



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116887835 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 13

(21) 申请号 202280016899.9

(22) 申请日 2022.02.25

(30) 优先权数据

63/154,348 2021.02.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.08.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/054742 2022.02.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/180194 EN 2022.09.01

(71) 申请人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施维尔

(72) 发明人 马克·罗科 莫纳·塞莱伊

卡罗尔·赵

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

专利代理师 樊英如 张静

(51) Int.Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

权利要求书7页 说明书53页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗具有左心室辅助装置植入的患者的肺性高血压的方法

(57) 摘要

本公开提供了用于治疗具有左心室辅助装置 (LVAD) 植入的患者的肺性高血压的方法和用于改善具有LVAD植入的患者的心脏移植资格的方法。这些方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦。

1. 一种用于治疗具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的肺性高血压的方法,所述方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的马西替坦,其中所述LVAD植入在施用所述马西替坦之前约90天内进行。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前,所述患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为 $\geq 25\text{mmHg}$,肺动脉楔压(PAWP)为 $\leq 18\text{mmHg}$ 并且肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前约14天内,所述患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为 $\geq 25\text{mmHg}$,肺动脉楔压(PAWP)为 $\leq 18\text{mmHg}$ 并且肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述LVAD植入在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前大于45天至约90天进行。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者不患有Child-Pugh C级肝部疾病。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前,患者具有大于 3WU 至约 7WU 的PVR。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法降低了PVR。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中相对于未接受用所述马西替坦进行所述治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体,所述PVR降低了至少约10%。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前,所述患者的跨肺压(TPG)为大于约 12mmHg 至约 45mmHg 。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述方法降低了所述跨肺压。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中相对于未接受用所述马西替坦进行所述治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体,所述TPG降低了至少约10%。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述马西替坦的所述治疗有效量为约 5mg 至约 15mg 。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中马西替坦的所述治疗有效量为约 10mg 。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述马西替坦以片剂形式每日口服施用一次。

15. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述马西替坦的所述治疗有效量为约 60mg 至约 90mg 。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述马西替坦的量从 $10\text{mg}/\text{天}$,之后是约 $25\text{mg}/\text{天}$ 至约 $50\text{mg}/\text{天}$,并且之后是约 60mg 至约 90mg 的所述治疗有效量递增滴定。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中施用所述 $10\text{mg}/\text{天}$ 的所述马西替坦达约15天至约45天。

18. 根据权利要求16所述的方法,其中施用所述 $25\text{mg}/\text{天}$ 至约 $50\text{mg}/\text{天}$ 的所述马西替坦达约15天至约45天。

19. 根据权利要求15至18中任一项所述的方法,其中所述马西替坦的所述治疗有效量为约 75mg 。

20. 根据权利要求15至19中任一项所述的方法,其中所述马西替坦以片剂形式每日口

服施用一次。

21. 一种用于治疗具有左心室辅助装置 (LVAD) 植入的患者的肺性高血压的方法, 所述方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的阿普昔腾坦; 其中所述LVAD植入在施用所述阿普昔腾坦之前约90天内进行。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述阿普昔腾坦进行治疗之前, 所述患者在静息时的平均肺动脉压 (mPAP) 为 $\geq 25\text{mmHg}$, 肺动脉楔压 (PAWP) 为 $\leq 18\text{mmHg}$ 并且肺血管阻力 (PVR) 为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

23. 根据权利要求21或22所述的方法, 其中在开始用所述阿普昔腾坦进行所述治疗之前约14天内, 所述患者在静息时的平均肺动脉压 (mPAP) 为 $\geq 25\text{mmHg}$, 肺动脉楔压 (PAWP) 为 $\leq 18\text{mmHg}$ 并且肺血管阻力 (PVR) 为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

24. 根据权利要求21至23中任一项所述的方法, 其中所述LVAD植入在开始用所述阿普昔腾坦进行所述治疗之前大于45天至约90天进行。

25. 根据权利要求21至24中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量为约100mg/天至约1500mg/天。

26. 根据权利要求21至25中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量为约100mg/天至约1250mg/天。

27. 根据权利要求21至26中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量为约300mg/天至约450mg/天, 优选地约325mg/天至约425mg/天, 更优选地约350mg/天至约400mg/天, 并且最优选地或约375mg/天。

28. 根据权利要求21至26中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量为约125mg/天至约250mg/天, 优选地约150mg/天至约225mg/天, 更优选地约175mg/天至约200mg/天, 或约187.5mg/天。

29. 根据权利要求21至26中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量从约50mg/天, 之后是约125mg/天至约250mg/天, 优选地约187.5mg/天, 并且任选地之后是约300mg/天至约450mg/天, 优选地约375mg/天逐步增加。

30. 一种改善具有左心室辅助装置 (LVAD) 植入的患者的心脏移植资格的方法, 所述方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的马西替坦, 其中所述LVAD植入在施用所述马西替坦之前90天内进行。

31. 根据权利要求30所述的方法, 其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述马西替坦进行治疗之前, 所述患者的肺血管阻力 (PVR) 为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

32. 根据权利要求30或31所述的方法, 其中在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前约14天内, 所述患者的肺血管阻力 (PVR) 为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

33. 根据权利要求30至32中任一项所述的方法, 其中所述LVAD植入在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前大于45天至约90天进行。

34. 根据权利要求30至33中任一项所述的方法, 其中所述方法将所述患者的所述PVR降低至低于3WU。

35. 根据权利要求30至34中任一项所述的方法, 其中所述马西替坦的所述治疗有效量为约5mg至约15mg。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述马西替坦的所述治疗有效量为约10mg。

37. 根据权利要求30至36中任一项所述的方法, 其中所述马西替坦以片剂形式每日口服施用一次。

38. 根据权利要求30至34中任一项所述的方法, 其中所述马西替坦的所述治疗有效量为约60mg至约90mg。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述马西替坦的量从10mg/天, 之后是约25mg/天至约50mg/天, 并且之后是约60mg至约90mg的所述治疗有效量递增滴定。

40. 根据权利要求39所述的方法, 其中施用所述10mg/天的所述马西替坦达约15天至约45天。

41. 根据权利要求38至40中任一项所述的方法, 其中所述马西替坦的所述治疗有效量为约75mg。

42. 根据权利要求38至41中任一项所述的方法, 其中所述马西替坦以片剂形式每日口服施用一次。

43. 根据权利要求30至42中任一项所述的方法, 其中所述患者在心脏移植等待名单上。

44. 根据权利要求43所述的方法, 其中所述方法导致所述患者在所述等待名单上向上移动或保留在所述等待名单上。

45. 一种改善具有左心室辅助装置 (LVAD) 植入的患者的心脏移植资格的方法, 所述方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的阿普昔腾坦; 其中所述LVAD植入在施用所述阿普昔腾坦之前90天内进行。

46. 根据权利要求45所述的方法, 其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述阿普昔腾坦进行治疗之前, 所述患者的肺血管阻力 (PVR) 为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

47. 根据权利要求45或46所述的方法, 其中在开始用所述阿普昔腾坦进行所述治疗之前约14天内, 所述患者的肺血管阻力 (PVR) 为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

48. 根据权利要求45至47中任一项所述的方法, 其中所述LVAD植入在开始用所述阿普昔腾坦进行所述治疗之前大于45天至约90天进行。

49. 根据权利要求45至48中任一项所述的方法, 其中所述患者在心脏移植等待名单上。

50. 根据权利要求49所述的方法, 其中所述方法导致所述患者在所述等待名单上向上移动或保留在所述等待名单上。

51. 根据权利要求45至50中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量为约100mg/天至约1500mg/天。

52. 根据权利要求45至51中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量为约100mg/天至约1250mg/天。

53. 根据权利要求45至52中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量为约300mg/天至约450mg/天, 优选地约325mg/天至约425mg/天, 更优选地约350mg/天至约400mg/天, 并且最优选地约375mg/天。

54. 根据权利要求45至52中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量为约125mg/天至约250mg/天, 优选地约150mg/天至约225mg/天, 更优选地约175mg/天至约200mg/天, 并且最优选地约187.5mg/天。

55. 根据权利要求45至52中任一项所述的方法, 其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量从约50mg/天, 之后是约125mg/天至约250mg/天, 优选地约187.5mg/天, 并且任选地之后

是约300mg/天至约450mg/天,优选地约375mg/天逐步增加。

56.一种用于治疗具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的肺性高血压的马西替坦,包括施用一定量的所述马西替坦,其中所述LVAD植入在施用所述马西替坦之前约90天内进行。

57.根据权利要求56所述的马西替坦,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前,所述患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为 $\geq 25\text{mmHg}$,肺动脉楔压(PAWP)为 $\leq 18\text{mmHg}$ 并且肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

58.根据权利要求56或57所述的马西替坦,其中在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前约14天内,所述患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为 $\geq 25\text{mmHg}$,肺动脉楔压(PAWP)为 $\leq 18\text{mmHg}$ 并且肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

59.根据权利要求56至58中任一项所述的马西替坦,其中所述LVAD植入在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前大于45天至约90天进行。

60.根据权利要求56至59中任一项所述的马西替坦,其中所述患者不患有Child-Pugh C级肝部疾病。

61.根据权利要求56至60中任一项所述的马西替坦,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前,所述患者具有大于3WU至约7WU的PVR。

62.根据权利要求56至61中任一项所述的马西替坦,其中所述方法降低了所述PVR。

63.根据权利要求62所述的马西替坦,其中相对于未接受用所述马西替坦进行所述治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体,所述PVR降低了至少约10%。

64.根据权利要求56至63中任一项所述的马西替坦,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前,所述患者的跨肺压(TPG)为大于约12mmHg至约45mmHg。

65.根据权利要求64所述的马西替坦,其中所述方法降低了所述跨肺压。

66.根据权利要求65所述的马西替坦,其中相对于未接受用所述马西替坦进行所述治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体,所述TPG降低了至少约10%。

67.根据权利要求56至66中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量为约5mg至约15mg。

68.根据权利要求67所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量为约10mg。

69.根据权利要求56至68中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦以片剂形式每日口服施用一次。

70.根据权利要求56至66中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量为约60mg至约90mg。

71.根据权利要求70所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量从10mg/天,之后是约25mg/天至约50mg/天,并且之后是约60mg至约90mg的所述量递增滴定。

72.根据权利要求71所述的马西替坦,其中施用所述10mg/天的所述马西替坦达约15天至约45天。

73.根据权利要求71所述的马西替坦,其中施用所述25mg/天至约50mg/天的所述马西替坦达约15天至约45天。

74.根据权利要求70至73中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量为约

75mg。

75. 根据权利要求70至74中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦以片剂形式每日口服施用一次。

76. 一种用于治疗具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的肺性高血压的阿普昔腾坦,包括施用一定量的所述阿普昔腾坦;其中所述LVAD植入在施用所述阿普昔腾坦之前约90天内进行。

77. 根据权利要求76所述的阿普昔腾坦,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述阿普昔腾坦进行治疗之前,所述患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为 $\geq 25\text{mmHg}$,肺动脉楔压(PAWP)为 $\leq 18\text{mmHg}$ 并且肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

78. 根据权利要求76或77所述的阿普昔腾坦,其中在开始用所述阿普昔腾坦进行所述治疗之前约14天内,所述患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为 $\geq 25\text{mmHg}$,肺动脉楔压(PAWP)为 $\leq 18\text{mmHg}$ 并且肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

79. 根据权利要求76至78中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述LVAD植入在开始用所述阿普昔腾坦进行所述治疗之前大于45天至约90天进行。

80. 根据权利要求76至79中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述量为约100mg/天至约1500mg/天。

81. 根据权利要求76至80中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述量为约100mg/天至约1250mg/天。

82. 根据权利要求76至81中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述量为约300mg/天至约450mg/天,优选地约325mg/天至约425mg/天,更优选地约350mg/天至约400mg/天,并且最优选地或约375mg/天。

83. 根据权利要求76至81中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述量为约125mg/天至约250mg/天,优选地约150mg/天至约225mg/天,更优选地约175mg/天至约200mg/天,或约187.5mg/天。

84. 根据权利要求76至81中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述量从约50mg/天,之后是约125mg/天至约250mg/天,优选地约187.5mg/天,并且任选地之后是约300mg/天至约450mg/天,优选地约375mg/天逐步增加。

85. 一种用于改善具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的心脏移植资格的马西替坦,包括施用一定量的所述马西替坦,其中所述LVAD植入在施用所述马西替坦之前90天内进行。

86. 根据权利要求85所述的马西替坦,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述马西替坦进行治疗之前,所述患者的肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

87. 根据权利要求85或86所述的马西替坦,其中在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前约14天内,所述患者的肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

88. 根据权利要求85至87中任一项所述的马西替坦,其中所述LVAD植入在开始用所述马西替坦进行所述治疗之前大于45天至约90天进行。

89. 根据权利要求85至88中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦将所述患者的所述PVR降低至低于3WU。

90. 根据权利要求85至89中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量为约

5mg至约15mg。

91. 根据权利要求90所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量为约10mg。

92. 根据权利要求85至91中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦以片剂形式每日口服施用一次。

93. 根据权利要求85至89中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量为约60mg至约90mg。

94. 根据权利要求93所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量从10mg/天,之后是约25mg/天至约50mg/天,并且之后是约60mg至约90mg的所述量递增滴定。

95. 根据权利要求94所述的马西替坦,其中施用所述10mg/天的所述马西替坦达约15天至约45天。

96. 根据权利要求93至95中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦的所述量为约75mg。

97. 根据权利要求93至96中任一项所述的马西替坦,其中所述马西替坦以片剂形式每日口服施用一次。

98. 根据权利要求85至97中任一项所述的马西替坦,其中所述患者在心脏移植等待名单上。

99. 根据权利要求98所述的马西替坦,其中所述马西替坦导致所述患者在所述等待名单上向上移动或保留在所述等待名单上。

100. 一种用于改善具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的心脏移植资格的阿普昔腾坦,包括施用一定量的所述阿普昔腾坦;其中所述LVAD植入在施用所述阿普昔腾坦之前90天内进行。

101. 根据权利要求100所述的阿普昔腾坦,其中在所述LVAD植入之后且在开始用所述阿普昔腾坦进行治疗之前,所述患者的肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

102. 根据权利要求100或101所述的阿普昔腾坦,其中在开始用所述阿普昔腾坦进行所述治疗之前约14天内,所述患者的肺血管阻力(PVR)为 $>3\text{WU}$ (伍氏单位)。

103. 根据权利要求100至102中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述LVAD植入在开始用所述阿普昔腾坦进行所述治疗之前大于45天至约90天进行。

104. 根据权利要求100至103中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述患者在心脏移植等待名单上。

105. 根据权利要求104所述的阿普昔腾坦,其中所述方法导致所述患者在所述等待名单上向上移动或保留在所述等待名单上。

106. 根据权利要求100至105中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述量为约100mg/天至约1500mg/天。

107. 根据权利要求100至106中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述量为约100mg/天至约1250mg/天。

108. 根据权利要求100至107中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述量为约300mg/天至约450mg/天,优选地约325mg/天至约425mg/天,更优选地约350mg/天至约400mg/天,并且最优选地约375mg/天。

109. 根据权利要求100至107中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述

量为约125mg/天至约250mg/天,优选地约150mg/天至约225mg/天,更优选地约175mg/天至约200mg/天,并且最优选地约187.5mg/天。

110. 根据权利要求100至107中任一项所述的阿普昔腾坦,其中所述阿普昔腾坦的所述治疗有效量从约50mg/天,之后是约125mg/天至约250mg/天,优选地约187.5mg/天,并且任选地之后是约300mg/天至约450mg/天,优选地约375mg/天逐步增加。

用于治疗具有左心室辅助装置植入的患者的肺性高血压的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗具有左心室辅助装置植入的患者的肺性高血压的方法。

背景技术

[0002] 终末期心力衰竭(HF)是一种使人衰弱的病症,心脏移植为该病症提供了最好的治疗选项,但是对供体心脏的需求大大超过供应。自首次批准以来,左心室辅助装置(LVAD)已成为用于终末期HF患者的日益频繁的治疗选项。虽然LVAD改善了左侧血液动力学变量,但在植入LVAD后发生的右心室衰竭(RVF)是发病和死亡的主要原因。持续升高的肺血管阻力(PVR)与LVAD植入后的RVF相关联。

[0003] LVAD植入后的PH的管理以在手术前时段中防止RVF的手段开始。在术后,在这些患者中与RVF并发的PH的管理包括使用肺血管扩张剂、在超声波心动描记术引导下改变泵速,以及如果是难治性RVF,则考虑右心脏辅助装置(RVAD)植入。迄今为止,尚无靶向PAH疗法在这个患者群体中的随机对照试验中显示出功效和安全性。

[0004] 所需要的是在LVAD植入后患有PH的患者中管理PH的疗法。

发明内容

[0005] 在某些实施方案中,本公开提供了用于治疗具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的肺性高血压的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的马西替坦。

[0006] 在其他实施方案中,本公开提供了用于治疗具有LVAD植入的患者的肺性高血压的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的阿普昔腾坦。

[0007] 在另外的实施方案中,本公开提供了改善具有LVAD植入的患者的心脏移植资格的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的马西替坦。

[0008] 在仍其他实施方案中,本公开提供了改善具有LVAD植入的患者的心脏移植资格的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的阿普昔腾坦。

[0009] 在又另外的实施方案中,本公开提供了用于治疗具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的肺性高血压的马西替坦,包括施用一定量的马西替坦,其中LVAD植入在施用马西替坦之前约90天内进行。

[0010] 在其他实施方案中,本公开提供了用于治疗具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的肺性高血压的阿普昔腾坦,包括施用一定量的阿普昔腾坦,其中LVAD植入在施用阿普昔腾坦之前约90天内进行。

[0011] 在另外的实施方案中,本公开提供了用于改善具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的心脏移植资格的马西替坦,包括施用一定量的马西替坦,其中LVAD植入在施用马西替坦之前90天内进行。

[0012] 在仍其他实施方案中,本公开提供了用于改善具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的心脏移植资格的阿普昔腾坦,包括施用一定量的阿普昔腾坦,其中LVAD植入在施用

阿普昔腾坦之前90天内进行。

附图说明

[0013] 图1是实施例1中所述的治疗的示意图。在该图中,^aLVAD植入必须在随机化日期之前90天(包括端值)内进行,并且

[0014] 随机化必须在RHC合格后14天内进行;^b排除具有记录的严重阻塞性肺部疾病、中度至重度限制性肺部疾病或肺静脉阻塞性疾病的患者,^c所有继发性和探索性终点计算为从基线到第12周的变化。

[0015] 图2是总结实施例1的患者的处置的示意图。

[0016] 图3是示出达到PVR<3WU的患者的比例的散点图。

具体实施方式

[0017] 在本公开中,除非上下文另行明确指出,否则单数形式“一个”、“一种”、“该”和“所述”包括复数含义,并且对具体数值的引用至少包括该具体值。因此,例如,对“材料”的引用是指此类材料中的至少一种,以及本领域的技术人员已知的该材料的等同物等。

[0018] 当使用描述符“约”或“基本上”将值表示为近似值时,应当理解,该具体值构成了另一个实施方案。一般来讲,术语“约”或“基本上”的使用表示近似值,这些近似值可根据所公开的主题试图获得的期望特性而变化,并且将在使用该近似值的特定上下文中基于其功能进行解释。本领域的技术人员将能够按常规解释这些近似值。在一些情况下,用于特定值的有效数字的数目可以是确定词语“约”或“基本上”的范围的一种非限制性方法。在其他情况下,可以使用一系列值中使用的梯度来为每个值确定可用于术语“约”或“基本上”的预期范围。在存在的情况下,所有范围均包括端值在内并且是可组合的。即,对范围内规定的值的引用包括该范围内的每一个值。

[0019] 当提供一个列表时,除非另行指出,否则应当理解,该列表中的每个单独元素和该列表的每种组合都被理解为单独的实施方案。例如,作为“A、B或C”呈现的实施方案的列表将被理解为包括实施方案“A”、“B”、“C”、“A或B”、“A或C”、“B或C”或者“A、B或C”。

[0020] 应当理解,为了清楚起见,本发明的某些特征在单独实施方案的上下文中进行阐述,但也可以组合形式提供在单个实施方案中。也就是说,除非明显不相容或被排除在外,否则每个单独实施方案被认为可与任何其他实施方案组合,并且这种组合被视为另一个实施方案。相反地,为简明起见,本发明的各种特征在单个实施方案的上下文中进行阐述,也可单独地或以任何子组合形式提供。还应当注意,权利要求书可制定为排除任何任选的元素。同样地,这一声明旨在当结合权利要求元素的表述“单独地”、“唯一地”等使用此类专用术语时或使用“负”限制时充当先行基础。最终,尽管实施方案可描述为一系列步骤的一部分或更普遍结构的一部分,但每个该步骤本身也可被视为独立的实施方案。

[0021] 方法

[0022] 本文所述的方法涉及治疗具有植入的左心室辅助装置(LVAD)的患者的肺性高血压(PH)。此类患者由于移植后右心室衰竭和死亡的风险增加而不是心脏移植的候选者。在大多数继续患有PH的LVAD后患者中,通常开出药物处方作为标准治疗(standard of care)。然而,并非所有的LVAD后患者都需要附加PH治疗,并且可能不必要地用附加药物治

疗或用没有表现出一致效应的药物治疗。因此,在某些实施方案中,本文所述的方法旨在防止向患者施用不必要的PH药物,而是仅治疗那些需要LVAD后PH药物的患者,例如那些具有持续性PH的LVAD后患者。

[0023] 本文所述的方法还改善了具有LVAD植入的患者的心脏移植资格,特别是例如由于升高的PVR而被禁止进行心脏移植的患者。本文所述的方法可导致患者从不被认为是矫正心脏移植的候选者在用马西替坦或阿普昔腾坦治疗后变得被列为心脏移植的候选者。对于已经在心脏移植等待名单上的晚期心力衰竭患者,由于移植后RVF和死亡的风险,发展出 $>3\text{WU}$ 的PVR将导致他们被从移植名单中去除。这些方法可将它们的PVR保持在对于移植资格有利的范围内($<3\text{WU}$)。

[0024] 如本文和本领域中所用,术语“肺性高血压”和“PH”是可互换的并且定义患者在肺动脉中具有高血压的一般病症。PH发生在当整个肺中的非常小的动脉直径变窄时,这增加了对通过肺的血流的阻力。PH被分级成亚组,包括(i)肺动脉高血压(PAH), (ii)由于左心疾病引起的PH, (iii)由于肺部疾病引起的PH, (iv)由于慢性血栓(CTEPH)引起的PH,或(v)由于杂病引起的PH。在一些实施方案中,这些方法理想地治疗PAH。

[0025] 术语“肺动脉高血压”和“PAH”是可互换的,并且定义慢性肺性高血压,由此肺动脉壁收紧和变硬。在一些实施方案中,狭窄的根本原因是未知的,即特发性肺性高血压(iPAH)。PAH也被分类为亚组,包括(i)家族性或遗传性PAH, (ii)由药物或毒素引起的PAH, (iii)与其他病症诸如结缔组织疾病(硬皮病或狼疮)、先天性心脏问题、肝脏中的高血压、HIV和感染(血吸虫病)相关联的PAH, (iv)由罕见血液病症(例如肺毛细血管瘤病)引起的PAH,或(v)婴儿中的PAH(新生儿的持续性肺性高血压)。患者PAH的严重程度通常由分类系统即世界卫生组织(WHO)分级系统来评估。参见表1。

表 1: 用于 PAH 患者的 WHO 功能分级系统

分级	患者症状
I	● 对体力活动没有限制。 ● 普通的体力活动不会引起过度呼吸困难或疲劳、胸痛或近晕厥。
II	● 体力活动略受限制。 ● 在静息时舒适。 ● 普通的体力活动引起过度的呼吸困难或疲劳、胸痛或近晕厥。
III	● 体力活动明显受限制。 ● 在静息时舒适。 ● 低于普通的活动引起过度的呼吸困难或疲劳、胸痛或近晕厥。
IV	● 无症状无法进行任何体力活动。 ● 明显的右心衰竭迹象。 ● 呼吸困难和/或疲劳可能在静息时存在。 ● 任何体力活动都会增加不适。

[0027] 因此,这些方法可为LVAD后患者提供更好的生活质量或总体存活率。有资格进行本文所述的治疗方法的患者可由本领域技术人员(即,主治医师)选择。在一些实施方案中,患者不患有严重的肝损伤,例如Child-Pugh C级肝部疾病。如本领域已知的,“Pugh-Child得分”通过对肝部疾病的五个临床度量进行评分来确定,并且那些得分的总和将患者置于A级、B级或C级中。参见表2。

表 2

[0028]	分级	A	B	C
	得分	5-6	7-9	10-15
	肝部疾病的严重性	最小	中等	最大
	存活率	95%	75%	50%

[0029] 在其他实施方案中,患者不患有严重阻塞性肺部疾病,该严重阻塞性肺部疾病被定义为 $FEV_1/FVC < \text{约} 0.7$,与 FEV_1 < 支气管扩张剂施用后的预测值的约50%相关联。在另外的实施方案中,该患者不患有中度至重度限制性肺部疾病,该中度至重度限制性肺部疾病被定义为肺总容量 < 预测值的约60%。在又其他实施方案中,患者不患有肺静脉阻塞性疾病。在仍另外的实施方案中,患者不是正在进行透析。在其他实施方案中,患者的血红蛋白 > 约8.5g/dL。在另外的实施方案中,患者的AST或ALT < 正常上限的约3倍。在又其他实施方案中,患者的多普勒平均血压大于约65mmHg。在仍另外的实施方案中,患者的GFR为 > 约30mL/min。

[0030] 有资格的患者也可以在心脏移植等待名单上。在一些实施方案中,本文所述的方法导致患者在等待名单上向上移动。在其他实施方案中,这些方法导致患者保留在等待名单上。或者,这些方法导致患者被添加到心脏移植等待名单中。

[0031] 如本文所用的术语“LVAD”是指左心室辅助装置。LVAD是电池操作的机械泵,其帮助左心室(心脏的主泵送室)将血液泵送到身体的其余部分。本文所用的LVAD包括多个部件,包括(i)手术植入泵、(ii)流入套管、(iii)流出移植物、(iv)使用寿命长达12小时的电池、(v)经皮动力传动系统和(vi)系统控制器。在一些实施方案中,泵经由至左心室的流入套管和至升主动脉的流出移植物与心脏并行工作。在其他实施方案中,LVAD是连续流轴向泵、离心泵或混合设计泵,其中该泵是轴向的,但血液如在离心泵中那样垂直于流入物而离开。LVAD仪器是本领域中已知的,并且包括HVAD[®] (Medtronic)、HeartMate II[™] (Abbott) 和HeartMate 3[™] (Abbott),但不限于此。

[0032] LVAD植入理想地在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前约90天内进行。在一些实施方案中,LVAD植入在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前约90天、约80天、约75天、约70天、约65天、约60天、约55天、约50天、约45天、约40天、约35天、约30天、约25天、约20天、约15天、约10天、或约10天内进行。在另外的实施方案中,LVAD植入在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前约5天至约90天、约5天至约80天、约5天至约70天、约5天至约60天、约5天至约50天、约5天至约40天、约5天至约30天、约5天至约20天、约5天至约10天、约10天至约90天、约10天至约80天、约10天至约70天、约10天至约60天、约10天至约50天、约10天至约40天、约10天至约30天、约10天至约20天、约20天至约90天、约20天至约80天、约20天至约70天、约20天至约60天、约20天至约50天、约20天至约40天、约20天至约30天、约30天至约90天、约30天至约80天、约30天至约70天、约30天至约60天、约30天至约50天、约30天至约40天、约40天至约90天、约40天至约80天、约40天至约70天、约40天至约60天、约40天至约50天、约45天至约90天、约45天至约80天、约45天至约70天、约45天至约60天、约50天至约90天、约50天至约80天、约50天至约70天、约50天至约60天、约60天至约90天、约60天至约80天、约60天至约70天、约70天至约90天、约70天至约80天、或约80天至约90天内进行。在其他实施方案中,LVAD植入在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前约90天内进行。在另外的实施方案中,LVAD植入在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前大于45天至

约90天内进行。

[0033] 该方法包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦。在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为约25mmHg或更大。如本文所用的术语“静息”是指患者不活动,例如,无运动地坐着的时间段。在一些实施方案中,患者的mPAP为约30mmHg、约35mmHg、约40mmHg、约45mmHg、约50mmHg、约55mmHg、约60mmHg、约65mmHg、约70mmHg、约75mmHg、约80mmHg、约85mmHg、约90mmHg、或约95mmHg、或约100mmHg或更大。在其他实施方案中,患者的mPAP为约30mmHg或更大。在另外的实施方案中,患者的mPAP为约40mmHg或更大。

[0034] 在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的肺动脉楔压(PAWP)还可为约18mmHg或更小。在一些实施方案中,患者的PAWP为约18mmHg、约17mmHg、约16mmHg、约15mmHg、约14mmHg、约13mmHg、约12mmHg、约11mmHg、约10mmHg、约9mmHg、约8mmHg、约7mmHg、约6mmHg、或约5mmHg或更小。在另外的实施方案中,患者的PAWP为约17mmHg或更小。在仍其他的实施方案中,患者的PAWP为约15mmHg或更小。在仍另外的实施方案中,患者的PAWP为约12mmHg或更小。在其他实施方案中,患者的PAWP为约10mmHg或更小。

[0035] 在植入LVAD之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的肺血管阻力(PVR)还可为大于约3WU(伍氏单位)。在某些实施方案中,在LVAD植入后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的PVR为约4WU、约5WU、约6WU、约6.5WU、约7WU、约8WU、或约9WU。在其他实施方案中,患者的PVR为大于约3WU至约7WU、大于约3WU至约6.5WU、大于约3WU至约6WU、大于约3WU至约5WU、大于约3WU至约4WU、约4WU至约7WU、约4WU至约6WU、约4WU至约5WU、约5WU至约7WU、约5WU至约6WU、或约6WU至约7WU。

[0036] 在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者还可静息时的mPAP为约25mmHg或更大并且PAWP为约18mmHg或更小。在另外的实施方案中,在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者在静息时的mPAP为约25mmHg或更大并且PVR大于约3WU。在仍其他实施方案中,在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的PAWP为约18mmHg或更小的、静息时的mPAP为约25mmHg或更大、并且PVR为大于约3WU。在仍另外的实施方案中,在LVAD植入之后并且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者在静息时的mPAP为约25mmHg或更大、PAWP为约18mmHg或更小并且PVR大于约3WU。

[0037] 在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的跨肺压(TPG)还可为大于约12mmHg。在一些实施方案中,在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的TPG为大于约15mmHg、约20mmHg、约25mmHg、约30mmHg、约35mmHg、约40mmHg、约45mmHg、约50mmHg、约55mmHg、约60mmHg、约65mmHg、或约70mmHg或更大。在另外的实施方案中,在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的TPG为约12mmHg至约60mmHg、约12mmHg至约55mmHg、约12mmHg至约50mmHg、约12mmHg至约45mmHg、约12mmHg至约40mmHg、约12mmHg至约35mmHg、约12mmHg至约30mmHg、约12mmHg至约25mmHg、约12mmHg至约20mmHg、约15mmHg至约60mmHg、约15mmHg至约55mmHg、约15mmHg至约50mmHg、约15mmHg至约45mmHg、约15mmHg至约40mmHg、约15mmHg至约35mmHg、约15mmHg至约30mmHg、约15mmHg至约25mmHg、约20mmHg至约60mmHg、约20mmHg至约55mmHg、约

20mmHg至约50mmHg、约20mmHg至约45mmHg、约20mmHg至约40mmHg、约20mmHg至约35mmHg、约20mmHg至约30mmHg、约25mmHg至约60mmHg、约25mmHg至约55mmHg、约25mmHg至约50mmHg、约25mmHg至约45mmHg、约25mmHg至约40mmHg、约25mmHg至约35mmHg、约30mmHg至约60mmHg、约30mmHg至约55mmHg、约30mmHg至约50mmHg、约30mmHg至约45mmHg、约30mmHg至约40mmHg、约35mmHg至约60mmHg、约35mmHg至约55mmHg、约35mmHg至约50mmHg、约35mmHg至约45mmHg、约40mmHg至约60mmHg、约40mmHg至约55mmHg、约40mmHg至约50mmHg、约45mmHg至约60mmHg、约45mmHg至约55mmHg、约50mmHg至约60mmHg、或约55mmHg至约60mmHg。在其他实施方案中,在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的TPG为约12mmHg至约45mmHg。

[0038] 在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的肺动脉楔压(PAWP)可进一步为约18mmHg或更小。在一些实施方案中,在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的PAWP可为约17mmHg、约16mmHg、约15mmHg、约14mmHg、约13mmHg、约12mmHg、约11mmHg、约10mmHg、约9mmHg、约8mmHg、约7mmHg、约6mmHg、约5mmHg、约4mmHg、约3mmHg、约2mmHg、或约1mmHg或更小。在其他实施方案中,在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者的PAWP可为约1mmHg至约15mmHg、约1mmHg至约10mmHg、约1mmHg至约5mmHg、约5mmHg至约15mmHg、约5mmHg至约10mmHg、约10mmHg至约15mmHg。

[0039] 这些方法理想有效地将患者的PVR降低至例如在正常范围内的水平。例如,这些方法有效地将患者的PVR降低至低于约3WU。在其他实施方案中,这些方法有效地降低患者的TPG。例如,这些方法有效地将患者的TPG降低至低于约12mmHg。在另外的实施方案中,所述方法有效地降低患者的PVR和TPG。例如,这些方法有效地将患者的PVR降低至低于约3WU并且将患者的TPG降低至低于约12mmHg。

[0040] 通常,在植入LVAD之后,患者在第一剂量的药物之前的最后一次测量期间经由右心导管插入术(RHC)满足PH的基线血液动力学标准。在特定实施方案中,在LVAD植入之后且在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前,患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为 ≥ 25 mmHg,肺动脉楔压(PAWP)为 ≤ 18 mmHg并且肺血管阻力(PVR)为 > 3 WU(伍氏单位)。更具体地,在开始用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗之前约14天内,患者在静息时的平均肺动脉压(mPAP)为 ≥ 25 mmHg,肺动脉楔压(PAWP)为 ≤ 18 mmHg并且肺血管阻力(PVR)为 > 3 WU(伍氏单位)。建立此类定时可以例如避免向患者施用不必要的PH药物,而是替代地治疗那些需要LVAD后PH药物的患者。

[0041] 这些方法还可有效地将患者的PVR相对于未接受用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体降低至少约10%。如本文所用的术语“患者群体”是指提供统计学上可靠结果的许多患者。在一些实施方案中,患者群体是两个或更多个患者。例如,患者群体包括实施例1中所述的患者群体。在其他实施方案中,患者群体为约10名患者、约50名患者、约100名患者、约150名患者、约200名患者、约250名患者、约300名患者、约350名患者、约400名患者、约450名患者、约500名患者、约550名患者、约600名患者、约650名患者、约700名患者、约750名患者、约800名患者、约850名患者、约900名患者、约950名患者、约1000名患者或更多名患者。在另外的实施方案中,患者群体为约50名患者或更多名患者。在仍其他实施方案中,患者群体为约100名患者或更多名患者。在仍另外的实施方案中,患

者群体为约150名患者或更多名患者。在其他实施方案中,患者群体为约200名患者或更多名患者。然而,本领域技术人员将容易地能够确定需要多少患者来生成统计学相关结果。

[0042] 在一些实施方案中,这些方法有效地将患者的PVR相对于未接受用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或更多。在一些实施方案中,这些方法有效地将患者的PVR相对于未接受用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体降低约30%。

[0043] 这些方法进一步可有效地将患者的TPG相对于未接受用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗的患相同疾病且处于相同疾病诊断水平的患者群体降低至少约10%。在一些实施方案中,这些方法有效地将患者的TPG相对于未接受用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或更多。

[0044] 这些方法包括施用治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦。如本文所用的术语“治疗有效量”意指能在组织系统、动物或人体中引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括所治疗疾病或疾患的症状的缓解)的活性化合物或药剂的量。在一些实施方案中,治疗有效量对应于马西替坦或阿普昔腾坦的游离碱或游离碱形态学形式。在其他实施方案中,治疗有效量对应于马西替坦或阿普昔腾坦的盐类、溶剂化物或水合物。除非另有说明,否则本文所公开的量对应于马西替坦或阿普昔腾坦的游离形式,不包括例如溶剂(诸如在溶剂化物或水合物中)或抗衡离子(诸如在药学上可接受的盐中)。

[0045] 在某些实施方案中,马西替坦的治疗有效量小于约15mg。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg或约15mg。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约1mg至约15mg、约1mg至约10mg、约1至mg至约5mg、约5mg至约15mg、约5mg至约10mg、或约10mg至约15mg。在仍另外的实施方案中,治疗有效量为约5mg至约15mg。在仍另外的实施方案中,治疗有效量为约10mg。

[0046] 更高量的马西替坦也可用于本文所述的方法中。在一些实施方案中,马西替坦的治疗有效量为至少约15mg。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg、约50mg、约52.5mg、约60mg、约62.5mg、约65mg、约67.5mg、约70mg、约72.5mg、约75mg、约77.5mg、约80mg、约82.5mg、约85mg、约87.5mg、约90mg、约92.5mg、约95mg、约97.5mg、约100mg、约102.5mg、约105mg、约107.5mg、约110mg、约112.5mg、约115mg、约117.5mg、约120mg、约122.5mg、约125mg、约127.5mg、约130mg、约132.5mg、约135mg、约137.5mg、约140mg、约142.5mg、约145mg、约147.5mg、约150mg、约152.5mg、约155mg、约157.5mg、约160mg、约162.5mg、约165mg、约167.5mg、约170mg、约172.5mg、约175mg、约177.5mg、约180mg、约182.5mg、约185mg、约187.5mg、约190mg、约192.5mg、约195mg、约197.5mg、约200mg或更高。在一些实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约25mg至约40mg、25mg至约45mg、25mg至约50mg、30mg至约40mg、30mg至约45mg、30mg至约50mg、35mg至约40mg、36mg至约39mg、50mg至约90mg、约50mg至约85mg、约50mg至约80mg、约50mg至约75mg、约50mg至约70mg、约50mg至约65mg、约50mg至约60mg、约60mg至约90mg、约

60mg至约85mg、约60mg至约80mg、约60mg至约75mg、约60mg至约70mg、约65mg至约90mg、约65mg至约85mg、约65mg至约80mg、约65mg至约75mg、约70mg至约90mg、约70mg至约85mg、约70mg至约80mg、约70mg至约75mg、约72mg至约78mg、约75mg至约90mg、约75mg至约85mg、约80mg至约90mg、约110mg至约200mg、约110mg至约150mg、约110mg至约160mg、约125mg至约160mg、约125mg至约175mg、约145mg至约155mg、约140mg至约160mg、或约140mg至约175mg。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约60mg至约90mg。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约75mg。

[0047] 这些量可以每天施用一次或两次。在一些方面中,这些量每天施用一次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约25mg至约40mg/天一次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约25mg至约45mg/天一次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约25mg至约50mg/天一次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约30mg至约40mg/天一次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约30mg至约45mg/天一次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约30mg至约50mg/天一次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约35mg至约40mg/天一次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约36mg至约39mg/天一次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约37.5mg/天一次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约60mg至约80mg/天一次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约60mg至约85mg/天一次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约60mg至约90mg/天一次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约65mg至约75mg/天一次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约65mg至约85mg/天一次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约65mg至约90mg/天一次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约70mg至约80mg/天一次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约72mg至约78mg/天一次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约75mg/天一次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约110mg至约200mg/天一次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约110mg至约150mg/天一次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约110mg至约160mg/天一次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约125mg至约160mg/天一次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约125mg至约175mg/天一次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约145mg至约155mg/天一次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约140mg至约160mg/天一次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约140mg至约175mg/天一次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约150mg/天一次。

[0048] 在另外的方面中,治疗有效量每天施用两次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约25mg至约40mg/天两次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约25mg至约45mg/天两次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约25mg至约50mg/天两次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约30mg至约40mg/天两次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约30mg至约45mg/天两次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约30mg至约50mg/天两次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约35mg至约40mg/天两次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约36mg至约39mg/天两次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约37.5mg/天两次。在另外的

实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约60mg至约80mg/天两次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约60mg至约85mg/天两次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约60mg至约90mg/天两次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约65mg至约75mg/天两次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约65mg至约85mg/天两次。在仍其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约65mg至约90mg/天两次。在仍另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约70mg至约80mg/天两次。在其他实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约72mg至约78mg/天两次。在另外的实施方案中,马西替坦的治疗有效量为约75mg/天两次。

[0049] 这些方法还设想施用治疗有效量的阿普昔腾坦。在某些实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约100mg/天至约1500mg。在其他实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约100mg/天至约1500mg/天。在一些实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约300mg/天至450mg/天。在其他实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约325mg/天至约425mg/天。在另外的实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约350mg/天至约400mg/天。在仍其他实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约375mg/天。在仍另外的实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约300mg至约425mg。在其他实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约300mg至约400mg。在另外的实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约300mg/天至约375mg/天。在仍其他实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约325mg至约450mg。在仍另外的实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约325mg/天至约375mg/天。在其他实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约360mg/天至约390mg/天。在另外的实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量小于约75mg。在另外的实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约1mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、或约75mg。在其他实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约5mg至约75mg、约5mg至约50mg、约5mg至约25mg、约12.5mg至约75mg、约12.5mg至约50mg、约25mg至约75mg、约25mg至约50mg、或约50mg至约75mg。在仍另外的实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约25mg至约75mg。在仍另外的实施方案中,阿普昔腾坦的治疗有效量为约50mg。

[0050] 本公开还提供用于在某一时间段内将马西替坦的量从较小量至较大量递增滴定。在一些实施方案中,向患者施用起始量的马西替坦达第一时间段。然后将起始量的马西替坦递增滴定,即增加至后续量达后续时间段。例如,施用第二量的马西替坦达第二时间段。然后将第二量的马西替坦递增滴定至第三量的马西替坦达第三时间段。

[0051] 起始量可以以如由主治医师确定的增量增加至后续量。在一些实施方案中,这些增量为约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg。马西替坦的起始量和后续量可以是本公开中提及的任何治疗有效量。在一些实施方案中,马西替坦的起始量为约10mg/天。在其他实施方案中,后续量可以是约25mg/天至约50mg/天或约60mg/天至约90mg/天的马西替坦。在另外的实施方案中,在起始量的马西替坦之后的马西替坦的第一后续量为约25mg/天至约50mg/天。在其他实施方案中,在第一后续量的马西替坦之后马西替坦的第二后续量为约60mg至约90mg。例如,马西替坦的起始量为约10mg/天,其被递增滴定至约25mg/天至约50mg/天的马西替坦,其被递增滴定至约60mg/天至约90mg/天的马西替坦。

[0052] 在一些实施方案中,马西替坦的起始量为约10mg达第一时间段。例如,第一时间段

为约1天或2天,优选地2天。然后将起始量的马西替坦递增滴定至为约37.5mg的马西替坦的第二量的马西替坦达第二时间段。例如,第二时间段为约2天至4天,优选地3天。然后将第二量的马西替坦递增滴定至为约75mg的马西替坦的第三量的马西替坦达第三时间段。例如,第三时间段为约6天至约10天,优选地8天。在其他实施方案中,将10mg施用于患者达连续2天,之后是约37.5mg的马西替坦达连续3天,并且之后是约75mg的马西替坦达8天。

[0053] 在一些实施方案中,施用约10mg/天的马西替坦达约15天至约45天。在其他实施方案中,施用约25mg/天至约50mg/天的马西替坦达约15天至约45天。在另外的实施方案中,将马西替坦的量从约10mg/天,之后是约25mg/天至约50mg/天,之后是约60mg/天至约90mg/天递增滴定。

[0054] 以下方面(a) - (1) 和(a') - (1')描述了用于马西替坦或阿普昔腾坦给药的各方面。在一些实施方案中,方面(a) - (1) 和(a') - (1')涉及通过施用马西替坦来治疗具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的肺性高血压的方法。在其他实施方案中,方面(a) - (1) 和(a') - (1')涉及通过施用阿普昔腾坦来治疗具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的肺性高血压的方法。在另外的实施方案中,方面(a) - (1) 和(a') - (1')涉及用于使用马西替坦来改善具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的心脏移植资格的方法。在仍其他实施方案中,方面(a) - (1) 和(a') - (1')涉及用于使用阿普昔腾坦来改善具有左心室辅助装置(LVAD)植入的患者的心脏移植资格的方法。

[0055] (a)在一些方面中,马西替坦的量为20mg/天至300mg/天。该量也可大于20mg/天至300mg/天。该量可为25mg/天至300mg/天。例如,该量等于或大于20mg/天至250mg/天。优选地,该量为25mg/天至200mg/天。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0056] (b)在其他方面中,诸如根据方面(a),马西替坦的量为60mg/天至90mg/天。优选地,该量为65mg/天至85mg/天,更优选地该量为70mg/天至80mg/天,并且最优选地该量为75mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可60mg/天至85mg/天、60mg/天至80mg/天、或60mg/天至75mg/天。还公开了65mg/天至90mg/天、或65mg/天至75mg/天的量。另外优选的范围为72mg/天至78mg/天。另外,马西替坦的剂量可从10mg/天,之后是25mg/天至50mg/天,优选地37.5mg/天,之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天,任选地之后是100mg/天至200mg/天,优选地150mg/天逐步增加。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0057] (c)在另外的方面中,诸如根据方面(a),马西替坦的量为25mg/天至50mg/天。优选地,该量为30mg/天至45mg/天,更优选地35mg/天至40mg/天,并且最优选地37.5mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可25mg/天至45mg/天、或25mg/天至40mg/天。还公开了30mg/天至50mg/天、或30mg/天至40mg/天的量。另外优选的范围为36mg/天至39mg/天。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0058] (d)在其他方面中,诸如根据方面(a),马西替坦的量为110mg/天至200mg/天。优选地,该量为125mg/天至175mg/天,更优选地140mg/天至160mg/天,并且最优选地150mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可110mg/天至175mg/天、110mg/天至160mg/天或110mg/天至150mg/天。还公开了125mg/天至160mg/天或140mg/天至175mg/天的量。另外优选的范围为145mg/天至155mg/天。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0059] (e) 在另外的方面中, 诸如根据方面(a), 马西替坦的量为60mg至90mg/天两次。优选地, 该量为65mg至85mg/天两次, 更优选地70mg至80mg/天两次, 并且最优选地75mg/天两次。应当理解, 以上所公开的每个下限可以与每个上限组合, 即该量也可60mg至85mg/天两次、60mg至80mg/天两次、或60mg至75mg/天两次。还公开了65mg至90mg/天两次。或65mg至75mg/天两次的量。另外优选的范围为72mg至78mg/天两次。

[0060] (f) 在其他方面中, 诸如根据方面(a), 马西替坦的量为25mg至50mg/天两次, 优选地30mg至45mg/天两次, 更优选地35mg至40mg/天两次, 并且最优选地37.5mg/天两次。应当理解, 以上所公开的每个下限可以与每个上限组合, 即该量也可25mg至45mg、或25mg至40mg。还公开了30mg至50mg/天两次、或30mg至40mg/天两次的量。另外优选的范围为36mg至39mg/天两次。

[0061] (g) 在另外的方面中, 诸如根据方面(a), 马西替坦的量从10mg/天, 之后是25mg/天至50mg/天, 优选地37.5mg/天, 并且任选地之后是60mg/天至90mg/天, 优选地75mg/天逐步增加。其中“之后是25mg/天至50mg/天”意指优选地, 该量为30mg/天至45mg/天, 更优选地35mg/天至40mg/天, 并且最优选地37.5mg/天。应当理解, 所公开的每个下限可以与每个上限组合, 即该量也可25mg/天至45mg/天、或25mg/天至40mg/天。还公开了30mg/天至50mg/天、或30mg/天至40mg/天的量。另外优选的范围为36mg/天至39mg/天。应当理解, 在任何递增到较高量之后, 在不能耐受该较高量的情况下, 可以恢复到较低量。短语“任选地之后是60mg/天至90mg/天”意指优选地, 该量为65mg/天至85mg/天, 更优选地该量为70mg/天至80mg/天, 并且最优选地该量为75mg/天。应当理解, 以上所公开的每个下限可以与每个上限组合, 即该量也可60mg/天至85mg/天、60mg/天至80mg/天、或60mg/天至75mg/天。还公开了65mg/天至90mg/天、或65mg/天至75mg/天的量。另外优选的范围为72mg/天至78mg/天。应当理解, 在任何递增到较高量之后, 在不能耐受该较高量的情况下, 可以恢复到较低量。根据更优选的方面, 这些量每天施加一次。

[0062] 在仍另外的方面中, 马西替坦的量为10mg/天。获得这种量的患者可接受即时量递增至37.5mg/天, 任选地之后是75mg/天。

[0063] 在仍其他方面中, 诸如根据方面(a), 马西替坦的量从10mg/天, 之后是25mg/天至50mg/天, 优选地37.5mg/天, 任选地之后是60mg/天至90mg/天, 优选地75mg/天, 任选地之后是110mg/天至200mg/天, 优选地150mg/天逐步增加。短语“任选地之后是110mg/天至200mg/天”意指优选地, 该量为125mg/天至175mg/天, 更优选地140mg/天至160mg/天, 并且最优选地150mg/天。应当理解, 以上所公开的每个下限可以与每个上限组合, 即该量也可110mg/天至175mg/天、110mg/天至160mg/天或110mg/天至150mg/天。还公开了125mg/天至160mg/天或140mg/天至175mg/天的量。另外优选的范围为145mg/天至155mg/天。根据更优选的方面, 这些量每天施加一次。

[0064] (h) 在另外的方面中, 诸如根据方面(a), 马西替坦的量从10mg/天, 之后是60mg/天至90mg/天, 优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次逐步增加。短语“任选地之后是60mg/天至90mg/天”意指优选地, 该量为65mg/天至85mg/天, 更优选地该量为70mg/天至80mg/天, 并且最优选地该量为75mg/天。应当理解, 以上所公开的每个下限可以与每个上限组合, 即该量也可60mg/天至85mg/天、60mg/天至80mg/天、或60mg/天至75mg/天。还公开了65mg/天至90mg/天、或65mg/天至75mg/天的量。另外优选的范围为72mg/天至78mg/天。应当理解, 在任

何递增到较高量之后,在不能耐受该较高量的情况下,可以恢复到较低量。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0065] 在其他方面中,诸如根据方面(a),马西替坦的量从10mg/天,之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次,任选地之后是110mg/天至200mg/天,优选地150mg/天逐步增加。短语“任选地之后是110mg/天至200mg/天”意指优选地,该量为125mg/天至175mg/天,更优选地140mg/天至160mg/天,并且最优选地150mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可110mg/天至175mg/天、110mg/天至160mg/天或110mg/天至150mg/天。还公开了125mg/天至160mg/天或140mg/天至175mg/天的量。另外优选的范围为145mg/天至155mg/天。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0066] 在仍其他方面中,马西替坦的量为10mg/天。获得这种量的患者可接受即时量递增至75mg/天或150mg/天。

[0067] (i) 在另外的方面中,诸如根据方面(g),马西替坦的量从10mg/天一次逐步增加,优选地达15天至45天;之后是25mg/天至50mg/天,优选地37.5mg/天一次,优选地15天至45天;并且任选地之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次。应当理解,在任何递增到较高量之后,在不能耐受该较高量的情况下,可以恢复到较低量。其中,术语“15天至45天”意指优选地20天至40天,更优选地21天至35天,并且最优选地28天至30天,即约一个月。此外,短语“之后是25mg/天至50mg/天”意指优选地,该量为30mg/天至45mg/天,更优选地35mg/天至40mg/天,并且最优选地37.5mg/天。应当理解,所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可25mg/天至45mg/天、或25mg/天至40mg/天。还公开了30mg/天至50mg/天、或30mg/天至40mg/天的量。另外优选的范围为36mg/天至39mg/天。此外,短语“之后是60mg/天至90mg/天”意指优选地,该量为65mg/天至85mg/天,更优选地该量为70mg/天至80mg/天,并且最优选地该量为75mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可60mg/天至85mg/天、60mg/天至80mg/天、或60mg/天至75mg/天。还公开了65mg/天至90mg/天、或65mg/天至75mg/天的量。另外优选的范围为72mg/天至78mg/天、或36mg至39mg/天两次。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0068] 在其他方面中,诸如根据方面(g),马西替坦的量从10mg/天一次逐步增加,优选地达15天至45天;之后是25mg/天至50mg/天,优选地37.5mg/天一次,优选地15天至45天;任选地之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次,优选地持续15天至45天;任选地之后是110mg/天至200mg/天,优选地150mg/天。短语“任选地之后是110mg/天至200mg/天”意指优选地,该量为125mg/天至175mg/天,更优选地140mg/天至160mg/天,并且最优选地150mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可110mg/天至175mg/天、110mg/天至160mg/天或110mg/天至150mg/天。还公开了125mg/天至160mg/天或140mg/天至175mg/天的量。另外优选的范围为145mg/天至155mg/天。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0069] (j) 在另外的方面中,诸如根据方面(h),马西替坦的量从10mg/天一次逐步增加,优选地达15天至45天;之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次。其中,术语“15天至45天”意指优选地20天至40天,更优选地21天至35天,并且最优选地28天至30天,即约一个月。短语“之后是60mg/天至90mg/天”意指优选地,该量为65mg/天至85mg/

天,更优选地该量为70mg/天至80mg/天,并且最优选地该量为75mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可60mg/天至85mg/天、60mg/天至80mg/天、或60mg/天至75mg/天。还公开了65mg/天至90mg/天、或65mg/天至75mg/天的量。另外优选的范围为72mg/天至78mg/天、或36mg至39mg/天两次。

[0070] 在其他方面中,诸如根据方面(h),马西替坦的量从10mg/天一次逐步增加,优选达15天至45天;之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次,优选地持续15天至45天;任选地之后是110mg/天至200mg/天,优选地150mg/天。短语“任选地之后是110mg/天至200mg/天”意指优选地,该量为125mg/天至175mg/天,更优选地140mg/天至160mg/天,并且最优选地150mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可60mg/天至175mg/天、110mg/天至160mg/天或110mg/天至150mg/天。还公开了125mg/天至160mg/天或140mg/天至175mg/天的量。另外优选的范围为145mg/天至155mg/天。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0071] (k) 在另外的方面中,诸如根据方面(a)至(c)中的任一方面,马西替坦的量逐步增加至25mg/天至50mg/天,优选地37.5mg/天;优选地15天至45天;任选地之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天。应当理解,在任何递增到较高量之后,在不能耐受该较高量的情况下,可以恢复到较低量。其中,术语“15天至45天”意指优选地20天至40天,更优选地21天至35天,并且最优选地28天至30天,即约一个月。此外,短语“之后是25mg/天至50mg/天”意指优选地,该量为30mg/天至45mg/天,更优选地35mg/天至40mg/天,并且最优选地37.5mg/天。应当理解,所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可25mg/天至45mg/天、或25mg/天至40mg/天。还公开了30mg/天至50mg/天、或30mg/天至40mg/天的量。另外优选的范围为36mg/天至39mg/天。此外,短语“之后是60mg/天至90mg/天”意指优选地,该量为65mg/天至85mg/天,更优选地该量为70mg/天至80mg/天,并且最优选地该量为75mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可60mg/天至85mg/天、60mg/天至80mg/天、或60mg/天至75mg/天。还公开了65mg/天至90mg/天、或65mg/天至75mg/天的量。另外优选的范围为72mg/天至78mg/天、或36mg至39mg/天两次。应当理解,任选地,马西替坦的量可进一步升高以达到110mg/天至200mg/天。由此,该量如在方面(h)、(i)或(j)中那样逐步增加。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0072] (1) 在其他方面中,诸如根据方面(a)或(b),马西替坦的量为60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天。短语“60mg/天至90mg/天”意指优选地,该量为65mg/天至85mg/天,更优选地该量为70mg/天至80mg/天,并且最优选地该量为75mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即该量也可60mg/天至85mg/天、60mg/天至80mg/天、或60mg/天至75mg/天。还公开了65mg/天至90mg/天、或65mg/天至75mg/天的量。另外优选的范围为72mg/天至78mg/天、或36mg至39mg/天两次。应当理解,任选地,马西替坦的量可进一步升高以达到110mg/天至200mg/天。由此,该量如在方面(h)、(i)或(j)中那样逐步增加。根据更优选的方面,这些量每天施加一次。

[0073] (a') 在某些方面中,马西替坦的量为20mg/天至300mg/天。应当理解,方面(a)的公开内容类似地适用。

[0074] (b') 在其他方面中,诸如根据方面(a'),马西替坦的量为60mg/天至90mg/天,优选地65mg/天至85mg/天,更优选地70mg/天至80mg/天,并且最优选地75mg/天。应当理解,方面

(b)的公开内容类似地适用。

[0075] (c')在另外的方面中,诸如根据方面(a'),马西替坦的量为25mg/天至50mg/天,优选地30mg/天至45mg/天,更优选地35mg/天至40mg/天,并且最优选地37.5mg/天。应当理解,方面(c)的公开内容类似地适用。

[0076] (d')在其他方面中,诸如根据方面(a'),马西替坦的量为110mg/天至200mg/天,优选地125mg/天至175mg/天,更优选地140mg/天至160mg/天,并且最优选地150mg/天。应当理解,方面(d)的公开内容类似地适用。

[0077] (e')在另外的方面中,诸如根据方面(a'),马西替坦的量为60mg至90mg/天两次,优选地65mg至85mg/天两次,更优选地70mg至80mg/天两次,并且最优选地75mg/天两次。应当理解,方面(e)的公开内容类似地适用。

[0078] (f')在其他方面中,诸如根据方面(a'),马西替坦的量为25mg至50mg/天两次,优选地30mg至45mg/天两次,更优选地35mg至40mg/天两次,并且最优选地37.5mg/天两次。应当理解,方面(f)的公开内容类似地适用。

[0079] (g')在其他方面中,诸如根据方面(a'),马西替坦的量从10mg/天,之后是25mg/天至50mg/天,优选地37.5mg/天,并且任选地之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天逐步增加。应当理解,方面(g)的公开内容类似地适用。

[0080] (h')在另外的方面中,诸如根据方面(a'),马西替坦的量从10mg/天,之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次逐步增加。应当理解,方面(h)的公开内容类似地适用。

[0081] (i')在其他方面中,诸如根据方面(g'),马西替坦的量从10mg/天一次逐步增加,优选达15天至45天;之后是25mg/天至50mg/天,优选地37.5mg/天一次,优选地15天至45天;并且任选地之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次。应当理解,方面(i)的公开内容类似地适用。

[0082] (j')在另外的方面中,诸如根据方面(h'),马西替坦的量从10mg/天一次逐步增加,优选达15天至45天;之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天一次或37.5mg/天两次。应当理解,方面(j)的公开内容类似地适用。

[0083] (k')在其他方面中,诸如根据方面(a')至(c')中的任一方面,马西替坦的量从25mg/天至50mg/天,优选地37.5mg/天逐步增加,优选地达15天至45天;任选地之后是60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天。应当理解,方面(k)的公开内容类似地适用。

[0084] (l')在另外的方面中,诸如根据方面(a')或(b'),马西替坦的量为60mg/天至90mg/天,优选地75mg/天。应当理解,方面(l)的公开内容类似地适用。

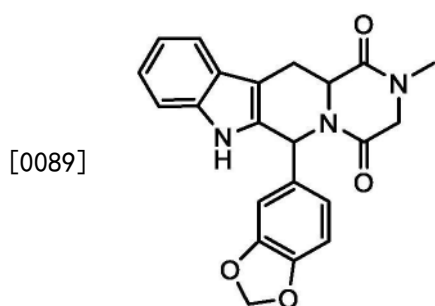
[0085] 应当理解,方面(a)至(l)的评论和细节也适用于方面(a')至(l')。

[0086] 根据本发明的另外方面,在上述方面中的每一方面中,即在方面(a)至(l)和(a')至(l')中的每一方面中,马西替坦可以被阿普昔腾坦替代,其中马西替坦的重量量将被5倍重量量的阿普昔腾坦替代,其中阿普昔腾坦的量为300mg/天至450mg/天。优选地,阿普昔腾坦的量为325mg/天至425mg/天,更优选地阿普昔腾坦的量为350mg/天至400mg/天,并且最优选地阿普昔腾坦的量为375mg/天。应当理解,以上所公开的每个下限可以与每个上限组合,即阿普昔腾坦的量也可300mg/天至425mg/天、300mg/天至400mg/天、或300mg/天至375mg/天。还公开了为325mg/天至450mg/天、或325mg/天至375mg/天的阿普昔腾坦的量。另

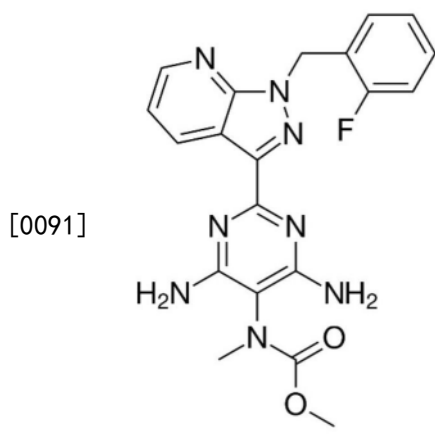
外优选的范围为每天360mg至390mg的阿普昔腾坦。根据更优选的方面,这些量的阿普昔腾坦每天施加一次。

[0087] 本文所述的方法还可包括停止施用可用于治疗肺性高血压的另一种药剂。在一些实施方案中,这些方法包括在施用马西替坦或阿普昔腾坦之前停止用不是马西替坦或阿普昔腾坦的内皮素受体拮抗剂(ERA)治疗。例如,ERA是波生坦或安贝生坦,或它们的药学上可接受的盐。在一些方面中,ERA是波生坦。在其他方面中,ERA是安贝生坦。

[0088] 在其他实施方案中,这些方法包括在施用马西替坦或阿普昔腾坦之前停止用5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂治疗。例如,PDE-5抑制剂是他达拉非、西地那非、伐地那非、或乌地那非,或它们的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PDE-5抑制剂是西地那非。在另外的实施方案中,PDE-5抑制剂是伐地那非。在其他实施方案中,PDE-5抑制剂是乌地那非。在仍另外的实施方案中,PDE-5抑制剂是他达拉非。他达拉非可作为AdcircaTM商购获得并且具有以下结构。



[0090] 在另外的实施方案中,这些方法包括在施用马西替坦或阿普昔腾坦之前停止用其他PAH特异性疗法治疗。例如,其他PAH特异性疗法包括吸入的一氧化氮(iNO)、可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂或口服前列腺素类(例如,静脉内或皮下)等。在一些实施方案中,PAH特异性疗法是iNO。在其他方面中,PAH特异性疗法是sGC刺激剂。sGC刺激剂的一个示例是利奥西呱。利奥西呱可作为AdempasTM商购获得并且具有以下结构:

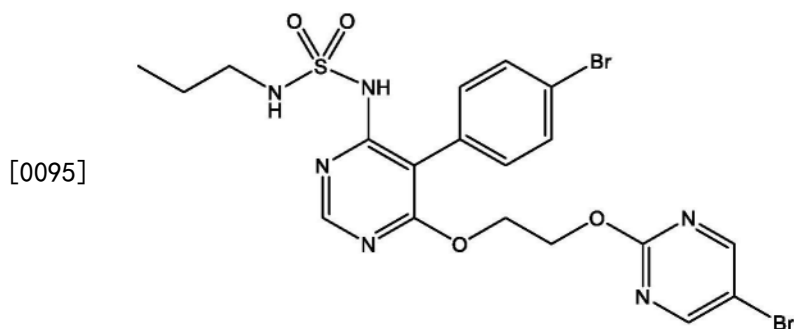


[0092] 在进行其他PAH疗法的患者中,这些方法还可包括在施用马西替坦或阿普昔腾坦之前的清除期。如本文所用的术语“清除期”是指不再继续其他PAH疗法的时间段。在一些实施方案中,清除期为至少一天,或优选地至少一周。

[0093] 本文所述的方法有效降低PVR。在一些实施方案中,相对于未接受用马西替坦或阿普昔腾坦进行治疗的处于相同疾病诊断水平的患者群体(安慰剂组),PVR降低了至少约10%。在其他实施方案中,这些方法导致PVR水平降低至小于约4WU。在另外的实施方案中,

这些方法导致PVR降低至小于约3WU。在仍其他实施方案中,这些方法导致PVR降低至小于约2WU或约1WU。

[0094] 如本文所用,除非另有说明,否则马西替坦被定义为丙基氨基磺酸[5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基]-酰胺:

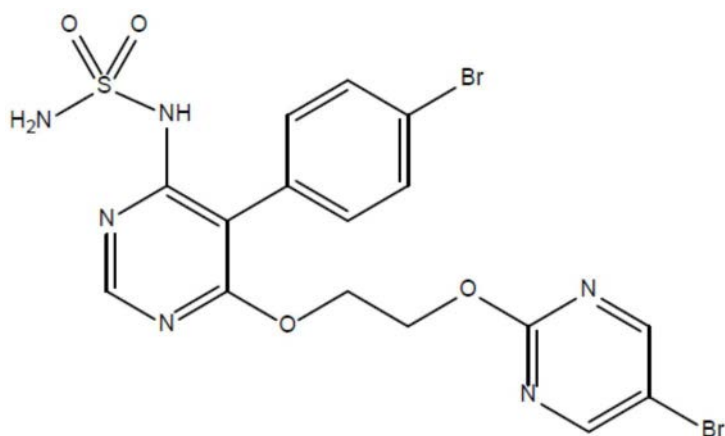


[0096] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或形态学形式。在一些实施方案中,本公开涉及马西替坦游离碱。在其他实施方案中,本公开涉及马西替坦盐。在另外的实施方案中,本公开涉及马西替坦溶剂化物。在仍其他实施方案中,本公开涉及马西替坦水合物。在仍另外的实施方案中,本公开涉及马西替坦形态学形式。

[0097] 马西替坦是内皮素受体拮抗剂(ERA),其充当两种内皮素(ET)受体亚型ETA和ETB的拮抗剂(Kholdani等人,Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension.Vasc.Health Risk Manag.(2014),10,665-673)。目前,马西替坦以10mg口服剂量每天服用一次。其在人体内的半衰期为约16小时并且在施用的第三天达到稳态(Bruderer等人,Absorption,distribution,metabolism,and excretion of macitentan,a dual endothelin receptor antagonist,in humans.Xenobiotica(2012),42(9),901-910)。它被缓慢地吸收到血浆中(Sidharta等人,Macitentan:entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist.Eur.J.Clin.Pharmacol.(2011),67,977-984)。马西替坦脱烷基化为活性代谢物ACT-132577,即阿普昔腾坦,其在施用第一剂量后约30小时达到其血浆峰浓度,并且其具有约48小时的半衰期。虽然ACT-132577对ET受体的亲和力低于其母体化合物(Iglarz等人,Pharmacology of macitentan,an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist.J.Pharmacol.Exp.Ther.(2008),327(3),736-745),但其维持比马西替坦更高的血浆浓度。这两种化合物均可通过尿液或粪便从身体排出。

[0098] 根据本公开的另外方面,马西替坦可被其活性代谢物替代,已知该活性代谢物的代码名称为ACT-132577并且国际非专有药名为阿普昔腾坦:

[0099]



[0100] 由此任何重量量的马西替坦将被5倍重量量的阿普昔腾坦替代。在一些实施方案中,本公开涉及阿普昔腾坦游离碱。在其他实施方案中,本公开涉及阿普昔腾坦盐。在另外的实施方案中,本公开涉及阿普昔腾坦溶剂化物。在仍其他实施方案中,本公开涉及阿普昔腾坦水合物。在仍另外的实施方案中,本公开涉及阿普昔腾坦形态学形式。

[0101] 如本文所用,“形态学形式”是指无定形形式或结晶形式的马西替坦或阿普昔腾坦。在一些实施方案中,马西替坦或阿普昔腾坦为结晶形式。在其他实施方案中,马西替坦或阿普昔腾坦为无定形形式。结晶度可由本领域的技术人员使用一种或多种技术诸如例如单晶x射线衍射、粉末x射线衍射、差示扫描量热法、熔点等来确定。

[0102] 如本文所用,“水合物”包括各种形式的马西替坦或阿普昔腾坦,其中一个或多个水分子通过分子间力或化学键结合至马西替坦或阿普昔腾坦分子的一个或多个位置。

[0103] 如本文所用的“溶剂化物”是指各种形式的马西替坦或阿普昔腾坦,其中一个或多个溶剂分子通过分子间力或化学键结合至马西替坦或阿普昔腾坦分子的一个或多个位置。

[0104] 马西替坦或阿普昔腾坦的药理学上可接受的盐可以由本领域技术人员容易地选择。表述药理学上可接受的盐涵盖与无机酸或有机酸(氢卤酸,例如盐酸或氢溴酸)的盐;硫酸、磷酸、硝酸、柠檬酸、甲酸、乙酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等,或者在马西替坦或阿普昔腾坦本质上是酸性的情况下,则与无机碱(如碱或碱土碱,例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等)的盐。

[0105] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“治疗(treating、treatment)”等应包括为对抗疾病、病症或病患而对患者进行的管理和护理。术语“治疗(treating/treatment)”还包括施用如本文所述的马西替坦或阿普昔腾坦或药物组合物,以(a)减轻疾病、病症或病患的一种或多种症状或并发症;(b)预防疾病、病症或病患的一种或多种症状或并发症发病;和/或(c)消除疾病、病症或病患的一种或多种症状或并发症。

[0106] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,是指已成为治疗对象的动物,优选地哺乳动物,最优选地人类。

[0107] 该方法还允许施用伴随的护理标准或背景疗法。术语“护理标准”通常是指医师开出的针对所讨论疾病病症的治疗。在一些实施方案中,标准治疗包括以下、由以下组成或基本上由以下组成:施用对治疗PH有效的附加药剂。标准治疗可在马西替坦或阿普昔腾坦之前、之后或与其同时施用于患者。在一些实施方案中,标准治疗在马西替坦或阿普昔腾坦之前施用。在其他实施方案中,标准治疗是在马西替坦或阿普昔腾坦之后施用的。在另外的实施方案中,标准治疗与马西替坦或阿普昔腾坦同时施用。在仍其他实施方案中,在施用马西

替坦或阿普昔腾坦之前,标准治疗以稳定的剂量存在至少三个月。

[0108] 在一些实施方案中,标准治疗是PDE5抑制剂。PDE5抑制剂的示例包括但不限于西地那非、他达拉非、伐地那非和乌地那非,优选地他达拉非。在包括PDE5抑制剂标准治疗的某些实施方案中,不使用西地那非。在其他实施方案中,标准治疗是前列环素类似物。前列环素类似物的示例包括但不限于依前列醇、曲前列素、伊洛前列素和贝前列素。在另外的实施方案中,标准治疗是前列环素受体激动剂。有用的前列环素受体激动剂的示例包括但不限于赛乐西帕(selexipag)和瑞尼派格(ralinepag),优选地瑞尼派格。在仍其他实施方案中,标准治疗是可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂。可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂的示例包括但不限于利奥西呱和维利西呱。

[0109] 在本文所述的方法中,治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦是安全的、有效的、或安全且有效的。如本文所用,除非另有说明,否则术语“安全”应指没有不当的不良副作用(诸如毒性、刺激或过敏反应),当以本发明的方式使用时,与合理的效险比相称。类似地,除非另有说明,否则术语“有效”意指当以治疗有效剂量给药时,已经证明针对患有PH的患者的治疗的治疗功效。在某些实施方案中,本文所述的方法是安全的。在其他实施方案中,本文所述的方法是有效的。在另外的实施方案中,本文所述的方法是安全且有效的。在仍其他的实施方案中,治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦是安全的。在仍另外的实施方案中,治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦是有效的。在其他实施方案中,治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦是安全且有效的。

[0110] 制剂/组合物

[0111] 根据常规的药物配混技术,可通过将马西替坦或阿普昔腾坦与药用载体紧密混合来制备包含马西替坦或阿普昔腾坦作为活性成分的药物组合物。如本文所用,术语“组合物”和“制剂”可互换使用并且涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品,诸如药物产品。药物组合物的概述可见于以下文献中,例如:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.: Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Seventh编辑(Lippincott Williams&Wilkins 1999),这些公开内容以引用方式并入本文。

[0112] 药物组合物或药学药物产品可通过本领域技术人员确定的多种途径施用。优选地,药物组合物或药物产品通过适用于马西替坦或阿普昔腾坦的途径施用。在一些实施方案中,药物组合物或药物产品通过口服施用、直肠施用、非肠道施用,例如通过静脉内、肌内、皮下、鞘内或透皮施用或舌下施用,或者作为眼科制备物或作为气溶胶施用,优选地口服施用。优选地,药物组合物或药物产品口服施用。应用的示例是胶囊剂、片剂、口服混悬剂或溶液剂、栓剂、注射剂、滴眼剂、膏剂或气溶胶/喷雾剂。

[0113] 优选的应用是口服施用。所用的剂量取决于特定活性成分的类型、患者的年龄和需求以及应用的类型。一般来讲,对于约70kg的平均体重,考虑0.001mg/kg至0.25mg/kg体重/天的剂量。制备物可包含惰性或药效活性赋形剂。例如,片剂或颗粒剂可包含多种粘合剂、填充赋形剂、载体物质或稀释剂。

[0114] 这些组合物可以肠内或口服形式施用,例如作为片剂、糖衣丸、明胶胶囊、乳液、溶液剂或混悬剂,以鼻用形式如喷雾剂或以栓剂形式直肠施用。这些组合物也可例如以可注射溶液的形式肌内、非肠道或静脉内施用。

[0115] 这些药物组合物可包含马西替坦或阿普昔腾坦与在制药行业中常见的无机和/或有机赋形剂(诸如乳糖、玉蜀黍或它们的衍生物、滑石、硬脂酸或这些材料的盐)的组合。

[0116] 对于明胶胶囊,可使用植物油、蜡、脂肪、液体或半液体多元醇。对于溶液剂和糖浆剂的制备,可使用例如水、多元醇、蔗糖、葡萄糖。可通过使用例如水、多元醇、醇、甘油、植物油、卵磷脂或脂质体来制备注射剂。可通过使用天然或氢化油、蜡、脂肪酸(脂肪)、液体或半液体多元醇来制备栓剂。

[0117] 这些组合物还可另外包含防腐剂、稳定性改善物质、粘度改善剂或调节物质、溶解度改善物质、甜味剂、染料、味道改善化合物、改变渗透压的盐、缓冲剂或抗氧化剂。

[0118] 为了制备此类药物组合物,根据常规的药物配混技术,将作为活性成分的马西替坦或阿普昔腾坦与药用载体紧密掺混,该载体可取决于施用(例如,口服施用或肠胃外施用(诸如肌内施用))所需的制备物形式而采取多种形式。在制备口服剂型的组合物时,可以采用任何可用的药用介质。因此,对于液体口服制备物诸如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、二元醇、油、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制备物诸如例如散剂、胶囊剂、囊片、胶囊锭剂和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于其在施用方面的方便性,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下显然采用固体药用载体。如果需要,片剂可通过标准技术包糖衣或包肠溶衣。对于胃肠外给药,载体将通常包含无菌水,但还可包含其他成分,例如用于诸如帮助溶解或防腐之类的目的。还可以制备注射用混悬剂,在这种情况下,可以采用合适的液体载体、悬浮剂等。本文的药物组合物将每剂量单位(例如,每颗片剂、每粒胶囊剂、每份散剂、每支注射剂、每茶匙等)包含递送如上所述有效量所必需的活性成分的量。本文的药物组合物将每单位剂量单位(例如,每颗片剂、每粒胶囊剂、每份散剂、每支注射剂、每茶匙等)包含如本文所公开的治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦。然而,取决于患者的需求、所治疗的病症的严重程度和所采用的马西替坦或阿普昔腾坦,剂量可以改变。可采用每日施用或周期后给药的使用方式。

[0119] 优选地,药物组合物为单位剂型,诸如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂;用于口服施用、肠胃外施用、鼻内施用、舌下施用或直肠施用,或用于经吸入或吹入施用。为了制备固体组合物(诸如片剂),将主要活性成分(例如,马西替坦或阿普昔腾坦)与药用载体(例如,常规的制片剂成分,诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)以及其他药用稀释剂(例如,水)混合,以形成包含马西替坦或阿普昔腾坦的均匀混合物的固体预配制组合物。在某些实施方案中,可将两种活性成分配制在一起,例如配制成分层片剂制剂。当将这些预配制组合物称为均匀时,意指活性成分在整个组合物中均匀分散,使得该组合物可容易细分成等效剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将这种固体预配制组合物细分成上述类型的单位剂量形式,该单位剂量形式包含治疗有效量的马西替坦或阿普昔腾坦中的任何一者。可将该组合物的片剂或丸剂包衣或以其他方式配混,以提供具有长效优势的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂型组分和外剂型组分,后者为在前者上

面的包层的形式。

[0120] 本公开的组合物可掺入其中以用于口服施用或通过注射施用的液体形式包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水混悬剂或油混悬剂和用食用油类(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂,以及酞剂和类似药用溶媒。适用于水性混悬剂的分散剂或悬浮剂包括合成树胶或天然树胶,诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0121] 本文所述的方法也可使用包含马西替坦或阿普昔腾坦和药学上可接受的载体的药物组合物来进行。载体包括必要且惰性的药用赋形剂,包括但不限于粘结剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣。适于口服施用的组合物包括固体形式,诸如丸剂、片剂、囊片、胶囊剂(分别包括立即释放型、定时释放型和持续释放型制剂)、颗粒剂和散剂;以及液体形式,诸如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。可用于肠胃外施用的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0122] 有利的是,马西替坦或阿普昔腾坦可以单次日剂量施用,或总的日剂量可以每日两次、三次或四次的分次剂量施用。在一些实施方案中,马西替坦或阿普昔腾坦以片剂形式每日口服施用一次。优选地,马西替坦或阿普昔腾坦以单一剂量施用,或更优选每日一次片剂施用。

[0123] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式口服施用,可以将活性药物组分(例如,马西替坦或阿普昔腾坦)与口服、无毒性的药学上可接受的惰性载体(诸如乙醇、甘油、水等)组合。此外,当需要或必要时,还可将合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到该混合物中。合适的粘结剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类(诸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然树胶和合成树胶(诸如阿拉伯树胶、黄蓍胶)或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0124] 液体形式在经过适当矫味的悬浮剂或分散剂中,该悬浮剂或分散剂诸如合成树胶和天然树胶,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素等。对于肠胃外施用,无菌混悬剂和溶液剂是期望的。当需要进行静脉内施用时,采用通常包含合适的防腐剂的等渗制备物。

[0125] 为了制备本公开的药物组合物,根据常规的药物配混技术,可将作为活性成分的马西替坦或阿普昔腾坦与药用载体紧密掺混,该载体可根据施用(例如,口服施用或肠胃外施用)所需的制备物形式而采取多种形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可见于美国药学会和英国药学会出版的“The Handbook of Pharmaceutical Excipients”中,该文献的公开内容据此以引用方式并入。

[0126] 配制药物组合物的方法描述于多个出版物,诸如Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, 第1-3卷,由Lieberman等人编辑; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷,由Avis等人编辑;和 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷,由Lieberman等人编辑;由Marcel Dekker, Inc.出版,这些文献的公开内容据此以引用方式并入。

[0127] 提供以下实施例以说明本公开中描述的一些概念。虽然实施例被认为是提供实施方案,但其不应被认为限制本文所述的更一般的实施方案。另外,在以下实施例中,已努力确保关于所使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但应考虑一些实验误差和偏差。

[0128]

缩写	
2D	二维
3D	三维
6MWD	6分钟内的步行距离
A'	三尖瓣峰值舒张环速度 a'
AE	不良事件
ALT	丙氨酸转氨酶
ANCOVA	协方差分析
AST	天冬氨酸转氨酶
BMI	身体质量指数
BP	血压
BSA	体表面积
BUN	血尿素氮
CI	心脏指数
CL	置信界限
CO	心输出量
CV	变异系数
CYP3A4	细胞色素 P450 同工酶 3A4
DBP	舒张压
E'	三尖瓣峰值舒张环速度 e'
ECG	心电图
EOS	研究结束
EOT	治疗结束
ERA	内皮素受体拮抗剂
ET-1	内皮素-1
ET _A	内皮素受体 A
ET _B	内皮素受体 B

[0129]

FAS	全分析集
FC	功能分级
FEV ₁	第 1 秒用力呼气容积
FVC	用力肺活量
GDF-15	生长分化因子-15
GFR	肾小球过滤速率
GMR	几何平均比率
HF	心力衰竭
hsCRP	高敏感性 C 反应蛋白
hs-cTnT	高敏感性心肌钙蛋白 T
i.v.	静脉内
ICH	国际医药法规协和会
IL-6	白介素-6
iNO	吸入的一氧化氮
LDH	乳酸脱氢酶
LVAD	左心室辅助装置
MedDRA	监管活动医学词典
mPAP	平均肺动脉压
mRAP	平均右心房压
NGAL	嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白
NT-proBNP	脑利钠肽的 N-末端激素原
PAH	肺动脉高血压
PAWP	肺动脉楔压
PDE5	磷酸二酯酶-5
PH	肺性高血压
PPS	符合方案集
PVR	肺血管阻力
RHC	右心导管插入术
RRT	肾替代疗法
RV	右心室
RVAD	右心室辅助装置
RVF	右心室衰竭
RVFAC	右心室面积变化分数
RVLS	全局 RV 纵向应变
RVSI	右心室球形度指数
s.c.	皮下
S'	三尖瓣峰值环速度 s'
SAE	严重不良事件
SAP	统计分析计划
SBP	收缩压
SD	标准偏差
SOC	系统器官类别

[0130]	SS	安全性集合
	ST2	白介素 1 受体家族的成员
	SUSAR	疑似出乎意料严重的不良反应
	SVO ₂	混合静脉血氧饱和度
	TAH	总人工心脏
	TAPSE	三尖瓣环平面收缩期位移
	TNF- α	肿瘤坏死因子- α
	TPR	总肺阻力
	ULN	正常范围的上限
	WHO	世界卫生组织
	WU	Wood 单元

[0131] 实施例1

[0132] 这是双盲、安慰剂对照、多中心、平行组2期研究,其评定马西替坦在LVAD植入后的PH中的功效和安全性。将约57名患有LVAD植入后PH的成年患者随机化(1:1)以接受每天一次口服10mg马西替坦或匹配的安慰剂。

[0133] 在LVAD植入之后,患者在第一剂量的药物之前的最后一次测量期间满足经由RHC获得的PH的基线血液动力学标准,定义为静息时的mPAP $\geq$ 25mmHg和PAWP $\leq$ 18mmHg和PVR $>$ 3WU。将患者在手术植入LVAD的90天内和基线RHC的14天内随机化。

[0134] 患者被认为在基线RHC之前稳定达48h。稳定性被定义为在基线RHC之前48h内,没有LVAD泵速度/流率变化,正在服用稳定剂量的口服利尿剂,未接受静脉注射正性肌力药或血管加压药,并且能够行走。

[0135] 这些时段包括以下。参见表3。

[0136] 筛选期(访诊1)

[0137] 所有筛选评定在90天筛选期内执行,从LVAD植入开始并且在随机化之前。筛选和随机化可在同一天进行,前提条件是访诊1的所有程序在访诊2的程序开始之前完成。访诊1包括:

[0138] • 获得患者编号。

[0139] • 记录人口统计、基线特性和病史。

[0140] • 记录先前和伴随药物。

[0141] • 体检。

[0142] • 生命体征、身高和体重的测量。

[0143] • 完成实验室测试,包括对有生育潜力的妇女的妊娠测试。

[0144] • 记录避孕方法(仅对具有生育潜力的女性)并且如果适用的话则开始依从方案的避孕。

[0145] • RHC(除非该程序已经执行并且将在随机化的90天内)。

[0146] • 记录AE和SAE。

[0147] 随机化(访诊2)

[0148] 访诊2对应于在已经执行所有筛选评定后有资格的患者的治疗期开始(第1天)。其在LVAD植入后90天内且在基线RHC的14天内。访诊2包括:

[0149] • 记录伴随药物的变化。

- [0150] • 生命体征和体重的测量。
- [0151] • 完成实验室测试,包括对具有生育潜力的妇女的血清妊娠测试。
- [0152] • 避孕方法的评定(仅对具有生育潜力的女性)。
- [0153] • 用于血清NT-proBNP的血样。
- [0154] • 用于附加循环生物标志物的血样,这些附加循环生物标志物为诸如:IL-6、TNF- α 、hsCRP、ET-1、半乳凝素-3、GDF-15、白介素1受体ST2、NGAL、和肽素、hs-cTnT、胱抑素-C和骨桥蛋白。
- [0155] • WHO FC。
- [0156] • 执行回波(即,3D、2D、M模式和多普勒超声波心动描记术)。这些包括:TAPSE、S'、RVFAC、E'、A'、全局RVLS、RV区域和RVSI。另外,可基于可用的科学证据以探索格式(事后(post-hoc))分析右心室和左心室回波变量。基线ECHO发生在随机化当天。
- [0157] • AE/SAE的记录
- [0158] 治疗期:治疗被定义为向患者给药(摄入)双盲药物(马西替坦或安慰剂)。治疗期在访诊2结束时(第1天)用第一剂药物随机化后立即开始并且在最后剂量药物当天(安排在第84天、第12周)或在过早中止治疗的情况下更早以EOT结束。治疗期期间的访诊时间表包括:
 - [0159] 第4周(访诊3)
 - [0160] 访诊3安排在随机化后4周(± 7 天)。访诊3包括:
 - [0161] • 记录伴随药物的变化。
 - [0162] • 完成实验室测试,包括血清妊娠测试。
 - [0163] • 避孕方法的评定。
 - [0164] • 记录AE和SAE。
 - [0165] 第8周(访诊4)
 - [0166] 访诊4安排在随机化后的8周(± 7 天)。访诊4包括:
 - [0167] • 记录伴随药物的变化。
 - [0168] • 完成实验室测试,包括对具有生育潜力的妇女的血清妊娠测试。
 - [0169] • 避孕方法的评定(仅对具有生育潜力的女性)。
 - [0170] • 记录AE和SAE。
 - [0171] 治疗结束(访诊5)
 - [0172] EOT安排在随机化后12周(± 7 天),或在过早中止治疗的情况下更早。EOT包括:
 - [0173] • 记录伴随药物的变化。
 - [0174] • 体检。
 - [0175] • 生命体征和体重的测量。
 - [0176] • 完成实验室测试,包括对具有生育潜力的妇女的血清妊娠测试。
 - [0177] • 避孕方法的评定。
 - [0178] • RHC。
 - [0179] • 用于血清NT-proBNP的血样。
 - [0180] • 用于附加循环生物标志物的血样,这些附加循环生物标志物为诸如:IL-6、TNF- α 、hsCRP、ET-1、半乳凝素-3、GDF-15、白介素1受体ST2、NGAL、和肽素、hs-cTnT、胱抑素-C和

骨桥蛋白。

[0181] • WHO FC。

[0182] • 执行回波(即,3D、2D、M模式和多普勒超声波心动描记术)。这些包括:TAPSE、S'、RVFAC、E'、A'、全局RVLS、RV区域和RVSI。另外,可以分析右心室和左心室回波变量。

[0183] • 记录AE和SAE。

[0184] 研究结束(访诊6)

[0185] 按计划完成治疗(即,完整的12周时段)的患者和那些过早中止治疗的患者将进入30天安全性随访期,该安全性随访期在永久中止治疗(最后剂量药物)后至少30天(+7天)用EOS访诊结束。EOS包括:

[0186] • 记录伴随药物的变化。

[0187] • 完成实验室测试,包括对具有生育潜力的妇女的血清妊娠测试。

[0188] • 避孕方法的评定。

[0189] • 记录AE和SAE。

表 3: 访诊和评定时间表

时期	名称	筛查	双盲治疗					随访
	持续时间	长达 90 天	12 周					30 天
访诊	编号	1	2	3	4	5	U1、U2 等。	6
	名称	筛选 ^{1a}	随机化 ^{1b}	第 4 周	第 8 周	第 12 周或 EOT ²	非定期访诊 ³	EOS ⁴
	时间	第-90 天至第-1 天	第 1 天	第 28 天 (±7 天)	第 56 天 (±7 天)	第 84 天 (±7 天)	第 1 天与第 84 天之间的任一天	最后剂量后 30 天 (+7 天)
知情同意书		X						
资格		X						
随机化			X					
人口统计和基线特性		X						
病史 ¹⁴		X						
药物		X	X	X	X	X	X	X
体检 ⁵		X				X	X	
生命体征、体重、身高和 BMI ⁶		X	X			X	X	
筛选实验室测试		X7a	X7a					
中心实验室测试			X7b	X	X	X	X	X
避孕检查和妊娠测试 ⁸		X	X	X	X	X	X	X
通过热稀释法进行 RHC		X9a				X9b	X9c	
超声波心动描记术			X10			X	X11	
NT-proBNP			X			X	X	
WHO 功能分级			X			X	X	
研究治疗分配/返回			X	X	X	X12	X	
AE 和 SAE ¹³		X	X	X	X	X	X	X

^{1a} 在开始任何研究委托程序之前获得了书面知情同意书。筛选和随机化访诊可以在同一天进行，前提是条件是确认资格并且所有研究委托的程序在随机化之前完成。^{1b} 随机化在基线 RHC 的 14 天内。在随机化后立即开始研究治疗。² EOT 在研究治疗的最后剂量的当天发生，或如果在第 12 周（第 84 天）之前则在研究治疗中止的 7 天内发生。³ 如果需要的话，可在研究期间的任何时间处执行非定期访诊。被标记的研究特定程序/评定可在非定期访诊期间执行。⁴ 按计划完成研究（即，完整的 12 周研究时段）的患者和那些过早中止研究治疗的患者将进入 30 天安全性随访期，该安全性随访期在永久中止研究治疗后至少 30 天用 EOS 访诊结束。⁵ 记录签署知情同意书时的临床相关发现。⁶ 仅在筛选时测量身高（以 cm 计）。^{7a} 在筛选时，实验室结果可用于确定患者状态（例如，引导 RHC 决策制

定）。在随机化时，使用实验室结果来确定患者的资格。^{7b} 一旦确认资格并且在随机化之前，就提交中心实验室结果。实验室测试包括血液学和血液化学。另外，在访诊 2 和访诊 5 时执行 NT proBNP、生物标志物和计算的 GFR。⁸ 仅针对具有生育潜力的妇女。随机化（访诊 2）妊娠测试结果在随机化之前是阴性的。^{9a} 在 LVAD 植入之后且在研究治疗的第一剂量之前的最后血液动力学测量。随机化是在基线 RHC 的 14 天内。^{9b} 在第 12 周重复，或如果在第 12 周之前则在永久中止研究治疗的 7 天内重复。通过热稀释法获得所有 RHC 血液动力学。^{9c} RHC 可在非定期访诊时执行。如果非定期 RHC 是最后一个 RHC，则数据可被输入为第 12 周或 EOT RHC（参见 9^b）。如果非定期 RHC 在最后（第 12 周或 EOT）RHC 之前，则可将数据输入为非定期访诊。¹⁰ 基线 ECHO 发生在随机化当天。¹¹ ECHO 可在非定期访诊时执行。¹² 如果研究治疗中止发生在第 12 周（第 84 天）之前，则按照标准程序记录退换药。¹³ 签署知情同意书后以及直到研究治疗中止后 30 天发生的所有 AE 和 SAE。¹⁴ 病史包括在过去 6 个月内的慢性医学病症和新的急性医学病症（例如，贫血、丙型肝炎感染、HIV 感染、阻塞性或限制性肺病、高血压、肾病）和任何先前威胁生命的病症（例如，心肌梗死）。

[0192] 对于单独患者，一旦已经执行了 EOT 并且完成了 30 天的安全性随访 (EOS)，治疗就结束了。患者参与长达 90 天 (筛选期) + 12 周 (双盲治疗期) + 30 天 (安全性随访期)。总体设计在图 1 中描绘。

[0193] 1. 目标

[0194] 主要目标: 为了评估在患有LVAD植入后PH的患者中, 与安慰剂相比, 10mg马西替坦对PVR的效应。

[0195] 次要目标

[0196] • 为了评估在患有LVAD植入后PH的患者中, 与安慰剂相比, 10mg马西替坦对心肺血液动力学的效应和疾病严重性。

[0197] • 为了评估在患有LVAD植入后PH的患者中, 10mg马西替坦的安全性和耐药性。

[0198] 探索性目标

[0199] • 为了探索在患有LVAD植入后PH的患者中, 10mg马西替坦与安慰剂相比对右心室功能的潜在效应。

[0200] • 为了探索在患有LVAD植入后PH的患者中, 10mg马西替坦与安慰剂相比对选定临床事件的潜在效应。

[0201] • 为了探索在患有LVAD植入后PH的患者中, 10mg马西替坦与安慰剂相比对通过GFR测量的肾功能的潜在效应。

[0202] 2. 患者群体

[0203] 患者是年龄为18岁及以上的男性或女性, 并且满足LVAD植入后PH的血液动力学标准。患者被认为是临床稳定的。患者的人口统计学和基线特性在表4和表5中详述。

表 4: 患者的人口统计学

	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)	总计 (N=57)
性别[n (%)]			
女性	6 (21.4)	6 (20.7)	12 (21.1)
男性	22 (78.6)	23 (79.3)	45 (78.9)
年龄 (岁)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	56.5 (8.2)	58.2 (7.0)	57.4 (7.6)
95% CI	53.4、59.7	55.6、60.9	55.4、59.4
中值	57.0	60.0	58.0
Q1、Q3	53.0、62.0	55.0、63.0	54.0、63.0
[0204] 最小值, 最大值	35.0、71.0	41.0、69.0	35.0、71.0
年龄组[n (%)]			
<65 岁	24 (85.7)	24 (82.8)	48 (84.2)
≥65 岁至<75 岁	4 (14.3)	5 (17.2)	9 (15.8)
≥75 岁	0	0	0
种族[n (%)]			
白人	16 (57.1)	18 (62.1)	34 (59.6)
黑人或美籍非裔	8 (28.6)	11 (37.9)	19 (33.3)
亚洲人	2 (7.1)	0	2 (3.5)
其他	2 (7.1)	0	2 (3.5)
种族划分[n (%)]			
西班牙裔或拉丁裔	6 (21.4)	1 (3.4)	7 (12.3)
非西班牙裔或拉丁裔	22 (78.6)	28 (96.6)	50 (87.7)

[0205]

表 5: 基线特性 (FAS)			
	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)	总计 (N=57)
重量 (kg)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	83.4 (19.9)	86.1 (20.4)	84.8 (20.0)
中值	77.9	84.5	80.4
Q1、Q3	70.9、97.7	74.6、97.5	70.9、97.5
身高 (cm)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	172.0 (10.8)	175.8 (10.1)	173.9 (10.6)
中值	171.4	175.3	172.7
Q1、Q3	164.4、178.3	170.2、182.9	167.6、180.3
BMI (kg/m ²)			
n	28	29	57

表 5: 基线特性 (FAS)

	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)	总计 (N=57)
平均 (标准偏差)	28.0 (5.3)	27.7 (5.5)	27.9 (5.4)
中值	27	27.1	27.1
Q1、Q3	24.3、30.7	24.5、31.5	24.5、31.0
基线功能分级			
I 级	2 (7.1%)	2 (6.9%)	4 (7.0%)
II 级	7 (25.0%)	10 (34.5%)	17 (29.8%)
III 级	17 (60.7%)	16 (55.2%)	33 (57.9%)
IV 级	1 (3.6%)	1 (3.4%)	2 (3.5%)
缺失	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)
从 LVAD 植入到治疗的时间 (天数)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	44.9 (24.7)	46.8 (22.9)	45.9 (23.6)
中值	38	43	41
Q1、Q3	24.0、66.0	29.0、60.0	26.0、61.0
基线 LVAD 流率 (L/min)			
n	28	27	55
平均 (标准偏差)	4.5 (0.9)	4.6 (1.1)	4.5 (1.0)
中值	4.4	4.3	4.3
Q1、Q3	4.1、5.0	3.8、5.5	4.0、5.0
基线 LVAD 功率 (瓦特)			
n	26	27	53
平均 (标准偏差)	4.4 (0.8)	4.3 (0.9)	4.3 (0.8)
中值	4.1	4.2	4.1
Q1、Q3	3.8、4.9	3.7、4.8	3.8、4.8
NT-proBNP (pmol/L)			
n	27	29	56
平均 (标准偏差)	2600.3 (2079.5)	2708.9 (2521.6)	2656.5 (2298.7)
中值	1943.0	2148.0	2045.5
Q1、Q3	1257.0、3377.0	1129.0、3041.0	1139.5、3098.0
基线血红蛋白 (g/dL)			
n	28	28	56
平均 (标准偏差)	9.9 (1.4)	10.0 (1.5)	9.9 (1.4)
中值	9.7	9.5	9.6
Q1、Q3	8.7、11.0	8.8、11.0	8.7、11.0
基线 SvO ₂ (%)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	56.0 (14.5)	55.6 (9.0)	55.8 (11.9)
中值	56.5	54	55
Q1、Q3	47.5、62.6	50.0、62.0	49.0、62.1

[0206]

表 5: 基线特性 (FAS)

	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)	总计 (N=57)
基线库斯莫尔征[n (%)]			
阳性	2 (7.1%)	2 (6.9%)	4 (7.0%)
阴性	21 (75.0%)	19 (65.5%)	0 (70.2%)
缺失	5 (17.9%)	8 (27.6%)	13 (22.8%)
基线右心房氧饱和度 (%)			
N	23	18	41
平均 (标准偏差)	59.9 (17.9)	55.2 (13.4)	57.9 (16.1)
中值	57.00	51.35	55.10
Q1、Q3	53.4、67.5	47.0、61.9	49.0、66.0
基线 mRAP (mmHg)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	11.3 (5.3)	10.9 (4.2)	11.1 (4.7)
中值	11.0	11.0	11.0
Q1、Q3	7.0、15.5	8.0、14.0	7.0、15.0
基线 mPAP (mmHg) (呼气末平均线)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	31.1 (5.1)	31.0 (5.8)	31.1 (5.4)
中值	30.5	29.0	30.0
Q1、Q3	27.5、33.5	27.0、33.0	27.0、33.0
基线 PAWP (mmHg) (呼气末平均线)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	11.8 (4.3)	12.2 (3.6)	12.0 (3.9)
中值	12.5	13.0	13.0
Q1、Q3	8.0、15.5	10.0、14.0	9.0、14.0
基线热稀释 CO (L/min)			
N	27	28	55
平均 (标准偏差)	4.6 (1.0)	4.4 (0.8)	4.5 (0.9)
中值	4.5	4.5	4.5
Q1、Q3	3.7、5.2	3.8、4.9	3.7、5.0
基线热稀释 PVR (WU)			
n	27	28	55
平均 (标准偏差)	4.3 (0.9)	4.3 (1.3)	4.3 (1.1)
中值	4.1	4.2	4.2
Q1、Q3	3.6、5.0	3.4、4.8	3.4、5.0

[0207] 主要目的是证明与安慰剂相比,使用马西替坦治疗时PVR相对于基线降低。因此,患者呈现升高的PVR (>3WU) 并且PAWP≤18mmHg,以排除他们由于左侧功能障碍导致的升高的PVR和mPAP。不存在对WHO FC和6MWD的限制允许招募具有严重症状性PH的患者。

[0209] 排除血红蛋白<8.5g/dL、或AST和/或ALT>3×ULN且在筛选期期间没有恢复的患者。

[0210] A. 纳入标准

[0211] 对于纳入,以下是纳入标准。

	1.	在开始之前获得书面知情同意书。
	2.	男性或女性 ≥ 18 岁。
	3.	在随机化之前 90 天内手术植入 LVAD。
	4.	通过热稀释法在基线 RHC 时获得的 PH 的血液动力学证据。基线 RHC 被定义为在 LVAD 植入之后且在治疗的第一剂量之前的最后一次血液动力学测量。PH 被定义为： - mPAP≥ 25mmHg 并且 - PAWP≤ 18mmHg 并且 - PVR> 3WU。
[0212]	5.	在基线 RHC 之前使患者稳定化 48h，被定义为： - 没有 LVAD 泵速度/流率变化和 - 稳定剂量的口服利尿剂和 - 无静脉注射正性肌力药或血管加压药和 - 患者能够行走。
	6.	只有当以下适用时，具有生育潜力的妇女才是有资格的： - 筛选期（访诊 1）和随机化（访诊 2）期间的阴性血清妊娠测试结果，和 - 同意在治疗期间和治疗中止后至多 30 天进行每月血清妊娠测试，和 - 同意使用避孕方法中的一种避孕方法/从筛选直至治疗中止后至少 30 天遵循避孕方案。
	7.	将患者在基线 RHC 的 14 天内随机化。
[0213]	B. 排除标准	
[0214]	患者不满足以下排除标准中的任何排除标准。	
	1.	记录的严重阻塞性肺部疾病，被定义为：FEV ₁ /FVC < 0.7 ，与 FEV ₁ <支气管扩张剂施用后的预测值的 50%相关联。
[0215]	2.	记录的中等至严重的限制性肺部疾病，被定义为：肺总容量<预测值的 60%。
	3.	记录的肺静脉阻塞性疾病。
	4.	经历透析的患者。

	5.	随机化时血红蛋白<8.5g/dL。
	6.	随机化时 AST 或 ALT>3×ULN。
	7.	严重的肝损伤，例如 Child-PughC 级肝部疾病。
	8.	随机化时的体重<40kg。
	9.	随机化时的多普勒平均血压<65mmHg。
	10.	随机化时的 GFR<30mL/min。
	11.	妊娠、计划妊娠或母乳喂养。
	12.	在基线 RHC 或治疗开始之前 7 天内用 ERA、PDE5 抑制剂、静脉注射、皮下注射或口服前列腺素类、或乌苷酸环化酶刺激剂进行治疗。
[0216]	13.	在基线 RHC 或治疗开始之前 24 小时内用吸入的前列腺素类（例如，伊洛前列素、依前列醇）或一氧化氮进行治疗。
	14.	在治疗开始之前 28 天内用强 CYP3A4 诱导剂（例如，卡马西平、利福平、利福布丁、苯妥英和圣约翰草）进行治疗。
	15.	在开始之前 28 天内用强 CYP3A4 抑制剂（例如，酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、利托那韦、沙奎那韦、波普瑞韦、特拉匹韦、洛匹那韦、福沙那韦、达芦那韦、替拉那韦、阿扎那韦、奈非那韦、安普那韦和茚地那韦）进行治疗。
	16.	在治疗开始之前 28 天内（计划的或服用的）用另一种研究性药物治疗。
	17.	已知对 ERA 或治疗赋形剂中的任何治疗赋形剂的超敏性。
	18.	阻止对方案的依从或对疗法的遵守的任何病症。
	19.	预期寿命<12 个月的已知伴随危及生命的疾病。

[0217] C. 针对具有生育潜力的妇女

[0218] 除非妇女满足以下标准中的至少一个标准，否则认为该妇女具有生育潜力：

- [0219] • 先前的双侧输卵管切除术、双侧输卵管卵巢切除术或子宫切除术。
- [0220] • 由专家确认的卵巢早衰。
- [0221] • 青春期前、XY 基因型、特纳氏综合征、子宫发育不全。
- [0222] • 绝经后，定义为在没有替代医学原因 (ICH M3 定义) 的情况下连续 12 个月没有月经。

[0223] 3. 治疗方案

[0224] 治疗是双盲的，并且包括每日一次口服施用的活性药物马西替坦或匹配的安慰剂。递增或递减滴定不适用。将匹配的安慰剂口服施用并且还每天施用一次。

[0225] 药物的首次施用将在随机化期间进行（访诊 2）。此后，每天早晨口服一片片剂（10mg 马西替坦或匹配的安慰剂），而不考虑食物摄入。如果错过早晨剂量，则在下一个安排的早晨时间点服用下一剂量（即，不在晚上服用一片片剂，然后在第二天早晨服用一片片剂）。两片剂不在同一天服用。

[0226] 在所有后续访诊中，在执行任何程序之前服用药物。如果某一剂量未在到达临床访诊之前的早晨服用，则下一剂量可以在临床访诊时和任何评定之前施用。

[0227] A. 治疗分配

[0228] 将有资格的患者以 1:1 的比率随机化到 10mg 马西替坦或匹配的安慰剂。关于患者对治疗的暴露，参见表 6。

表 6: 暴露于治疗 (SS)

	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (*N=29)	总计 (N=57)
疗法持续时间 (天数)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	79.9 (20.7)	80.2 (15.1)	80.1 (17.9)
中值	85.5	85.0	85.0
Q1、Q3	81.5、90.0	80.0、87.0	80.0、88.0
总暴露 (mg)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	774.3 (205.8)	787.6 (165.4)	781.1 (184.8)
[0229] 中值	830.0	830.0	830.0
Q1、Q3	755.0、890.0	760.0、870.0	760.0、880.0
依从性[n (%)]			
<80%	1 (3.6%)	1 (3.4%)	2 (3.5%)
≥80%且≤120%	27 (96.4%)	28 (96.6%)	55 (96.5%)
平均日剂量 (mg/天)			
n	28	29	57
平均 (标准偏差)	9.707 (0.6040)	9.775 (0.5975)	9.742 (0.5963)
中值	9.832	9.889	9.877
Q1、Q3	9.558、10.056	9.615、10.000	9.570、10.000
受试者-暴露年数[n* (%)]	28 (100)	29 (100)	57 (100)
患者数×平均暴露 (年数)	6.1	6.4	12.5

[0230] 在访诊1(筛选)时,所有经筛选的患者都被分配编号。在访诊2(随机化)时,患者被随机化。这以双盲方式执行,并执行解盲以用于最终分析。当参与的患者发生SUSAR时,对治疗分配进行解盲。以盲方式考虑SUSAR。关于患者的处置,参见图2。

[0231] 中断/过早中止治疗的标准包括:

[0232] (i) 妊娠:如果女性患者在治疗时怀孕,则立即中止治疗。

[0233] (ii) 肝转氨酶异常:对于筛选期早期的异常实验室结果(例如,高ALT或AST),可监测患者,向患者提供合适的治疗,并在整个筛选期(自LVAD植入起90天)重新评定患者的资格。

[0234] 治疗中断

[0235] 在以下情况下中断治疗:转氨酶(即,ALT和/或AST) ≥ 3 且 $\leq 8 \times \text{ULN}$

[0236] 在这种情况下,转氨酶(ALT和AST)、总胆红素和直接胆红素以及碱性磷酸酶的新测试在一周内执行。如果确认AST和/或ALT升高,则每周监测转氨酶、总胆红素和直接胆红素以及碱性磷酸酶水平,直到值回到治疗前水平或在正常范围内。如果转氨酶值回到治疗前水平或在正常范围内,则可以考虑重新引入治疗。中断持续少于连续2周;更长的中断导致治疗的永久中止。

[0237] 如果用马西替坦治疗的潜在益处超过潜在风险,并且当肝脏转氨酶值在治疗前水平内或在正常范围内时,则应当仅考虑在治疗中断后重新引入治疗。

[0238] 然后在重新引入后3天内检查肝脏转氨酶水平,在另外2周后再次检查,并且此后根据上述建议(即,以每月间隔)检查。

[0239] 治疗的永久中止:停止治疗并且在以下情况下不考虑治疗的重新引入:

[0240] • 转氨酶 $>8 \times \text{ULN}$

[0241] • 转氨酶 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 和肝脏损伤的相关临床症状,例如恶心、呕吐、发烧、腹痛、黄疸、不寻常的嗜睡或疲劳、流感样综合征(关节痛、肌痛、发烧)

[0242] • 转氨酶 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 且相关的总胆红素增加 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。

[0243] (iii) 血红蛋白异常

[0244] 对于筛选期早期的异常结果(例如低血红蛋白),可以监测患者,向患者提供合适的治疗,并且在整个筛选期(自LVAD植入起90天)重新评定患者的资格。在血红蛋白从基线降低 $>2.0\text{g/dL}$ 的情况下,在10天内执行重新测试,附加的实验室评估可包括但不限于红细胞细胞指数(平均血球体积、平均血球血红蛋白、平均血球血红蛋白浓度)、外周血涂片、网织红细胞计数、铁储备(铁水平、血清铁蛋白、总铁结合能力、转铁蛋白饱和度)、乳酸脱氢酶、间接胆红素。

[0245] 治疗可以在以下情况中的任何情况下暂时中断:

[0246] • 血红蛋白下降 $<6.5\text{g/dL}$,

[0247] • 从基线的血红蛋白下降 $>5.0\text{g/dL}$ (基线血红蛋白:在治疗的第一剂量之前获得的最后值。

[0248] • 需要输血。

[0249] (iv) 开始禁止的伴随药物:如果开始进行禁止的伴随药物,则永久中止治疗。

[0250] (v) 恶化的PH或HF的临床证据:如果患者表现出反映恶化的PH和RVF的进行性HF的体征和症状,则可以中止治疗。示例包括但不限于需要使用肌力药对RV进行药理学支持或用RVAD植入对RV进行机械支持、发展出利尿剂耐药性、超声波心动描记术上RV功能下降的客观证据、RHC上PVR增加和/或CO减少的证据、以及对升级PH疗法的需要。

[0251] (vi) 心脏移植:如果患者成为心脏移植的接受者,则永久中止治疗。捕获在心脏移植之前获得的RHC作为EOT RHC,以定义患者候选者。在过早治疗中止的情况下,所有EOT评定,特别是RHC,可按每EOT访诊详述执行。

[0252] B. 先前疗法和伴随疗法

[0253] 先前疗法是结束日期在签署知情同意书之前的任何治疗。伴随疗法是起始日期在签署知情同意书时或签署知情同意书后或直至治疗中止后至多30天的任何治疗。伴随治疗的疗法是起始日期在第一次治疗施用时或之后直至第12周或在过早中止治疗的情况下更早的任何治疗。

[0254] 允许的伴随疗法

[0255] 口服或静脉注射利尿剂是允许的,并且可以在治疗期期间进行调整。如果在基线RHC之前以稳定剂量进行至少48h,则允许用口服利尿剂进行治疗。

[0256] 禁止的伴随疗法

[0257] • PAH特异性疗法(ERA、静脉注射、皮下注射、吸入或口服前列腺素类、PDE5抑制剂、鸟苷酸环化酶刺激剂)。

[0258] • iNO。

[0259] • 强CYP3A4抑制剂(例如,酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑,

[0260] 克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、利托那韦、沙奎那韦、波普瑞韦、特拉匹韦、洛匹那

韦、福沙那韦、达芦那韦、替拉那韦、阿扎那韦、奈非那韦、安普那韦和茚地那韦)和强CYP3A4诱导剂(例如,卡马西平、利福平、利福布丁、苯妥英和圣约翰草)。

[0261] • 任何研究性药物。

[0262] 允许的LVAD流率

[0263] 在治疗期期间和基线RHC期间可以调整LVAD泵速度/流率。在基线RHC之前,使LVAD泵速度/流率稳定至少48h。

[0264] 4. 终点

[0265] 基线被定义为在治疗的第一剂量之前获得的最后值。

[0266] A. 功效终点

[0267] (i) 主要功效终点:主要功效终点是第12周与基线的PVR比率。通过热稀释法获得的PVR。对于FAS参见表7,对于ES参见表8,并且对于PPS参见表9。

表 7: 主要终点 PVR (第 12 周: 基线) (FAS)

肺血管阻力 (PVR)		10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
基线处的 PVR (WU)			
n		27	28
平均 (标准偏差)		4.317 (0.9338)	4.314 (1.2772)
中值		4.074	4.154
Q1、Q3		3.556、5.000	3.420、4.773
第 12 周的 PVR/EOT (WU)			
n		24	25
平均 (标准偏差)		2.555 (1.0607)	3.259 (1.3400)
中值		2.644	3.469
Q1、Q3		1.941、3.190	2.286、3.784
与基线的比率			
n		27	28
平均 (标准偏差)		0.585 (0.2280)	0.757 (0.2578)
中值		0.573	0.745
Q1、Q3		0.467、0.753	0.548、0.897
PVR (通过编程计算的) -初级分析			
n ¹		27	28
与安慰剂的比较			
几何平均比率		0.7393	
95%置信区间		(0.5798, 0.9426)	
p 值		0.0158	
(几何平均比率-1) × 100%		-26.1	
PVR (由 INV 报告) -敏感性分析			
n ¹		25	25
与安慰剂的比较			
几何平均比率		0.7386	
95%置信区间		(0.5616, 0.9716)	
p 值		0.0310	
(几何平均比率-1) × 100%		-26.1	

表 8: 主要终点: PVR (第 12 周: 基线) (ES) -敏感性分析

PVR (通过编程计算的)	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
n ¹	24	25
与安慰剂的比较		
几何平均比率	0.7371	
95%置信区间	(0.5601, 0.9702)	
p 值	0.0303	
(几何平均比率-1) × 100%	-26.3	

[0270]

表 9: 主要终点: PVR (第 12 周: 基线) (PPS) -敏感性分析

PVR (通过编程计算的)	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
n ¹	14	17
与安慰剂的比较		
几何平均比率	0.6236	
95%置信区间	(0.4447, 0.8743)	
p 值	0.0079	
(几何平均比率-1) × 100%	-37.6	

[0271]

仅总结其中可计算与基线的比率的患者。使用针对治疗的主要效应和针对对数基线的协变量, 对对数比执行 ANCOVA。几何平均比率计算为治疗之间的取幂的最小二乘均数差。给出了双侧 p 值 (p<0.05 是显著的)。

[0272] 这些结果表明马西替坦显著降低了早期LVAD后群体中的PVR。与安慰剂组相比, 每天一次用10mg马西替坦治疗导致在第12周PVR的统计学上显著更大的降低, 经安慰剂调整的几何平均比率(GMR)为0.74 (95% I: 0.58, 0.94, p=0.0158)。治疗效应 (GMR-1 × 100%) 对应于与安慰剂相比, 使用马西替坦时PVR统计学上显著降低26%。图3中的散点图显示接受马西替坦或安慰剂的可评估患者从基线到进行RHC达12周的热稀释PVR的变化。与安慰剂组相比, 在马西替坦治疗组中在第12周时观察到了统计学上显著更大的PVR降低

[0273] 总体上, 马西替坦组中的16名 (66.7%) 患者和安慰剂组中的10名 (40.0%) 患者具有基线后PVR<3WU, 这是统计学上显著的 (基于针对基线PVR组的Cochran-Mantel-Haenszel统计调整的, p=0.0383), 即, 在事后分析中对比安慰剂, 更多接受马西替坦的患者达到PVR<3WU (p=0.0383)。在基线时, 两个治疗组中的平均PVR是相似的。

[0274] 在基线PVR≤4WU的患者中, 基线后PVR<3WU的比例在马西替坦组 (n=10) 中为90.0%, 并且在安慰剂组 (n=11) 中为63.6%。在基线PVR>4WU的患者中, 基线后PVR<3WU的比例在马西替坦组 (n=14) 中为50.0%, 并且在安慰剂组 (n=14) 中为21.4%。

[0275] (ii) 次要功效终点

[0276] 从基线至第12周的mRAP、mPAP、PAWP、CI、TPR和混合SvO₂的变化, 全部在静息时测量。

[0277] NT-proBNP从基线至第12周的变化。

[0278] WHO FC从基线至第12周的变化。参见表10。

表 10: WHO FC (FAS) 相对于基线的变化

WHO FC 的数目变化 (%)	马西替坦 (N=25)	安慰剂 (N=25)	马西替坦相对于安慰剂的优势比 (95%置信区间)	P 值*
恶化 (变化>0)	2 (8.0)	2 (8.0)	1.333 (0.417, 4.255)	0.628
[0279] 没有变化 (变化=0)	13 (52.0)	15 (60.0)		
改善 (变化<0)	10 (40.0)	8 (32.0)		

较高的 OR 表示较好的变化。通过针对基线进行有序逻辑回归调整进行比较。将基线 WHO 功能分级作为类别变量 (WHO FC I/II 对比 III/IV) 输入模型中。通过针对基线进行有序逻辑回归调整来比较 WHO FC 恶化、未改变和改善的患者的比例。

[0280] (iii)探索性功效终点

[0281] • 从基线至第12周的超声心动图变量的变化,这些超声心动图变量包括2D全局RVLS、RVSI、RV收缩末期面积、RV舒张末期面积、TAPSE、S'、RVFAC和E'、A'

[0282] • 从募集到第12周中临床事件首次发生的时间。这些临床事件包括因HF入院、静脉注射利尿剂的重新开始达 ≥ 48 h的持续时间、静脉注射肌力药的重新开始达 ≥ 48 h的持续时间、PDE5抑制剂开始、对RVAD/TAH的需求、对RRT的需求或死亡

[0283] • 因HF住院后的在院天数。

[0284] • 从基线至第12周的GFR变化。

[0285] B. 安全性终点

[0286] • 治疗突发AE直至治疗中止后30天。

[0287] • 导致治疗过早中止的AE。

[0288] • 治疗中止后至多30天死亡。

[0289] • 治疗中止后至多30天的治疗突发SAE。

[0290] • 生命体征从基线至EOT的变化。

[0291] • 直至EOT的肝功能测试(ALT和/或AST)异常的发生($\geq 3 \times \text{ULN}$; ≥ 3 和 $< 5 \times \text{ULN}$; ≥ 5 和 $< 8 \times \text{ULN}$; $\geq 8 \times \text{ULN}$)。

[0292] • ALT和/或AST异常 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的发生,与直至EOT的胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 相关。

[0293] • 直至EOT的与基线相比具有治疗突发血红蛋白异常($< 10.0 \text{g/dL}$ 和 $< 8.0 \text{g/dL}$)的患者的比例。

[0294] • 直到EOT的治疗突发明显实验室异常。

[0295] C. 生物标志物终点

[0296] 从基线至第12周(EOT)评定NT-proBNP的变化,作为次要功效终点分析的一部分。

[0297] 4. 评定

[0298] 当适用时,需要按以下次序执行评定:

[0299] • 取血样

[0300] • 体检

[0301] • WHO FC

[0302] • 静息时的RHC

[0303] • 回声(即,3D、2D、M模式和多普勒超声波心动描记术)

[0304] A. 筛选/基线评定

[0305] 仅在已经签署知情同意书之后,才在访诊1/筛选时记录知情同意书的日期、基线人口统计学(性别、年龄、种族、人种、体重、身高)以及为何妇女不被认为具有生育潜力(如果适用的话)的原因。

[0306] 在访诊1/筛选时记录完整的临床相关病史(在随机化时先前和正在进行的)和疾病特性、生命体征、BMI、和先前/正在进行的药物。可以输入LVAD前RHC和非基线LVAD后RHC的历史数据。

[0307] 患者的体检可在访诊1/筛选和访诊2/随机化时执行。

[0308] 血清实验室和妊娠测试可以在访诊1/筛选时执行,并且在访诊2/随机化时重复,而用于基线NT-proBNP的取血样应当仅在访诊2/随机化时执行。

[0309] 在访诊2/随机化时,评定WHO FC、生命体征和体重。

[0310] B. 功效评定

[0311] 可以考虑所有LVAD后患者的资格,前提条件是他们具有在LVAD前RHC或LVAD后即刻血液动力学时的PH的临床或血液动力学证据(例如, $PVR > 3WU$)。不应筛选没有PH的临床或血液动力学证据的患者。患者在基线RHC之前稳定达48h。稳定化被定义为:

[0312] • 没有LVAD泵速度/流率变化,和

[0313] • 稳定剂量的口服利尿剂,和

[0314] • 无静脉注射肌力药或血管加压药,和

[0315] • 患者能够行走。

[0316] 基线RHC被定义为在LVAD植入之后且在治疗的第一剂量之前的最后一次血液动力学测量。基线RHC上的PH的血液动力学证据是纳入标准之一。PH被定义为:

[0317] $mPAP \geq 25mmHg$, $PAWP \leq 18mmHg$ 且 $PVR > 3WU$ 。

[0318] 在签署知情同意书之前进行的RHC可被接受为基线RHC。基线RHC在LVAD植入之后且在治疗的第一剂量(其发生在LVAD手术植入后的90天内)之前通过热稀释法执行。随机化(访诊2)在基线RHC的14天内。如果患者在基线RHC或治疗开始之前7天内用ERA、PDE5抑制剂、静脉注射、皮下注射或口服前列腺素类、或鸟苷酸环化酶刺激剂治疗,则将这些患者排除在外。如果患者在基线RHC或治疗开始之前24小时内用吸入的前列腺素类(例如,伊洛前列素、依前列醇)、一氧化氮或静脉注射肌力药或血管加压药治疗,则将这些患者排除在外。可以在治疗期间并在基线RHC期间调整LVAD泵速度/流率。

[0319] 在第12周处,或者如果在第12周之前,则在永久中止治疗的7天内重复RHC。在第12周处,而不是在用静脉注射肌力药或血管加压药治疗的24h内通过热稀释法执行RHC。

[0320] 如果适用的话,还测量了以下变量:脉搏率、PAWP、mRAP、收缩/舒张/平均PAP、CO和 $SV O_2$ 以及非侵入性平均值、SBP和DBP。计算PVR。在基线和第12周RHC两者期间,经由热稀释法获得CO测量结果和PVR计算结果。所有主要端点计算都基于热稀释法计算的PVR。

[0321] 计算以下血液动力学变量:PVR、TPR和CI。

[0322] 关于RHC参数($mPAP$ 、 $mRAP$ 、 $PAWP$ 、 CO 、 CI 、 $mPAP$ 、 TPR 、 $SV O_2$ 、 DPG 和 TPG)的基线变化参见表11。

表 11: RHC 参数 (FAS) 相对于基线的变化

参数	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
mPAP (呼气末平均线), mmHg		
n ¹	24	25
最小二乘均数	-4.2251	-3.9199
最小二乘均数的标准误差	1.6675	1.6337
95% CI	(-7.5835,-0.8666)	(-7.2104,-0.6294)
与安慰剂的比较	-0.3052	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-5.0109,4.4006)	
p 值	0.8967	
mRAP, mmHg		
n ¹	24	25
最小二乘均数	0.6222	-1.5173
最小二乘均数的标准误差	0.9584	0.9390
95% CI	(-1.3080,2.5524)	(-3.4085,0.3738)
与安慰剂的比较	2.1396	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-0.5653,4.8444)	
p 值	0.1181	

[0323]

[0324]

与基线相比, 第 84 天或 EOT 时的 PAWP 变化 (mmHg)		
n ¹	24	25
最小二乘均数	3.4038	1.0524
最小二乘均数的标准误差	1.2535	1.2281
95% CI	(0.8791,5.9284)	(-1.4212,3.5260)
与安慰剂的比较	2.3514	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-1.1859,5.8886)	
p 值	0.1873	
与基线相比, 在第 84 天或 EOT 时的 CO 变化 (L/min)		
n ¹	24	25
最小二乘均数	0.3655	0.1591
最小二乘均数的标准误差	0.1890	0.1852
95% CI	(-0.0152,0.7462)	(-0.2139,0.5321)
与安慰剂的比较	0.2064	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-0.3277,0.7405)	
p 值	0.4405	
与基线相比, 在第 84 天或 EOT 时的 CI 变化 (L/min/m ²)		
n ¹	24	25
最小二乘均数	0.1284	0.0074
最小二乘均数的标准误差	0.0824	0.0807
95% CI	(-0.0376,0.2943)	(-0.1552,0.1700)
与安慰剂的比较	0.1209	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-0.1129,0.3548)	
p 值	0.3032	
与基线相比, 第 84 天或 EOT 时的 mPAP 变化 (mmHg)		
n ¹	24	25
最小二乘均数	-4.8854	-3.5819
最小二乘均数的标准误差	1.4279	1.3680
95% CI	(-7.7632,-2.0075)	(-6.3389,-0.8249)
与安慰剂的比较	-1.3035	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-5.3454,2.7385)	
p 值	0.5191	
与基线相比, 第 84 天或 EOT 时的 TPR 变化 (mmHg min/L)		
n	24	25
最小二乘均数	-1.4175	-0.9754
最小二乘均数的标准误差	0.4195	0.4110
95% CI	(-2.2625,-0.5725)	(-1.8032,-0.1475)
与安慰剂的比较	-0.4422	
最小二乘均数的差值		

[0325]

95%置信区间	(-1.6271,0.7427)	
p 值	0.4562	
与基线相比，第 84 天或 EOT 时的 SvO ₂ 变化 (%)		
n	24	25
最小二乘均数	4.7801	4.3515
最小二乘均数的标准误差	1.6798	1.6458
95% CI	(1.3967,8.1634)	(1.0367,7.6664)
与安慰剂的比较	0.4285	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-4.3118,5.1689)	
p 值	0.8563	
与基线相比，第 84 天或 EOT 时的 DPG 变化 (mmHg)		
n ¹	23	25
基线，平均值 (SD)	9.87(3.035)	9.96(5.029)
第 84 天或 EOT，平均值 (SD)	3.87(5.619)	6.60(5.339)
相对于基线的最小二乘均数变化 (95% CI)	-6.0383 (-8.0143,-4.0624)	-3.3248 (-5.2199,-1.4296)
与安慰剂的比较	-2.7136	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-5.4533,0.0262)	
p 值	0.0521	
与基线相比，第 84 天或 EOT 时的 TPG 变化 (mmHg)		
n ¹	24	25
基线，平均值 (SD)	19.83(3.795)	19.60(6.371)
第 84 天或 EOT，平均值 (SD)	12.13(4.902)	14.70(5.283)
相对于基线的最小二乘均数变化 (95% CI)	-7.6521 (-9.5799,-5.7243)	-4.9500 (-6.8387,-3.0612)
与安慰剂的比较	-2.7022	
最小二乘均数的差值		
95%置信区间	(-5.4035,-0.0009)	
p 值	0.0499	
给出了几何平均比率，并计算为治疗之间的取幂的最小二乘均数差。给出了最小二乘均数的差值。DPG=dPAP-PAWP；TPG=mPAP-PAWP		

[0326] 这些结果表明马西替坦的使用改善了LVAD植入后患者的LV填充。参见例如PAWP和CO数据等。RHC分析表明, 与安慰剂相比, 使用马西替坦时TPG在统计学上显著降低, 最小二乘均数的差值为-2.7并且p值为0.0499。

[0327] 在随机化(访诊2)和EOT(访诊5)时抽取血样用于分析血清NT-proBNP。对于第12周的血清NT-proBNP与FAS的基线的比较, 参见表12。

表 12: NT-proBNP (第 12 周: 基线) (FAS)

NT-proBNP	10mg 马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
基线 (ng/L)		
n	22	24
平均 (标准偏差)	2856.4(2208.79)	2758.9(2746.12)
中值	2218.0	2023.5
Q1、Q3	1330.0、3861.0	964.0、3098.0
第 12 周/EOT (ng/L)		
n	22	24
平均 (标准偏差)	2435.4(2620.75)	1559.1(1052.68)
中值	1098.0	1400.0
Q1、Q3	687.0、2788.0	709.5、2404.5
与基线的比率		
n	22	24
平均 (标准偏差)	0.8(0.57)	0.8(0.53)
中值	0.6	0.7
Q1、Q3	0.4、1.2	0.4、1.0
n ¹	22	24
与安慰剂几何平均比率的比较	1.1086	
95%置信区间	(0.7488,1.6411)	
p 值	0.5990	
(几何平均比率-1) × 100%	10.9	
仅总结其中可计算与基线的比率的患者。使用几何平均比率分析 NT-proBNP 并通过 ANCOVA 模型进行比较。使用针对治疗的主要效应和针对对数基线的协变量，对对数比执行 ANCOVA。给出了双侧 p 值 (p<0.05 是显著的)。 ¹ 归属于分析的患者数量。		

[0329] 在访诊2/随机化时执行回波(即,3D、2D、M模式和多普勒超声波心动描记术),其将代表基线测量并且在第12周访诊时重复。基线ECHO发生在随机化当天。评定以下变量:2D RVLS、RVSI、RV收缩末期面积、RV舒张末期面积、TAPSE、S'RVFAC、E'和A'。

[0330] B. 临床事件

[0331] 记录从募集到第12周中临床事件首次发生的时间。这些临床事件包括因HF入院、静脉注射利尿剂的重新开始达≥48h的持续时间、静脉注射肌力药的重新开始达≥48h的持续时间、PDE5抑制剂开始、对RVAD/TAH的需求、对RRT的需求和死亡

[0332] C. 实验室测试

[0333] 血液学:血液学测试在每次访诊(访诊1至访诊6)时执行,并且包括血红蛋白、血细胞比容、红细胞计数、使用差异计数的白细胞数和血小板计数。

[0334] 临床化学:临床化学测试在每次访诊(访诊1至访诊6)时执行,并且包括AST/ALT、碱性磷酸酶、总胆红素和直接胆红素、LDH;肌酸酐、BUN;尿酸;葡萄糖;胆固醇、甘油三酯;钠、钾、氯、钙;和蛋白质、白蛋白。

[0335] GFR:GFR是基于血清肌酸酐水平估计的。

[0336] 妊娠测试:在访诊1至访诊6时和如果怀疑妊娠时提供用于具有生育潜力的妇女的妊娠测试。

[0337] D.生物标志物和遗传评定

[0338] 除了NT-proBNP之外,还可以分析附加的循环生物标志物,诸如IL-6、TNF- α 、hsCRP、ET-1、半乳凝素-3、GDF-15、白介素1受体ST2、NGAL、和肽素、高敏感性心肌钙蛋白T hs-cTnT、胱抑素-C和骨桥蛋白。

[0339] 6.安全性定义

[0340] A.不良事件

[0341] AE是在患者中发生的任何不良变化,即任何不利和非预期体征(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。AE包括:

- [0342] • 预先存在的疾病恶化。
- [0343] • 预先存在的阵发性疾病或医学病症的频率或强度增加。
- [0344] • 检测到或诊断出疾病或医学病症,即使该疾病或医学病症可能在治疗开始之前已经存在。
- [0345] • 在治疗开始时存在的持续持久的疾病或症状,该疾病或症状在治疗开始后恶化。
- [0346] • 异常评定,例如体检、ECG发现的变化(如果它们代表在治疗开始时不存在或在治疗过程期间恶化的临床显著发现的话)。
- [0347] • 实验室测试异常(如果它们代表临床上显著的发现,有症状或无症状的话),这些异常在治疗开始时不存在或在治疗过程期间恶化或导致剂量减少、治疗的中断或永久中止。

[0348] 治疗突发AE是与治疗使用暂时相关联的任何AE(从治疗开始直至治疗中止后30天)。治疗的过量、误用和滥用可被认为是AE。

[0349] 临床AE的强度以三分制评级—轻度、中度、重度。该三种类型的强度定义如下:

- [0350] • 轻度:该事件可被患者注意到。它不影响日常活动,并且通常不需要干预。
- [0351] • 中度:该事件可能使患者不舒服。日常活动的执行可能受到影响,并且可能需要干预。
- [0352] • 重度:该事件可能引起明显的不适,并且通常干扰日常活动。患者可能不能继续,并且通常需要治疗或干预。

[0353] 评定每一AE是否存在与治疗有因果关系的合理可能性。如果AE看起来具有与设计或方案委托的程序有因果关系的合理可能性,则AE被定义为与治疗设计或方案委托的程序相关。示例包括在清除期期间中止对患者的先前治疗,从而导致基础疾病恶化。

[0354] 表13至表15提供了不良事件(表11)、导致SS治疗中止的AE(表12)和针对 $\geq 10\%$ 的治疗组中的SS的频繁报告的AE的总体总结。

表 13: 不良事件的总体总结

[0355]	任何不良事件	26(92.9)	25(86.2)
	任何严重的不良事件	9(32.1)	9(31.0)
	任何与治疗相关的不良事件	6(21.4)	7(24.1)
	任何感兴趣的事件*	10(35.7)	8(27.6)
	任何严重的治疗相关的不良事件	2(7.1)	1(3.4)
	具有死亡结局的任何不良事件	1(3.6)	2(6.9)
	任何严重不良事件	16(57.1)	16(55.2)
	任何与治疗相关的严重不良事件	2(7.1)	1(3.4)
	导致治疗中止的任何不良事件†	4(14.3)	2(6.9)
	导致治疗中止的任何与治疗相关的不良事件	2(7.1)	1(3.4)

仅总结了治疗突发不良事件。*包括贫血症、低血压和水肿/体液潴留的 SMQ。†马西替坦组中的一名患者经历了与药物无关的脑出血，其被报道为由于死亡而中止药物；马西替坦组中的一名患者经历了急性肾损伤（不相关的）和恶化的右心衰竭（不相关

[0356] 的），其被报道为由于心脏移植而中止药物。

表 14: 导致治疗中止的 AE (SS)

系统器官类别 优选术语	马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
	n (%)	n (%)
导致治疗中止的任何不良事件	4*(14.3)	2(6.9)
血液和淋巴系统疾病	0	2(6.9)
贫血	0	1(3.4)
溶血	0	1(3.4)
神经系统疾病	1(3.6)	1(3.4)
脑出血	1(3.6)	0
出血性中风	0	1(3.4)
心脏疾病	1(3.6)	0
右心室衰竭	1(3.6)	0
一般疾病和施用部位病症	1(3.6)	0
外周水肿	1(3.6)	0
调查	1(3.6)	0
血碱性磷酸酶增加	1(3.6)	0
血胆红素升高	1(3.6)	0
国际标准化比率增加	1(3.6)	0
肝功能检查增加	1(3.6)	0
肾及泌尿道疾病	1(3.6)	0
急性肾损伤	1(3.6)	0

这包括采取作为“药品撤回”的动作的 AE。*一名患者被报道为已经由于死亡而中止药物，并且一名患者被报道为已经由于心脏移植而继续药物。

表 15: 在 $\geq 10\%$ 的治疗组中频繁报告的 AE (SS)

优选术语	马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
	n (%)	n (%)
任何不良事件	26(92.9)	25(86.2)
头晕	4(14.3)	7(24.1)
低于治疗的抗凝血药物水平	4(14.3)	4(13.8)
N-末端激素原脑利钠肽增加	4(14.3)	4(13.8)
[0358] 呕吐	2(7.1)	4(13.8)
呼吸困难	4(14.3)	1(3.4)
疲劳	4(14.3)	1(3.4)
外周水肿	4(14.3)	1(3.4)
室性心动过速	1(3.6)	4(13.8)
急性肾损伤	3(10.7)	1(3.4)
低血压	3(10.7)	1(3.4)
与装置相关联的并发症	0	3(10.3)

表 15: 在 $\geq 10\%$ 的治疗组中频繁报告的 AE (SS)

优选术语	马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
	n (%)	n (%)
[0359] 胱抑素 C 增加	3(10.7)	0
脱水	0	3(10.3)
跌倒	0	3(10.3)
高钾血症	3(10.7)	0

[0360] 这些结果显示马西替坦在这些LVAD植入后的患者中具有有利的安全特性。这些结果显示马西替坦在早期LVAD后群体中被良好耐受。具体地,所报道的AE很大程度上与研究群体的基础疾病相关联,或者与在马西替坦治疗的PAH受试者的其他研究中观察到的一致。

[0361] B. 严重不良事件

[0362] SAE由ICH指南定义为满足以下标准中的至少一个标准的任何AE:

[0363] • 致命。

[0364] • 危及生命的:是指在事件发生时患者有死亡风险的事件。其不是指假设如果更严重则可能导致死亡的事件。

[0365] • 需要住院或延长现有住院时间。

[0366] • 导致持续或严重的残疾/失能;

[0367] • 先天性异常或出生缺陷。

[0368] • 医学上显著的:是指可能不会立即导致死亡、威胁生命、或需要住院但是当它们可能危害患者时可以被认为是SAE,并且可能需要医学或手术干预以防止以上定义中列出的结局之一的重要医学事件。

[0369] 然而,在住院期间发生的并发症是AE或SAE(例如,如果并发症延长住院的话)。

[0370] 表16显示了任一治疗组中 ≥ 2 名患者的严重AE。

表 16

[0371]	优选术语	马西替坦 (N=28)	安慰剂 (N=29)
	任何严重不良事件, n (%)	16(57.1)	16(55.2)
[0372]	低于治疗水平的抗凝血药物水平	3(10.7)	4(13.8)
	急性肾损伤	2(7.1)	1(3.4)
	室性心动过速	0	3(10.3)
	胸膜积液	2(7.1)	0
	右心室衰竭	2(7.1)	0
	脓毒性休克	2(7.1)	0
	与装置相关联的并发症	0	2(6.9)
	脱水	0	2(6.9)
	胃肠道出血	0	2(6.9)

[0373] 总体上,在每个治疗组中类似比例的患者经历了严重的不良事件。参见表15。

[0374] 7. 统计方法

[0375] 统计分析计划提供用于数据推导的分析、数据显示和算法的全部细节。

[0376] A. 分析集

[0377] 筛选的分析集:这个分析集包括所有被筛选并接受筛选编号的患者。

[0378] 安全集(SS):SS包括在治疗期中接受至少一个剂量的药物的所有患者。

[0379] 全分析集(FAS):FAS包括所有随机化的患者。

[0380] 修改的全分析集(FAS):修改的FAS包括FAS中在治疗期中已经接受治疗的至少一个剂量并且具有基线PVR测量结果和至少一个基线后PVR测量结果的所有患者。

[0381] 符合方案集(PPS):PPS包括包含在修改的FAS中,而没有影响主要功效变量的主要分析的主要方案违背的所有患者。

[0382] 基于随机化的治疗对FAS执行主要功效分析。还将对FAS执行次级和探索性功效分析。针对主要功效终点和选定的次要功效终点,基于修改的FAS进行敏感性分析。基于所接受的治疗,对SS执行与双盲治疗期相关的安全性分析。除非另有说明,否则患者列表基于SS。针对经筛选的分析集描述了患者处置。参见表17。

表 17

[0383]	群体	马西替坦	安慰剂	总计
	SAS [n]	28	29	115(58 SF)
	FAS [n]	28	29	57
	经治疗的患者[n (%) ^a]	28(100)	29(100)	57(100)

	随机化但未治疗的患者[n (%) ^a]	0	0	0
	经不正确治疗的患者[n (%) ^a]	0	0	0
	修改的的 FAS[n (%) ^a]	27(96.4)	28(96.6)	55(96.5)
[0384]	可评估集[n (%) ^a]	24(85.7)	25(86.2)	49(86.0)
	PPS[n (%) ^a]	14(50.0)	17(58.6)	31(54.4)
	SS [n] ^b	28	29	57
^a FAS 的百分比。 ^b 不包括百分比, 因为患者根据实际接受的治疗进行分组, 而不是针对 SS 随机化的组。不正确治疗的患者对应于使用不正确的研究性产品并且没有给药错误的患者。				

[0385] B. 变量

[0386] 主要功效变量是第12周与基线的PVR比率。PVR[WU] 计算为 (mPAP-PAWP) / CO。

[0387] 从基线至第12周次要功效变量的变化见:

[0388] • mRAP (mmHg)

[0389] • mPAP (mmHg)

[0390] • PAWP (mmHg)

[0391] • CI (L/min/m²), 计算为CO/BSA, 其中BSA (m²) = 0.007184 × 体重^{0.425} (kg) × 身高^{0.725} (cm)

[0392] • TPR (WU), 计算为mPAP/CO

[0393] • SVO₂ (%)

[0394] • NT-proBNP (pmol/L)

[0395] • WHO FC (I至IV)。

[0396] 探索性功效变量包括:

[0397] • 超声心动图变量, 包括2D全局RVLS、RVSI、RV收缩末期面积、RV舒张末期面积、TAPSE、S'、RVFAC和E'、A'。

[0398] • 临床事件, 包括因HF入院、静脉注射利尿剂的重新开始达≥48h的持续时间、静脉注射肌力药的重新开始达≥48h的持续时间、PDE5抑制剂开始、对RVAD/TAH的需求、对RRT的需求和死亡。

[0399] • 因心力衰竭指标住院后的在院天数。

[0400] • 从基线至第12周的GFR变化。

[0401] 安全变量包括:

[0402] • 治疗突发AE直至治疗中止后30天。

[0403] • 导致治疗过早中止的AE。

[0404] • 治疗中止后至多30天死亡。

[0405] • 治疗中止后至多30天的治疗突发SAE。

[0406] • 生命体征从基线至EOT的变化。

[0407] • 从基线直至EOT具有治疗突发ALT和/或AST异常的患者的比例, 被分类为:

[0408] - ≥3 × ULN;

[0409] - ≥3 × ULN 并且 <5 × ULN;

[0410] - ≥5 × ULN 并且 <8 × ULN;

[0411] $-\geq 8 \times \text{ULN}$ 。

[0412] • 从基线直至EOT具有ALT和/或AST异常 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 与总胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 的组合的患者的比例。

[0413] • 从基线直至EOT具有治疗突发血红蛋白异常的患者的比例,被分类为:

[0414] $-\lt 8.0 \text{g/dL}$

[0415] $-\lt 10.0 \text{g/dL}$ 。

[0416] • 直到EOT的治疗突发明显实验室异常。

[0417] 总的I型误差是 $\alpha = 0.025$ (单侧)。II型误差被设定为0.20,并且功率被设定为80%。

[0418] C. 主要功效变量的分析

[0419] 零假设是平均PVR比率在马西替坦组和安慰剂组中是相同的。另一种假设是马西替坦组的平均PVR比率低于安慰剂组。

[0420] 如果由于缺失PAWP而不能计算PVR,但是mPAP和CO可用于相同的访诊,则应用以下之一:

[0421] 1. 如果PAWP在基线和基线后都缺失,则估算治疗组中值(基于FAS)。

[0422] 2. 如果PAWP在基线处或基线后缺失,则估算患者的可用PAWP。

[0423] 这种估算是基于马西替坦不影响PAWP的临床假设。

[0424] 基线:没有基线PVR测量结果的患者被排除在分析之外。

[0425] 基线后:在第12周之前获得基线后PVR测量结果的患者中,进行最后的基线后PVR测量。

[0426] 如果患者没有基线后PVR测量结果,则使用基于FAS的治疗组中值估算第12周与基线的PVR比率。

[0427] 考虑用于PVR值的其他估算方法(例如,多次估算)作为敏感性分析。

[0428] (i) 主要分析

[0429] 在FAS上执行初步分析。使用描述性统计以及几何平均值和CV,以时间点和治疗组对PVR进行总结。相似地总结了第12周与基线的PVR比率。

[0430] 将第12周与基线的PVR比率进行对数变换(基数e),并用治疗组的因子和基线对数PVR的协变量使用协方差分析(ANCOVA)进行分析(马西替坦对比安慰剂)。基于模型来估计治疗组差异(基于对数标度)及其95% CL。通过取幂获得几何平均比率(GMR;马西替坦对比安慰剂)及其95%置信区间。如果整个95%置信区间低于1,则拒绝零假设。

[0431] 治疗效应表示为 $(\text{GMR} - 1) \times 100\%$,其中负值表示与安慰剂组相比,马西替坦组中的PVR降低。

[0432] PVR的对数变换是合理的,因为:在对数变换之后,相对于基线的比率更紧密地遵循正态分布。另外,对数标度上自基线的平均绝对变化可通过求幂转换成(几何)平均比率。

[0433] (ii) 支持性/敏感性分析

[0434] 对修改的FAS分析主要功效终点和选定的次要功效终点作为敏感性分析。

[0435] (iii) 次要功效变量的分析

[0436] 使用95% CL以 $\alpha = 0.025$ (单侧)对FAS执行次要功效分析。未对这些分析应用多重检验的校正。

[0437] 将总结并分析从基线至第12周的压力-体积变量(例如,mRAP、mPAP、PAWP、CI TPR)和 SVO_2 的变化,但不进行对数变换。

[0438] 使用描述性统计以及几何平均值和CV,以时间点和治疗组对NT-proBNP进行总结。相似地总结了第12周与基线的NT-proBNP比率。将NT-proBNP的与基线的比率进行对数变换,并使用ANCOVA以治疗组和基线log NT-proBNP的协变量进行分析。

[0439] 使用频率表,以时间点和治疗组对WHO FC进行总结。WHO FC相对于基线的变化二分为恶化(即,变化 >0)与无变化或改善(即,变化 ≤ 0)。使用具有治疗组和WHO FC的协变量的逻辑回归模型分析恶化。

[0440] (iv)探索性功效变量的分析

[0441] 使用95% CL以 $\alpha=0.025$ (单侧)对FAS执行探索性功效分析。

[0442] 使用描述统计学(n、平均值、SD、中值、Q1、Q3和范围)按照治疗和时间点(基线、第12周/EOT)对包括TAPSE、S'、RVFAC、E'、A'、RVLS、RV面积和RVSI的超声心动图变量进行总结。类似地总结从基线至第12周/EOT这些变量的变化,并分别以针对治疗的因子和协变量基线log PVR和基线TAPSE、S'、RVFAC、E'、A'、RVLS、RV面积和RVSI,使用ANCOVA进行分析。给出了经调整的治疗效应及其95% CI。

[0443] 将包括因HF入院、静脉注射利尿剂重新开始 $\geq 48h$ 、静脉注射肌力药重新开始 $\geq 48h$ 、对RVAD/TAH的需要、对RRT的需要和死亡的临床事件按治疗组总结,并使用对数秩检验分析时间与事件治疗差异。

[0444] 按治疗组总结不包括康复期的住院持续时间,并在模型中使用与治疗组和基线PVR的协方差分析进行分析。

[0445] 使用描述统计学(n、平均值、SD、中值、Q1、Q3和范围)按照治疗和时间点(基线、第12周/EOT)来总结GFR。类似地总结了从基线至第12周/EOT的GFR变化。以针对治疗的因子和协变量基线log PVR和基线GFR,使用ANCOVA分析相对于基线的GFR变化。给出了经调整的治疗效应及其95%置信区间。

[0446] (vi)安全性变量的分析

[0447] 对SS执行以下所述的安全性分析。

[0448] (vii)不良事件

[0449] 治疗突发AE是与治疗使用暂时相关的任何AE。按治疗组和按如下将经历至少一次治疗突发AE和SAE的患者的数量和百分比制表:

[0450] • MedDRA SOC和每个SOC内的单个优选术语,按发生率降序。

[0451] • 具有以相同优选术语编码的事件的患者的频率,按发生率降序。

[0452] 此外,治疗突发AE和SAE如上文所述按照严重性和与治疗的关系制表。导致过早中止治疗和死亡的AE也如上文所述进行总结。

[0453] 针对所有AE(包括SAE)提供列表。此外,为SAE、导致过早中止治疗的AE和导致死亡的AE提供单独的列表。

[0454] D.实验室变量

[0455] 提供了在血液学和血液化学实验室测试两者中观察到的值和相对于基线的绝对变化的按门诊和治疗组的描述性总结统计。为了最小化缺失数据并允许非定期门诊,根据用于该评定的最佳拟合时间窗口,将直到EOT加上30天的所有评定分配到最合适的门诊时

间点。

[0456] 实验室变量如下：

[0457] • 血液学：血红蛋白、血细胞比容、红细胞计数（网织红细胞计数）、白细胞计数与分类计数以及血小板计数

[0458] • 血液化学：AST、ALT、碱性磷酸酶、总胆红素和直接胆红素、LDH、肌酸酐、BUN、尿酸、葡萄糖、胆固醇、甘油三酯、钠、钾、氯、钙、蛋白、白蛋白。

[0459] 按治疗组将具有肝功能测试异常的患者数量和百分比制表。按治疗组将具有血红蛋白异常的患者的数量和百分比制表。

[0460] 对于绝对值和相对于基线的变化两者，使用按治疗组的通常位置和标度总结统计在每次访诊时总结血压（即，DBP和SBP）、脉搏率和体重（以kg计）。从SS的相对于基线的变化的分析中排除没有基线后值可用的患者。

[0461] 实施例2：施用高剂量的马西替坦

[0462] 这是健康男性受试者中的单序列、开放标签、单中心、1期研究。该研究评定每天施用一次75mg马西替坦的作用。该研究包括首次马西替坦施用之前21天的筛查期，之后是开放标签治疗期。不使用随机化并且受试者接受相同的治疗。

[0463] A. 受试者群体

[0464] 有29名受试者入组。11名受试者按照不包括马西替坦治疗的递增滴定的初始方案入组；18名受试者按照包括马西替坦治疗的递增滴定的修正方案入组。

[0465] B. 研究治疗

[0466] B.1. 在没有马西替坦的递增滴定的情况下的研究治疗

[0467] 在第1天开始每天施用一次75mg马西替坦。每天早上8:00与11:00之间伴240mL非碳酸水施用马西替坦。因此在进食条件下按多个每天一次口服剂量施用一片75mg马西替坦膜包衣片剂。

[0468] 受试者在进食状态下施用马西替坦的给药日在以下时间点接受标准餐：

[0469] • 在次日施用马西替坦前不迟于10小时吃晚餐。

[0470] • 在马西替坦施用（第1天-第9天和第11天-第12天）之前30分钟内吃早餐。

[0471] • 在马西替坦施用后大约4小时吃午餐。

[0472] • 在马西替坦施用后大约7小时吃零食。

[0473] • 在马西替坦施用后大约10小时吃晚餐。

[0474] 计划让受试者服用75mg马西替坦达持续15天。然而在第8天早上（即受试者已接受7剂75mg马西替坦时）中断该研究。

[0475] B.2. 包括马西替坦的递增滴定的研究治疗

[0476] 早上8:00至11:00按递增滴定方案伴240ml非碳酸水施用马西替坦。在第1天至第9天和第11天至第12天在进食条件下以及在第10天和第13天在禁食条件下按多个每天一次口服剂量施用一片马西替坦膜包衣片剂（10mg、37.5mg或75mg）。递增滴定方案由10mg马西替坦的2个每天一次剂量和37.5mg马西替坦的3个每天一次剂量、之后是75mg马西替坦的8个每天一次剂量组成。在第-4天、第-3天、第10天和第13天（即，在进食条件下发生给药的天），除了马西替坦施用时饮水之外，在马西替坦施用前1小时直至马西替坦施用后1小时不允许流体摄入。

- [0477] 受试者在进食状态下施用马西替坦的给药日在以下时间点接受标准餐：
- [0478] • 在次日施用马西替坦前不迟于10小时吃晚餐。
- [0479] • 在马西替坦施用(第1天-第9天和第11天-第12天)之前30分钟内吃早餐。
- [0480] • 在马西替坦施用后大约4小时吃午餐。
- [0481] • 在马西替坦施用后大约7小时吃零食。
- [0482] • 在马西替坦施用后大约10小时吃晚餐。
- [0483] C. 安全性测量
- [0484] 表18至表20汇总了安全性测量的频率和定时。

表 18: 筛查期

研究天数	第-25天至第-6天
体检	X
体重/身高 (kg/cm)	X
心电图 (ECG) ^b	X
生命体征 ^b	X
血清学	X
eGFR ^f	X
血液学、化学和验尿 ^d	X

[0485]

表 19: 治疗阶段 (没有递增滴定)

表 19: 治疗阶段（没有递增滴定）		
研究天数	第 1 天	第 2 天至第 9 天
时间	给药前	0
体检	X	第 9 天
以症状为导向的体检	X	第 2 天至第 9 天
重量（kg）	X	第 2 天至第 9 天
ECG a	X	第 9 天
生命体征 ^{a,b}	X	第 3 天、第 5 天、第 7 天、第 9 天
血液学、化学和验尿 ^d	X	第 5 天、第 9 天 ^c
马西替坦给药 ^e	X ^c	第 2 天至第 9 天
不良事件	继续	
a.以仰卧位静息 5 分钟后测量生命体征和 ECG，使用标准 12 导联 ECG 描记 ECG。以站立位保持大约 2 分钟后测量血压。b.生命体征包括血压（仰卧和站立）、脉搏率、呼吸率和体温。以仰卧位静息 5 分钟后测量血压和呼吸率。在以站立位保持大约 2 分钟后测量站立时的血压。在至少 30 秒内测量呼吸率。c.受试者在给药前禁食至少 10 小时。从马西替坦施用之前 1 小时直至马西替坦施用后 1 小时限制水（除了用于给药的 240mL）。d.受试者禁食至少 10 小时。e.在进食条件下给药。f.根据 MDRD 公式计算 eGFR。		

[0486]

表 20: 递增滴定治疗阶段

研究天数	第 1 天	第 2 天至第 9 天	第 10 天至第 12 天	第 13 天
时间	给药前	0		
体检	X	第 9 天	X	X
重量	X	第 2 天至第 9 天	X	X

[0487]

[0488]	ECG a,b	X	第 9 天	X	X
	生命体征 a,b	X	第 3 天、第 5 天、第 7 天、第 9 天	X	X
	药物/酒精筛查	X			
	血液学、化学和验尿 a,d	X	第 5 天和第 9 天 ^e	X	X
	马西替坦给药	X	X	X	X
	不良事件		继续		
a.以仰卧位静息 5 分钟后测量生命体征和 ECG，使用标准 12 导联 ECG 描记 ECG。以站立位保持大约 2 分钟后测量血压。b.生命体征包括血压（仰卧和站立）、脉搏率、呼吸率和体温。以仰卧位静息 5 分钟后测量血压和呼吸率。在以站立位保持大约 2 分钟后测量站立时的血压。在至少 30 秒内测量呼吸率。c.受试者在给药前禁食至少 10 小时。从马西替坦施用之前 1 小时直至马西替坦施用后 1 小时限制水（除了用于给药的 240mL）。d.受试者禁食至少 10 小时。e.在进食条件下给药。f.根据 MDRD 公式计算 eGFR。					

[0489] 执行表21中的测试：

表 21		
血液学检查		
血红蛋白 红细胞压积	血小板计数 血细胞分类计数	RBC 计数 白细胞分类计数
血清化学检查		
钠	肌酸酐	乳酸脱氢酶
钾	葡萄糖	肌酸磷酸激酶
氯化物	AST	尿酸
钙	ALT	白蛋白
碳酸氢盐	γ-谷氨酰转移酶	总蛋白
磷酸盐	总胆红素、间接胆红素和 直接胆红素	总胆固醇
尿素	碱性磷酸酶	甘油三酯
尿液分析		
试纸	酮	上皮细胞
比重	胆红素	晶体
pH	尿胆素原	管型
葡萄糖	沉渣	细菌
蛋白质	RBC	亚硝酸盐
血液	WBC	白细胞酯酶

[0491] D. 安全性分析

[0492] 治疗期发生的所有报告AE都包括在该分析中。评估了对心血管变量的影响并收集了以下变量：PR(ms)、QRS(ms)、QT(ms)、QTcB(ms)、QTcF(ms)、心率(bpm)和RR。生命体征的正常范围定义如下：

[0493] • 收缩压：100mmHg至140mmHg

- [0494] • 舒张压:60mmHg至90mmHg
- [0495] • 脉搏率:45bpm至90bpm
- [0496] • 呼吸率:8次至20次/分钟
- [0497] • 体温:35.0℃至37.5℃

[0498] AE是任何不良医疗事件,即与马西替坦使用存在时间关联的任何不利和非预期体征(包括异常发现)、症状或疾病。治疗期间出现的AE是新出现的或严重性从基线状况加重的任何事件。使用以下几项评定所有AE:

- [0499] • 相关:马西替坦施用与AE之间存在合理的因果关系。
- [0500] • 不相关:马西替坦施用与AE之间不存在合理的因果关系。

[0501] 使用以下一般类别描述词对AE严重度进行评定:

- [0502] • 轻度:觉察到容易忍受的症状,产生极少不适感,并且不干扰日常活动。
- [0503] • 中度:存在足以干扰正常活动的不适感。
- [0504] • 重度:极度痛苦,导致严重的功能障碍或失能。阻止了正常的日常活动。

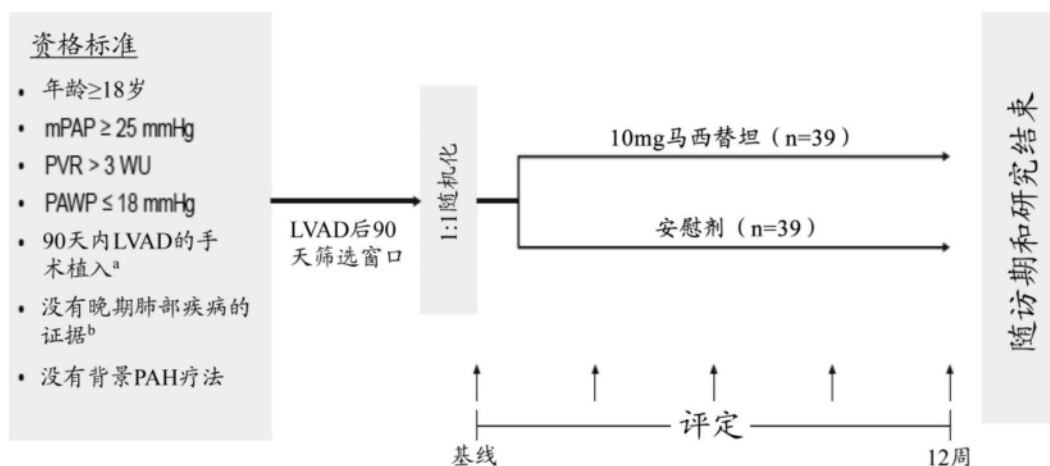
[0505] E. 结果

[0506] 然后分析有和没有递增滴定的第一队列的受试者的AE。参见表22。

表 21					
	N	AE 的严重性 (没有滴定)	N	AE 的严重性 (有滴定)	使用 10mg 马西替坦时观察到的频率
[0507] 患者总数	6		6		
头痛	6	5 人轻度 1 人中度	6	5 人轻度 1 人中度	很常见
鼻窦炎/鼻炎/鼻塞	5	全为轻度	1	轻度, 小于 24 小时	常见
皮肤潮红/发热感/	4	3 人轻度	0		不常见
面部和/或双手发红		1 人中度			
[0508] 畏光	3	全为轻度	0		未知
频率定义为: 非常常见 ($\geq 1/10$); 常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$); 罕见 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$); 稀有 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$); 非常罕见 ($< 1/10,000$); 未知 (无法根据可用数据估计)。					

[0509] AE从第2天起报告,并且主要为轻度的。停用马西替坦四天后,大部分AE消退。对于生命体征、ECG和实验室参数,未报告临床上显著的变化。此外,观察到预期范围内的血红蛋白降低(未降低 $> 2\text{g/dL}$)。

[0510] 概括地说,该数据表明引入递增滴定方案改善了75mg马西替坦的耐受性。在递增滴定方案队列中所有受试者都完成了马西替坦治疗。



主要终点: PVR (第12周与基线的比率), 通过热稀释获得

次要终点^c: 其他血液动力学 (即, mRAP、mPAP、PAWP、CI、TPR、SvO₂)、NT-proBNP和WHO FC

探索性终点^c: 超声波心动描记术、临床恶化、生物标志物和肾功能

图1

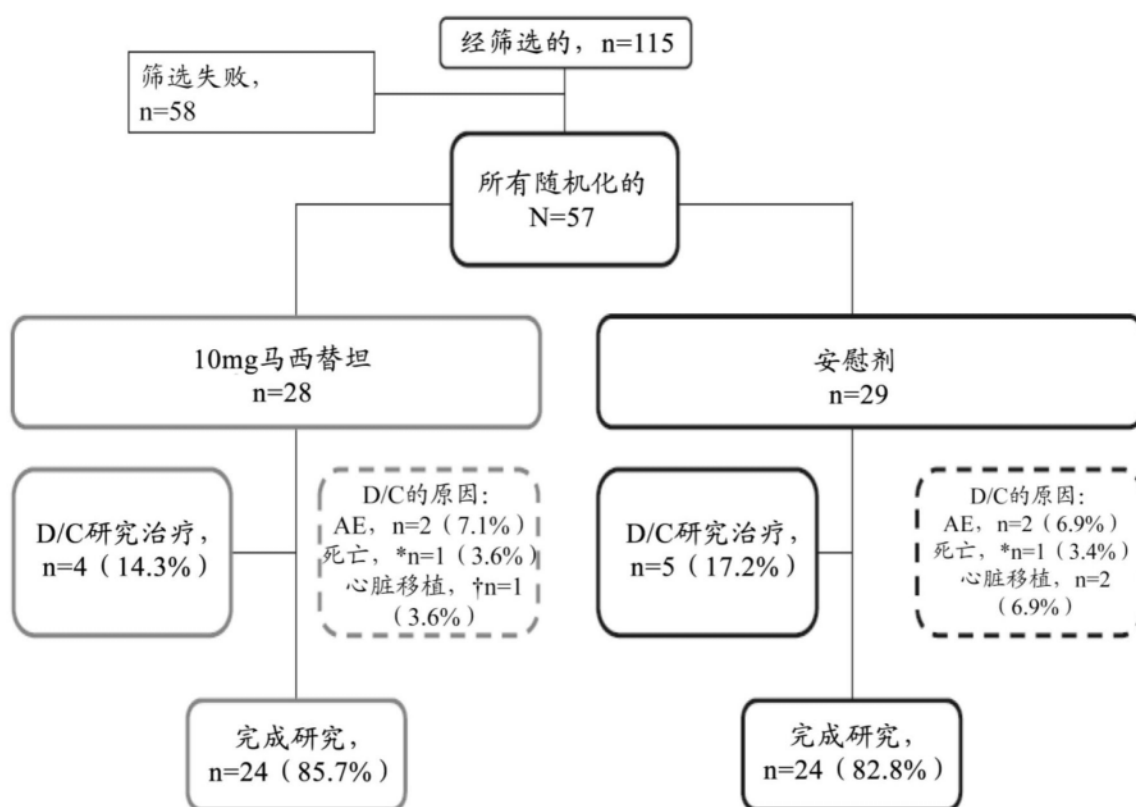


图2

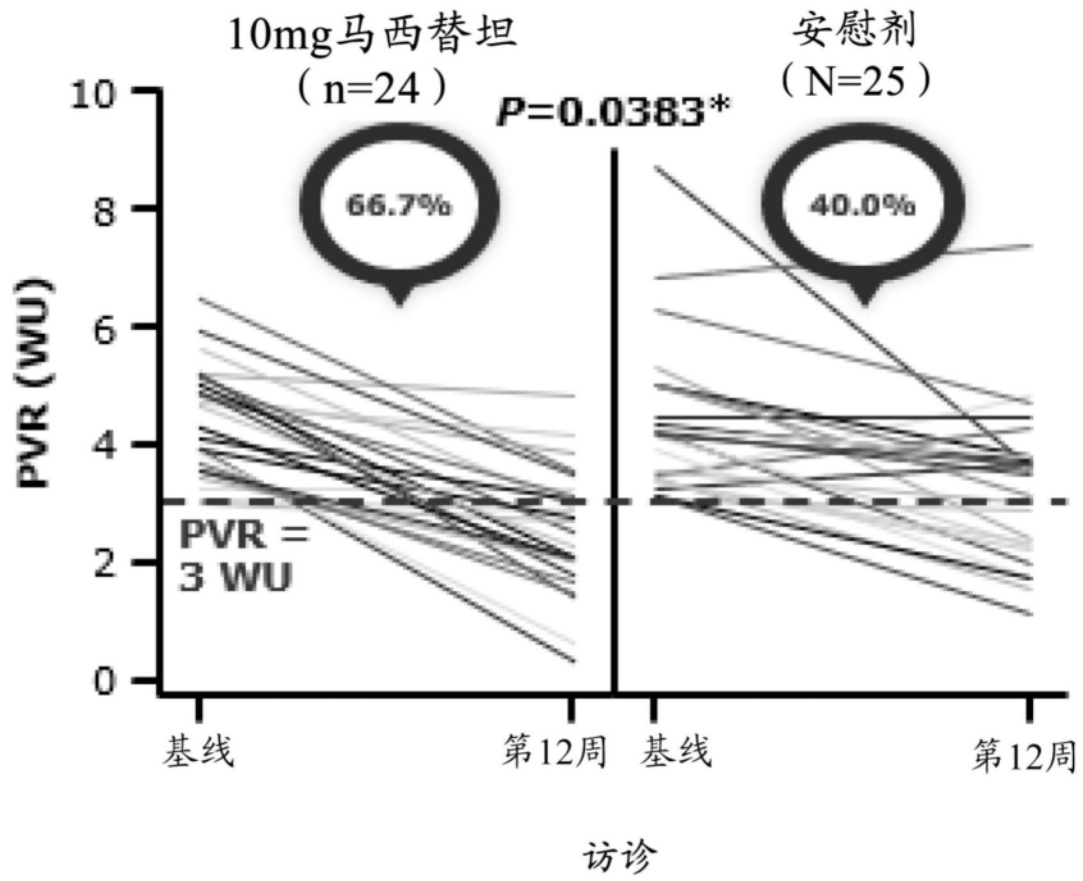


图3