

急性心力衰竭治疗药物临床试验技术指导原则

一、前言

急性心力衰竭（Acute Heart Failure, AHF）系由于心脏结构或功能异常所致的心力衰竭的症状或体征骤然发生或短期内迅速加重的一组临床综合征。本文中的“急性心力衰竭（AHF）”是指“伴或不伴已知心脏病的急性左心室衰竭或左右心室衰竭并存”。临床实践中急性心力衰竭分为：（1）新发急性心力衰竭；（2）急性失代偿性心力衰竭（Acute Decompensated Heart Failure, ADHF），即此前经治疗控制的慢性心力衰竭发生急性加重。

急性心力衰竭的病因包括急性冠状动脉综合征（Acute Coronary Syndrome, ACS）、瓣膜性心脏病、心肌病以及高血压急症等，心房颤动及其他严重心律失常急性发作、感染是 AHF 的重要诱因。AHF 亦可在心脏手术或非心脏手术的围术期发生。心脏收缩功能障碍、舒张功能障碍、心脏负荷过重均可导致急性心力衰竭。孤立性急性右室心衰在病因和治疗方面与其他形式 AHF 不同，故未在本指南中特别阐述。

AHF 的临床表现主要是呼吸困难和水肿，严重的可出现有症状的持续性低血压、肺水肿和心源性休克。围术期 AHF 为一类特定的心衰类型，一般难以对其心衰症状进行评估，可采用其他临床指标进行评价。AHF 病因、病理生理学的不同既可能影响治疗策略，也可能影响临床试验设计，但无论如何，AHF 的治疗目标为快速缓解和改善症状，稳定临床状态，消除诱因，纠正潜在病因，减少并发症，降低心衰再住院率，降低心血管死亡率和全因死亡率。

本指导原则对治疗急性心力衰竭药物临床试验中的关键内

容进行了阐述，旨在为有关新药的临床试验设计、实施和评价提供一般性的技术指导。本指导原则不适用于 AHF 的其他干预方法，包括心脏起搏、主动脉内球囊反搏、左心室辅助装置等；也不适用于单纯治疗急性右心室衰竭的药物。

申请人在进行临床试验时，应结合申报药物的已有研究基础和我国的相关法规应用本指导原则；同时，还应当参照国家食品药品监督管理局发布的其他相关指导原则进行，包括《药物临床试验的一般考虑指导原则》（国家食品药品监督管理局通告 2017 年第 11 号）、《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》（国食药监注〔2005〕106 号）、《药物临床试验的生物统计学技术指导原则》（国家食品药品监督管理局通告 2016 年第 93 号）等。

二、研究人群

应根据试验药物的拟定适应症确定目标人群。制定严格的受试者入选、排除标准，使所纳入患者的某些临床特点具有同质性，降低可能的各种干扰因素对试验结果的影响。如果患者的心衰病因、类型、病理生理状态（如收缩压和肾功能）等存在差异，会影响药物疗效及试验结果，可考虑分层随机。

确定 AHF 的诊断标准，主要考虑以下内容：（1）器质性心脏病病史及客观证据；（2）新发或者急剧加重的心衰症状（如呼吸困难）和/或体征（如肺部啰音和水肿）；（3）辅助检查，主要包括心电图（Electrocardiogram, ECG）、胸部 X 线摄片、生物学标志物及超声心动图等。

（一）症状/体征

呼吸困难/气促是 AHF 的主要症状，患者也可能伴发意识障碍。另外，在原有慢性充血性心力衰竭（Chronic Congestive Heart Failure, CHF）急性恶化的患者中，疲乏、水钠潴留等可能更为明显。AHF 的常见症状及体征包括：

淤血的症状及体征

左心衰竭：端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、肺部湿啰音伴

或不伴外周水肿等。

右心衰竭：颈静脉充盈及怒张、外周水肿、肝淤血肿大、肝颈静脉回流征阳性、腹水等。

全心衰竭：包括左心衰竭和右心衰竭的症状和体征。

低灌注的症状及体征

肢端湿冷、少尿、意识障碍、倦怠、低血压等。

（二）影像学表现

淤血体征在 AHF 诊断和基线确定时很重要。胸部 X 线摄片可为 AHF 诊断和分类以及肺淤血/肺水肿提供依据。

（三）心功能异常

根据患者的病情选择即刻、早期或者择期超声心动图检查。超声心动图可提供心脏结构和功能等方面的信息。射血分数降低性心衰（Heart Failure-Reduced Ejection Fraction, HFrEF, LVEF <40%）和射血分数保留性心衰（Heart Failure-Preserved Ejection Fraction, HFpEF, LVEF ≥50%）患者的疾病进程和预后存在差异。若同一个试验中同时包含 HFrEF 组和 HFpEF 组，则推荐使用分层随机法。临床存在多种 LVEF 的定量及半定量测定方法，目前多应用双平面法（改进的 Simpson 法）用于左室体积定量及 EF 值计算。

病情稳定后，心脏核磁扫描在评价心脏结构和功能，尤其是定量纤维化/左室重构和左室质量方面有独特价值。

（四）B 型利钠肽、N 末端 B 型利钠肽原

B 型利钠肽（Natriuretic Peptide, BNP）和 N 末端 B 型利钠肽原（N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP）在阴性预测方面更具有价值，并且应在患者初诊时尽快检测。事先规定截点值后，BNP、NT-pro-BNP 可作为入选/排除患者的指标。BNP/NT-proBNP 具有高度敏感性，受多种心源性（如快速性心律失常、急性冠脉综合征、肺动脉栓塞、心肌炎、心肌病等）和非心源性因素（如高龄、缺血性卒中、肾功能不全等）的影响，因

此很难规定诊断 AHF 的统一水平。既往研究结果显示，根据年龄和肾功能不全进行分层，对划分截点值有一定价值。对于年龄 < 50 岁、50~75 岁，>75 岁的人群，推荐 NT-proBNP 用于诊断 AHF 的截点值分别为 450 pg/ml、900 pg/ml 和 1800pg/ml，肾功能不全 [肾小球滤过率 (Glomerular Filtration Rate, GFR) < 60 ml/min] 时 NT-proBNP > 1200pg/ml。NT-proBNP < 300pg/ml 时排除 AHF。此外，暂不推荐 BNP/NT-pro-BNP 作为分层或预后指标。

(五) 血流动力学异常

有创血流动力学监测 (主要通过心脏漂浮导管检查) 有助于明确诊断，通常采用的血流动力学指标有肺毛细血管楔压 (Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PCWP)、心脏指数 (Cardiac Index, CI)、心输出量 (Cardiac Output, CO)、右房压、体循环血管阻力 (Systemic Vascular Resistance, SVR) 和肺循环血管阻力 (Pulmonary Vascular Resistance, PVR)。AHF 的入选标准一般采用 PCWP > 15mmHg 和/或 CI < 2.2L/min/m²。基线血流动力学指标多在研究早期阶段作为入选标准，也有助于监测病情变化和对治疗的反应。

三、用药时间和试验周期

治疗 AHF 的药物主要用于快速改善患者的血流动力学异常、缓解或减轻症状，和/或降低死亡率，用药时间常为数小时至数日。进行静脉注射给药时，疗程一般为 6~48 小时，但偶尔也可超过 48 小时 (如 72 小时)。在试验方案中，应阐明用药疗程的制定依据。长期静脉用药需要进行风险效益评估。

试验周期取决于用药疗程以及试验目的 (改善症状或降低死亡率)。一般要求随访至治疗后 30 天，收集死亡、再次住院以及严重不良事件的数据，必要时应继续随访，以获得 1 年内的死亡数据等。

四、疗效终点指标

在 AHF 药物试验中，一般根据短期或长期疗效指标的变化

来评估药物疗效。短期（从数小时到数天）疗效指标主要包括症状（呼吸困难）及体征的变化情况。**AHF** 患者死亡率（全因死亡，心血管死亡及猝死）较高，是最主要的有效性终点，其他有效性指标还包括心衰恶化及因心衰恶化再次入院率、院外生存天数（存活且未住院的天数），以及 **NT-pro BNP** 等生物学标志物（目前生物学标志物作为替代指标的价值尚未被证实）。

AHF 的病因不同决定了有效性评估内容的不同，可分为心衰相关和非心衰相关两大类评估内容。例如，对于继发于心肌缺血事件的 **AHF**（不稳定性心绞痛或急性心肌梗死），是否降低缺血相关事件是首要的评估内容。总之，应根据试验新药的药理学作用、作用机制、用药疗程、研究目的，以及拟研究适应症的病因、发病机制等，选择合理的疗效终点指标。

（一）主要疗效终点

1. 死亡

全因死亡为首选的主要疗效终点。如选择心血管死亡为主要疗效终点，则应将全因死亡作为次要疗效终点。

虽然 **AHF** 治疗通常为短期用药，但需收集有关死亡的全面信息，包括（1）院内死亡：住院期间的院内死亡；（2）30 天内的死亡；（3）60~90 天的死亡；（4）6 个月或 1 年死亡。随访周期应根据研究药物的药理作用、作用机制、治疗疗程而定。选择死亡作为主要终点时样本量较大、随访时间较长。无论短期还是长期试验，均鼓励采用确定终点的试验设计。

2. 呼吸困难

短期内使用的药物（≤7 天），如果研究药物对死亡无不利影响，可采用短期临床试验设计，以心衰主要症状的改善作为主要疗效终点。

呼吸困难是 **AHF** 患者最主要的症状。呼吸困难改善情况与临床体征或整体病情改善相一致时，可使用呼吸困难的持续改善（在住院期间）作为早期临床试验的主要有效性终点。为了获得

呼吸困难症状持续改善的有力证据，应基于药物的特点在多个时间点对其症状进行评价。

在 AHF 药物的临床试验中，对于呼吸困难症状，经常使用 3 点、5 点或 7 点量表分级系统（分为改善、无改变和恶化）进行评价。VAS 量表（Visual Analog Scale）和 5 级、7 级 Likert 量表（Likert Scale）是 AHF 试验中使用最广泛的呼吸困难评价指标。其他呼吸困难评价量表，如基线呼吸困难指数（Baseline Dyspnoea Index, BDI）和短暂呼吸困难指数（Transition Dyspnoea Index, TDI）均可以使用，但需要在心力衰竭患者中进行适当验证。若选用其他方法，需要进行论证和事先定义。试验设计前应确定评估方法的有效性和合理性，同时预先确定参考标准。由于呼吸困难的临床评估较困难，还可以同时结合血流动力学指标的改善、肺淤血/充血体征的改善或整体临床状态的改善进行评估。建议结合研究者进行的症状和体征评估综合评价。

PCWP 降低、影像学检查（胸部 X 线片）肺淤血/充血体征的减轻均为客观指标，可以作为有效性的支持性证据。

3. 联合主要终点或复合终点

联合主要终点（Co-primary Endpoints），由症状、体征和死亡率/发病率等多种终点联合而成。联合主要终点的选择需要考虑所选检测方法是否具有临床意义，同时需要考虑研究药物的药理学作用及预期获益。将症状和死亡作为联合主要终点时，应该确保检查时间和试验周期是否合适。某些情况下，呼吸困难、淤血体征的变化或者对总体临床情况的客观评估也可以作为联合主要终点。在研究的早期阶段以及探索性研究中，与临床事件及生存情况有关时，才可以将呼吸困难和 PCWP 作为联合主要终点。在 III 期临床试验中，通常不选择血流动力学指标作为终点，在关键性研究中也不鼓励使用血流动力学指标作为联合终点。

复合终点（Composite Endpoints）系由数个客观临床事件构成的终点，各组成成分应保持同向一致性，且经过适当验证，例

如，死亡和因 **AHF** 再次入院（再次入院的原因应与心力衰竭相关，并需要预先定义）可组成复合终点。另外，根据 **AHF** 的病因不同，可采用主要心血管不良事件（**Major Adverse Cardiovascular Events, MACE**）构成的复合终点作为主要终点，但应该保持定义的前后一致。

（二）次要疗效终点

1. 心血管死亡或非心血管死亡

心血管死亡包括心源性猝死和心肌梗死、心律失常、心力衰竭恶化等导致的死亡。非心血管死亡可以是栓塞和/或脑血管意外（卒中）等导致的死亡。

不改善患者死亡率但改善生存质量或症状的临床研究也有一定价值，但应提供远期死亡率（尤其是全因死亡）的信息。在短期药物试验中（从天到周），当将呼吸困难设为主要终点时，应该将相似时间点所评估的死亡率（最好是全因死亡）作为次要终点。

2. 因心力衰竭住院

缩短因心衰住院的时间、延长患者出院后因心衰再次入院的时间均为急性心衰药物治疗的重要目标，可作为次要终点。

心衰住院时间应包括在重症监护室（**Intensive Care Unit, ICU**）/冠心病监护室（**Coronary Care Units, CCU**）的住院时间和总住院时间。当使用再次入院次数（全因、心血管或心力衰竭入院）作为次要终点时，应对其概念和评价标准进行标化，并纳入方案，以降低由于研究中心和研究者不同造成的变异。

如果将因心力衰竭住院（**Heart Failure Hospitalization, HFH**）导致的再次住院作为研究终点，需要客观定义 **HFH** 的概念，并将 **HFH** 与非心血管并发症、非心力衰竭为主因导致的临床事件进行鉴别。**HFH** 可定义为患者因心力衰竭而再次住院，并且符合以下条件：住院时间至少为 24 小时（或在医院的时间超过一天），患者住院时有新发的或加重的心衰症状、体征，辅助检查

支持心衰发作或加重，住院后需要纠正或强化心衰治疗。

3.心衰恶化

心衰恶化（**Worsening Heart Failure, WHF**）是急性心衰临床试验采用的新型终点指标。**WHF** 一般定义为经药物治疗（如口服利尿剂剂量增加及调整治疗方案等）后心衰症状和体征仍然持续存在，或接受药物治疗后心衰症状、体征进一步恶化，需要静脉内药物治疗或机械通气、肾脏或循环支持。静脉内药物治疗包括静脉用利尿剂、血管扩张剂、正性肌力药物、血管活性药物等，或静脉药物逐步增加剂量。肾脏或循环支持包括血液超滤、血液透析、主动脉内球囊反搏或心室辅助装置。

WHF 的临床表现应至少包括以下一项：呼吸困难加重；运动耐力下降；乏力加重；器官灌注恶化；容量负荷增加。

如果将 **WHF** 作为次要终点或者主要复合终点的一部分，应该在研究方案中预先定义 **WHF** 的诊断标准，从而减少不同中心或者不同研究者之间的差异。纳入 **WHF** 诊断标准的内容应该具有临床意义，并且包括一些客观性指标，例如机械通气和预先定义的急救措施等。

4.心力衰竭体征

肺淤血、肺部啰音、颈静脉压升高、胸腔积液、下肢或足部水肿，以及肝脏淤血增大等，可用作次要终点。在短期试验中，可作为呼吸困难或其他症状的支持性证据。

5.血流动力学指标

在早期临床试验中，研究观察药物对血流动力学指标的影响，有助于了解其药效作用及其作用机制。在研发新型正性肌力药物和血管扩张药物时，评估药物对血流动力学指标的影响尤为重要。

在临床试验的早期阶段，可作为次要终点或共同主要终点。**PCWP** 的降低并不能作为临床结局或生存情况改善的替代终点。在 II 期临床试验中，不推荐将 **PCWP** 作为唯一的主要终点指标。

在III期临床试验中，不能选择血流动力学指标作为主要疗效终点，治疗前后的血流动力学参数改变不足以使新药获批。

6. 利钠肽

利钠肽（BNP 和 NT-proBNP）与心衰的严重程度相关，治疗后水平降低，尤其是降低 $\geq 30\%$ 是药物治疗有效的生物标志物佐证。如果将利钠肽作为患者的入组标准之一并且对截点做了明确规定，则利钠肽水平的降低可作为支持药效的生物标志物。

虽然利钠肽可用于检验患者对治疗的反应，但是，试验药物的有效性与这些肽类之间的关系尚未确定。依据现有科学知识和证据基础，无论是 BNP 还是 NT-pro-BNP，均不可作为关键性试验的主要终点。

7. 肾脏功能

肾功能指标包括血肌酐、尿素氮、肌酐清除率、肾小球滤过率等，检测基线水平和治疗过程中的动态变化可反映和影响多种药物治疗心衰的总体结果。

肾功能指标一般作为分层指标或次要终点，但不能用作确证性临床试验的主要终点。

如果在研药物的主要作用是通过改善肾脏功能而用于治疗心力衰竭，则需要设计针对性的特定临床试验方案和试验终点。

8. 缺血事件复发

对于心肌缺血或心肌梗死导致的急性心衰患者，可采用缺血事件复发率的降低（心梗复发、需要再次进行冠脉血运重建治疗）作为次要终点。

9. 生活质量/整体临床状态

生活质量（Quality of Life, QoL）改善情况和/或患者对整体临床状态的自评情况可以作为次要终点。必须对调查问卷或量表在急性心力衰竭患者中的应用进行验证。研究者评价的整体临床状态亦可作为次要指标（终点），但需要结合患者报告的 QoL 和整体状态进行评价，以避免出现偏倚。

10. 院外生存天数

作为再次入院次数的补充，可提供一些有用信息。该指标包括三部分内容：住院天数，任何反复住院的天数及在规定时间内全因死亡。生存天数是一个复合性研究终点，与反复住院后出现的晚期死亡比较，早期死亡的权重更大。因此，这个终点在一些住院时间相当长的特定患者中作用较大。若将此指标作为次要终点，必须预先规定评估流程和确定分析方法，主动收集和记录住院和再入院的准确信息。

11. 其他客观测量指标

联合用药、氧疗和插管/辅助通气等治疗的改变可作为有用的次要终点。

利尿作用增强一般提示脏器灌注得到改善，可作为次要终点。但需警惕过度利尿可使肾功能恶化。因此，对于血管扩张剂和利尿剂而言，脏器功能，如肾功能的改变常可作为安全性终点。例如，应将住院期间和出院后肾功能的明显恶化情况记录为次要终点，特别是在出院后早期肾功能未得到改善时。

若发生低心排量或心源性休克，可将组织灌注性指标（血肌酐、乳酸盐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶及静脉或动脉血氧分压）作为药物有效性的支持性证据。

五、临床试验设计

（一）临床药理学研究

在进行 AHF 治疗药物 I 期临床试验时，可以采取与其他心血管疾病治疗药物类似的临床药理学试验设计。I 期临床试验主要是观察人体对药物的耐受性，并获得药物在人体的药代动力学特征，为后期临床试验给药方案的制定提供科学依据。AHF 药物的 I 期临床试验重点包括以下三方面内容。

1. 药代动力学

急性心衰治疗药物的 I 期临床试验药代动力学研究可以参见《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》等相关指导原

则。需要指出的是，心衰时药物在人体的吸收、分布、代谢和排泄及各种组织的摄取可能会发生根本的改变。因此，除了与健康志愿者中进行药代动力学研究，还应该考虑在老年人、不同程度的心衰患者、伴不同程度的肝功能不全和/或肾功能不全患者中进行研究。在此情况下，建议采取基于生理药代动力学预测的研究策略来优化和指导临床试验设计。如果药物主要代谢产物可能产生治疗或毒性作用，应对其药代动力学、药效作用及其作用效能进行研究。

2. 药效学

根据药物作用机制，研究应包括血流动力学参数、对心脏生物电冲动形成和传导的作用、神经内分泌参数、对肾脏和肺脏产生的效应，以及耐药性方面的数据。不同严重程度的心衰都要纳入研究范围。

应尽量在心脏收缩力、动脉和静脉张力及心脏舒张/收缩功能方面详细说明药物的药效活性。如果药物的治疗作用包括抗心律失常机制，那么应当充分探索其可能的促心律失常作用。

需要指出的是，在健康受试者中获得的上述药效学数据有时难以直接外推到心衰患者。因此，建议将药代和药效结合起来研究。

与健康志愿者相比，药物在心力衰竭患者中的 **PK/PD** 特征可能存在较大差异。如果早期临床药理学研究中仅仅获得了药物在健康受试者中的研究数据，建议采取 **PKPD** 建模的方法，对药物在 **AHF** 患者中暴露量变化所引起的效应改变进行评价。

3. 药物相互作用

应选择的目标人群中广泛应用的药物与新药进行药物动力学和药效学的相互作用研究，除此之外，与其有相同同工酶底物的药物也要进行药物相互作用的研究。药物相互作用还可根据药物代谢酶来预测，建议参见《药物相互作用研究指导原则》。另外，对于不同作用方式和化学类型的抗心衰药物，也要进行药物

之间的相互作用研究。

（二）探索性临床试验

探索性临床试验是治疗作用初步评价阶段，其目的是初步评价药物用于目标适应症患者的治疗作用和安全性，探索试验药物剂量-效应关系，给药剂量、给药方案，初步评价药物的临床疗效、安全性，为III期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。在早期探索性临床试验中，尽可能采用随机对照设计，也可以采用灵活的设计，如采用，单组多阶段设计，适应性设计，开放研究等。

应根据试验药物特性和研发目标，制定科学合理的试验设计，选择符合拟定适应症的 **AHF** 患者为研究对象。应制定明确的受试者选择标准，尽可能保证受试对象的同质性，以减少混杂干扰因素。

强制性剂量递增研究可为推荐给药剂量和最大耐受剂量的确定提供一些证据。在平行剂量效应研究中，也可先使用较小的起始剂量进行试验，然后逐步滴定调整至目标固定剂量。平行、固定剂量、双盲安慰剂对照的研究设计有助于新药评估，应当至少研究 3 种剂量（低剂量、中剂量、高剂量），根据试验药物的类别、种类、给药途径、疗效指标等，设计合理的给药疗程、随访观察时间。应对试验药物的给药剂量范围、药物对血流动力学参数的影响进行研究。根据从血流动力学参数、症状和安全性中观察到的药物剂量/暴露效应关系，确定试验药物的最低有效剂量、剂量调整方案以及给药时间。

根据研究药物类别、药效作用、作用机制、研究目的等，可考虑选择呼吸困难症状变化、心衰体征变化或血流动力学参数等作为疗效指标，对研究新药的药效作用进行初步评估。为明确药物的血流动力学作用、评价药物的治疗效应，可选择血流动力学参数（特别是 **PCWP**）作为并列主要终点。在正性肌力新药研究中，需在临床研究的某个阶段评价药物对血流动力学参数的作

用。在较大样本量、较长随访期的探索性临床试验中，也可初步观察药物对死亡等临床结局事件的影响。

在探索性临床试验阶段，应进行试验药物与其他急性心衰常用药物间的相互作用研究。药物相互作用研究数据可用于指导临床用药。

（三）确证性临床试验

确证性临床试验又称Ⅲ期临床试验，应为多中心、随机、双盲、对照临床研究，在探索性试验基础上，进一步确证新药用于治疗 AHF 的临床疗效、安全性，对其临床获益/风险进行评估。

如果新药拟用做常规药物治疗基础上的加载治疗，并属于新的治疗类别或所属类别在此前未用于治疗 AHF，则需要开展安慰剂对照研究，通过安慰剂对照研究评估试验药物的疗效，在试验设计方案中应明确定义最优常规治疗方案，在常规治疗的基础上加用研究药物或安慰剂进行比较。应确保按照临床指南给予患者合适的常规治疗。如果没有进行安慰剂对照研究，需要进行合理说明。

确证性临床研究中，阳性对照药的选择取决于新药的类别和血流动力学作用。若试验药物为血管扩张剂，首选对照药为硝酸甘油或硝普钠。在利尿药的临床试验中，常用呋塞米作为阳性对照药物。多巴酚丁胺（单用或与多巴胺或其他血管活性物质联合用药）是 AHF 患者中使用最广泛的正性肌力药物。如果未选择这些常用的对照药物，则必须对其合理性进行论证。

如果已有同类治疗药物上市应选择已上市的同类治疗药物作为阳性对照药。在此种情况下，若选用非劣效性假设，应避免过低估计治疗药物间的差异，并确保研究具有足够的试验灵敏度。如果选择的阳性对照药物虽然已经临床上常规使用但并未获得治疗适应症，则应附加说明其合理性，并采用优效性设计。为保证研究的检测灵敏度，需确保研究设计的质量，此时可增加设

置安慰剂组。

治疗周期取决于试验药物的类别、种类和给药途径，可从数小时至数日。试验周期包括药物治疗期间的住院时间以及出院后随访时间，试验周期的长短取决于治疗周期以及症状和发病率/死亡率改善方面的预期收益。为确保药物没有严重的安全性问题，需要获得较长随访期的观察数据。

1. 试验药物的剂量及给药方案

确证性临床试验中，试验药物剂量及给药方案的选择要有科学依据，用药剂量应该经过充分研究并有相应数据支持。因为血流动力学改变与临床结局的相关性不高，不能仅根据血流动力学指标确定药物剂量。应根据血流动力学、症状、体征、临床耐受性和对临床结局的影响综合分析，选择给药剂量和给药方案。在临床试验期间，有可能需要根据治疗反应进行剂量调整。应根据早期研究数据，在临床试验方案中预先设定明确的剂量调整方法和调整时间。

阳性对照临床试验中，阳性对照药应为已批准上市的药物，其用法用量应与被批准说明书中的用法用量一致。

2. 合并用药

在任何情况下，应给予最优化的合并用药治疗，并应在临床试验方案中预先定义。已经使用利尿剂、肾素-血管紧张素转换酶抑制剂、 β -受体阻滞剂、地高辛、醛固酮受体拮抗剂等抗心衰药物治疗的患者，除非有禁忌或治疗决策需要停用，在急性心衰时应继续使用这些药物。在研究计划中应强调，在任何情况下尽量优化合并用药治疗方案，并详细记录合并用药信息，包括其对研究药物可能产生的潜在影响。合并用药的方案或剂量改变需要详细记录，尽量不在研究过程中无计划的随意改变合并用药。

3. 疗效终点

对于旨在改善症状的短期治疗用药，可选择呼吸困难作为主要终点，评价试验药物用于改善呼吸困难的临床效果。在以症状

改善作为主要疗效终点时，应将死亡作为关键次要疗效终点，提供用药期间及长期随访的临床数据，证明试验药物对死亡无不利影响。

对于旨在改善 AHF 患者预后的新药，首选的主要终点为全因死亡，次要疗效终点包括心血管死亡、因心力衰竭再次住院、院外生存天数、利钠肽（BNP 和 NT-proBNP）降低等。可根据 AHF 的病因选用不同的有效性测量指标。例如，对于心脏局部缺血事件或急性心肌梗死导致的 AHF，住院期间或 30 天内的短期死亡率可作为心衰急性期短期给药药物的主要终点指标。当需要进行长期用药时，疗效评价的时间应该延长。

在关键性/确证性试验中，PCWP 和其他血流动力学测量指标，例如血压、CO、CI、SVR 和 PVR 仅可用作相关次要终点，不可作为临床结局/生存率的替代终点。

4. 统计学问题

确证性试验应采用多中心、随机、盲法、对照设计。样本量的估计根据主要终点计算，试验设计时应对该主要终点的既往研究有充分的了解。如果研究中涉及多个主要终点时，需考虑多重性问题，以避免 I 类错误膨胀。

在阳性药物为对照的非劣效试验中，当以死亡作为主要疗效终点时，常采用率比或风险比作为效应指标，非劣效界值的确定需谨慎，试验组相对于对照组的率比（风险比）应低于安慰剂组相对于对照组的率比（风险比）的平方根。

六、安全性评价

总体安全性数据的规模取决于药物类别，所探索适应症和目标人群。各类适应症所属患者人群的安全性数据应足够充分或者数量充足，以排除试验药物对死亡率升高的潜在影响（如，若所申请试验的目标患者是 ADHF 或 ACS 导致的急性心力衰竭患者，则各组人群的数据必须足够充分，以助于做出相应的判断）。

（一）死亡率

需要关注的安全问题一般包括威胁生命的心律失常、缺血事件和导致死亡率增加的低血压。即使所申请试验的研究终点仅仅是症状上的获益，也需要获得院内死亡、14天、30天、60天，以及6个月后的死亡率，从而排除任何药物毒性作用的可能。

根据给药疗程和安全性数据集中患者人群的特点，确定用于评估药物不存在有害作用的时间点。原则上，假设试验药物与安慰剂或标准治疗进行比较，并使用汇总分析方法排除试验药物对AHF患者的有害作用。当发生不良事件的风险比（Hazard Ratio, HR）大约为1，95%可信区间的上限低于1.8时，可以认为不存在有害作用。

（二）血流动力学效应和相关症状

应特别关注心动过速、低血压、头痛的发生情况。

试验中的一项重要内容是对血管扩张剂造成的低血压事件进行评价。在研究方案中应对低血压予以明确定义，并特别关注首剂效应、剂量增加后的低血压和体位性低血压。

血压降低事件：指研究药物输注期间SBP较基线降低超过40mmHg和/或任意时间的SBP<90mmHg，并经间隔15分钟连续测定两次得以确认。

（三）心源性事件（包括心肌损害）

因为心肌损害与心力衰竭结局之间存在紧密关联，所以应详细记录主要缺血事件以及心律失常的发生情况。特别是在伴有AHF的ACS患者中，或在研究正性肌力药物时，对上述内容进行监测至关重要。评价内容应包括12导联心电图和24小时动态心电图监测（Holter）。出院前进行心肌损害指标检测，如肌钙蛋白或其他合适的生物标志物，也是一项安全性评价措施。此外，在药物研发早期，应对QT/QTc进行严密监测，对有关风险进行评估。

应对有特殊风险的患者（如老年患者、女性患者、糖尿病/

肝病患者等) 进行严密观察, 观察是否存在药理学效应的放大。在老年患者 (>65 岁) 人群中还应考虑其他安全性问题, 例如肾脏功能储备降低或早期肾或肝损害, 对血管过度扩张的代偿能力下降, 以及心律失常 (如房颤) 发生率增加。

(四) 肾脏功能

肾功能改变可能影响试验结果, 因而临床试验中评估肾功能十分重要。肾功能的主要评估指标包括血尿素氮、血肌酐、蛋白尿等。试验中上述指标出现明显变化、新发肾功能不全以及需要开始透析治疗均应视为重要的安全事件。此外, 应明确定义随访周期, 在此时间内将收集上述肾功能指标。

七、特殊人群 (老年人)

AHF 在老年人群中多见, 随着年龄增长, 发病率也升高。在临床试验中, 应注意纳入足够例数的老年患者, 并注意老年患者的整体健康情况、是否适合参与临床试验, 以及其治疗选择方面的问题。

八、参考文献

1. 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014. 中华心血管病杂志, 2014, 42: 98-122.
2. 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则 (国食药监注〔2005〕106号)
3. 药物临床试验的生物统计学技术指导原则 (国家食品药品监督管理局通告 2016 年第 93 号)
4. 药物临床试验的一般考虑指导原则 (国家食品药品监督管理局通告 2017 年第 11 号)
5. Allen LA, Hernandez AF, O'Connor CM, et al. End points for clinical trials in acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol, 2009; 53: 2248-2258.
6. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, et al. Clinical outcome

endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail*, 2013; 15: 1082-1094.

7. Smith SA, Mentz R, Roessig L, et al. Using Natriuretic Peptides for Selection of Patients in Acute Heart Failure Clinical Trials. *Am J Cardiol*, 2015; V116: 1304-1310.

8. Collins SP, Levy PD, Lindsell CJ, et al. The rationale for an acute heart failure syndromes clinical trials network. *J Card Fail*, 2009; 15: 467-474.

9. EMEA, Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Cardiac Failure. Addendum on Acute Cardiac Failure. Adopted by CHMP, July 2004. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003338.pdf

10. EMEA, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute heart failure. Adopted by CHMP, May 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187797.pdf

11. Peter S. Pang, John G.F. Cleland, John R. Teerlink, et al. A proposal to standardize dyspnoea measurement in clinical trials of acute heart failure syndromes: the need for a uniform approach. *Eur Heart J*, 2008; 29: 816–824.

12. Mebazaa A, Pang P, Tavares M, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J*, 2010; 31: 832–841

13. Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66: 403-469.

14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 esc

guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc) developed with the special contribution of the heart failure association (hfa) of the esc. Eur Heart J, 2016; V37N27: 2129-200.