

• 思路与方法 •

双盲临床试验中动态药物编盲方法

闫世艳¹ 何丽云¹ 文天才¹ 白文静¹ 刘保延^{2*}

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

2. 中国中医科学院)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81072920); “十二五”国家科技重大专项(2012ZX10005009);

中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目资助(Z0259);

中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(ZZ070818)

* 通讯作者 liuby@mail.cintcm.ac.cn

[摘要] 介绍动态药物编盲方法的特点与优势。动态药物编盲是指在整个研究过程中, 受试者不再从始至终服用一个药物编码的药物, 其药物编码是动态变化的, 即一个受试者在研究过程中可能有多个药物编码。认为药物编盲过程常常是多次的, 适用于研究过程中需要调整治疗方案、研究药物昂贵, 需要节约药物以及研究周期长, 可能出现药物过期等情况。与传统药物编盲方法相比, 该方法更加灵活。

[关键词] 双盲; 药物编盲; 随机对照临床试验; 中央随机系统

盲法可以避免临床试验过程中由于受试者、研究者以及结局评价者等参与者的主观因素所导致的偏倚。在实际临床试验中, 盲法通过对研究药物进行编码来实现, 即通常所称的药物编盲。药物编盲方法是影响盲法实施质量的关键因素之一。目前常用的药物编盲方法简便易行, 但不够灵活, 难以实现对研究设计较为复杂或有特殊要求临床试验的药物编盲, 如研究过程中需要进行治疗方案转换、研究药物昂贵、需要尽可能节约药物以及避免研究周期过长可能出现药物过期等情况。本文介绍的动态药物编盲方法结合中央随机系统可以灵活地解决上述问题, 现对该方法进行简要介绍。

1 传统的药物编盲方法

目前常用的药物编盲方法是对受试者整个研究过程中的用药分别按照试验药物和对照药物包装好后, 根据事先生成的药物编码(盲底), 分别对试验药物和对照药物粘贴编码, 然后按照编码的大小顺序排序混合^[1]。由于试验药物和对照药物的外观、包装、颜色等各方面均相同, 因此编盲后受试者、研究者或其他试验参与人员难以区分药物的组别, 进而达到盲法的目的。药物编盲结束后, 研究者按照事先确定的研究任务将对应编码的药物运送到研究中心, 根据药物编码的大小顺序依次发放给受试者^[2]。该药品编盲方法简便易行, 通常整个研究过程中, 每个受试者对应一个药物编码。然而由于编盲时已经

确定了受试者整个研究过程中服用的药物编码, 当研究过程中需要进行药物调整时, 则难以实现。另外, 当有受试者脱落或中止时, 其尚未使用的药物也无法分配给其他受试者, 造成浪费。

2 动态药物编盲方法

动态药物编盲是指在整个研究过程中, 受试者不再从始至终服用一个药物编码的药物, 其药物编码是动态变化的, 即一个受试者在研究过程中可能有多个药物编码。当然药物编盲过程也常常是多次的。在实际操作中, 药物编盲时需要将试验药物按照发药间隔进行包装, 如 1 个月发药 1 次, 则药物按照 1 个月的药量进行包装。对该 1 个月量的发药包装进行编盲(具体编盲过程同传统编盲), 编盲结束后按照事先确定的各中心任务量将药物全部或分批运送到研究中心, 并将药物运送信息导入中央随机系统。当受试者符合研究要求入组后, 研究者登陆中央随机系统对受试者进行随机, 中央随机系统根据受试者随机化后的组别, 从该中心已有药物中选择对应组别的药物分配给该受试者(即中央随机系统的药物指定功能)^[3-4]。下次发药时, 研究者需再次登陆中央随机系统, 对该受试者进行药物分配, 获得本次访视的药物编码。与传统的药物编盲相比, 动态药物编盲并不是事先将药物编码与受试者对应, 而是通过中央随机系统在每次发药时进行药物指定, 获得本次访视的药物编码。因此, 动态药物编

盲方法更加灵活,可以轻松解决研究过程中的治疗方案转换、药物浪费以及药物过期等问题。此外,由于药物动态指定,也便于应付研究过程中出现的其他特殊情况。现结合几个研究实例来展示动态药物编盲方法的特点和优势。

3 药物动态编盲方法实例

3.1 研究设计复杂,研究过程中需进行治疗方案转换

在中医临床试验中,为保持中医辨证论治的特点和疗效,治疗方案多为辨证治疗方案,即不同证型对应不同的治疗方案。在这种情况下,当研究过程中受试者证型发生转变时,相应的治疗方案也会发生变化。因此,药物编盲时必须考虑到中途药物转换问题,而不能采用传统的药物编盲方法。另外,在该种情况下,研究者也难以预知研究过程中每种证型所需要的药物数量。因此,必须采用动态药物编盲方法结合中央随机系统来实现。

如某慢性病的辨证论治方案疗效评价研究,入组时纳入 A、B、C 3 种证型的受试者,观察周期共 8 个月,分别于入组后第 3 个月、5 个月和 8 个月进行访视,并在入组时、第 3 个月和 5 个月时判定中医证候,若第 3、5 个月时证型发生变化,则根据变化后的证型调整治疗方案(治疗方案为 A、B、C 3 种,分别对应 A、B、C 3 种证型)。对于该研究的药品编盲,研究者首先需根据既往研究经验确定整个研究过程中各个证型的大概比例,在本研究中,3 种证型的比例设定为 4:3:3。由于本研究只在入组后第 3 个月和第 5 个月时进行证候判定并调整治疗方案,因此,设定进行 3 次发药,并将药物按照以下药物用量包装:入组到入组后 3 个月、入组后 4~5 个月和入组后 6~8 个月,这样每个受试者在研究过程中,将有 3 个药物编码。由于每次发药的药量不同,为防止药物发放错误,采用不同的前缀来表示不同发药批次的药物编码。如 1-01A001,表示第 1 次发药,01 中心,A 证型,第 001 号药物,以此类推。假定本研究共 600 例受试者,10 个研究中心,每个中心完成 60 例,则每个中心的药物分配应该是:A 证型 24 例,B 证型 18 例,C 证型 18 例。以 01 中心第 1 次编盲(入组到入组后 3 个月)为例,药物编码应为 1-01A01~1-01A24,1-01B01~1-01B18 和 1-01C01~1-01C18,其他中心依次类推。根据上述原则产生药物编码并进行药物编盲。编盲完成后,将每个中心的研究药物运送到各研究中心,并将药

物运送信息导入中央随机系统。当受试者入组时,研究者首先登录中央随机系统对受试者进行随机,并记录该受试者的中医证型,中央随机系统会根据其证型从该中心药物编码中选择对应访视和对应组别的药物指定给该受试者。第 3 个月和第 5 个月访视时,研究者仍需登陆中央随机系统提供受试者此时的证型并进行药物指定,系统会根据受试者本次的证型指定对应的药物,若发生证型变化系统会自动根据其目前的证型发放对应的药物。

3.2 试验药物昂贵,需要节约药物

某新药治疗某罕见疾病的随机对照临床试验,由于试验和对照药物较为昂贵且购买困难,申办者要求研究过程中尽可能节约药物。此外,由于该疾病的发病率很低,且方案要求受试者为新发病例。为加快入组速度,尽快纳入病例,共有 25 个临床研究中心,这样每个中心最终完成的病例数可能很少,并且难以预先确定。这种情况下,采用传统的药物编盲方法难以满足需求,需要采用动态药物编盲方法。

该研究周期为 24 周,每 4 周进行访视并发放药物,因此需要将研究药物按照 4 周用量包装,对该包装的药物进行编盲,这样每个受试者在研究过程中会有 6 个药物编码。假定本研究共纳入病例 200 例,则编盲的药物数量为 $200 \times 6 = 1200$ 份,每份药物为受试者 4 周的药物用量。根据研究进度,药物编盲分两次进行,每次进行 600 份药物的编盲。

由于每个中心的病例数无法预知,研究中设立了药物管理中心,专门进行药物的管理和发放,所有编盲后的药物均保存在该中心。当有受试者符合要求进入研究时,研究者首先联系药物管理中心的管理员,由该管理员通过中央随机系统对受试者进行随机和药物指定,然后根据中央随机系统分配的药物编码,将药物快递到研究中心。受试者入组后的每次发药均由药物管理中心的管理员进行。

在这个临床试验中,通过动态药物编盲将受试者与药物分离开来,避免了研究过程中的药物浪费。对于脱落病例,若采用传统编盲方法,受试者整个研究过程中的药物均被编为 1 个号码,只能分配给该受试者,当其中途脱落时,剩余未发放的药物便被浪费了。而动态药物编盲时,每次只分配该次访视的药物,当其脱落后,不影响剩余药物的分配。

3.3 研究周期长,药物容易过期

动态药物编盲还可以解决研究周期长,药物容易过期的问题,其原理和操作方法与上述节约药物

的实例相同。如某慢性病的研究,共入组 1000 例受试者,研究周期为 3 年,每 3 个月进行访视,而药物保质期则只有 1 年。若采用传统编盲方法,后期入组病例所对应的药物容易过期。此时,可采用动态药物编盲,分 3 次进行(1 年编盲 1 次),每次对每 3 个月的药量进行编盲。这样通过将受试者与研究药物分离,采用多次编盲、动态分配药物编码的方法,避免了研究后期的药物过期问题,保证每次分配给受试者的药物均在保质期内。

4 讨论

动态药物编盲方法结合中央随机系统可以轻松解决双盲临床试验中的药物调整、药物过期和药物浪费等问题,方便灵活,值得推广使用。但该方法也有不足,主要为编盲工作量增加,往往是传统编盲方法的数倍。如一个样本量为 400 例,访视 10 次的临床研究,如果按照传统的方法编盲,对每位受试者整个研究过程用药进行编盲,编盲工作量仅为 400 份(按照外包装来计算);而按照动态药物编盲方法,对每次访视的药量进行编盲,编盲工作量应为 $400 \times 10 = 4000$ 份,足见工作量之大。另外,药物动态编盲方法必须与中央随机系统相互结合才能使用,增

加了研究成本。

在实际临床试验中,研究者应根据具体情况选择合适的药物编盲方法。对于研究病例较少、研究周期短、研究过程中不进行药物转换的临床试验,建议还是选择传统的药物编盲方法。对于研究过程中需进行药物调整、研究药物昂贵,需要节约以及药物容易过期时,建议采用动态药物编盲方法,以保证研究的质量。

参考文献

- [1]温泽淮,王奇,梁伟雄,等.生脉胶囊治疗慢性心衰双盲随机对照试验中盲法的实施[J].广州中医药大学学报,2004,21(4):315-322.
- [2]王国芳,谢琪,王晓菲.双盲双模拟临床试验的药物准备及编盲[J].中药新药与临床药理,2005,16(4):308-310.
- [3]刘保延,文天才,姚晨,等.多中心临床试验中的中央随机系统研究[J].中国新药与临床杂志,2006,25(12):931-934.
- [4]闫世艳,夏结来,姚晨.中心随机化系统在临床试验中的应用[J].中国循证医学杂志,2005,5(8):632-635.

(收稿日期:2012-12-31;修回日期:2013-02-21)

[编辑:王利芬]

欢迎邮购《中国现代名中医医案精粹》

《中国现代名中医医案精粹》(1-6 集),由董建华、王永炎两位院士牵头,组织全国第一批、第二批、第三批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师编写,共收录 434 位名老中医的 5172 例医案。这些医案是现代中医名家灵活运用中医理法方药治病活人的真实记录。医案中的按语或为名医本人所撰,或由后人、门徒所加;编者评注由丛书主编、副主编所撰。第 1、2 集主要收录 146 位名老中医的 1850 例医案,第 3、4 集主要收录 142 位名老中医的 1884 例医案,第 5、6 集主要收录 146 位名老中医的 1438 例医案。

本丛书特点:①所选名中医在全国有广泛的影响,极具权威性。②各集内对名中医均按行政区划和军队分类编排。③每则医案均由名老中医亲自选定,真实、可靠。其中一部分名老中医已逝世,因此所收医案尤为珍贵。④每集正文后均有该集的病名病证索引,第 6 集书末附有丛书的总病名病证索引,方便读者查阅。

《中国现代名中医医案精粹》(1-6 集)为精装 16 开本,已由人民卫生出版社于 2010 年 12 月出版。第 1 集 694 页,定价 95 元;第 2 集 669 页,定价 92 元;第 3 集 720 页,定价 96 元;第 4 集 820 页,定价 108 元;第 5 集 619 页,定价 85 元;第 6 集 558 页,定价 75 元。单购一集每本加邮挂号费 5 元,全套购买免邮费。款到寄书。汇款地址:北京市东直门南小街 16 号中医杂志北京医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010)64013162,(010)64014411-3053。

欢迎订阅《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主,兼顾普及”的办刊方针,是我国中医界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级医药期刊,是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国期刊协会评为“新中国 60 年有影响力的期刊”。2011 年获国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖,并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。被国内外多种检索系统收录。本刊主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验;临床研究、临床报道介绍中医药治疗的新方法、新成果。学术探讨、思路与方法、方法学与临床评价、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目,提供最新信息与治疗方法,成为学习中医药、研究中医药,不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊,大 16 开本,每月 2 日和 17 日出版,每期 9.80 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号:2-698),也可以与本刊读者服务部联系邮购,邮购免邮费。电话:010-64014411 转 3036。国外发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱,邮编:100044,代号:M140)。

本社地址:北京市东直门内南小街 16 号,邮编:100700,电话:010-64035632。网址:<http://www.jtcm.net.cn>。