

谈药物临床试验中研究者依从性的管理

★ 汪朝晖 杨忠奇 杜彦萍 黄可儿 冼绍祥 (广州中医药大学第一附属医院 广州 510405)

摘要:在药物临床试验中,研究的质量不但与受试者的依从性有关,更与研究者的依从性密切相关。研究者在整个临床试验中处主导地位,所以加强研究者依从性管理已引起越来越广泛的重视,并已成为当代医学界亟待解决的重要课题。就研究者依从性存在的问题、不依从的原因和提高依从性的管理方法等进行了探讨,以期在药物临床试验中,为提高受试者依从性提供理论和实践依据。

关键词:药物临床试验;研究者;依从性

中图分类号:R 181.3+2 **文献标识码:**A

药物临床试验是指在人体(患者或健康志愿者)中进行的关于新药效应的一系列临床试验性研究,以证实或揭示试验用药的疗效和不良反应,目的是确定试验用药的疗效与安全性。新药临床试验只有客观、准确地评价新药的疗效和安全性,才能保证人们的用药的安全和身体健康。依从性本指患者执行医嘱的客观应答程度。在新药临床研究中,依从性包括受试者依从性和研究者依从性,受试者依从性可定义为受试者按照规定的药物剂量和疗程服用试验药物的程度及随访复诊复查意愿,研究者依从

性可定义为在试验过程中对研究方案的执行程度^[1~2]。研究者依从性是多中心临床试验实施过程中质量控制的重要环节,良好的研究者依从性是保证临床试验质量的关键。

然而,我们在临床试验质控过程中,发现部分研究项目质量存在一定的不足,表现在入组病例进度较慢,或入组较快,但未能严格执行临床试验设计方案要求,究其原因,除了跟受试者依从性有关,主要的还是与研究者的依从性有关。具体探讨如下:

1 存在的问题

者填写生活质量量表时其腹泻毒性反应已基本消失。

本研究结果显示,艾迪注射液联合化疗治疗晚期胃癌,能减轻患者化疗毒性反应及改善患者生活质量。

参考文献

[1] Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni FJF, et al. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. [J]. Cancer, 1998, 83: 2049 - 2053.
[2] Zhao H, Kanda K. Translation and validation of the standard Chinese version of the EORTC QLQ-C30 [J]. Qual Life Res, 2000, 9: 129 - 137.
[3] Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ, et al. Defining and analyzing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise [J]. Br J Cancer, 1999, 79: 538 - 544.
[4] Kim YH, Shin SW, Kim BS, et al. Paclitaxel 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma [J]. Cancer, 1999, 85(2): 295 - 301.
[5] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, et al. Phase

III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group [J]. J Clin Oncol 2006, 24 (31): 4991 - 4997.

[6] Koizumi W, Taguchi T. A phase II study of capecitabine (Xeloda) in patients with advanced/metastatic gastric carcinoma [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 20 (Abstr 2320): 1426.

[7] D Cunningham, S Rao, N Starling, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. N Engl J Med 2008; 358: 36 - 46.

[8] 王莉, 陈绍斌, 冯建明. 艾迪注射液联合化疗治疗恶性淋巴瘤 22 例 [J]. 陕西中医, 2007, 28(4): 440 - 442.

[9] 王红梅, 廖国清, 刘鹏辉, 等. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 80 例疗效分析 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2008, 15 (1): 53 - 54.

[10] Fayers PM, Aronson NK, Bjordal K, et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. The EORTC QLQ-C30 scoring manual [M]. 3rd ed. Brussels: EORTC, 2001: 627.

(收稿日期: 2008-07-29)

1.1 知情同意问题 由于研究者对受试者知情同意不够重视,受试者没有获得充分知情同意、或没有充分考虑成熟的情况下,研究者勉强筛选病人、让病人入组。由于没有同病人讲清楚参加临床试验的意义,获益情况,及病人在获益的同时应当承受的的义务或责任;没有充分理解病人关心的问题,为什么要参加试验?要做什么?有什么风险?有什么保障补偿?没有耐心讲解药物的治疗作用、用法用量、可能出现的不良反应。这样,往往造成病人依从性较差,不按医嘱服药,不配合研究者进行抽血化验检查,而造成失访或脱落。

1.2 试验方案执行问题 没有很好的执行药物临床试验方案,表现在诊断标准、纳入标准和排除标准不符合方案要求,导致纳入病例不符合要求;筛选时没有及时进行安全性检查,疗程结束时没有及时进行复查随访或超时间窗,或检查的项目有较多的缺漏,较多的失访。研究期间出现异常的检验结果或异常反应重视不足,如肝肾功能损害时,亦未执行中止标准,继续治疗,容易导致不良事件的发生。

1.3 试验原始记录、病例记录表(CRF表)填写问题 按照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)要求,原始记录与CRF表填写应相一致,数据采集应真实、及时、准确、完整,防止漏记和随意涂改。按照试验方案,逐项详细记录,不能留有空项。如需修改,只能划线不能涂盖,旁注改后的数据,并说明理由、签名并注明日期。我们发现部分病例试验数据的准确性和完整性不够。试验数据记录错误,测量方法有误差或偏差,疗效判定错漏、数据填写、修改错漏不及时、不准确、不完整,漏签姓名和时间,这样会增加临床试验评价结果的变异性,使临床试验的结果不能客观的反映试验药物的真实疗效、和安全性。

1.4 不良事件重视不够 由于少数研究者对GCP和药物管理的相关法律法规知识掌握不够,有时对不良事件尤其是严重不良事件不够重视,没有及时处理和书面记录不良事件,没有把严重不良事件及时上报给试验机构办公室、医院伦理委员会、上级药监主管部门和生产厂家,这样易对病人造成严重不良后果。

2 问题原因

2.1 客观因素

2.1.1 试验时间不足 新药临床研究大多在三甲医院,平时研究者们都兼顾医、教、研工作,医生均以看病为主而视科学研究试验为辅,或因工作忙,没有太多的时间和精力投入,加之新药临床研究程序繁

琐,要填很多表格,还要不时地和参与试验的病人沟通联络,这确实增加了不少工作量,导致研究者依从性降低。

2.1.2 研究方案复杂 依从性大小与研究方案的复杂性有着直接相关,病人用药次数及品种数量过多,则难以按时用药,不利于提高研究者依从性。试验中,令受试者参试的不便、频繁随访、抽血化验等均会导致病人较高的脱落率。

2.1.3 研究经费不能保证 对试验经费的不落实、不到位和不足,对研究者和受试者缺乏应有的经济补贴、补偿等,无一例外地都会大大影响药物临床试验的实施、进度和质量。

2.2 主观因素

2.2.1 缺乏严谨科学态度 研究者态度随意性较大,按个人意愿,不按方案进行操作,主要表现在执行项目时,往往认为自己有能力完成临床任务,没有认真阅读方案,对方案的某些细节、某些操作上进行篡改,致使研究质量下降,影响药物疗效的评判。对原始病历没有及时记录,而是在整个疗程结束后从病历资料才进行补填,这样会遗漏某些细节,导致资料不完整。为了达到预想的治疗效果,在疗效评分时没有客观记录;或为了掩盖不良事件或不良反应,没有如实填写数据,或对出现的症状体征没有详细记录。

2.2.2 被动接受临床研究 某些研究者对医学基础知识和GCP知识的掌握欠缺,对临床研究缺乏兴趣,对药物试验方案的理解缺少热情、或临床试验经验不足,不愿主动进行临床试验,在实施试验过程中对遇到的问题考虑欠周,从而影响了试验质量。

3 采取有效的管理方法

3.1 选择合格的研究者

研究者是实施临床试验并对临床试验的质量及受试者安全和权益负责的人员。合格的研究者对整个临床试验的质量保证起到至关重要的作用。虽然研究人员都经过不同层次的GCP和临床试验技术培训,但仍有相当一部分研究人员对GCP的掌握并不透彻,不能充分领会GCP的深刻内涵;对科研缺乏严谨性,不能很好地执行试验方案和标准操作规程(SOP);研究人员对研究项目缺乏兴趣、缺乏热情或积极性、对试验工作已倦怠、研究时间不足、承担的试验项目太多、因多种原因不能按进度和要求入选受试者、对受试者缺乏耐心、服务态度生硬等。所有这些,都可能导致操作变异和试验误差,影响临床试验的质量^[3]。因此,我们根据以往完成临床试验的质量、经验、责任心和严谨态度来选择高素质的研

究者,以提高其依从性,保证药物临床试验的质量。

3.2 加强研究者培训与教育,提高研究者的素质

(1)首先要转变观念,充分认识到开展新药临床试验的重大意义,明确药物临床试验是临床科研的重要组成部分,实际操作要求较高,对培养研究者的临床科研能力有很大帮助。广泛开展药物临床试验,可提高医院的整体科研水平,有利于医院人才建设和学科发展,所以要端正思想态度,提高自律性。

(2)在每一项临床试验启动前,由机构办公室组织对拟参与临床研究的所有人员,包括医护人员、药物管理员、检验人员、影像、医技人员进行临床试验项目培训。培训内容包括:GCP知识和相关法规、临床试验方案、研究者手册、SOP、知情同意过程、临床试验的关键点、容易出错的环节,并向各研究者详细介绍临床方案和药品一些临床前研究资料,如药效学、毒理学研究和简单的工艺处方、用法用量等,使所有参与临床试验的研究人员了解试验项目情况。我们体会到,GCP及临床试验技术的培训是一个长期、持续深入的过程,要求管理人员和研究者不断深化对GCP实质的理解。

(3)认真进行资料收集前的培训,以统一认识,熟悉收集方法,掌握研究项目的特殊要求。要求各研究者分工明确,各担责任,以科学求实的态度把受试者的客观情况和主观感觉及时、准确、完整的记录在原始病历及病例报告表上;重视不良事件的处理和报告。培训的目的是提高资料收集者的内部观察一致性和观察者间一致性,以保证临床研究结论的可靠性,并以此为指标来评价培训的效果。

3.3 调动监查员积极性

制定监查员制度,标准化的监查工作对保证多中心临床试验的质量非常重要。要充分调动监查员的积极性,要让监查员不时地跟进、探访和督促研究者,不时地跟研究者保持联系,方式包括电话访问和现场访问,进行定期检查与抽查相结合。发现问题应及时反馈给收集者,以便能及时按实际情况进行更正和补漏,并将错漏情况通知所有收集者和检查监督人员,防止同类错漏情况的再次出现。一方面保证研究者的依从性,另一方面也可了解研究人员

对方案的熟悉程度;了解研究进度,了解受试者知情情况,知情同意书签署情况,受试者对研究药物的反应。通过查看查看医疗记录的完整性,核查研究表格有关数据,严重事件报告表和相应证据材料来督促研究者发现研究质量问题,并加以改正。

3.4 加强机构管理,建立长期系统管理机制

机构办公室要做好科室之间的协调工作;本着对新药负责、对厂家负责、对病人负责的态度,把药物临床研究纳入科研目标管理,进行年终考核,树立典型,实施激励机制;同研究者签署协议书、科研道德保证书,并要求研究人员签署“研究者声明”,专业负责人签署“专业负责人承诺”,以激发其责任感,保证临床试验的质量。同时签署“廉政协议”,杜绝违法违纪行为,维护临床试验的正常秩序,保证临床试验规范、有序、公正、合法地运行。

3.5 积极运用计算机信息技术

研究者通过应用计算机信息技术,可动态了解每项临床试验项目的研究情况,包括病人入组速度和入组质量,对受试者及时进行随访,主动掌握受试者的服药、复查情况,防止受试者脱落,超窗。有利于临床试验数据收集和核查,提高了数据管理效率和研究资料的可靠性;对药物不良反应和不良事件信息可及时监测和交流,可将患者的受损减少到最低程度,从而提高研究的安全性。由于计算机信息技术应用于临床试验可提高研究者的工作效率,节省了较多的时间,使研究者依从性大大提高。

总之,重视研究者依从性管理在药物临床试验中意义重大。要提高研究者依从性,让更多的人关注这个课题,做好研究者依从性的评价体系,只有改进研究者依从性的原则、方法和技巧,才能从根本意义上提高我们的临床研究水平。

参考文献

- [1]曾婧,陈冠民,李汝霖. 新药临床试验中受试者的依从性问题[J]. 中国新药与临床杂志,2003,22(9):568-570.
- [2]张君,李国信,张锡玮. 谈新药临床试验中受试者和研究者依从性问题[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(8):854-855.
- [3]田少雷,李英. 影响药物临床试验的因素及其对策[J]. 中国临床药理学杂志,2004,20(2):156-158.

(收稿日期:2009-01-12)

征稿启事

《江西中医药》所设的重点栏目有《明医心鉴》、《滕王阁医话》等。《明医心鉴》以介绍名老中医经验和中医临证心得为主,重点刊载中医关于疑难病的诊疗经验,要求观点、方法新,经验独到。《滕王阁医话》主要反映中医教学、科研、临床的一得之见,要求以小见大,有感而文,语言生动流畅,可读性强,富于知识性、趣味性。