



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103582480 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201280012276. 0

(22) 申请日 2012. 02. 09

(30) 优先权数据

61/441, 081 2011. 02. 09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/024411 2012. 02. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/109406 EN 2012. 08. 16

(73) 专利权人 医药公司

地址 美国新泽西

(72) 发明人 D·许尔哈马尔 G·罗德格兰

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

A61K 31/522(2006. 01)

A61P 9/08(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1119869 A, 1996. 04. 03,

WO 2009/121031 A1, 2009. 10. 01,

李树军 等. 抗血小板聚集药坎格雷洛研究进展. 《现代药物与临床》. 2009, 第 24 卷 (第 6 期), 第 327-330 页.

审查员 刘军政

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

治疗肺高压的方法

(57) 摘要

本发明涉及治疗或预防肺高压, 减少经历肺高压的个体的死亡率, 或者抑制个体中 ADP 介导的肺动脉血管收缩的方法, 所述方法包括向所述个体给药有效量的包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂的药物组合物。本发明还提供相关药物、药物组合物以及制备所述药物的方法。

1. 可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂在制备用于治疗或预防个体的肺高压的药物中的用途,其中所述可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂为坎格雷洛。
2. 可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂在制备用于减少经历肺高压的个体的死亡率的药物中的用途,其中所述可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂为坎格雷洛。
3. 可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂在制备用于抑制个体中 ADP 介导的肺动脉血管收缩的药物中的用途,其中所述可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂为坎格雷洛。
4. 权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述药物包含 0.1-100mg/ml 坎格雷洛。
5. 权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述药物还包含药学可接受的载体。
6. 权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述药物还包含药学可接受的稀释剂。
7. 权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述药物还包含选自以下的活性剂:肺血管扩张剂、地高辛、利尿剂、抗凝剂、 β 阻滞剂和 ACE 抑制剂。
8. 权利要求 7 的用途,其中所述肺血管扩张剂选自前列腺素、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 5 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 活化剂。
9. 权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述个体患有中风或心肌梗死。
10. 权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述个体患有糖尿病、高脂血症、充血性心力衰竭、外周动脉疾病 (PAD)、动脉或静脉中的血栓形成或者具有冠心病 (CAD) 的家族史。
11. 权利要求 1-3 中任一项的用途,其中所述个体已接受经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA)、冠状动脉介入治疗 (PCI) 或动脉旁路搭桥术 (CABG)。
12. 权利要求 1 或 3 的用途,其中所述个体患有高血压。

治疗肺高压的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2011 年 2 月 9 日提交的美国临时申请第 61/441,081 号的权益,其内容整体援引加入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般地涉及用于治疗或预防有需要的个体的肺高压或其他相关症状的方法,相关药物、药物组合物以及制备所述药物的方法。

背景技术

[0004] 肺高压 (PH) 是特征在于包括肺动脉、肺静脉和肺毛细血管在内的肺血管中的高血压的疾病。一般来说,PH 定义为平均肺动脉 (PA) 压力静止时 $\geq 25\text{mm Hg}$ 或运动时 $\geq 30\text{mm Hg}$ 。Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68(2009)。主要 PH 症状是呼吸困难或呼吸短促,并且其他症状包括疲劳、头晕、晕厥、外周性水肿(脚、腿或脚踝肿胀)、嘴唇和皮肤发紫、胸痛、心绞痛、运动期间头晕目眩、干咳、脉疾以及心悸。PH 可以是引起心力衰竭的严重疾病,心力衰竭是患有肺高压的人中最常见的死亡原因之一。术后肺高压可以使许多类型的手术或过程复杂化,并且存在与高死亡率相关的挑战。

[0005] PH 可以基于具有病理生理机制、临床表现和治疗方法相似性的疾病的不同表现分组。Simonneau et al., JACC 54(1):S44-54(2009)。PH 的临床分类最早于 1973 年提出,并且最近更新的临床分类由世界卫生组织 (WHO) 于 2008 年通过。根据更新的 PH 临床分类,主要有 5 组 PH:肺动脉高压 (PAH),其特征不在于 PA 楔压 $\leq 15\text{mm Hg}$;由于左心脏疾病的 PH(也称为肺静脉高压或充血性心力衰竭),其特征不在于 PA 楔压 $>15\text{mm Hg}$;由于肺疾病和 / 或低氧的 PH;慢性血栓栓塞 PH;以及具有不清楚或多因素的病因的 PH。Simonneau et al., JACC 54(1):S44-54(2009);Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68(2009)。PAH 进一步分类为特发性 PAH (IPAH),其中没有 PAH 的家族史或鉴定的风险因子的散发性疾病;遗传性 PAH;由药物和毒素诱发的 PAH;与结缔组织疾病、HIV 感染、门静脉高压、先天性心脏病、血吸虫病和慢性溶血性贫血相关的 PAH;以及新生儿的持续性 PH。Simonneau et al., JACC 54(1):S44-54(2009)。各种类型的 PH 的诊断需要一系列测试。

[0006] PH 治疗在很大程度上取决于 PH 的起因或分类。当 PH 是由已知的药物或医疗状况引起时,其已知为继发性 PH,并且其治疗通常针对潜在的疾病。肺静脉高压的治疗一般包括通过给药利尿剂、 β 阻滞剂和 ACE 抑制剂(或血管紧张素转化酶抑制剂)来优化左心室功能,或者修复或更换二尖瓣或主动脉瓣。PAH 治疗包括肺血管扩张剂、地高辛、利尿剂、抗凝剂和氧疗。肺血管扩张剂靶向不同途径,包括前列环素途径(例如,前列环素,包括静脉注射的依前列醇,皮下或静脉注射的曲前列尼,以及吸入的伊洛前列素),一氧化氮途径(例如,磷酸二酯酶-5 抑制剂,包括西地那非和他达拉非),以及内皮素-1 途径(例如,内皮素受体拮抗剂,包括口服波生坦和口服安立生坦)。Humbert, M. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 179:650-6(2009);Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68(2009)。

但是,目前的治疗不提供破坏性 PAH 的治愈。Humbert, M. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 179:650-6 (2009)。

[0007] P2Y₁₂受体是由腺嘌呤核苷酸选择性激活并在血小板、小胶质细胞和神经元组织中表达的 G-蛋白偶联的膜结合受体。Von Kügelgen, I. Pharmacology of mammalian P2X-and P2Y-receptors, in BIOTREND Reviews, No. 3 (9-2008)。据发现抑制血小板聚集的 P2Y₁₂受体拮抗剂包括间接的不可逆的抑制剂如噻吩并吡啶前药(例如,噻氯匹定、氯吡格雷和普拉格雷),以及直接的可逆的抑制剂如坎格雷洛 (AR-C69931MX)、替卡格雷 (ticagrelor) (AZD6140)、AR-C67085 和 elinogrel (PRT-060128)。Wallentin, L., Eur. Heart J. 30:1964-77 (2009); Van Giezen, J. J. J. Eur. Heart J. Suppl. 10 (Suppl. D):D23-D29 (2008); Oestreich, J. H., Curr. Opin. Investig. Drugs 11 (3):340-8 (2010)。

[0008] 坎格雷洛是快速作用的可逆的腺苷二磷酸 (ADP) 受体拮抗剂。其在开始输液 (团 30 μg/kg 和输液 4 μg/kg/min) 的 30min 内达到血浆中的稳定状态浓度,并且以 3-6min 的短半衰期从血浆快速清除。Wallentin, L., Eur. Heart J. 30:1964-77 (2009); Harrington et al., N. Engl. J. Med. 361:2318-29 (2009); Bhatt et al., N. Engl. J. Med. 361:2330-41 (2009)。

[0009] P2Y₁₂受体还在血管平滑肌细胞中表达。临床前研究表明可逆的 P2Y₁₂抑制可能与对 P2Y₁₂介导的血管收缩的有益效果相关,该效果可能允许减少血栓血管痉挛或者减少血栓形成后心肌灌注的缺陷。Husted & van Giezen, Cardiovascular Therapeutic 27:259-74 (2009)。具体地,在血栓形成后接受组织型纤维蛋白溶酶原活化因子和肝素的动物中,在狗血栓形成模型中用坎格雷洛或替卡格雷治疗导致与安慰剂相比减少的再闭塞和周期性血流变化以及改善的心肌血流。Husted & van Giezen, Cardiovascular Therapeutic 27:259-74 (2009)。但是,尚未报道 P2Y₁₂可逆拮抗剂对肺高压的疗效,特别是在血栓形成不存在的情况下。

[0010] 因此,需要治疗、预防和延迟肺高压的额外的或可选的疗法,特别是作用快速发生并快速抵消的强效物质。

发明内容

[0011] 本发明涉及可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂在治疗肺高压 (HP) 或其他相关症状中的用途以及包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂的药物组合物或药物。

[0012] 本发明提供一种治疗或预防有需要的个体的肺高压的方法。所述方法包括向所述个体给药有效量的包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂的药物组合物。

[0013] 本发明还提供一种减少患有肺高压的个体的死亡率的方法。所述方法包括向所述个体给药有效量的包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂的药物组合物。

[0014] 本发明还提供一种抑制个体中 ADP 介导的肺动脉血管收缩的方法。所述方法包括向所述个体给药有效量的包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂的药物组合物。

[0015] 所述可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂优选为快速作用的拮抗剂,更优选坎格雷洛。

[0016] 肺高压可以是肺动脉高压。肺动脉高压可以是特发性肺动脉高压、遗传性肺动脉高压,由药物或毒素诱发,与疾病相关,或者是新生儿的持续性肺高压。肺高压还可以与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 或肺毛细血管血管瘤病 (PCH) 有关。

[0017] 诱发肺动脉高压的药物或毒素可以选自阿米雷司、芬氟拉明、右芬氟拉明、有毒菜籽油、可卡因、苯丙醇胺、圣约翰草、化疗剂、SSRI、苯丙胺、L-色氨酸和甲基苯丙胺。

[0018] 肺动脉高压相关疾病可以是结缔组织疾病、HIV 感染、门静脉高压、先天性心脏病 (CHD)、血吸虫病或慢性溶血性贫血。

[0019] 肺高压可以是由于左心脏疾病。所述左心脏疾病可以是收缩功能障碍、舒张功能障碍或瓣膜疾病。

[0020] 肺高压可以由肺疾病和 / 或低氧引起。低氧可以由肺疾病、受损的呼吸控制或居住在高海拔地区引起。

[0021] 肺疾病的实例包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、具有混合的限制性和阻塞性模式的肺疾病、睡眠障碍性呼吸、肺泡通气不足病症、长期暴露于高海拔以及发育异常。慢性阻塞性肺疾病可以是肺实质疾病。具有混合的限制性和阻塞性模式的肺疾病可以是慢性支气管扩张、囊性纤维化或者特征在于肺纤维化和肺气肿的组合的综合征。

[0022] 肺高压可以是慢性血栓栓塞肺高压 (CTEPH)。

[0023] 肺高压可以与选自以下的病症相关: 血液系统病症、全身性病症、代谢病症、肿瘤阻塞、纤维性纵隔炎和透析时慢性肾衰竭。血液系统病症可以是骨髓增生性病症或脾切除术。全身性病症可以是结节病、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多病、淋巴管肌瘤病、神经纤维瘤病或脉管炎。代谢病症可以是糖原贮积病、戈谢病或甲状腺病症。

[0024] 在本发明的方法中, 优选改善个体的一种或多种肺高压症状。所述肺高压症状包括呼吸短促、疲劳、头晕、晕厥、外周性水肿、嘴唇和皮肤发紫、胸痛、心绞痛、运动期间头晕目眩、干咳、脉疾以及心悸。外周性水肿可以是脚、腿或脚踝肿胀。

[0025] 肺高压可以是术后肺高压。手术可以是器官移植、心脏手术、肺切除术或血栓动脉内膜切除术。器官移植可以是心脏、肺、肝或肾移植。心脏手术可以是瓣膜修复或置换、先天性心脏病修复或左心室辅助装置植入。肺切除术 (lung resection) 可以是肺切除术 (pneumonectomy) 或叶切除术。术后肺高压可以是动脉性肺高压 (PAH) 或者是左心脏疾病引起的肺高压。术后肺高压可以与术前肺高压、流体超负荷、左心室衰竭、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肺栓塞、酸中毒或低氧。

[0026] 所述个体为哺乳动物, 优选人。所述个体可以是男性或女性。所述个体还可以是新生儿。

[0027] 所述个体可以已接受选自以下的诱发肺动脉高压的药物或毒素: 阿米雷司、芬氟拉明、右芬氟拉明、有毒菜籽油、可卡因、苯丙醇胺、圣约翰草、化疗剂、SSRI、苯丙胺、L-色氨酸和甲基苯丙胺。

[0028] 所述个体可以患有选自以下的与肺动脉高压相关的疾病: 结缔组织疾病、HIV 感染、门静脉高压、先天性心脏病 (CHD)、血吸虫病和慢性溶血性贫血。所述个体还可以患有肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 或肺毛细血管血管瘤病 (PCH)。

[0029] 所述个体可以患有左心脏疾病。所述左心脏疾病可以是收缩功能障碍、舒张功能障碍或瓣膜疾病。

[0030] 所述个体可以患有肺疾病。所述肺疾病可以是慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、具有混合的限制性和阻塞性模式的肺疾病、睡眠障碍性呼吸、肺泡通气不足病症、长期暴露于高海拔以及发育异常。慢性阻塞性肺疾病可以是肺实质疾病。具有混合的限制性和阻塞

性模式的肺疾病可以是慢性支气管扩张、囊性纤维化或者特征在于肺纤维化和肺气肿的组合的综合征。

[0031] 所述个体可以患有低氧、受损的呼吸控制或居住于高海拔地区。

[0032] 所述个体可以患有选自以下的病症：血液系统病症、全身性病症、代谢病症、肿瘤阻塞、纤维性纵隔炎和透析时慢性肾衰竭。血液系统病症可以是骨髓增生性病症或脾切除术。全身性病症可以是结节病、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多病、淋巴管肌瘤病、神经纤维瘤病或脉管炎。代谢病症可以是糖原贮积病、戈谢病或甲状腺病症。

[0033] 所述个体可以患有中风，或者可以不患有中风。所述个体可以患有糖尿病，或者可以不患有糖尿病。所述个体可以患有高血压，或者可以不患有高血压。所述个体可以患有高脂血症，或者可以不患有高脂血症。所述个体可以患有心肌梗死，或者可以不患有心肌梗死。所述个体可以具有冠心病（CAD）的家族史，或者可以不具有 CAD 的家族史。所述个体可以已接受经皮腔内冠状动脉成形术（PTCA），或者可以尚未接受 PTCA。所述个体可以已接受经皮冠状动脉介入治疗（PCI），或者可以尚未接受 PCI。所述个体可以已接受冠状动脉旁路搭桥术（CABG），或者可以尚未接受 CABG。所述个体可以患有充血性心力衰竭，或者可以不患有充血性心力衰竭。所述个体可以患有外周动脉疾病（PAD），或者可以不患有 PAD。所述个体可以具有动脉或静脉中的血栓形成，或者可以不具有动脉或静脉中的血栓形成。

[0034] 这些方法中的药物组合物的有效量可以为约 0.1-100mg/ml 坎格雷洛。所述药物组合物还可以包含药学可接受的载体或稀释剂。

[0035] 所述药物组合物可以口服剂型、静脉内剂型或这两者向所述个体给药。当所述药物组合物以口服剂型向所述个体给药时，其可以约 0.1-100mg/kg 坎格雷洛每天给药。当所述药物组合物以团静脉内剂型向所述个体给药时，其可以约 1-1000 μ g/kg 坎格雷洛给药。当所述药物组合物以连续静脉内输液剂型向所述个体给药时，其可以约 0.1-100 μ g/kg/min 坎格雷洛给药，和 / 或给药至少 2 小时的时间。

[0036] 当所述个体接受手术时，所述药物组合物可以在手术之前，优选手术前 2 小时内向所述个体给药；手术期间向所述个体给药；或者手术之后，优选手术后 2 小时、一周或一个月内向所述个体给药。

[0037] 在一些实施方案中，本发明的方法还包括给药有效量的治疗肺高压的活性剂。在一些其他实施方案中，所述药物组合物还包含有效量的治疗肺高压的活性剂。所述活性剂可以选自肺血管扩张剂、地高辛、利尿剂和抗凝剂。

[0038] 肺血管扩张剂可以选自前列腺素、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 5 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶（sGC）活化剂。前列腺素可以是静脉注射的依前列醇、皮下或静脉注射的曲前列尼或者吸入的伊洛前列素。磷酸二酯酶 -5 抑制剂可以是西地那非或他达拉非。内皮素受体拮抗剂可以是口服波生坦或口服安立生坦。

[0039] 本发明的方法还可以包括进行治疗个体的肺高压的过程。所述过程可以是心房间隔造口术、肺移植或肺血栓动脉内膜切除术（PTE）。

[0040] 本发明的方法还可以包括优化个体的左心室功能。优化左心室功能可以包括向所述个体给药有效量的选自以下的活性剂：利尿剂、 β 阻滞剂和 ACE 抑制剂。优化左心室功能还可以包括修复或置换个体的二尖瓣或主动脉瓣。

[0041] 本发明的方法还可以包括向个体提供氧疗。

[0042] 对于本文所述的每个方法,提供包含有效量的可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂的药物。所述可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂优选为快速作用的拮抗剂,更优选坎格雷洛。

[0043] 所述药物可用于治疗或预防肺高压;减少经历肺高压的个体的死亡率;或者抑制 ADP 介导的肺动脉血管收缩。

[0044] 本发明的药物可以包含约 0.1–100mg/ml 坎格雷洛。其还可以包含药学可接受的载体或稀释剂。

[0045] 本发明的药物还可以包含选自以下的活性剂:肺血管扩张剂、地高辛、利尿剂、抗凝剂、利尿剂、 β 阻滞剂和 ACE 抑制剂。肺血管扩张剂可以选自前列腺素、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 5 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 活化剂。

[0046] 对于本文所述的每个方法,提供用于治疗或预防肺高压、减少经历肺高压的个体的死亡率或者抑制 ADP 介导的肺动脉血管收缩的药物组合物。所述药物组合物包含有效量的可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂,优选快速作用的拮抗剂,更优选坎格雷洛。

[0047] 本发明的药物组合物可以包含约 0.1–100mg/ml 坎格雷洛。其还可以包含药学可接受的载体或稀释剂。

[0048] 本发明的药物组合物可以包含选自以下的活性剂:肺血管扩张剂、地高辛、利尿剂、抗凝剂、利尿剂、 β 阻滞剂和 ACE 抑制剂。肺血管扩张剂可以选自前列腺素、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 5 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 活化剂。

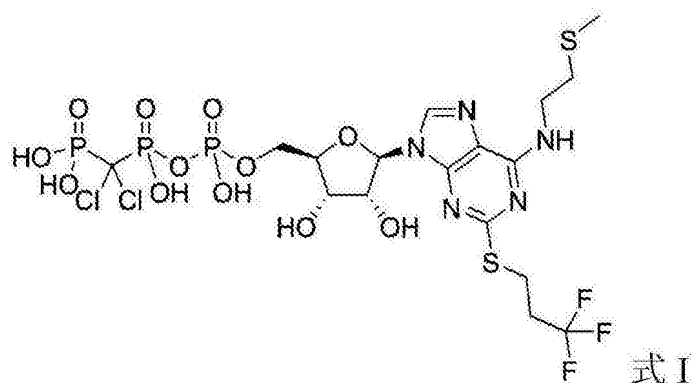
[0049] 本发明提供一种制备用于治疗或预防肺高压、减少经历肺高压的个体的死亡率或者抑制 ADP 介导的肺动脉血管收缩的药物的方法。所述方法包括将可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂与药学可接受的载体或稀释剂混合。所述可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂优选为快速作用的拮抗剂,更优选坎格雷洛。所述方法还可以包括混合选自以下的活性剂:肺血管扩张剂、地高辛、利尿剂、抗凝剂、利尿剂、 β 阻滞剂和 ACE 抑制剂。肺血管扩张剂可以选自前列腺素、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 5 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 活化剂。

具体实施方式

[0050] 本发明基于这样的发现, $P2Y_{12}$ 受体的可逆且快速作用的抑制剂坎格雷洛有效减弱 ADP 和低氧诱发的肺血管收缩。具体地,坎格雷洛有效减弱急性缺氧性肺血管收缩 (HPV),起效快。

[0051] 坎格雷洛是非噻吩并吡啶腺苷三磷酸类似物,其可逆地结合并抑制 $P2Y_{12}$ ADP 受体。坎格雷洛是直接作用的,可逆的和选择性的。具有短半衰期,所以坎格雷洛表现出快速起效和失效。坎格雷洛的化学结构如式 I 所示。

[0052]



[0053] 如本文所用,术语“坎格雷洛”涵盖式 I 的化合物,以及其互变异构体、对映体和非对映体形式,其外消旋混合物,其他化学活性形式,这些化合物的药学可接受的盐,包括四钠盐。这些可选形式和盐、它们的制备方法以及包含它们的药物组合物是本领域公知的,并且在美国专利第 5,721,219 号中示出。关于坎格雷洛的制备和使用的其他公开可以在美国专利第 5,955,447 号、第 6,130,208 号和第 6,114,313 号以及美国申请公开第 2006/0270607 号中找到。

[0054] 本发明提供各种方法,包括治疗或预防有需要的个体的肺高压的方法,减少患有肺高压的个体的死亡率的方法,以及抑制个体中 ADP 介导的肺动脉血管收缩的方法。这些方法包括向所述个体给药有效量的包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂的药物组合物。可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂的实例包括坎格雷洛、替卡格雷、AR-C67085 和 elinogrel (PRT-060128)。优选地,可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂为坎格雷洛。其他可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂可以包括对应于美国专利第 5,721,219 号所示的式 I、美国专利第 5,955,447 号所示的式 I、美国专利第 6,130,208 号所示的式 I、美国专利第 6,114,313 号所示的式 I 或美国申请公开第 2006/0270607 号所示的式 I 的化合物,以及它们的药学可接受的盐。

[0055] 可逆的 P2Y₁₂受体优选为快速作用的拮抗剂。术语“快速作用”指快速起效和快速失效。快速作用的药物迅速达到稳定的血浆药物浓度(例如,在开始药物给药后少于约 1 小时、45 分钟、30 分钟、15 分钟、10 分钟或 5 分钟内),并且迅速清除(例如,在结束药物给药后约 5 小时、3 小时、1 小时、30 分钟、15 分钟、10 分钟或 5 分钟内)。优选地,快速作用的可逆的 P2Y₁₂受体为坎格雷洛。

[0056] 肺高压 (PH) 可以属于 PH 临床分类的不同组或亚组的任一组。例如,PH 可以属于主要 5 组之一:肺动脉高压 (PAH)、与左心脏疾病相关的 PH (PHLHD)、与肺疾病或低氧相关的 PH、慢性血栓栓塞肺高压 (CTPH) 以及具有不清楚或多因素的机制的 PH。诊断 PH 的标准是本领域公知的。

[0057] PAH 在临床上定义为这样的一组疾病,其特征不在于导致右心室衰竭和早期死亡的肺血管阻力的逐步增加。Subias et al., Rev. Esp. Cardiol. 63(5):583-96(2010)。PAH 诊断需要侵入性血流动力学标准,包括在静止时大于 25mm Hg 的平均肺动脉压和正常的肺毛细血管楔压或者小于 15mm Hg 的左心室舒张末压。Humbert, M. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 179:650-6(2009); Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68(2009)。

[0058] PAH 可以是特发性肺动脉高压 (IPAH),遗传性 PAH,由药物或毒素诱发,与某些疾病相关,或者在新生儿中持续。诱发 PAH 的药物或毒素的实例包括阿米雷司、芬氟拉明、右芬氟拉明、有毒菜籽油、可卡因、苯丙醇胺、圣约翰草、化疗剂、SSRI、苯丙胺、L-色氨酸和甲

基苯丙胺。PAH相关的疾病包括结缔组织疾病、HIV感染、门静脉高压、先天性心脏病（CHD）、血吸虫病和慢性溶血性贫血。

[0059] PH还可以是肺静脉闭塞性疾病（PVOD）或肺毛细血管血管瘤病（PCH）。

[0060] 在与左心脏疾病相关的PH（PHLHD）中，左心脏疾病可以是收缩功能障碍、舒张功能障碍或瓣膜疾病。

[0061] PH可以由肺疾病和/或低氧引起。低氧是其中由于氧供应不足而氧未到达身体组织的病理状况，并且可以由肺疾病、受损的呼吸控制或居住在高海拔地区引起。肺疾病可以选自慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、具有混合的限制性和阻塞性模式的肺疾病、睡眠障碍性呼吸、肺泡通气不足病症、长期暴露于高海拔以及发育异常。慢性阻塞性肺疾病可以是肺实质疾病。具有混合的限制性和阻塞性模式的肺疾病可以是慢性支气管扩张、囊性纤维化或者特征在于肺纤维化和肺气肿的组合的综合征。

[0062] 慢性血栓栓塞肺高压（CTEPH）是PH的常见原因，特别是在急性肺栓塞后的患者中。目前，CTEPH的唯一根治性治疗是肺血栓动脉内膜切除术。

[0063] PH还可以与其他各种病症相关，例如血液系统病症（例如，骨髓增生性病症和脾切除术）、全身性病症（例如，结节病、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多病、淋巴管肌瘤病、神经纤维瘤病和脉管炎）、代谢病症（例如，糖原贮积病、戈谢病和甲状腺病症）、肿瘤阻塞、纤维性纵隔炎以及透析时慢性肾衰竭。

[0064] 在一些实施方案中，PH为术后PH。术后PH可以属于最新PH临床分类所示的PH的任何组或亚组。优选地，术后PH为PAH（例如，先天性心脏病或门脉高压肝移植前）或PHLHD（例如，慢性心力衰竭移植前或左心室舒张功能障碍）。术后PH可以由器官移植、心脏手术、肺切除术或血栓动脉内膜切除术引起。器官移植可以是心脏、肺、肝或肾移植。心脏手术可以是瓣膜修复或置换、先天性心脏病修复或左心室辅助装置植入。肺切除术（lung resection）可以是肺切除术（pneumonectomy）或叶切除术。术后HP还可以由与手术或过程间接相关的因素引起。这些因素包括术前肺高压、流体超负荷、左心室衰竭、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肺栓塞、酸中毒和低氧。

[0065] 所述个体可以是哺乳动物，例如小鼠、大鼠、狗、猪或人，优选为人。所述个体可以是男性或女性。所述个体还可以是新生儿。优选地，所述个体有PH或ADP介导的肺动脉血管收缩的风险，或者已患有PH或ADP介导的肺动脉血管收缩。更优选地，所述个体表现出一种或多种PH症状。

[0066] 在本发明的方法中，优选缓解或改善个体的肺高压症状。PH症状的实例包括呼吸短促、疲劳、头晕、晕厥、外周性水肿（脚、腿或脚踝肿胀）、嘴唇和皮肤发紫、胸痛、心绞痛、运动期间头晕目眩、干咳、脉疾以及心悸。

[0067] 所述个体可以已接受诱发PAH的药物或毒素。诱发PAH的药物或毒素包括阿米雷司、芬氟拉明、右芬氟拉明、有毒菜籽油、可卡因、苯丙醇胺、圣约翰草、化疗剂、SSRI、苯丙胺、L-色氨酸和甲基苯丙胺。

[0068] 所述个体可以患有选自以下的与PAH相关的疾病：结缔组织疾病、HIV感染、门静脉高压、先天性心脏病（CHD）、血吸虫病和慢性溶血性贫血。

[0069] 所述个体可以患有肺静脉闭塞性疾病（PVOD）或肺毛细血管血管瘤病（PCH）。

[0070] 所述个体可以患有左心脏疾病。所述左心脏疾病可以是收缩功能障碍、舒张功能

障碍或瓣膜疾病。

[0071] 所述个体可以患有肺疾病、低氧、受损的呼吸控制或居住于高海拔地区。肺疾病的实例包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、具有混合的限制性和阻塞性模式的肺疾病、睡眠障碍性呼吸、肺泡通气不足病症、长期暴露于高海拔以及发育异常。慢性阻塞性肺疾病可以是肺实质疾病。具有混合的限制性和阻塞性模式的肺疾病可以是慢性支气管扩张、囊性纤维化或者特征在于肺纤维化和肺气肿的组合的综合征。

[0072] 所述个体可以患有一种或多种其他与 PH 相关的病症，包括血液系统病症、全身性病症、代谢病症、肿瘤阻塞、纤维性纵隔炎和透析时慢性肾衰竭。血液系统病症可以是骨髓增生性病症或脾切除术。全身性病症可以是结节病、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多病、淋巴管肌瘤病、神经纤维瘤病或脉管炎。代谢病症可以是糖原贮积病、戈谢病或甲状腺病症。

[0073] 所述个体可以患有中风，或者所述个体可以不患有中风。所述个体可以患有糖尿病，或者所述个体可以不患有糖尿病。所述个体可以患有高血压，或者所述个体可以不患有高血压。所述个体可以患有高脂血症，或者所述个体可以不患有高脂血症。所述个体可以患有心肌梗死，或者所述个体可以不患有心肌梗死。所述个体可以具有冠心病（CAD）的家族史，或者所述个体可以不具有 CAD 的家族史。所述个体可以已接受经皮腔内冠状动脉成形术（PTCA），或者所述个体可以尚未接受 PTCA。所述个体可以已接受经皮冠状动脉介入治疗（PCI），或者所述个体可以尚未接受 PCI。所述个体可以已接受冠状动脉旁路搭桥术（CABG），或者所述个体可以尚未接受 CABG。所述个体可以患有充血性心力衰竭，或者所述个体可以不患有充血性心力衰竭。所述个体可以患有外周动脉疾病（PAD），或者所述个体可以不患有 PAD。所述个体可以具有动脉或静脉中的血栓形成，或者所述个体可以不具有动脉或静脉中的血栓形成。

[0074] 术语“有效量”指实现所述目标（例如，治疗或预防 PH，减少死亡率，和 / 或抑制 ADP 介导的肺动脉血管收缩）所需的，包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂（例如，坎格雷洛）的药物组合物的量。包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂（例如，坎格雷洛）的药物组合物的有效量可以根据所述目标、所述个体的身体特征、PH 的性质和严重程度、相关或不相关医疗状况的存在、可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂的性质、包含可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂（例如，坎格雷洛）的组合物、向所述个体给药的方式以及给药途径而变化。给定个体的具体剂量一般可以通过医生的判断来设定。所述药物组合物可以单或多剂量向所述个体给药。

[0075] 所述药物组合物可以包含约 0.1-100、0.1-50、0.1-25、0.1-20、0.1-10、0.1-5、0.1-2.5、0.1-2、0.1-1、0.1-0.5 或 0.1-0.2mg/ml（例如，约 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10mg/ml）的可逆的 P2Y₁₂受体拮抗剂（例如，坎格雷洛）。所述药物组合物还可以包含药学可接受的载体或稀释剂。合适的载体、稀释剂和赋形剂是本领域公知的。

[0076] 所述药物组合物可以向所述个体给药数小时、数天、数周或数月的时间。其还可以每天 1 次、2 次、3 次或更多次，每 2 天 1 次，每 3 天 1 次，每 4 天 1 次，每 5 天 1 次，每 6 天 1 次，每周 1 次，每 10 天 1 次，每 2 周 1 次，每 3 周 1 次，每月 1 次或者甚至更低的频率给药。

[0077] 本发明的药物组合物可以配制为例如口服、舌下、鼻内、眼内、直肠、透皮、粘膜、局部或肠胃外给药。肠胃外给药可以为皮内、皮下（s. c.，s. q.，sub-Q，Hypo）、肌肉内（i. m.）、静脉内（i. v.）、腹腔内（i. p.）、动脉内、髓内（intramedullary）、心内、关节内（关节）、滑膜内（关节液区）、颅内、脊髓内和鞘内（脊髓液）。适合药物制剂的肠胃外注射或输液的任

何装置可以用于这样的给药。根据本发明,所述药物组合物优选以口服剂型、静脉内剂型或这两者向所述个体给药。静脉内剂型可以是团静脉内剂型或连续静脉内输液剂型。

[0078] 当作为静脉内 (IV) 制剂给药时,所述药物组合物可以作为团或连续输液给药。当以团剂型给药时,所述药物组合物可以约 1-1000、1-500、1-200、1-100、1-75、1-50、1-40、1-30、1-20 或 1-10 μg 可逆的 P2Y_{12} 受体拮抗剂 (例如,坎格雷洛)/kg 体重 (例如,约 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100 $\mu\text{g/kg}$), 优选约 20-40 $\mu\text{g/kg}$, 更优选约 30 $\mu\text{g/kg}$ 向所述个体给药。当作为连续静脉内输液剂型给药时,所述药物组合物可以约 0.1-100、0.1-50、0.1-25、0.1-10、0.1-7.5、0.1-5、0.1-2.5、0.1-2、0.1-1 或 0.1-0.5 μg 可逆的 P2Y_{12} 受体拮抗剂 (例如,坎格雷洛)/kg 体重 / 分钟 (例如,约 0.1、0.5、1、2、5、7.5、10、15、20、25 或 30 $\mu\text{g/kg/min}$), 优选约 1-10 $\mu\text{g/kg/min}$, 更优选约 4 $\mu\text{g/kg/min}$ 向所述个体给药。所述药物组合物可以连续给药至少约 0.1、0.2、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5 或 4 小时的时间。

[0079] 当口服给药时,所述药物组合物可以约 0.1-1000、0.1-500、0.1-250、0.1-100、0.1-50、1-50、1-40、1-30、1-20、1-10 或 1-5mg 可逆的 P2Y_{12} 受体拮抗剂 (例如,坎格雷洛)/kg 体重 / 天 (例如,约 1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、40、50、100 或 500mg/kg/ 天), 优选约 5-30mg/kg/ 天, 更优选约 5、10、15、20、25 或 30mg/kg/ 天的口服剂型向所述个体给药。口服给药可以作为单一剂量 (团) 或者分为多剂量。当口服给药多剂量时,给药可以每天 1 次、2 次、3 次或更多次。

[0080] 在治疗或预防肺高压 (PH) 或者减少患有肺高压 (PH) 的个体的死亡率的方法中,给药有效量的包含可逆的 P2Y_{12} 受体拮抗剂 (例如,坎格雷洛) 的药物组合物可以在 PH 诊断或者发生一种或多种 PH 症状之后。在抑制个体中 ADP 介导的肺动脉血管收缩的方法中,给药可以在个体中观察到或怀疑有 ADP 介导的肺动脉血管收缩之后开始。优选地,在 PH 诊断或者发生一种或多种 PH 症状的约 5、10、30、60、90 或 120 分钟内向所述个体给药所述药物组合物。治疗过程可以持续数小时、数天、数周或数月的时间。在优选的实施方案中,死亡率降低至少约 0.05%、0.1%、0.2%、0.4%、0.6%、0.8%、1.0%、1.2%、1.5%、2% 或 5%。

[0081] 当所述个体接受手术时,可以在手术之前 (例如,在手术开始之前 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5 或 4 小时内)、手术期间或手术之后 (例如,在手术结束之后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5 或 4 小时,1 周或者 1 个月内) 向所述个体给药所述药物组合物。手术可以是外科手术 (例如,心脏、肺、肝和肾移植) 或过程 (例如,瓣膜修复 / 置换、先天性心脏病修复和左心室辅助装置植入)。技术人员会理解在不同时间点可以给药不同剂量。因此,剂量在手术之前、期间和之后的时间可以不同。

[0082] 本发明的方法还可以包括给药有效量的治疗 PH 或优化个体的左心室功能的活性剂。合适的活性剂可以在包含可逆的 P2Y_{12} 受体拮抗剂 (例如,坎格雷洛) 的相同组合物中或者在不同组合物中同时或顺序向所述个体给药。

[0083] 治疗 PH 的合适的活性剂包括肺血管扩张剂、地高辛、利尿剂和抗凝剂。肺血管扩张剂的实例包括前列腺素、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 5 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 活化剂。前列腺素可以是静脉注射的依前列醇、皮下或静脉注射的曲前列尼或者吸入的伊洛前列素。磷酸二酯酶 -5 抑制剂可以是西地那非或他达拉非。内皮素受体拮抗剂可以是口服波生坦或口服安立生坦。

[0084] 优化左心室功能的合适的活性剂包括利尿剂、 β 阻滞剂和 ACE 抑制剂。

[0085] 本发明的方法还可以包括治疗 PH(例如,心房间隔造口术、肺移植和肺血栓动脉内膜切除术(PTE))或优化左心室功能(例如,二尖瓣或主动脉瓣的修复或置换)的过程。

[0086] 本发明的方法还可以包括向所述个体提供氧疗。

[0087] 本发明的每种方法可以包括在给药期间或之后测量所述药物组合物的效果或效力的额外步骤。例如,测量所述药物组合物的效果的额外步骤可以在完成所述方法之后约 1、2、5、10、15、30 或 45min,或者 1、5、10、15、20 或 24 小时,或者更长时间进行。测量步骤可以包括确定一种或多种血流动力学测量,包括平均肺动脉压(MPAP)、肺血管阻力(PVR)、肺毛细血管楔压(PCWP)、心输出量(CO)、全身血管阻力(SVR)、平均右心房压(MRAP)、平均主动脉血压(MAP)、心率(HR)、每搏输出量(SV)以及血- O_2 -消耗。确定这些测量的方法是本领域公知的。

[0088] 在一些实施方案中,本发明提供包含有效量的可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂的药物。它们可用于治疗或预防肺高压,减少经历肺高压的个体的死亡率,或者抑制 ADP 介导的肺动脉血管收缩。所述可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂优选为快速作用的拮抗剂,更优选坎格雷洛。

[0089] 所述药物可以包含约 0.1-100、0.1-50、0.1-25、0.1-20、0.1-10、0.1-5、0.1-2.5、0.1-2、0.1-1、0.1-0.5 或 0.1-0.2mg/ml,优选约 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10mg/ml 的可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂(例如,坎格雷洛)。所述药物还可以包含药学可接受的载体或稀释剂,和/或适合治疗 PH 或优化左心室功能的活性剂。

[0090] 在一些其他实施方案中,本发明提供制备本发明的药物的方法。所述制备方法包括将可逆的 $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂,优选快速作用的拮抗剂,更优选坎格雷洛与药学可接受的载体或稀释剂混合。所述方法还可以包括混合适合治疗 PH 或优化左心室功能的活性剂。所述方法还可以包括混合选自以下的活性剂:肺血管扩张剂、地高辛、利尿剂、抗凝剂、利尿剂、 β 阻滞剂和 ACE 抑制剂。肺血管扩张剂可以选自前列腺素、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 5 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)活化剂。

[0091] 如本文所用,当指可测量的值如量、百分比等时,术语“约”表示涵盖指定值的 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$,更优选 $\pm 5\%$,甚至更优选 $\pm 1\%$,以及仍然更优选 $\pm 0.1\%$ 的变化,只要这样的变化是适当的。

[0092] 实施例 1-坎格雷洛对 $P2Y_{12}$ 受体的拮抗作用减弱 ADP 和低氧诱发的肺血管收缩

[0093] 缺氧性肺血管收缩(HPV)可以导致肺高压、右心力衰竭和死亡。因为核苷酸可以在低氧中释放以影响血管张力且 ADP 增加肺动脉压,所以研究 ADP $P2Y_{12}$ 受体拮抗剂坎格雷洛对 ADP 和低氧诱发的肺血管收缩的影响。

[0094] 在以 $30 \mu\text{g/kg/min}$ 的负荷剂量右心房坎格雷洛输液 10min 然后以 $4 \mu\text{g/kg/min}$ 连续输液 80min 之前和期间,在常氧($F_iO_2 \sim 0.21$)和低氧($F_iO_2 \sim 0.10$)下的 6 只麻醉的机械通气的猪($30.2 \pm 0.7\text{kg}$)中进行血流动力学测量。在以 $70 \mu\text{g/kg/min}$ 右心房输液 ADP $\sim 7\text{min}$ 之前和期间;以及分别以 $70 \mu\text{g/kg/min}$ 和 $4 \mu\text{g/kg/min}$ 的剂量同时 ADP 和坎格雷洛输液 $\sim 7\text{min}$ 之前和期间, $30 \mu\text{g/kg/min}$ 的坎格雷洛负荷剂量 10min 之后,在常氧下研究另外 6 只猪($29.3 \pm 0.5\text{kg}$)。所有数据均为平均值 $\pm$ SEM。

[0095] 方案 1-对低氧的应答:与常氧($F_iO_2 \sim 0.21$)相比,低氧($F_iO_2 \sim 0.10$);增加平均肺动脉压(MPAP) $10.9 \pm 1.2\text{mmHg}$ ($p < 0.05$),肺血管阻力(PVR) $1.6 \pm 0.3\text{WU}$ ($p < 0.001$),肺毛细

血管楔压 (PCWP) $1.3 \pm 0.6 \text{ mmHg}$ ($p < 0.038$), 以及心输出量 (CO) $0.9 \pm 0.31 \cdot \text{min}^{-1}$ ($p < 0.009$); 并且减少全身血管阻力 (SVR) $4.9 \pm 1.7 \text{ WU}$ ($p < 0.015$); 而平均右心房压 (MRAP)、平均动脉血压 (MAP)、心率 (HR)、每搏输出量 (SV) 和血 $-O_2-$ 消耗未改变 ($p = \text{ns}$)。

[0096] 方案 2-低氧期间对坎格雷洛的应答: 与低氧基线相比, MPAP 在坎格雷洛输液开始后 10 和 30min 分别瞬时减少 3.3 ± 0.4 ($p < 0.036$) 和 $3.6 \pm 0.6 \text{ mmHg}$ ($p < 0.018$), 但是在坎格雷洛输液开始后 60 和 90min 返回至与基线没有不同的水平 ($p = \text{ns}$)。在低氧期间 PVR、MRAP、PCWP、MAP、SVR、CO、HR、SV 和血 $-O_2-$ 消耗未被坎格雷洛输液改变 ($p = \text{ns}$)。

[0097] 方案 3-常氧期间对 ADP 的应答: 在常氧期间 ADP 输液暂时增加 MPAP 至 $35.2 \pm 1.9 \text{ mmHg}$ 的峰值, 比基线高 $19.3 \pm 1.6 \text{ mmHg}$ ($p < 0.001$), 然后 $\sim 4-7 \text{ min}$ 后稳定在比基线高 $10.4 \pm 1.6 \text{ mmHg}$ ($p < 0.001$) 且比峰值低 $8.9 \pm 1.4 \text{ mmHg}$ ($p < 0.001$) 的水平。而且, 在 ADP 输液开始 $\sim 4-7 \text{ min}$ 后, 与基线相比, PVR 增加 ($p < 0.002$) $2.8 \pm 0.4 \text{ WU}$, 并且 PCWP 增加 $2.5 \pm 0.7 \text{ mmHg}$ ($p < 0.019$)。在常氧期间 ADP 输液减少 MAP, 首先达到 $39.8 \pm 6.1 \text{ mmHg}$ 的最低点, 比基线低 $48.5 \pm 6.0 \text{ mmHg}$ ($p < 0.001$), 但是, $\sim 4-7 \text{ min}$ 后稳定在虽然略低于基线但没有不同于 ($p = \text{ns}$) 基线的水平, 比最低点高 $41.7 \pm 8.9 \text{ mmHg}$ ($p < 0.001$)。在常氧期间 ADP 输液未改变 MRAP、SVR、CO、HR、SV 和血 $-O_2-$ 消耗 ($p = \text{ns}$)。但是, 随着 ADP 输液, MRAP 倾向于增加 ($p = \text{ns}$); 而 CO、SV 和血 $-O_2-$ 消耗倾向于减少 ($p = \text{ns}$)。

[0098] 方案 4-对同时 ADP 和坎格雷洛输液的应答: 在常氧期间, 随着同时 ADP 和坎格雷洛输液, 在坎格雷洛的负荷剂量后, 与基线相比, MPAP 首先瞬时增加 $7.3 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ ($p < 0.05$), 达到没有坎格雷洛的峰 ADP 应答的 $\sim 66\%$ 的峰值 ($p < 0.001$), 然后 $\sim 4-7 \text{ min}$ 后返回至没有不同于基线的水平 ($p = \text{ns}$), 但是比峰值低 $7.4 \pm 1.5 \text{ mmHg}$ ($p < 0.05$)。因此, 与单独 ADP 输液相比, 随着同时 ADP 和坎格雷洛输液, $\sim 4-7 \text{ min}$ MPAP 测量显著较低 ($p < 0.002$)。在相同条件下, 与基线相比, MAP 首先瞬时减少 ($p < 0.001$) $19.4 \pm 3.1 \text{ mmHg}$, 达到 $64.9 \pm 3.4 \text{ mmHg}$ 的最低点, 显著高于 ($p < 0.027$) 对单独 ADP 应答的最低点, 然后 $\sim 4-7 \text{ min}$ 后, 稳定在比基线低 $6.5 \pm 1.2 \text{ mmHg}$ ($p < 0.01$) 的水平, 并且比最低点高 $12.9 \pm 2.2 \text{ mmHg}$ ($p < 0.001$)。但是, 同时 ADP 和坎格雷洛输液后 $\sim 4-7 \text{ min}$ MAP 测量没有不同于 ($p = \text{ns}$) 单独 ADP 输液的测量。而且, 对同时 ADP 和坎格雷洛输液应答, SVR 与基线相比减少 ($p < 0.024$) $3.2 \pm 1.2 \text{ WU}$ 。但是, 同时 ADP 和坎格雷洛输液后 $\sim 4-7 \text{ min}$ SVR 测量没有不同于 ($p = \text{ns}$) 单独 ADP 输液的测量。在相同条件下, PVR、MRAP、PCWP、CO、HR、SV 和血 $-O_2-$ 消耗未改变 ($p = \text{ns}$), 虽然血 $-O_2-$ 消耗倾向于减少 ($p = \text{ns}$)。此外, 同时 ADP 和坎格雷洛输液后 $\sim 4-7 \text{ min}$ PVR 和 PCWP 测量低于 (分别 $p < 0.005$ 和 $p < 0.022$) 单独 ADP 输液的测量。而且, 同时 ADP 和坎格雷洛输液后 $\sim 4-7 \text{ min}$ SV 测量高于 ($p < 0.02$) 单独 ADP 输液的测量。在常氧期间单独坎格雷洛输液不改变 ($p = \text{ns}$) 任何变量。方案 3 和 4 中的任何参数的基线测量之间或者单独 ADP 输液及同时 ADP 和坎格雷洛输液的 MRAP、CO、HR 和血 $-O_2-$ 消耗的 $\sim 4-7 \text{ min}$ 测量没有任何显著差异 ($p = \text{ns}$)。

[0099] 坎格雷洛暂时减弱急性 HPV, 坎格雷洛输液开始后 10 和 30min 分别减少 ~ 12 和 $\sim 14\%$ MPAP, 但不影响 MAP、SVR 和血 $-O_2-$ 消耗。此外坎格雷洛减弱 34% 的 MPAP 峰并完全阻止常氧期间 ADP 输液诱发的持续 MPAP 和 PVR 增加。这些数据表明 ADP 参与调节 HPV, 并且 ADP 诱发的肺血管收缩至少部分由 $P2Y_{12}$ 受体介导。因此用坎格雷洛对 $P2Y_{12}$ 受体拮抗潜在地可用于减弱低氧诱发的肺高压。此外, 坎格雷洛减弱 MAP 由于 ADP 的减少, 同样减弱 PCWP 增

加、以及 SV 随着单独 ADP 输液减少的趋势。

[0100] 本文引用的所有文件、书籍、手册、文献、专利、公开专利申请、指引、摘要和其他参考文献整体援引加入本文。考虑到本文公开的本发明的说明书和实施,本发明的其他实施方案对于本领域技术人员是显而易见的。本发明的真正范围和精神通过以下权利要求示出,说明书和实施例仅认为是示例性的。