

中医临床研究中不良事件记录及其重要意义初探

李洪蛟¹ 何丽云¹ 刘为民¹ 闫世艳¹ 文天才¹ 刘保延^{2*}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院)

基金项目: 科学技术部国家“十一五”支撑计划项目(2006BAI0104212)

* 通讯作者: liuby@mail.cintcm.ac.cn

[摘要] 目前中医临床研究中不良事件记录主要参考国际新药研发安全性评价相关规则, 但中医临床研究与新药研发不同, 首先在研究背景方面, 中医临床研究来源于千百年临床实践, 有临床应用背景, 而现代医学的新药研发主要从实验室中来, 无临床应用背景, 其次中医临床研究与现代医药的理论不同。因此, 中医药临床研究中不良事件不应完全沿用现代新药研发的安全性评价。整理了 10 个临床研究课题质量控制中发现不良事件记录的问题和调研, 初步探讨中医临床研究中不良事件概念、不良事件规范记录及意义。

[关键词] 中医临床研究; 安全性评价; 医疗不良事件; 不良反应; 规范性记录

化学药物既给人类带来益处, 也给自身造成伤害, 其中最典型的案例就是“反应停”事件。“反应停”事件后, 各国政府纷纷通过立法, 完善药品监督管理措施, 加强对药品安全性评价的规范和要求。我国《药品临床试验管理规范》(GCP) 中“试验方案”、“研究者职责”、“申办者职责”、“监查员的职责”、“记录与报告”等章节逐一规定了对药品安全性评价中不良事件/反应监测记录的具体要求, 主要参照国际新药研发相关规则。不良事件记录是安全性评价中的基础性工作, 不良事件记录的及时准确直接决定着安全性评价的质量, 是临床研究或新药研发质量控制的重要内容之一。然而中医药临床研究中, 有别于化学药新药研究, 其安全性评价过程中, 不良事件的定义有待商榷。现代医药的新药研发中多直接来源于实验室, 没有临床应用背景, 而中医临床研究中的干预措施有临床应用背景, 或者在临床应用基础上发展形成, 大量的临床应用经验为一些症状性不良事件的排查提供了可能。另外, 中医药的理论有别于现代医药, 考虑到中医药疗法的一些特点, 汗法、泻法的应用, 如果研究过程中出现的不良症状是由于治疗方法或目的导致, 而这些症状是否应归属于不良事件, 如临床常用的汗法或泻法应用后的汗出和腹泻等症状是否归属不良事件。

我们在国家“十一五”科技支撑计划项目“中医药防治重大疑难疾病综合治疗方案优化与临床评价共性技术和质量控制研究”的现场稽查中看到, 每个课题组均有不良事件的记录表, 然而临床观察研究时间过半, 但记录表中基本都是“无不良事件发生”

或“未见不良事件”的记录。为了进一步分析影响不良事件记录的原因, 提高记录的质量, 我们设计了“国家十一五科技支撑计划研究方案实施情况调查表”其中考察“不良事件”的条目有三条: ①“您认为不良事件记录是否及时准确对研究质量有影响吗? 备选答案: 影响很大; 有影响; 基本无影响; 不确定”; ②“您认为本项目中不良事件记录有困难吗? 备选答案: 基本无困难; 一般; 困难; 非常困难”; ③开放式条目为“如果您认为不良事件记录有困难, 请举例说明”。现场调查了 10 个课题的主要执行者, 共收集问卷 16 份, 并与有关人员就不良事件记录问题进行了讨论。有关不良事件的条目结果: ①您认为不良事件记录是否及时准确对研究质量有影响吗? 认为影响很大 0 个, 认为有影响 9 个, 认为基本无影响 7 个, 认为不确定 0 个; ②您认为本项目中不良事件记录有困难吗? 认为基本无困难 8 个, 认为一般 8 个, 困难 0 个, 认为非常困难 0 个(开放式条目回答空白)。结合课题研究中关于不良事件相关问题及针对开放式条目“如果您认为不良事件记录有困难, 请举例说明”应答情况不好, 与课题执行人进行了讨论, 讨论中发现目前关于中医临床研究中不良事件的记录主要存在两点问题, 即对不良事件概念认识不清; 不良事件记录存在问题, 下面围绕两个问题进行讨论。

1 不良事件概念的厘清

1.1 不良事件的定义

目前对不良事件尚无统一的定义, 不同组织机构关注的范围及重点不尽相同。部分研究人员没有正确认识不良事件, 将不良事件等同于不良反应, 甚

则认为一旦研究过程中出现不良事件则意味着该项研究有负面的影响。

WHO、ICH、FDA、SFDA 关于不良事件的定义,是指临床治疗或研究期间任何不利的医药事件,可以是暂时的,但不一定和治疗有因果关系,关注的是事件发生时间,而不是怀疑有因果关系,见表 1。

表 1 WHO、ICH、FDA 中不良事件定义比较

制定组织	名称	范围	与干预的 因果关系	定义中的补 充说明
WHO	不良事件 或不良经历	药物治疗期间	并非怀疑有 因果关系	强调时间 发生的同步性
ICH	不良事件	患者服用药物 期间或临床研 究期间	不必一定有 因果关系	举例:不正常 的实验室检 验值、症状等
FDA	不良事件	药物、生物制 剂、医疗器械包 括体外医疗诊 断器械的应用 期间、特殊的营 养品	可疑	进一步说明范 围包括药物、 医药器械及特 殊的营养产品
SFDA	不良事件	病人或临床试 验受试者接受 一种药品后出 现的不良医学 事件,但并不 一定与治疗有 因果关系	并不一定与 治疗有因果 关系	无

WHO 定义的原文领域是药物治疗,强调的是事件的出现与药物治疗时间发生的同步性。ICH 定义的原文领域是药物治疗,并针对不良事件进行举例,可能是不良的、非治疗目的的一些征象;例如不正常的实验室结果、症状或因使用药物而出现的暂时疾病,并不一定和药物治疗相关,WHO 和 ICH 关注的是“该事件”与“治疗行为”的“时间同在性”。值得注意的是,既然“强调事件发生的时间同在性”,那么对于不良事件的应有明确的时间界定,应从干预开始的一刻计算,而终止时间即是随访的最后一天。

针对 FDA 定义领域相对明确包括药物、生物制剂、医疗器械包括体外诊断器械、剂量。对中医临床研究来讲,中药包括内服,外用的洗剂、熏法,特色疗法比如外敷冬病夏治、针灸、火罐、推拿等措施均为其观察范围,当临床研究批准正式执行时,就要考虑不良事件问题。

1.2 中医临床研究不良事件的划分有待研究

某些中医临床研究中出现的“不良”症状是由于治疗方法或目的导致,而这些“不良”症状是否归属于不良事件尚待商榷,如汗法或泻法应用后的汗出和腹泻等症状是否归属不良事件。

我们认为,由于治疗方法或目的导致的症状不应归属不良事件,因为这些症状是医生有目的的应用药物而出现的与治疗目的密切相关的症状,参考 ICH 定义即不是非治疗目的(unintended sign)的征象,所以不归属不良事件,研究者在研究前应考虑到,并将其排除不良事件范围。课题组在开展研究前应充分考虑本项研究干预措施的特点,结合既往的临床应用经验,对可能出现的与治疗相关的症状进行说明,以免研究中出现上述症状与不良事件混淆,并经过研究小组或相关领域的专家讨论后记录在操作者手册(SOP)中,以统一规划研究人员对不良事件的认识和记录。

但在中药扩大适应症、改变剂型时要酌情参照新药研究的不良事件记录。

2 关于不良事件的完整如实记录

不良事件记录要具备完整、如实、及时,任何不合理的不良事件记录,都可能对日后的统计分析造成无法弥补的缺失,进而影响安全性评价的客观性。中医临床研究中不良事件记录表的内容要参考国家食品药品监督管理局的《药品不良反应/事件报告表》,具体内容不赘述。下面结合“十一五”课题不良事件记录情况谈些建议。

①必须正确认识不良事件的记录对研究质量的重要影响,加强研究者的培训,在操作者手册(SOP)中尽可能详细的描述不良事件的定义和范围及本研究可能出现的不良事件。②在CRF表中注重对不良事件的记录页的设计,要能体现及时、完整,因此,时间、事件名称、可能的原因分析、采取的措施以及事件的随访情况均应作为记录的内容,而且应记录观察到不良事件的研究者姓名,并要签名确认。③对于不良事件与严重不良事件要分开记录,一般来说严重不良事件(serious adverse event)指临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。④要分析不良事件和不良反应。当一种不良事件经评价,有理由与所研究的药物有关,则称为药物的不良反应。二者的区别关键在于是否与试验用药物有关。药物不良反应(adverse drug reactions, ADR),世界卫生组织的广义定义是:为预防诊断或治疗疾病或为改善生理功能而用的适量药物引起的任何有害和非预期反应。如果药物相互作用的情况与临床后果符

淡紫或舌下紫筋显著者。汪老师常在基本方中加入黄芪、当归、川芎、丹参等,以冀补气血、和血络。慎用破血活血药,虑其有伤正之虞。

3 结合药理,辨病选药

汪老师诊治本病,在中医辨证施治的基础上,常结合现代药理研究,尤其善用雷公藤、青蒿、土茯苓等。雷公藤载于《本草纲目拾遗》,味苦辛、性寒,有大毒,入肝、肾经,祛风除湿、清热解毒、活血通络力强,颇合SLE治疗四法中的其中三法,能抑制机体变态反应,调节免疫功能。汪老师认为,凡经确诊且又排除禁忌症后,均可使用雷公藤,每日用量10~20g为宜,可连用至数月,大多数病例加用后都能较快改善症状,效果比较满意。使用时需防其对肝功能、造血功能、性器官的损害,孕妇忌服。青蒿首载于《神农本草经》,味苦辛、性寒,入肝、胆经,有清透虚热、凉血除蒸之效,有促进机体细胞的免疫作用,汪老师认为本品退热迅速而持久,可用于高热或低热不退的阶段,临床应用不必过分强调夜热早凉、舌红少苔等阴伤之证,只要发热较久,舌苔较净,无恶寒之象时皆可活用。并常告诫本品有胚胎毒作用,可致胚胎骨髓发育迟缓,故妊娠早期禁用。每日用量以6~20g为宜。土茯苓出自《滇南本草》,味甘淡、性平,入肝、胃经。有清热利湿、凉血解毒、祛风止痛之功。药理研究表明,本品可通过影响致敏T淋巴细胞释放淋巴因子的炎症过程而选择性地抑制细胞免疫反应。汪老师指出,土茯苓的这些功效和作用很符合本病的治疗且无毒副作用,每日用量以15~60g为宜。

4 多脏损害,变法施治

对于SLE出现内脏损害者,汪老师在治疗时根据各受损脏器的病变特点制定了相应的治法:①狼疮性肾炎常用健脾补肾法。症见面目浮肿、尿有蛋

白、舌淡脉细者,当用六君子汤、右归饮等,参以利水活血之品,如泽泻、车前子、桃仁、泽兰、大血藤、六月雪、白茅根等。后期肾功能衰竭引起尿闭不通,加滋肾通关丸。②狼疮性心肌炎常用益气宁心法。症见胸闷心慌气短、心烦不眠、脉来结代不调,常用炙甘草汤、归脾汤加减。③狼疮性肝炎常用养肝运脾法。症见胁痛腹胀、或肝脾肿大者,多取逍遥散、归芍六君子汤加减。腹水形成,用春泽汤合黑料豆、楮实子、泽兰、路路通、枸杞子等。④狼疮性肺炎常用清热宣肺法。症见咳嗽、气喘、胸闷者,用麻杏石甘汤或泻白散加减。波及胸膜者,肋下有水饮、舌苔腻脉弦,宜下气行水,控涎丹合葶苈子、紫苏子、杏仁、薏苡仁等。胸痛者,宜用香附旋覆花汤。⑤狼疮之胃肠型常用清肠和胃法。症见腹痛腹泻、恶心呕吐、纳少、舌苔腻者,方用半夏泻心汤、胃苓汤加减。

5 典型病例

唐某,女,23岁,1997年11月4日初诊。发现SLE3个月,刻下面部蝶形红斑,低热,呕吐不能食,24小时尿蛋白定量3.66g,抗核抗体(+),舌淡、苔薄,脉细数。病机:肝肾阴虚,风热入营,脾虚湿盛。治法:养肝肾,清营热,佐以健脾利湿。处方:枸杞子10g,生地黄15g,青蒿20g,地骨皮15g,连翘15g,金银花15g,薏苡仁15g,泽泻15g,(制)半夏10g,黄连3g,竹茹10g,陈皮5g,六月雪30g,白茅根30g,7剂。11月11日复诊:低热已退,饮食正常,红斑仍在。再宗原意去枸杞子、半夏、黄连、竹茹、陈皮,加(制)何首乌12g、桑椹子15g、牡丹皮10g、大血藤15g、当归10g,7剂。11月25日三诊:皮疹轻微,尿蛋白转阴性,后予基本方加减出入调理,病情稳定。

(收稿日期:2010-08-06)

[编辑:洪涛]

(上接第375页)

合世界卫生组织的定义,则可以将它归类于不良反应。药物不良事件(adverse drug event, ADE),它是使用药物而产生的一种损害,与ADR定义不同, ADE包括了药物应用错误^[1]。以前的教科书对药品质量问题或用药不当所引起的有害反应,称为广义的药物不良反应^[2]。⑤针对中医临床研究中不良事件,还需要进一步深入的调研和充分的讨论,如果能够建立一个较为通用的适合中医临床研究的不良事件记录量表则利于保障研究质量和受试者权益

保护。

参考文献

[1] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patient: a meta-analysis of prospective studies [J]. JAMA, 1998, 279 (15):1200-1205.
[2] 孙定人. 药物不良反应[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 1996:5-6.

(收稿日期:2010-10-15;修回日期:2010-12-10)

[编辑:李巍]