

中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则

目 录

一、概述

二、临床研究要点

- (一) 临床定位
- (二) 试验分期
- (三) 诊断标准
- (四) 受试者选择
- (五) 中止/退出标准
- (六) 对照选择
- (七) 疗程与观察时点设计
- (八) 有效性评价
- (九) 安全性评价
- (十) 合并用药
- (十一) 试验的质量控制
- (十二) 统计方法
- (十三) 随访

三、名词解释

四、参考文献

五、附录

- (一) 中医证候诊断标准
- (二) 治疗心绞痛速效药物评定标准
- (三) 中医证候疗效判定标准

六、著者

中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则

一、概述

冠心病心绞痛是由于冠状动脉粥样硬化和冠状动脉功能性改变(痉挛)导致心肌暂时性缺血、缺氧而引起的发作性胸痛或胸部不适为主要表现的临床综合征。本指导原则将心绞痛分为稳定性和不稳定性,临床上亦有按照劳力性心绞痛和自发性心绞痛分类。

中医认为,冠心病心绞痛按其症状表现当属于胸痹、心痛等病证范畴。通常由于年老、饮食不节、过食肥甘厚腻、长期起居不当,或情志不畅而致寒、痰、瘀、虚等引起心脉闭阻出现胸闷、胸痛等症。临床常见心血瘀阻证、气虚血瘀证、气滞血瘀证、痰阻心脉证等证。

本指导原则用于指导中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究的试验设计。由于稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛的病理机制有很大区别,症状表现、病情、治疗原则、预后均不同,故临床试验应分别设计观察。本指导原则重点阐述稳定性心绞痛,简要介绍不稳定性心绞痛。研究者应根据法规与技术要求,结合中药、天然药物的组方特点、临床前研究结果,确定临床试验目的。根据试验目的,依据临床研究一般原则,结合试验药物及冠心病心绞痛的适应症特点,确定药物的安全性、有效性观察重点,进行临床试验设计。研究应以安全性和有效性为纲,贯穿整个目标适应症研究的始终,使新药研究整体性增强,符合药品研发规律。

二、临床研究要点

新药临床试验的主要目的是通过不同的临床试验探索或者确证新药对目标适应症的一个或几个方面的作用,得出药物有效性和安全性证据。不同药物有着不同的药理作用特点、不同的研究基础和背景,同时研究过程中又有着不同的研究阶段、分期,因此每个独立的临床试验均需确定不同的试验目的以用于回答不同的临床问题。由于试验目的不同,临床试验设计也会有很大区别。

因此,临床试验前,应充分了解药物处方特点、研究基础、研究背景、研究阶段、研究分期以及疾病的特点和临床实际,同时,在考虑临床试验难易程度和临床可操作性的基础上,确定合理的临床试验目的。根据试验目的,确定科学、

合理和可行的临床试验方案。临床试验设计应注重观察试验药品在同类药物中的作用特点，体现药物上市价值。

（一）临床定位

冠心病心绞痛临床治疗的主要目的有：迅速缓解心绞痛急性发作；减少心绞痛的发作频率、减轻疼痛程度，改善相关症状和中医证候；预防心肌梗死等心血管事件发生。其根本目的是提高患者生存质量、延长生存期、提高生存率。

1. 定位于迅速缓解心绞痛急性发作的试验，前期研究资料应提示试验药物有足够的生物活性、作用强度。鉴于该阶段病情较重和危急，潜在严重后果（心肌梗死或死亡），若试验药物不能在较短时间内起效，则需及时退出临床试验，改用公认有效的救治措施。此类试验应在具有相应急救措施，保证安全的条件下进行。

2. 定位于减少心绞痛的发作频率、减轻疼痛程度，改善相关症状和中医证候的试验，应根据处方药物的特点及心绞痛的病情，特别是心绞痛的发作频率的不同，设计足以支持其疗效评价的试验疗程。在早期的探索性研究中，建议选择病情较轻的患者，在符合伦理学原则的基础上，采用安慰剂对照。

3. 若针对减少心血管事件终点指标，需要有足够多的病例数和较长的试验疗程。

稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛的病理机制不同，症状表现、病情、治疗原则、预后区别很大，临床试验应分别设计与观察，试验结果分别统计。出于对安全性的考虑，建议首先研究试验药物对稳定性心绞痛的疗效，初步了解药物的生物活性后，再用于不稳定性心绞痛适应症的研究。不稳定性心绞痛的临床试验一般应在基础治疗的基础上采取加载治疗的试验设计。

（二）试验分期

不同试验分期需要解决的问题不同，试验目的有所区别，临床试验设计不同。

I期临床试验：试验药物预期用于冠心病患者，故一般认为可能具有心血管活性。在进行常规观察项目（如耐受性、药代动力学）的同时，应关注药物心血管系统活性的观察。应详细观察心率、血压、心电图，必要时增加观察时点，并可考虑超声心动图以及凝血时间、血流动力学等各项相关指标的观察。

若试验结果出现难以解释的现象，必要时，在符合伦理学原则的基础上，增加安慰剂对照，采用随机双盲试验设计，进行比较性试验，以获得更准确的信息。

II 期临床试验：作为探索性试验阶段，可有多个研究目的，如中医证候、剂量、疗程探索研究。临床试验有效性研究应遵循由易到难的原则，可首先考虑观察心绞痛分级低的患者，对药物疗效有初步认知后，再考虑纳入心绞痛分级高的患者。

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，可以适当扩大人群的年龄、合并症等试验范围。一般应符合随机、双盲、对照的试验设计要求。冠心病患者多为老年人，在保证安全和符合伦理学的情况下，允许 III 期临床试验适当向老年患者放宽年龄限制。

（三）诊断标准

1. 西医诊断

必须有明确的诊断依据。

诊断慢性稳定性心绞痛可参考中华医学会心血管病学分会颁布的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》。

诊断不稳定性心绞痛可参照中华医学会心血管病学分会颁布的《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》。

2. 中医证候诊断

中药复方制剂中医证候的选择应符合方证相应的基本原则。按照权威、公认的原则选择中医证候诊断标准。目前仍可参考 2002 年《中药新药临床研究指导原则》的中医证候诊断标准（见附录 1）。

亦可根据药物的特点、目标适应症特点，依据中医理论自行制定，但应提供科学性、合理性依据，并具有临床实际可操作性。

（四）受试者选择

1. 纳入标准

根据试验目的，处方特点及临床前试验结果制定合适的纳入病例标准，包括冠心病的分型、分级、中医证候、危险分层等。所有的病例选择应符合伦理学要求。应注意患者的年龄要求。

2. 排除标准

排除标准需根据药物的特点、目标适应症的情况，考虑有效性、安全性及伦理学等因素合理制定。

一般应排除合并严重心脏病、恶性高血压、严重心衰、严重心律失常、介入治疗后 3 个月内、应用心脏起搏器者；排除影响心电图 ST-T 改变的其他原因，如心肌肥厚、左束支传导阻滞、洋地黄药物影响、电解质紊乱等。有冠状动脉疾病以外的病变引起的胸痛、在试验前数月有过心肌梗死(至少三个月)及有梗死前症状的也应排除。

若以冠心病稳定性劳力性心绞痛作为研究对象，应排除静息时有心绞痛发生患者。运动试验应注意禁忌症。

不稳定性心绞痛除排除以上人群外，尤其应鉴别心肌梗死前期的症状。

（五）中止/退出标准

根据冠心病心绞痛疾病特点，制定严格的试验中止标准和紧急处理措施，尤其是运动试验应具有针对性。

急性心绞痛发作一般在应用硝酸酯类制剂后 3~5 分钟内缓解。在缓解急性心绞痛发作的药物研究中，应密切观察患者服药后的反应，如不能及时缓解，应考虑是否为药物的疗效不佳，或者为心肌梗死前期症状，必要时退出试验，并进行相应的紧急处理，保证受试者安全。

（六）对照选择

冠心病心绞痛适应症临床试验的对照选择非常重要，应按照试验设计的要求选择。

阳性对照药应为已知的有效药物，可在国家标准所收录的同类病证药物中择优选用。应选择经过严格临床试验验证，具有明确的安全性、有效性研究数据的药物。

对于缓解急性心绞痛发作的药物研究，应以硝酸酯类制剂作为阳性对照药。

对于限于冠心病稳定性劳力性心绞痛分级 I、II 级的患者，在短效抗心绞痛制剂的基础治疗下，用安慰剂对照是可行的。

冠心病患者易发生猝死，应具备相关抢救措施，试验设计过程中一定要做好知情同意。

（七）疗程与观察时点设计

根据临床试验目的,药物处方特点和给药途径,设定合理的疗程和观察时点。

定位于迅速缓解心绞痛急性发作的试验,可考虑短期研究,一个观察周期一次用药。在发作开始的5~10分钟内以分钟为单位作为观察时点。每例患者需要重复十个观察周期。

定位于减少心绞痛的发作频率、减轻疼痛程度,改善相关症状的试验,应根据心绞痛发作次数、频率选择合理的疗程。若以冠心病稳定性劳力性心绞痛为目标适应症,一般研究可持续4~8周,以周为单位作为观察时点。

若针对减少稳定性心绞痛患者心血管死亡和非致死性心梗等终点指标,应有足够长的疗程,一般以月为单位作为观察时点。针对不稳定性心绞痛患者心血管死亡和非致死性心梗等终点指标,疗程可能相对缩短。观察时点应根据病情的程度确定。

(八) 有效性评价

根据临床试验目的确定临床试验的主要疗效指标和次要疗效指标。

1. 疾病疗效评价

定位于迅速缓解心绞痛急性发作的试验,一般应重点评价用药后心绞痛缓解时间,并配合心绞痛发作持续时间、心绞痛疼痛程度、心电图改善情况等观察。速效药物的疗效评价可采用2002年《中药新药临床研究指导原则》的疗效评价标准(见附录2)。

以冠心病稳定性劳力性心绞痛症状改善为目标适应症的临床试验一般应重点评价运动负荷试验的运动耐受量及抗心肌缺血效果、心绞痛分级的变化、硝酸酯类药物使用量等。

平板运动试验用于评价试验药物对患者运动耐受量及抗心肌缺血效果,病例数应符合统计学的要求。其评价指标包括总运动时间、代谢当量(METs)、出现ST段压低1.0mm的时间(心前区导联ST段压低1.0mm)、心绞痛出现时间、ST段压低的最大幅度、血压心率乘积(SBP×HR)以及Duke活动平板评分等。

2. 中医证候疗效评价

按照中药申报的品种,应对中医证候疗效进行评价。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。应重视各指标的权重值的合理确定。中医主症(胸痛、胸闷)应为主要疗效指标,其余如口唇紫暗、疲倦乏力、畏寒肢冷、腰

膝酸软、自汗、不寐等为次要指标。

目前中医证候的改善多采用量表的方式进行评价。这种评价方法在中医疗效评价方面已达成共识并广泛应用，且起到了积极的作用。鉴于中医证候研究的复杂性以及量表学的基本要求，建议选择经过信度、效度验证的中医证候评价量表。

中医证候疗效评价标准目前仍可参考 2002 年《中药新药临床研究指导原则》的疗效评价标准（见附录 3）。

3. 生活质量评价

生活质量是一个全面反映药物作用的综合指标，可根据临床试验目的加以选择采用。西雅图心绞痛调查量表（Seattle Angina Questionnaire ,SAQ）是国内使用较多的冠心病心绞痛特异性功能状态及生活质量自测量表，其内容主要包括躯体活动受限程度、心绞痛稳定程度、心绞痛发作频率、治疗满意程度和疾病主观感受等 5 方面，能从一定程度反应受试者生活质量状况。

（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、肾功能和心电图等安全性指标。应根据试验目的的不同，设计访视的时点。

每个试验均应根据处方特点、临床前毒理试验结果、目标适应症特点等选择具有针对性的安全性评价指标。根据中医理论，着重观察可预期的不良反应，如处方中含有活血化瘀的药物，宜考察凝血指标；如临床前研究提示对某个脏器有损害，则应注意设计针对该脏器的安全性指标，必要时增加检查项目，如 B 超等；考虑到心血管药物的特点，必要时应关注 QT 间期等指标。

特殊剂型应设计相应的安全性评价项目，如中药注射剂尤其应注意观察生命体征、过敏反应和局部刺激性等。

由于冠心病心绞痛有发生急性心肌梗死和猝死等严重不良事件的可能，故需密切观察病情，及时妥善处理并上报有关部门。

虽然运动负荷试验作为一项可靠、易行的辅助检查手段对评价冠状动脉病变程度具有重要的指导意义。但是，运动负荷试验也具有较高的风险性，可能诱发急性心肌梗死，甚至发生心脏性猝死。因此，必须认真评价运动负荷试验的适应症，特别要注意平板运动试验的禁忌症，以免发生意外。试验过程中应加强对受

试者的保护。

试验过程中若出现不良事件和实验室指标的异常，应及时观察患者伴随症状，并及时复查、跟踪，分析原因。

注重合理地报告不良反应。报告的方式可参考《中药、天然药物临床试验报告撰写原则》。

关注临床试验结束后患者治疗方案的合理设计，如应关注后续的治疗药物和应用剂量，了解试验药物是否可突然停药，以保证受试者安全。

（十）合并用药

冠心病患者多合并高血压、高脂血症、糖尿病等，应注意评价合并用药对试验药物疗效和安全性的影响。明确规定对有效性和安全性评价有影响的不应使用的中、西药物。

对于稳定性心绞痛缓解症状为试验目的的临床试验，可以选择阿司匹林、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）药物。除非加载试验，受试者不应使用长效硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂等。

为保证受试者安全，该目标适应症在试验过程中可以应用短效硝酸酯类制剂（包括安慰剂对照试验），但应注意如实详细进行记录，研究者应考虑统一提供同一来源的短效硝酸酯类制剂。试验结束时，应分析短效硝酸酯类制剂对药物疗效评价的影响。

（十一）试验的质量控制

冠心病稳定性劳力性心绞痛的严重程度与患者生活方式有密切关系，若试验前与试验时患者活动量有较大的变化，则可影响对患者病情的客观判断。因此，在临床试验过程中，应保持试验前后每天活动量相对一致，注意生活方式对疗效评价的影响，保证组间可比性，以避免活动量的不同而影响疗效评价。

对于需要主观评价的指标，质量控制至关重要。建议临床试验前对评价者进行一致性的培训。若在试验的某个阶段（如探索性试验阶段）未采取盲法设计，应着重注意保证评价者与数据分析者均处于盲态，降低偏倚性。

该类患者通常在试验前服用其他治疗冠心病心绞痛的药物。故在符合纳入标准后，根据设计要求设计导入期（见名词解释 2），以消除已经服用类似药物的

延迟作用，并达到稳定基线水平的目的。导入期的周期应与已服用药物的半衰期有关。

运动试验应遵循统一的 SOP。

（十二）统计方法

应符合统计学的一般要求。病例数的设计应根据统计学和法规的要求计算。

（十三）随访

根据试验目的的不同，决定是否进行随访以及随访的方式、时点、内容等。若以心血管事件为主要疗效指标，有必要进行长期随访。

三、名词解释

1. 加载试验：在使用安慰剂的对照试验中，设计方案为所有受试者在接受标准疗法的基础上，试验组加用试验药物，对照组加用模拟试验药的安慰剂。这种试验称为加载试验（add-on）。

2. 导入期：有些药物研究，受试者在进入临床试验前需有一个导入期。其目的在于消除已经服用类似药物的延迟作用和稳定基线水平。导入期的长短应根据试验目的、试验药物、适应病症或已进行药代动力学研究药物的半衰期来确定。导入期可使用安慰剂。

四、参考文献

- 1.《中药新药临床研究指导原则》卫生部 1993 年
- 2.《中药新药临床研究指导原则》（试行）中国医药科技出版社 2002 年
- 3.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.《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》.中华心血管病杂志.2007, 35(3): 193~206
- 4.欧洲治疗心绞痛药品临床试验指导原则
- 5.日本治疗心绞痛药品临床试验指导原则
- 6.2002AHA 慢性稳定型心绞痛治疗指南
- 7.Spertus JA, Winders JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J AM Coll Cardiol, 1995, 25(2): 333—341

8.王永炎.中医内科学【M】，上海：上海科学技术出版社，1997：108—117

五、附录

附录 1：中医证候诊断标准

1.心血瘀阻证

胸部刺痛、绞痛，固定不移，痛引肩背或臂内侧，胸闷，心悸不宁。唇舌紫暗，脉细涩。

2.气虚血瘀证

胸痛胸闷，心悸气短，神倦乏力，面色紫暗，舌淡紫，脉弱而涩。

3.气滞血瘀证

胸痛胸闷，胸胁胀满，心悸，唇舌紫暗，脉涩。

4.痰阻心脉证

胸闷如窒而痛，或痛引肩背，体胖多痰，身体困重。舌苔浊腻或滑，脉滑。

5.阴寒凝滞证

胸痛彻背，感寒痛甚，胸闷气短，心悸，畏寒，四肢欠温，面白。舌苔白，脉沉迟或沉紧。

6.气阴两虚证

胸闷隐痛，时作时止，心悸气短，倦怠懒言，头晕，失眠多梦。舌红少苔，脉弱而细数。

7.心肾阴虚证

胸痛胸闷，心悸盗汗，心烦不寐，腰膝酸软，头晕耳鸣。舌红少津，脉沉细数。

8.阳气虚衰证

胸闷气短，甚则胸痛彻背，心悸汗出，畏寒，肢冷，下肢浮肿，腰酸无力，面色苍白，唇甲淡白或青紫。舌淡白或紫暗，脉沉细或沉微欲绝。

在证候诊断时，具有胸痛、胸闷主症之一，其他症状具有 2 项及舌脉支持者，即可诊断。

附录 2：治疗心绞痛速效药物评定标准

1.显效：用药后 3 分钟以内(含 3 分钟)心绞痛消失或基本缓解。

2.有效：用药后 3~5 分钟心绞痛消失或基本缓解。

3.无效：用药后 5 分钟以上心绞痛逐渐缓解或无改善。

4.加重：用药后心绞痛加重。

观察速效药物时，每个病例用药次数不能少于 10 次，不能同时应用其他药物和治疗方法。

附录 3：中医证候疗效判定标准

1.显效：临床症状、体征明显改善，证候积分减少 $\geq 70\%$ 。

2.有效：临床症状、体征均有好转，证候积分减少 $\geq 30\%$ ， $< 70\%$ 。

3.无效：临床症状、体征无明显改善，甚或加重，证候积分减少 $< 30\%$ ， > 0 。

4.加重：临床症状、体征均有加重，证候积分减少 < 0 。

六、著者

《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则》课题研究组