

中药新药用于慢性心力衰竭临床研究技术指导原则

二〇一七年十二月

中药新药用于慢性心力衰竭临床研究 技术指导原则

一、概述

慢性心力衰竭（心衰）是一组复杂的临床综合征，为各种心脏疾病的严重或终末期阶段。欧美流行病学数据显示成人心衰患病率为 1%~2%，并随年龄增长而增加，70 岁以上可达 10%。中国心衰注册登记研究（China-HF 研究）对 2012 年 1 月至 2014 年 12 月国内 88 家医院的 8516 例心衰住院患者数据进行分析，患者平均年龄 66 岁，男性占 54.5%，冠心病、高血压患者占比分别为 49.4%，54.6%，住院死亡率为 5.3%。

自 20 世纪 90 年代以来，慢性心衰的治疗理念发生了重大转变，从短期的血流动力学改善，转变为长期神经内分泌干预的修复性策略。近年来，心衰诊疗指南不断更新，整体治疗水平不断提高，但进一步减少死亡和再住院，改善临床症状，增加运动耐量，提高生活质量，减轻经济负担，仍是临床不断追求的目标。

慢性心衰属中医学“心衰病”“喘证”“水肿”“痰饮”“心悸”“怔忡”等病证范畴，对其病机较一致的认识为本虚标实、虚实夹杂之证，本虚以气虚为主，常兼见阴虚，或加重为阳虚证，标实以血瘀证最为普遍，常兼见水饮、痰浊；治疗上，常以益气、益气养阴或益气温阳固本，以活血、利水、化痰治标。近年国内中医、

中西医结合学者围绕慢性心衰的中医药辨治方案、临床疗效评价及中西药合用安全性等方面，开展了大量研究工作，为本指导原则的制定奠定了基础。

本指导原则，为用于治疗慢性心衰中药新药上市前临床研究的试验设计提供参考。

二、临床研究要点

研究者应根据中药新药的组方及应用特点、临床前研究结果，确定药物的临床定位，明确临床试验目的。根据试验目的，确定药物的安全性、有效性观察重点，按照临床研究的一般原则，确定科学、合理和可行的临床试验方案。

（一）临床定位

慢性心衰的治疗目标不仅是改善临床症状、提高生活质量，更重要的是延缓或逆转心肌重构，减少死亡和再住院。开发用于治疗慢性心衰中药新药的临床定位一般可从以下几个方面来考虑：

1.减少死亡和/或再住院 慢性心衰病死率高、再住院率高，减少死亡和/或再住院，改善预后，是慢性心衰治疗的远期目标。

2.延缓或逆转心肌重构，改善心功能 心肌重构是慢性心衰发生发展的基本病理生理过程，延缓或逆转心肌重构，改善心功能，是慢性心衰治疗的关键。

3.改善临床症状/体征 慢性心衰患者通常以呼吸困难、乏力和水肿为主要临床症状/体征，临床症状/体征改善可作为近期治疗效果的体现。

4.增加运动耐量，提高生活质量 慢性心衰患者因心功能低下导致运动耐量受限，显著降低生活质量，运动耐量增加和生活质量提高可作为慢性心衰治疗的近期目标。

在临床试验方案设计时，应根据中药新药临床定位的不同，对受试者选择、对照选择、疗程与观察时点确定、安全及疗效评价指标选择等方面充分考虑，以能够体现药物自身特点和应用价值为目标导向。

（二）试验分期

不同的试验分期有不同的目的，解决不同的问题，临床试验设计有所不同。

1. I 期临床试验 用于治疗慢性心衰的新药，一般具有心血管活性，因此在进行一般项目观察的同时，特别建议观察心血管效应，如心率、血压、心电图，必要时可考虑血流动力学以及凝血功能等指标。

2. II 期临床试验 作为探索性试验阶段，可根据慢性心衰不同临床类型、不同中医证型、不同原发疾病、不同疾病阶段等开展包括剂量等方面的探索性研究。基于风险考虑，可首先观察心衰严重程度分级较低的患者。

3. III 期临床试验 作为确证性试验阶段，在目标适应症范围、剂量基本确定的基础上，可纳入心衰严重程度分级较高的患者。一般应符合随机、盲法、多中心的试验设计要求，可以采用加载设计，安慰剂或阳性药物对照。慢性心衰患者多为老年人，在保证安全和符合伦理学要求的前提下，III 期临床试验可适当放宽年

龄限制。

（三）诊断标准

1. 西医诊断标准

根据基础心脏病的病史及典型的心衰症状/体征，采用二维超声心动图及多普勒超声定量分析心脏结构及功能各指标，区别射血分数降低的慢性心衰、射血分数保留的慢性心衰和射血分数中间范围的慢性心衰诊断。左室容量及射血分数（LVEF）测量推荐采用改良 Simpson 法。

诊断慢性心衰可参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》、《2016ESC：急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》等当前最新诊疗指南，其中心功能严重度的分级参照美国纽约心脏协会[NYHA]心功能分级标准。

2. 中医辨证标准

慢性心衰的中医辨证分型及辨证要点可参考《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》、《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》等当前行业内公认的共识或指南，亦可根据药物的特点、目标适应症特点，采用教材或专著等推荐且行业内认可的标准。

（1）气虚血瘀证

主症：气短/喘息、乏力、心悸。

次症：①倦怠懒言，活动易劳累；②自汗；③语声低微；④面色/口唇紫暗。

舌脉：舌质暗（或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫），苔薄白，脉沉、细、涩或虚无力。

（2）气阴两虚血瘀证

主症：气短/喘息、乏力、心悸。

次症：①口渴/咽干；②自汗/盗汗；③手足心热；④面色/口唇紫暗。

舌脉：舌体瘦，舌质暗（或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫），少苔或无苔或剥苔或有裂纹，脉细无力。

（3）阳气亏虚血瘀证

主症：气短/喘息、乏力、心悸。

次症：①怕冷和/或喜温；②胃脘/腹/腰/肢体冷感；③冷汗；④面色/口唇紫暗。

舌脉：舌体胖，舌质暗（或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫），或有齿痕，脉沉、迟无力。

具备主症 2 项，次症 2 项，结合舌脉，即可诊断。

（4）兼证

痰饮证：①咳嗽/咯痰；②胸满/腹胀；③面浮/肢肿；④小便不利。

舌脉：舌苔润滑，或腻，或有滑脉。

具有上述症状 1 项，结合舌脉，即可诊断。

（四）受试者选择

1. 纳入标准 根据试验目的、药物特点及前期研究结果确定合适的病例纳入标准，包括患者的 LVEF 水平、心功能分级、原发疾病、中医证候等。应注意患者的年龄要求，建议一般选择 18 岁以上的患者，年龄上限可根据药物特点及研究分期适当选择。

2.排除标准 病例排除标准需根据试验目的、药物特点、目标适应症情况，考虑安全性、有效性及伦理学等因素确定。

一般应排除近期需要器械治疗的慢性心衰患者；合并急性冠脉综合征（30 天内）、心源性休克、急性心肌炎、药物难以控制的高血压（收缩压 $\geq 180\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ ）、难以控制的恶性心律失常、肥厚梗阻性心肌病、严重瓣膜病需要手术治疗及肺动脉栓塞者等；严重肝肾功能不全者；严重贫血者；精神病患者；恶性肿瘤患者；妊娠及哺乳期妇女；对试验药物可疑或明确过敏；近 2 个月内参加其他研究者。

（五）中止/退出标准

根据慢性心衰疾病特点，制定符合药物临床试验质量管理规范（GCP）要求的试验中止/退出标准和紧急处理措施。在临床试验过程中，应密切观察患者服药后的反应，如出现严重不良反应或并发症，应考虑中止/退出试验，并进行相应的紧急处理，保证受试者安全。

（六）对照选择

根据药物自身特点和优势，可采用安慰剂对照，或选择有效药物作阳性对照，进行优效、非劣效或等效性设计。

（七）导入期、疗程与观察时点设计

对于正在接受针对原发疾病及慢性心衰治疗的受试者，应设导入期（一般不少于 2 周）。以慢性心衰急性加重患者为对象的研究，可以不设导入期。

根据药物特点、临床定位和临床试验目的等，设计合理的疗

程。定位于减少和/或再住院者，疗程不少于1年；定位于延缓或逆转心肌重构者，疗程不少于6个月；定位于改善心功能者疗程不少于3个月；定位于改善临床症状/体征者，疗程不少于2个月；定位于增加运动耐量、提高生活质量者，疗程不少于2个月。探索性研究可适当缩短疗程。

根据试验目的及疗程的不同确定观察时点，决定是否进行随访以及随访的方式；若以心血管事件的发生为主要疗效指标，有必要进行长期随访。

（八）有效性评价

根据药物的临床定位，确定临床试验的主要疗效指标和次要疗效指标，定位于减少死亡和/或再住院，应以死亡和/或再住院事件为主要疗效指标；定位于延缓或逆转心肌重构，改善心功能，可以超声心动图测量心脏大小及 LVEF 等为主要疗效指标，也可选用心脏核磁共振等进行评价，并可选择 B 型利钠肽（BNP）或其 N 末端 B 型利钠肽原（NT-proBNP）等神经内分泌因子；定位于改善临床症状/体征，可以 NYHA 心功能分级疗效或呼吸困难、水肿等主要症状/体征的改善为主要疗效指标；定位于增加运动耐量、提高生活质量，可以选择 6 分钟步行距离、心肺运动试验等反映运动耐量的指标及生活质量量表评分等反映生存质量的指标。同时，研究设计时需注意次要疗效指标与主要疗效指标之间应体现符合医学逻辑的关联性。

1.死亡 治疗慢性心衰的主要目标就是提高生存率，因此死亡可作为首选的主要终点指标。

2.心衰再住院 试验过程中因慢性心衰急性加重，需住院或急诊就诊（静脉使用利尿剂或血管活性药物），可以作为临床试验主要终点或次要终点的一部分。

3.其他心血管事件再住院 试验过程中因发生急性冠脉综合征、严重心律失常、心源性休克及急性脑卒中等心血管事件再住院者，亦可作为临床试验次要终点的组成部分。

4.心脏结构及功能指标 采用超声心动图或心脏核磁共振等，定量分析心脏结构及功能各指标，为评价治疗效果提供客观指标。

5.神经内分泌指标 常用血 BNP 或 NT-pro BNP。

6.临床症状/体征疗效评价 采用 NYHA 心功能分级评价临床症状疗效简便易行，但其缺点在于仅凭患者主观陈述，有时个体之间的差异较大，应对呼吸困难和水肿等慢性心衰患者较特异症状/体征的改善重点关注。对整体症状/体征疗效评价，可选择采用患者报告结局（PRO）、临床医生报告资料（ClinRO）、看护人员报告资料（ObseRO）等相关量表，但需经过信度、效度及反应度的测评。

7.运动耐量评价 运动耐量的评价包括心肺运动试验、运动平板或踏车运动试验及 6 分钟步行试验等。采用 6 分钟步行试验距离评价心衰患者运动耐量，便捷安全。有条件者，可选用心肺运动试验测定运动峰耗氧量。

8.生活质量评价 根据文献资料，明尼苏达心力衰竭生活质量调查表（MLHF 问卷）是特异性慢性心衰生活质量自测量表，

目前已广泛应用于慢性心衰生活质量的评价研究。近年来，国内学者研制了具有中医特色、体现中华文化背景的量表，经测评对我国心衰患者生存质量评价具有更好的适应性。当然，其他特异性心衰量表如堪萨斯心力衰竭量表及普适量表如 36 条简明健康量表（SF-36）、诺丁汉健康调查表（NHP）、中华生存质量量表（ChQOL）、五维生存质量量表等均可根据需要选择采用。

9. 中医证候疗效评价 中医证候疗效为复合性指标，包括主症和次症共同积分的改变，应重视各指标权重值的合理确定。

（九）安全性评价

首先应关注一般状况、生命体征（体温、呼吸、心率、血压），血、尿、便常规，肝肾功能，电解质和心电图等安全性指标。应根据试验目的和疗程的不同，设计访视的时点。

每个试验均应根据药物特点、临床前毒理试验结果、目标适应症等选择具有针对性的安全性评价指标。如处方中含有活血化瘀的药物，应考虑对凝血机制影响的指标；如临床前研究提示对某个系统有损害，则应考虑具有针对性的安全性指标。

（十）基础治疗与合并用药

用于治疗慢性心衰中药新药临床研究一般为加载试验，受试者通常应参照当前最新诊疗指南，给予血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂（ACEI/ARB）、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂等规范的药物治

慢性心衰患者多有冠心病、高血压、糖尿病、高脂血症等，应如实记录相关合并用药，需要注意用药的稳定和组间的可比，

减少合并用药对试验药物疗效和安全性评价的影响。

明确规定不应增加使用对有效性和安全性评价有影响的其它中药。

（十一）试验的质量控制

临床试验的实施是对研究方案的执行过程，质量控制至关重要。质量控制包括研究中心的选择、研究者的选择、患者的选择、研究者和患者依从性、合并用药及研究流程、时点等，还需特别关注心衰相关评价方法的标准操作规程（SOP），如 6 分钟步行试验实施、超声心动图操作、BNP 或 NT-pro BNP 检测 SOP 等的遵守。

（十二）统计方法

应符合统计学的一般要求，研究病例样本量应根据既往研究资料及统计学原理进行估算。

三、附录

1.慢性心力衰竭诊断标准

参见《中国心力衰竭诊断和治疗指南》[中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会．中华心血管病杂志，2014，42（2）]，《2016ESC：急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》。

2.NYHA 分级标准

参照美国纽约心脏协会[NYHA]心功能分级标准：

I 级：病人有心脏病，但体力活动不受限制。一般体力活动不引起过度的疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

II 级：病人有心脏病，体力活动稍受限制。休息时感觉舒适，

但一般的体力活动会引起疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

III级：病人有心脏病，体力活动明显受限。休息时尚感舒适，但比一般为轻的体力活动就会引起疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

IV级：病人有心脏病，体力活动能力完全丧失，休息时仍可存在心力衰竭症状或心绞痛。进行任何体力活动都会使症状加重。

3.明尼苏达心力衰竭生活质量调查表

这些问题涉及你的心脏情况在近期对你生活的影响。下列各项依据自己受影响的情况作不同的描述。如果你能肯定某一项对你不适合或与你的心力衰竭无关，则圈0（否），然后看下一项。如果该项对你适用，则依据对你影响的程度不同圈出分级数目。切记只考虑近期的情况。 具体项目如下：						
	否	很轻	轻	中	重	很重
1. 踝、腿部等浮肿？	0	1	2	3	4	5
2. 白天要坐下或躺下休息？	0	1	2	3	4	5
3. 步行或爬楼梯感到困难？	0	1	2	3	4	5
4. 在家周围或院子里干活感到困难？	0	1	2	3	4	5
5. 离家到别的地方去感到困难？	0	1	2	3	4	5
6. 夜间睡眠不好？	0	1	2	3	4	5
7. 难以与朋友或家人谈话或做事？	0	1	2	3	4	5
8. 难以胜任谋生的工作？	0	1	2	3	4	5
9. 娱乐、运动或爱好难以进行？	0	1	2	3	4	5
10. 性生活困难？	0	1	2	3	4	5
11. 喜欢吃的食物吃得少了？	0	1	2	3	4	5
12. 气喘？	0	1	2	3	4	5
13. 疲劳、乏力或精力下降？	0	1	2	3	4	5
14. 住院？	0	1	2	3	4	5

15. 为医疗花钱？	0	1	2	3	4	5
16. 因用药而出现副作用？	0	1	2	3	4	5
17. 感到自己是家庭或朋友的负担？	0	1	2	3	4	5
18. 感到失去了生活的自我控制能力	0	1	2	3	4	5
19. 焦虑担忧？	0	1	2	3	4	5
20. 难以记住事情？	0	1	2	3	4	5
21. 感到压抑？	0	1	2	3	4	5