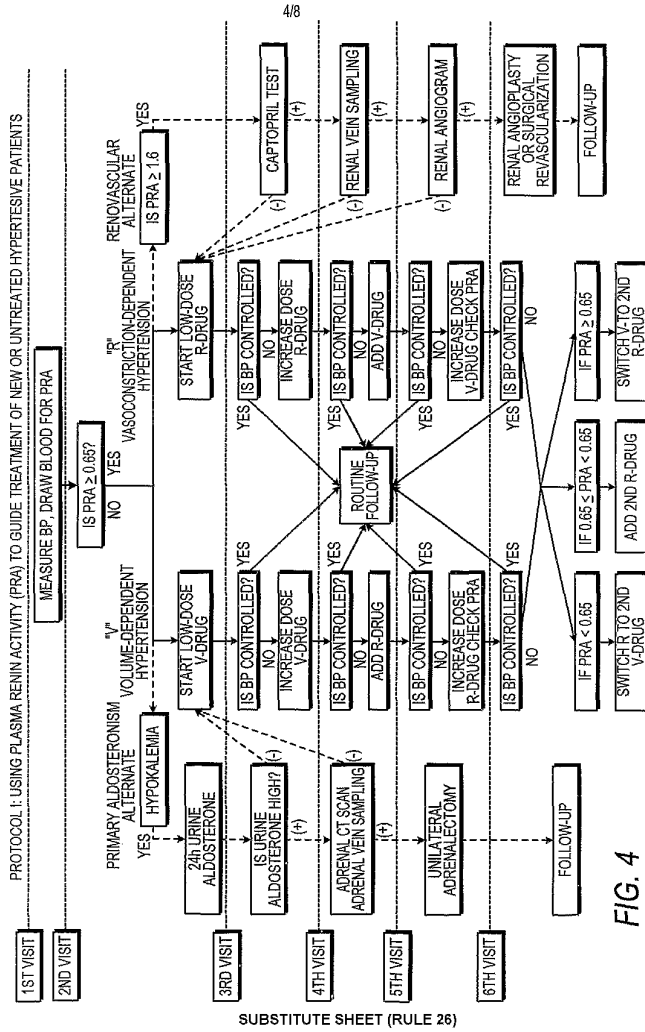


FIG. 4

WO 02/19894

PCT/US01/28009

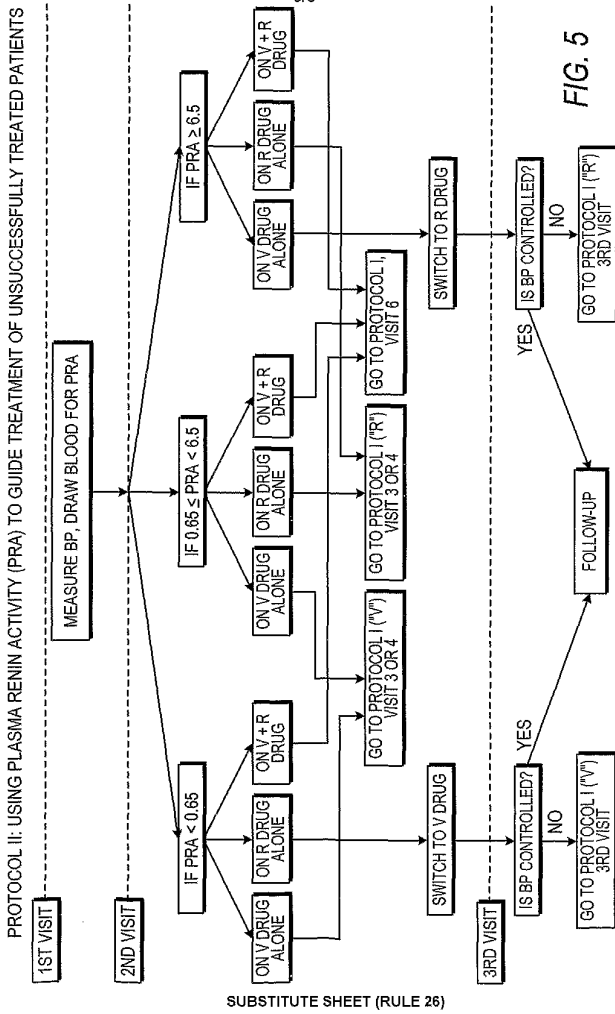


FIG. 5

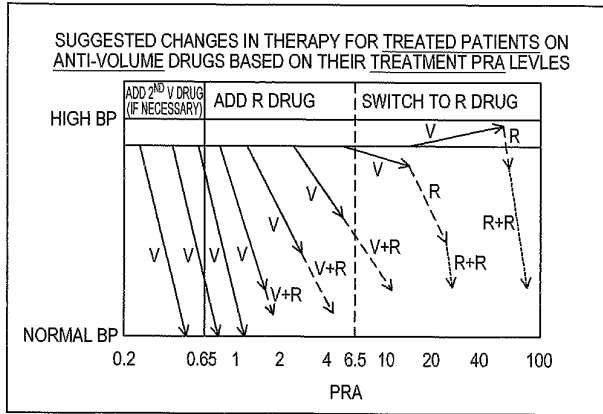


FIG. 6

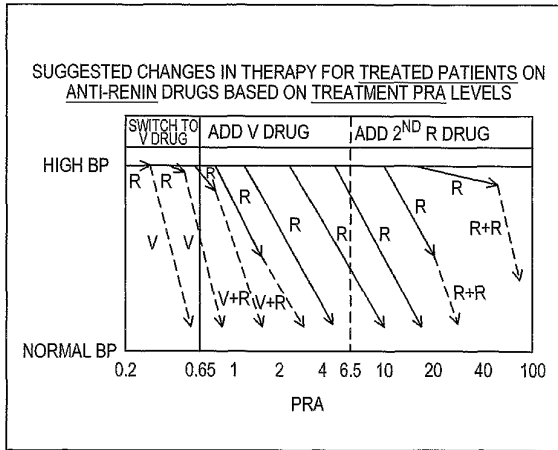


FIG. 7

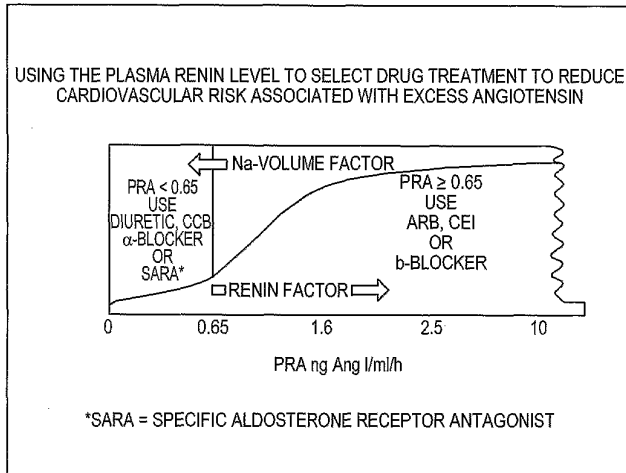


FIG. 8

【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/019894 A3

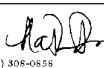
- (51) International Patent Classification*: A61B 5/02
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US01/28009
- (22) International Filing Date:
7 September 2001 (07.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09/657,027 7 September 2000 (07.09.2000) US
09/860,199 17 May 2001 (17.05.2001) US
- (71) Applicant and
(72) Inventor: LARAGH, John, H. [US/US]; 134 St. Andrews Circle, Southampton, NY 11968 (US).
- (74) Agents: RHOADS, Donald, L. et al.; Kramer Levin Naf-talis & Frankel LLP, 919 Third Avenue, New York, NY 10022 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report:
18 July 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/019894 A3

(54) Title: METHODS FOR ANALYZING AND USING DATA FROM HYPERTENSIVE PATIENTS

(57) Abstract: The Laragh Method is a novel method useful for evaluating and treating hypertensive patients. The Laragh Method provides a systematic approach of the physician to use volume vasoconstriction information with entry and induced changes in blood pressure and in ambulatory plasma renin levels for the rational selection of treatment tailored to suit each individual hypertensive patient. The Laragh Method provides a systematic and rational approach to drug selection which greatly improves the therapeutic success rate among hypertensive patients and which for the large majority provides long-term blood pressure control with one drug instead of two or two instead of three with each drug rationally targeted to control the renin and/or volume elements in the blood pressure equation. The Laragh Method also may be used to evaluate and treat hypertensive crises. In addition, the Laragh Method may be used to analyze data from hypertensive patients.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/28009		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) A61B 5/02 US CL 600/485, 481 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/485, 481, 483, 486, 490, 492, 493, 494, 495, 496				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields SEARCHED				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	US 5,830,131 A (CARO et al.) 03 November 1998 (03.11.1998), abstract.	1-42		
A	US 5,687,731 A (RAGOZIN et al.) 18 November 1997 (18.11.1997), abstract.	1-42		
A	US 4,425,920 A (BOURLAND et al.) 17 January 1984 (17.01.1984), abstract.	1-42		
A	US 4,080,966 A (MCNALLY et al.) 28 March 1978 (28.03.1978), abstract.	1-42		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>"T" Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>			
Date of the actual completion of the international search 28 DECEMBER 2001		Date of mailing of the international search report 10 JAN 2002		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3280		Authorized officer KEVIN SHAYER  Telephone No. (703) 305-0858		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4422	A 6 1 K 31/4422	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/50	Z
// G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	D

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 4C086 AA01 BA03 BC17 BC38 MA01 MA52 NA10 ZA42
4C206 GA08 MA01 MA72 NA10 ZA42

专利名称(译)	分析和使用高血压患者数据的方法		
公开(公告)号	JP2004508546A	公开(公告)日	2004-03-18
申请号	JP2002524383	申请日	2001-09-07
[标]申请(专利权)人(译)	拉拉约翰H.		
申请(专利权)人(译)	拉拉, 约翰, H..		
[标]发明人	ララージョンエイチ		
发明人	ララー, ジョン, エイチ.		
IPC分类号	G01N33/50 A61K31/166 A61K31/341 A61K31/401 A61K31/417 A61K31/4422 A61P9/12 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/68 G06F19/00		
CPC分类号	A61P9/12 G01N33/6893 G01N2800/321 G01N2800/324 G01N2800/52 G06F19/3456 G06F19/3481 G16H10/40 G16H20/10 G16H40/63		
FI分类号	G01N33/15.Z A61K31/166 A61K31/341 A61K31/401 A61K31/417 A61K31/4422 A61P9/12 G01N33/50. Z G01N33/53.D		
F-TERM分类号	2G045/AA13 2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/CA26 2G045/DA18 2G045/DA77 2G045/DA80 2G045 /DB09 2G045/DB10 2G045/JA01 4C086/AA01 4C086/BA03 4C086/BC17 4C086/BC38 4C086/MA01 4C086/MA52 4C086/NA10 4C086/ZA42 4C206/GA08 4C206/MA01 4C206/MA72 4C206/NA10 4C206 /ZA42		
优先权	09/657027 2000-09-07 US 09/860199 2001-05-17 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

拉拉法是一种用于评估和治疗高血压患者的新方法。Laragh方法为医生提供了一种系统的方法，可以利用血压和血浆肾素值的血压收缩信息来合理选择个体高血压患者的治疗方案。Laragh方法提供了一个系统的合理的药物选择方法，以显着提高高血压患者的治疗成功率，并使用两种药物来控制肾素和钠的血压平衡因素1种药物和3种药物作为2种药物可应用于许多患者。Laragh方法可用于评估和治疗高血压危机并分析高血压患者的信息。

		特許庁 (P2004-5 (43) 公表日 平成16年3月18日(200	
(5) Int. Cl. 7	FI	GO1N 33/15	テーマコード (参)
A61K 31/166	A61K 31/166	Z	2G045
A61K 31/341	A61K 31/341		4C086
A61K 31/401	A61K 31/401		4C206
A61K 31/417	A61K 31/417		
		審査請求 未請求	予備審査請求 有 (全 163 頁) 最終
(21) 出願番号	特願2002-524383(P2002-524383)	(71) 出願人	503091253
(22) 出願日	平成13年9月7日(2001.9.7)		ララー, ジョン, エイチ.
(23) 出願国	米国(US)		アメリカ合衆国, 11968, ニュ
(54) 発明の要旨			ーク州, サウサンプトン, セント
(55) 特許請求の範囲			ア ユース サークル 134番地
(56) 国際公開番号	WO2002/019884	(74) 代理人	100084087
(57) 国際公開日	平成14年3月14日(2002.3.14)		弁理士 朝野 朝雄
(31) 優先権主張番号	09/657,027	(74) 代理人	100108877
(32) 優先日	平成12年9月7日(2000.9.7)		弁理士 朝野 朝雄
(33) 優先権主張国	米国(US)	(72) 発明者	ララー, ジョン, エイチ.
(31) 優先権主張番号	09/860,199		アメリカ合衆国, 11968, ニュ
(32) 優先日	平成13年5月17日(2001.5.17)		ーク州, サウサンプトン, セント
(33) 優先権主張国	米国(US)		ア ユース サークル 134番地
		Fターム(参考)	2G045 AA13 AA25 AA40 CA26 DA77 DA80 DB09 DB10 最終頁に