

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192902.2

[45] 授权公告日 2002 年 11 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1093760C

[22] 申请日 1996.2.7 [21] 申请号 96192902.2

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

[30] 优先权

代理人 吴玉和 谭明胜

[32] 1995.2.8 [33] DE [31] 19503995.5

[32] 1995.6.7 [33] US [31] 08/483,635

[86] 国际申请 PCT/EP96/00498 1996.2.7

[87] 国际公布 WO96/24348 英 1996.8.15

[85] 进入国家阶段日期 1997.9.29

[73] 专利权人 泊灵格曼海姆药品公司

地址 美国马里兰州

[72] 发明人 M·A·卢卡斯-拉斯基 小 R·鲁夫罗

N·舒斯特尔曼 G·斯波内尔

K·斯特林

[56] 参考文献

US4503067A 1985.3.5 A61K31/40

审查员 杨 兴

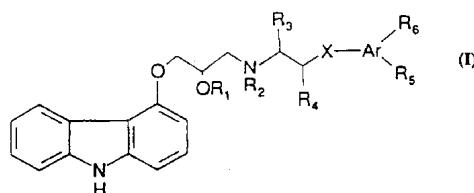
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 0 页

[54] 发明名称 咪唑化合物在制备治疗充血性心力衰竭的药物中的应用

5 和 R₆ 一起代表亚甲二氧基; 所述化合物或其盐单独或和一种或多种其它治疗剂结合使用, 所述治疗剂选自 ACE 抑制剂, 利尿剂和强心苷。\$

[57] 摘要

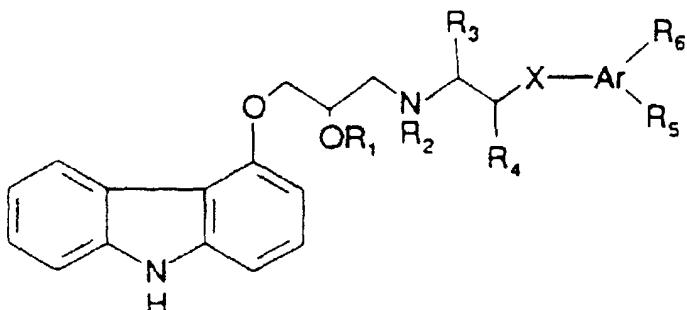
利用通式(I)的化合物, 或其药理学上可接受的盐, 优选的是卡维地洛进行治疗以便降低哺乳动物特别是人的充血性心力衰竭导致的死亡的方法, 通式(I)中, R₁ 是氢, 至多六个碳原子的低级链烷酰基或选自苯甲酰基和萘甲酰基的芳酰基; R₂ 是氢, 至多六个碳原子的低级烷基或选自苯甲基、苯乙基和苯丙基的芳烷基; R₃ 是氢或至多六个碳原子的低级烷基; R₄ 是氢或至多六个碳原子的低级烷基; 或当 X 是氧时, R₄ 和 R₅ 一起可以代表 -CH₂-O-; X 是价键, -CH₂-、氧或硫时, Ar 选自苯基、萘基、茚满基和四氢萘基; R₅ 和 R₆ 各自选自氢、氟、氯、溴、羟基、至多六个碳原子的低级烷基, -CONH₂- 基团, 至多六个碳原子的低级烷氧基、苯甲氧基、至多六个碳原子的低级烷基硫基、至多六个碳原子的低级烷基磺酰基和至多六个碳原子的低级烷基磺酰基; 或 R



1. 一种化合物在制备用于降低哺乳动物的充血性心力衰竭导致的死亡率的药物中的应用，所述化合物是 β -肾上腺素受体拮抗剂和 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂，所述化合物单独或与一种或多种其它的治疗剂结合
5 应用，所述治疗剂选自：血管紧张肽转化酶抑制剂，利尿剂和强心昔。

2. 根据权利要求1的化合物的应用，其中所述化合物是通式I的化合物和其药物学上可接受的盐，

10



(I)

15

R_1 是氢，至多六个碳原子的低级链烷酰基或选自苯甲酰基和萘甲酰基的芳酰基；

R_2 是氢，至多六个碳原子的低级烷基或选自苯甲基、苯乙基和苯丙基的芳烷基；

20

R_3 是氢或至多六个碳原子的低级烷基；或当X是氧时， R_4 和 R_5 可以一起代表 $-CH_2-O-$ ；

X是价键， $-CH_2-$ 、氧或硫；

Ar选自苯基、萘基、茚满基和四氢萘基；

25

R_5 和 R_6 各自选自氢、氟、氯、溴、羟基、至多六个碳原子的低级烷基， $-CONH_2$ -基，至多六个碳原子的低级烷氧基、苯甲氧基、至多六个碳原子的低级烷硫基、至多六个碳原子的低级烷基磺酰基和至多六个碳原子的低级烷基磺酰基；或

R_5 和 R_6 一起代表亚甲二氧基。

30

3. 根据权利要求1或2的化合物的应用，其中所述化合物是卡维地洛。

4. 根据权利要求3的化合物的应用，据此将每个单位含有3.125或6.25毫克的卡维地洛的药物制剂作为起始剂量，给药7-28天，每日给

药一次或两次。

5. 根据权利要求 3 的化合物的应用，据此将每个单位含有 12.5 毫克的卡维地洛药物的制剂给药 7 - 28 天，每日给药一次或两次。

5 6. 根据权利要求 3 的化合物的应用，据此将每个单位含有 25.0 毫克或 50.0 毫克卡维地洛的药物制剂作为维持剂量给药一次或两次。

7. 根据权利要求 1 的化合物的应用，其中所述 ACE 抑制剂选自：巯甲丙脯酸、赖诺普利、福辛普利和依那普利，或其药物学上可接受的盐。

8. 根据权利要求 1 的化合物的应用，其中所述的利尿剂选自双氢氯噻嗪，托拉塞米或呋塞米或其药物学上可接受的盐。

10 9. 根据权利要求 1 的化合物的应用，其中所述的强心昔选自异羟基洋地黄毒昔、 β - 甲基异羟基洋地黄毒昔、洋地黄毒昔。

10. 卡维地洛在制备药物中的应用，所述药物根据下列治疗方案用于降低哺乳动物的充血性心力衰竭导致的死亡率：

15 (a) 在 7 - 28 天时期内施用每个单位含有 3.125 或 6.25 毫克的卡维地洛的药物制剂，每日一次或两次给药，

(b) 之后，在另一个 7 - 28 天时期内施用每个单位含有 12.5 毫克的卡维地洛的药物制剂，每日一次或两次给药，和

(c) 最后，施用每个单位含有 25 毫克或 50 毫克的卡维地洛的药物制剂作为维持剂量，每日一次或两次给药。

20 11. 根据权利要求 10 的卡维地洛的应用，据此卡维地洛与一种或多种其它治疗剂结合给药，所述治疗剂选自：血管紧张肽转化酶抑制剂、利尿剂和强心昔。

25 12. 根据权利要求 1 的化合物的应用，用于制备治疗 CHF 的药物，该药物以 10 - 100 毫克的每日维持剂量给药，所述药物以包括三种剂量方式的剂量渐增的方案给药，第一种剂量方式包括在 7 - 28 天的时期内以所述化合物的每日维持剂量的 10 - 30 % 的量给药，第二种剂量方式包括在 7 - 28 天的时期内以所述每日剂量的 20 - 70 % 的量给药，第三种剂量方式包括在第二种剂量方式结束之后开始以 100 % 的所述每日剂量给药。

咔唑化合物在制备治疗充血性 心力衰竭的药物中的应用

5 发明领域

本发明涉及利用具有双功能的非选择性 β -肾上腺素受体和 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂化合物特别是通式(I)的化合物咔唑基-(4)-氧丙醇胺，优选的是卡维地洛进行治疗以便降低充血性心力衰竭(CHF)患者死亡率的新方法。本发明还涉及利用具有双功能的非选择性 β -肾上腺素受体和 α_1 -肾上腺素受体的拮抗剂的化合物特别是通式(I)的化合物咔唑基-(4)-氧丙醇胺，优选的是卡维地洛进行治疗以便降低CHF患者死亡率的方法，其中所述的化合物与一种或多种其它的治疗剂结合，所述治疗剂选自血管紧张肽转化酶(ACE)抑制剂，利尿剂和强心昔。本发明进一步涉及用于 β -肾上腺素受体和 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂化合物给药的剂量渐增的应用方案。

10 发明背景

由于心脏的泵送能力受损导致出现充血性心力衰竭并且充血性心力衰竭与水和钠的异常潴留相关。传统方法，慢性轻度衰竭的治疗包括限制体力活动，限制盐的摄入和使用利尿剂。如果这些措施不能完全控制，通常在治疗方案中加入强心昔，它是一种加强心肌收缩的药物。

因此，在医生的处方中将作为抑制血管紧张肽I转化为具有增高血压活性的血管紧张肽II的化合物的血管紧张肽转化酶抑制剂与利尿剂，强心昔或其两者一起结合用于长期治疗充血性心力衰竭。

充血性心力衰竭是公知导致过度死亡的一种心脏病。Applefeld, M. M. (1986) Am. J. Med., 80, Suppl. 2B, 73 - 77. 因此，降低CHF患者死亡率的治疗剂是非常需要的。

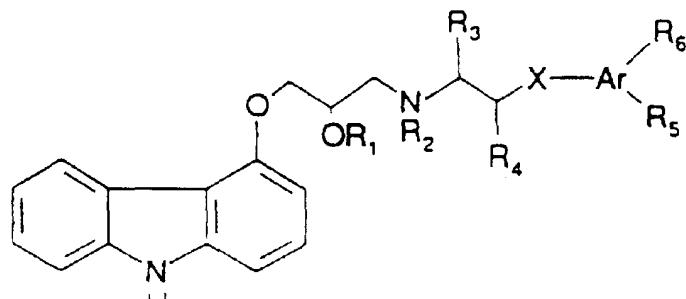
25 发明概述

本发明提供了具有双功能的非选择性 β -肾上腺素受体和 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂化合物在制备用于治疗充血性心力衰竭的药物中的新用途。特别是，优选的是单独的或与一种或多种其它治疗剂结合的通式(I)的咔唑基-(4)-氧丙醇胺化合物，作为降低哺乳动物充血性心力衰竭死亡率的治疗剂，所述其它治疗剂选自：血管紧张肽转化酶(ACE)抑制剂，利尿剂和强心昔。特别是，本发明优选的是单独的或

与一种或多种其它的治疗剂结合的如下定义的通式(I)的化合物或其药物学上可接受的盐的治疗方法，所述其它治疗剂选自：血管紧张肽转化酶抑制剂，利尿剂和强心苷，所述通式I的化合物中，R₁是-H，R₂是-H，R₃是-H，R₄是-H，X是O，Ar是苯基，R₅是邻-5-OCH₃，和R₆是-H，所述化合物较好已知是卡维地洛，它是(1-(咔唑-4-基氧基)-3-[(2-(2-甲氧基苯基)乙基]氨基]2-丙醇)，或其药物学上可接受的盐。

发明详述

美国专利No. 4,503,067公开了通式I的咔唑基-(4)-氧丙醇胺10化合物和其药物学上可接受的盐：



(I)

其中

20 R₁是氢，至多六个碳原子的低级链烷酰基或选自苯甲酰基和萘甲酰基的芳酰基；

R₂是氢，至多六个碳原子的低级烷基或选自苯甲基、苯乙基和苯丙基的芳烷基；

R₃是氢或至多六个碳原子的低级烷基；

25 R₄是氢或至多六个碳原子的低级烷基；或当X是氢时，R₄和R₅可以一起代表-CH₂-O-；

X是价键，-CH₂、氧或硫；

Ar选自苯基、萘基、茚满基和四氢萘基；

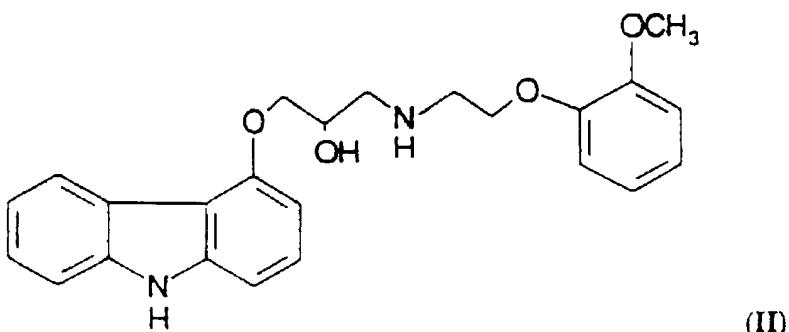
30 R₅和R₆各自选自氢、氟、氯、溴、羟基、至多六个碳原子的低级烷基，-CONH₂-基，至多六个碳原子的低级烷氧基、苯甲氧基、至多六个碳原子的低级烷硫基、至多六个碳原子的低级烷基磺酰基和至多六个碳原子的低级烷基磺酰基；

或 R₅ 和 R₆ 一起代表亚甲二氧基。

本专利进一步公开了较好已知为卡维地洛的通式 I 的化合物，该化合物是（1 - （咔唑 - 4 - 基氨基 - 3 - [[2 - (2 - 甲氧基苯氧基) 乙基] 氨基] 2 - 丙醇），具有通式 II 显示的结构：

5

10



以卡维地洛作为例子的通式 I 的化合物是可用于治疗轻度至中度高血压的新的多功能药物。已知卡维地洛既是竞争性的非选择性 β - 肾上腺素受体拮抗剂又是血管扩张素，并且在较高浓度下也是钙通道拮抗剂。卡维地洛的血管扩张作用主要是由于 α_1 - 肾上腺素受体的阻断产生的，而当用于治疗高血压时该药物的 β - 肾上腺素受体阻断作用抑制了反射性心动过速。卡维地洛的这种多功能导致该药物对动物特别是人的抗高血压治疗效果。参见 Willette, R. N., Sauermelch, C. F. & Ruffolo, R. R., Jr. (1990) Eur. J. Pharmacol., 176, 237 - 240; Nichols, A. J., Gellai, M. & Ruffolo, R. R., Jr. (1990) Fundam. Clin. Pharmacol., 5, 25 - 38; Ruffolo, R. R., Jr., Gellai, M., Hieble, J. P., Willette, R. N. & Nichols, A. J., (1990) Eur. J. Clin. Pharmacol., 38, 582 - 588; Ruffolo, R. R., Jr., Boyle, D. A., Venuti, R. P. & Lukas, M. A. (1991), 今日医药, 27, 465 - 492; 和 Yue, T. L., Cheng, H., Lysko, P. G., McKenna, P. J., Feuerstein, R., Gu, I., Lysko, K. A., Davis, L. L. & Feuerstein, G. (1992) J. Pharmacol. Exp. Ther., 263, 92 - 98。

主要通过在不引起通常与其它抗高血压药剂相关的心脏速率伴发的反射性变化的情况下降低总的外周血管的抗性，从而介导卡维地洛的抗高血压作用。Willette, R. N., 等人, 同上; Nichols, A. J., 等人, 上文; Ruffolo, R. R., Jr., Gellai, M., Hieble, J. P., Willette, R. N. & Nichols, A. J., (1990) Eur. J. Clin. Pharmacol., 38, S82 - S88。卡维地洛也显著降低大

鼠、犬和猪的急性心肌梗塞模型中梗塞的大小。Ruffolo, R. R., Jr., 等人, 今日医药, 上文, 可能由于其在减弱氧自由基诱导的脂过氧化中的抗氧化作用的结果。Yue, T. L., 等人, 上文。

最近, 在临床研究中已经发现具有双功能的非选择性 β - 肾上腺素受体和 α_1 - 肾上腺素受体拮抗剂的药物化合物特别是通式(I)的化合物, 优选的是卡维地洛, 单独或与常规治疗剂结合可作为治疗CHF的有效治疗剂, 所述常规治疗剂是ACE抑制剂, 利尿剂和强心昔。由于通常在心脏衰竭患者中 β - 阻断剂是禁忌使用的, 因此将例如卡维地洛的药物用于治疗CHF是令人惊奇的, 因为已知 β - 阻断剂具有不良的心脏10剂抑制效果。从利用该化合物治疗CHF的研究观察到的最令人惊奇的结果是所述化合物, 特别是卡维地洛能够将人的CHF死亡率降低约67%。而且, 该结果存在所有的CHF类型以及两种病因(缺血性和非缺血性)引起的CHF中。该结果是令人惊异的, 因为最近利用 β - 阻抑剂美托洛尔(Waagstein, 等人, (1993) Lancet, 342, 1441 - 1446)和比索洛尔(CIBIS调查者和委员会, (1994) Circulation 90, 1765 - 15 1773)治疗CHF的两项死亡率研究显示, 药物治疗的患者和安慰剂治疗的患者之间死亡率没有差异。

根据本发明的治疗方法, 通过利用任何一种所述的化合物, 或其药20物学上可接受的盐与治疗CHF有效的治疗剂的ACE抑制剂, 利尿剂和强心昔结合可以增强通式I的化合物, 特别是卡维地洛的所需治疗效果。特别是, 本发明的优选的ACE抑制剂选自巯甲丙脯酸, 赖诺普利, 福辛普利和依那普利, 或其药学上可接受的盐, 并且本发明的优选的利尿剂是双氢氯噻嗪、呋塞米或托拉塞米或其药学上可接受的盐。优选的本发明的强心昔是异羟基洋地黄毒昔, β - 甲基异羟基洋地黄毒昔, 洋25地黄毒昔。当与所述ACE抑制剂, 利尿剂和强心昔结合给药时通式I的化合物特别是卡维地洛的所需治疗效果增强。巯甲丙脯酸可从E. R. Squibb & Sons, Inc.购买, 赖诺普利, 依那普利和双氢氯噻嗪可从Merck & Co.购买, 呋塞米可从Hoechst - Roussel Pharmaceuticals, Inc.购买, 异羟基洋地黄毒昔可从Burroughs Wellcome Co.和Boehringer Mannheim GmbH购买, 洋地黄毒昔, β - 甲基异羟基洋地黄毒昔, 福30辛普利和托拉塞米可从Boehringer Mannheim GmbH购买。

按照美国专利No. 4,503,067可方便地制备通式I的化合物, 卡维地

洛可从 SmithKline Beecham 公司和 Boehringer Mannheim GmbH(德国) 购买。

根据本发明可将通式 I 的化合物 (包括卡维地洛) 单独或与 ACE 抑制剂, 利尿剂和强心昔结合的药物组合物以任何药物学上可接受的方式
5 优选的是口服方式给患者给药。对于非肠道给药, 所述药物组合物可以是储存于合适容器如安瓿瓶中的无菌可注射液体形式或含水的或无水的液体悬浮液形式。当然药物载体, 稀释剂或赋形剂的特性和组分取决于计划用的给药途径, 例如是静脉注射或肌内注射。

本发明使用的通式 I 的化合物的药物组合物可以配制为用于非肠道
10 给药的溶液或冻干的粉剂。在使用之前通过加入合适的稀释剂或其它药物学上可接受的载体将粉剂重新配制。通常液体制剂是一种缓冲的, 等渗的水溶液。合适的稀释剂的例子是等渗生理盐水溶液, 溶于水或缓冲的乙酸钠或铵溶液中的标准的 5 % 葡聚糖。所述制剂尤其适应于非肠道给药, 但是也可用于口服或存在于计量供给剂量的吸入器或喷雾器中以便吸入给药。最好是加入赋形剂例如, 乙醇, 聚乙烯吡咯烷酮, 明胶,
15 羟基纤维素, 阿拉伯树胶, 聚乙二醇, 甘露醇, 氯化钠或柠檬酸钠。

另一种可选择的方法是将这些化合物用胶囊包裹, 制成片剂或制成乳剂或糖浆以便用于口服。可以加入药物学上可接受的固体或液体载体以便加强或稳定该化合物。或者有利于该组合物的制备。液体载体包括
20 糖浆, 花生油, 棕榈油, 甘油, 盐水, 乙醇和水。固体载体包括淀粉, 乳糖, 二水硫酸钙, 石膏粉, 硬脂酸镁或硬脂酸, 滑石, 果胶, 阿拉伯树胶, 琼脂或明胶。载体还可包括持续释放的物质, 例如单独的或与一种蜡一起的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。固体载体的量是变化的, 但是优选的是每个剂量单位为约 20 毫克 - 1 克之间。该药物制剂可按常规制药技术制备, 如果需要, 对于片剂包括研磨, 混合, 制粒和压制;
25 对于硬明胶胶囊形式, 包括研磨, 混合和填充。如果使用液体载体, 可制备糖浆, 酥剂, 乳剂或含水或不含水的悬浮剂。所述制剂可直接口服给药或填充到软明胶胶囊中。

具有上述双功能特性的化合物优选地是按照三阶段应用方式给药。
30 该给药方式的特征在于在一定的时间内供给患者渐增剂量的活性成分, 直到获得有规律的维持剂量。如果维持剂量定义为设定值 100 %, 那么发现在第一阶段的给药方法应该延续 7 - 28 天的时间, 其中仅给药 10

- 30 % 的设定剂量。在该阶段之后，应该是第二个应用方式，其中在 7 - 28 天的时间内给患者的剂量应该是设定剂量的 20 - 70 %。在该阶段结束之后，开始第三个应用阶段，其中每天供给完整的设定剂量（维持剂量）。每日维持剂量的活性成分在 10 - 100 毫克范围内变化。

5 对于卡维地洛，在确定用于本发明治疗人疾病的剂量时，通式 I 的化合物尤其是卡维地洛的剂量范围不应超出约 3.125 - 约 50 毫克，优选的是每日给药两次。正如本领域内技术人员容易理解的，起始时应该给患者应用低剂量方案所需的通式 I 的化合物，特别是卡维地洛，并且监测熟知的对所述化合物的不耐症状例如昏厥。一旦发现患者可耐受所述 10 化合物，应该缓慢地和增量地给患者施用维持剂量。优选的治疗过程是起始时给患者施用每个单位含有 3.125 或 6.25 毫克的活性化合物的制剂，优选的是每日两次，共计 7 - 28 天。最适合于特定患者的起始每次剂量的选择由医生利用熟知的医学原理包括但不限于体重来确定。如果患者在两个星期内对该化合物显示医学上可接受的耐受性，在两个星期 15 结束时每次剂量应加倍，并且在另一个时期内优选的是另外两个星期内给患者维持新的较高的每次剂量，并且观察不耐症状的出现。持续该过程，直到给患者施用维持剂量。对于体重至多 85 公斤的患者优选的维持剂量是每个单位含有 25 毫克的活性化合物，优选的是每日两次给药。对于体重超过 85 公斤的患者，优选的维持剂量是每个单位含有 25 毫克到 20 50 毫克之间，优选的是每日两次给药，优选的是每个单位含有 50 毫克的活性化合物，优选的是每日两次给药。

本发明也涉及用于降低哺乳动物的充血性心力衰竭的死亡率的治疗方法，包括按照下列日程表给需要所述治疗的哺乳动物体内使用有效量的卡维地洛：

25 (a) 在 7 - 28 天时期内施用每个单位含有 3.125 或 6.25 毫克的卡维地洛的药物制剂，每日一次或两次给药。

(b) 之后，在 7 - 28 天时期内施用每个单位含有 12.5 毫克的卡维地洛的药物制剂，每日一次或两次给药。和

30 (c) 最后，施用每个单位含有 25 毫克或 50 毫克的卡维地洛的药物制剂作为维持剂量，每日一次或两次给药。

根据本发明用于治疗人疾病的药剂包括通式 I 化合物与常规药物的结合物。例如，双氯芬酸的常用成人剂量是每天 25 - 100 毫克，一次

使用或分几次使用。对于依那普利推荐的起始剂量是 2.5 毫克，每日一次或两次给药。对于依那普利常规的治疗剂量范围是每日 5 - 20 毫克，作为一次剂量或划分两次使用。对于大多数患者，巯甲丙脯酸的常规起始每日剂量是 25 毫克，每日三次给药，以每日三次 50 或 100 毫克（每日 5 三次）给药，大多数患者具有满意的临床效果。

应该认识到，用于本发明的组合物中的化合物的实际优选剂量将随着所配制的特定的组合物，给药方式，给药的特定位点和待治疗的患者而变化。

本发明使用通式 I 的化合物（包括通式 II 的化合物）时，预期没有 10 不能接受的毒性作用。下文的实施例不以任何方式限制本发明的范围，提供这些实施例以说明如何使用本发明的化合物，其它的许多实施方案对本领域内技术人员而言是显而易见的。

实施例

对 CHF 患者死亡率的研究

概述

为了确定 β - 肾上腺素能阻断剂是否能抑制交感神经系统对心脏衰竭患者（CHF）存活的有害作用。将 1052 名 CHF 患者登记注册实施多中心的试验项目，其中随机地指定患者用安慰剂（PBO）或卡维地洛（CRV）治疗 6 - 12 个月，在经过共同的筛选期之后，根据在 6 20 分钟走步测试中的表现指定患有 II - IV 级 CHF（参见下一节中对 CI 分类的定义）和排出部分 <0.35 的患者实施四个方案之一。将 PBO 或 CRV 与异羟基洋地黄毒苷，利尿剂和 ACE 抑制剂一起加入到现在的治疗中。由预期设立的数据和安全监测委员会（DSMB）监测各种原因的死亡率。在登记的 25 个月之后，DSMB 建议结束该项目，因为 CRV 对存活 25 有有利作用。根据食欲情况，对于 PBO 组死亡率是 8.2%，而 CRV 组死亡率只有 2.9% ($P = 0.0001$ ，Cochran - Mantel - Haensel 分析法)。这表明 CRV 将死亡的风险降低了 67% (95% CI: 42% - 81%)。II 级和 III - IV 级症状的患者的治疗效果是相似的。对于 II 级患者，其死亡率从 5.9% 降低到 1.9%，降低了 68% (95% CI: 20% - 97%) [$P = 0.015$]，对于 III - IV 级症状的患者，其死亡率从 11.0% 降低到 4.2%，降低了 67% (95% CI: 30% - 84%) [$P = 0.004$ ，对数级]。重要的是，对于缺血性心脏病（风险降低了 67%， $P = 0.003$ ）

和非缺血性扩张心脏病（风险降低了 67 %， $P = 0.014$ ）CRV 的效果是相似的。总之，在常规治疗方法中加入 CRV 可引起慢性 CHF 患者的死亡率的实质性（67 %）降低。对于各种各样的疾病的严重程度和病因都可看到该治疗效果。

5 如本文使用的，“II 级 CHF”是指一种心脏病患者，这种病导致轻微或中度限制其体力活动。在休息时舒适，一般性的体力活动感到疲劳，心悸，呼吸困难或心绞痛。“III 级 CHF”是指一种心脏病患者，这种病导致显著限制其体力活动。在休息时舒适，轻于一般性的体力活动就感到疲劳，心悸，呼吸困难或心绞痛。“IV 级 CHF”是指一种心脏病患者，这种病导致其没有能力从事任何体力活动，任何体力活动导致其不舒适，出现各种症状，或心肌能不全，心绞痛综合征。“轻于一般性的体力活动”是指走一段楼梯或走二百英尺。

研究计划

15 对于用利尿剂，ACE 抑制剂和/或异羟基洋地黄毒苷进行背景治疗的患者基于其基线在亚最大活动能力的情况划分到四个试验之一：

· 220 研究，中度（NYHA II - IV）CHF 患者中，以活动能力测试作为原始终点的剂量应答研究

· 221 研究，中度（NYHA II - IV）CI 患者中，以活动能力测试作为原始终点的剂量应答研究

20 · 239 研究，严重（NYHA III - IV）CHF 患者中，以生活质量作为原始终点的剂量滴定研究

· 240 研究，轻度（NYHA II - III）CI 患者中，以 CHF 进程作为原始终点的剂量滴定研究

25 在美国的 64 个研究中心参与该试验项目。所有试验地进行 239 和 240 研究，而只有 33 个研究中心进行 220 研究计划，31 个研究中心进行 221 研究计划。

虽然每个试验有其各自的目的，但是预期设计的总的项目的目的是对所有病因的死亡率的评价。基于设计登记的 1100 名患者，该项目有 90 % 的能力检测出卡维地洛和安慰剂之间死亡率降低 50 %（双边），假定 30 在试验期间安慰剂组死亡率为 12 % ($\alpha = 0.05$)。

通过对四个计划采用共同的筛选和刺激期而使试验达到随机化。筛选期的目的是确定患者是否有资格参加研究，获得可再现的基线资料，

并且基于亚最大活动能力测试将患者划分成合适的试验组。在刺激期，患者接受低剂量的无标记（open - label）的卡维地洛（6.25mg，每日两次）治疗两星期。不能忍受该剂量的患者不进行随机化。然后将能忍受低剂量的卡维地洛的患者随机化地进行盲性医疗处理，在几个星期期间接受6.25 - 50mg 每日两次（或等剂量的安慰剂）范围内的滴定（titrated）剂量的任意药物（卡维地洛或安慰剂）。每项研究的维持期在6 - 12个月范围内，之后在延续的研究中患者接受无标记的卡维地洛。

结果

下文中提供的分析对应于DSMB建议终止的试验中获得的数据。在该食欲分析中所包括的是所有在1995年1月20日在美国的试验中登记的患者；624人接受卡维地洛和356人接受安慰剂。患者的基线特性分析（表1）显示随机组之间有良好的平衡。

表1： US 卡维地洛心脏衰竭试验 - 基底特性

特性	安慰剂(n=356)	卡维地洛(n=624)
平均年龄 + SD (年)	59.9 + 11.7	58.8 + 11.8
性别 (男性 %)	62 %	62 %
病因 (缺血性 %)	43 %	40 %
CHF 的严重性		
II 级	41 %	41 %
III - IV 级	40 %	39 %
未知	19 %	20 %
LV 排出部分, 平均 + SD	0.22 + 0.07	0.23 + 0.08
6分钟步行(m + SD)	373 + 88	379 + 81
血压 (mmHg)	115/73	115/73
心率 (bpm + SD)	85±13	86±13

15

表2中列出了该项目的总的死亡率的结果。包括在食欲试验期间出现的所有死亡。用卡维地洛进行治疗导致各种病因死亡率的风险降低67%。由一些基线特性分析死亡率显示，不论CI的严重性和病因如何，它在宽范围内有效。对患有轻度心脏衰竭或中度到严重心脏衰竭的患者该

效果是一致的。类似地，缺血性或非缺血性心脏衰竭患者死亡率的降低是相等的。

表 2：在美国卡维地洛 CHF 研究中死亡率的评价

	卡维地洛	安慰剂	风险的降低 (95 % CI)	P 值*
各种病因的死亡率	18/624 (2.9 %)	29/356 (8.2 %)	67 % (42 - 81)	<0.001
II 级 CHF	7/361 (1.9 %)	12/202 (5.9 %)	68 % (20 - 97)	0.015
III - IV 级 CHF	11/263 (4.2 %)	17/154 (11.0 %)	66 % (30 - 84)	0.004
缺血性病因	10/311 (3.2 %)	16/178 (8.9 %)	67 % (32 - 85)	0.003
非缺血性病因	8/313 (2.5 %)	13/178 (7.3 %)	67 % (20 - 86)	0.014

5 * Cochran - Mantel - Haensel 分析法

上文是为了说明本发明化合物的应用。但是本发明并不限于本文描述的实施方案。并且据此进行的所有修改方案都在下面所述的权利要求书范围内。