

# 中药临床试验用药依从性影响因素分析

高源源<sup>1</sup>, 赵科<sup>2</sup>, 金亮<sup>1</sup>, 吴珊珊<sup>1</sup>, 张哲林<sup>3</sup>

(1. 内蒙古自治区国际蒙医医院 药物临床试验机构, 内蒙古 呼和浩特 010017;

2. 内蒙古自治区人民医院 药学处; 3. 内蒙古医科大学附属医院 神经内科)

**摘要:**目的:探讨中药临床试验项目受试者用药依从性的影响因素。方法:收集2017-09~2019-12在内蒙古自治区国际蒙医医院完成的7项中药临床试验项目资料。将收集的资料中可能对依从性产生影响的变量设为观察变量,进行依从性不合格的单因素分析。将单因素分析中有统计学意义的变量纳入二元Logistic回归模型中进行多因素分析。结果:本研究共纳入受试者113例,依从性合格89例、不合格为24例。因受试者个人因素而导致不合格的为18例,占比为75.00%(18/24)因发生AE而退出试验导致不依从为6例,占比为25.00%(6/24)。二元Logistic回归结果显示家属陪同、用药频次为受试者依从性不合格的独立危险因素。结论:本研究结果提示研究者在入组及筛选受试者时应关注受试者的心理因素,争取家属配合参与临床试验,同时试验方案应当尽量简化提高依从性。

**关键词:**中药临床试验;依从性;影响因素;Logistic回归

**中图分类号:** R45

**文献标识码:** B

**文章编号:** 2095-512X(2022)01-0043-04

临床试验的依从性是指临床试验参与各方对临床试验方案的遵从性。受试者依从性主要体现在对医嘱用药、其他治疗措施的遵从执行程度,以及随访的完整性<sup>[1,2]</sup>。依从性对于临床试验疗效确定结果至关重要,它支持临床试验结果的内部有效性,并可能影响结果分析<sup>[3]</sup>。近年来关于依从性的研究开始受到更多重视。中药临床试验常因试验药物疗效与不良反应的不明确、用药周期较长,而导致依从性下降<sup>[4]</sup>。就相关文献而言,受试者依从性影响因素的研究不够系统全面,受试者依从性对策研究多缺乏干预前后效果对比,也缺乏完善的依从性方法学指导<sup>[5]</sup>。本研究收集2017-09~2019-12在内蒙古自治区国际蒙医医院药物临床试验中心(以下简称“我中心”)实施的7项中药临床试验项目资料,通过对受试者依从性情况统计分析,探讨影响中药临床试验项目用药依从性的因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2017-09~2019-12在我中心实施的7项中药临床试验项目,共计113例受试者资料,排除因发生AE退出试验者6例,其中男性38例,女性69

例;年龄3~78岁。7项临床试验均为随机对照临床试验,其中Ⅲ期1项、Ⅳ期及上市后再评价6项,均为国内多中心项目。

### 1.2 资料收集

主要从以下两个方面对受试者的资料进行收集:(1)受试者方面:年龄、性别、家属陪同、病例来源、入组时患有其他疾病的种类、不良事件(AE)发生数、随访率;(2)试验方案设计方面:用药频次、每日用药种类、试验分期。

### 1.3 指标设定

采用计数法计算受试者的用药依从性,用药依从性=实际用药量/应服药量×100%,数值介于80%~120%之间即为依从,<80%或>120%即为不依从。

### 1.4 质量控制

由两名人员分别计算受试者的依从性,有异议的由第三人进行核实。所有的资料均来自于已经结题的试验项目,所有数据在研究病历或者病例报告表上均有记录,数据真实可靠,完整清晰。

### 1.5 影响因素分析

将收集到的可能对受试者药物依从性产生影响的因素设为自变量,用药依从性作为因变量,将单因素分析中有统计学意义的变量纳入二项Logistic回归模型中,进行多因素分析。

收稿日期:2021-10-28;修回日期:2021-12-01

作者简介:高源源(1989-),女,内蒙古自治区国际蒙医医院药物临床试验机构主管药师。

通讯作者:张哲林,主任医师,E-mail:zhangzhelin88@163.com 内蒙古医科大学附属医院神经内科,010050

### 1.6 统计学方法

使用 Excel 表格将收集的数据进行录入,并采用 SPSS 26.0 软件进行数据整理分析。采用描述性分析、卡方检验、Fisher 检验、Point-Biserial 相关分析进行单因素分析,采用二项 Logistic 回归分析法进行多因素分析。检验水准为  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  说明差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 受试者依从性的基本情况

共收集 113 例受试者的资料。24 例受试者依从性不合格,其中因受试者个人因素而导致不依从例数为 18 例,占比为 75.00%;因发生 AE 而退出试验导致不依从例数为 6 例,占比为 25.00%。

### 2.2 受试者依从性的单因素分析

排除因发生 AE 退出试验而导致用药依从性不合格的 6 例,只纳入因受试者个人因素而导致依从性不合格的 18 例。单因素分析统计结果显示,家属陪同、用药频次、随访率差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 受试者依从性的单因素分析

变量名称	依从性合格 (n=89)	依从性不合格 (n=18)	t/ $\chi^2$ /Fisher	Wald $\chi^2$
年龄	44.80 ± 19.17	43.44 ± 20.56	-0.026	0.788
性别	男=35	男=3	3.357	0.067
	女=54	女=15		
家属陪同	无家属陪同=43	无家属陪同=14	5.221	0.022
	家属陪同=46	家属陪同=4		
病例来源	门诊=75	门诊=17	/	0.458
	住院=14	住院=1		
入组时患其他疾病的种类	0种=47	0种=10	1.468	0.675
	1种=31	1种=5		
	2种=8	2种=3		
	3种=3	3种=0		
发生 AE 的数量	0件=61	0件=14	1.414	0.403
	1件=25	1件=3		
	2件=3	2件=1		
随访率	≤80%=19	≤80%=14	22.352	<0.001
	80%<且≤100%=70	80%<且≤100%=4		
用药频次	2次=25	2次=13	12.733	<0.001
	3次=64	3次=5		
每日用药种类	1种=49	1种=13	1.810	0.178
	2种=40	2种=5		
试验分期	Ⅲ期=17	Ⅲ期=1	/	0.298
	IV期及上市后再评价=72	IV期及上市后再评价=17 (19.10%)		

### 3 受试者依从性多因素分析

将受试者依从性单因素分析中有统计学差异的因素筛选出来作为自变量,依从性是否合格作为因变量,按照表 2 中的方法进行赋值,并纳入二项 Logistic 多因素回归模型。

采用 Enter 法筛选自变量拟合模型,霍斯默-莱梅肖检验  $P = 0.411$ ,模型预测正确比为 92.50%。回归分析结果表明,用药频数 ( $P < 0.05$ ),随访合格率 ( $P < 0.05$ ) 为受试者依从性差的独立影响因素。结果见表 3。

表2 变量赋值表

变量名称	赋值
是否家属陪同	家属陪同=0, 无家属陪同=1
用药频次	2次=0, 3次=1
随访率	≤80%=0, 80%<且≤100%=1
依从性是否合格	合格: 80%≤且≤120%=0, 不合格: <80%或>120%=1

表3 受试者依从性的二项Logistics多因素回归分析

自变量	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
用药频次	-4.803	1.475	10.607	0.001	0.008	0.000-0.148
随访率	-4.351	1.121	15.071	<0.001	0.013	0.001-0.116
常量	4.025	1.643	6.000	0.014	55.972	-

#### 4 讨论

临床试验是指以人体为对象的试验,意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应,或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,以确定药物的疗效与安全性的系统性试验<sup>[2]</sup>。临床试验方案设计严谨、管理规范,试验结果是评判药物有效性和安全性的主要依据。临床试验数据按照意向性分析原则(ITT)进行分析,包括所有随机的受试者。其中全分析数据集是试验疗效分析的主要人群,分析时对于因脱落导致的缺失值,其剩余的访视点用最后一次的结果做相应结转,对疾病疗效进行意向性分析。意向性分析主要用于疗效评价,且主要疗效分析结论以ITT结果为依据。由此可见受试者依从性差,可造成分析数据缺失,使统计分析结果出现偏倚,甚至降低结果的可信度<sup>[6-8]</sup>。同时提高受试者的依从性不但可以提高临床试验数据的质量和临床试验效率,而且能够减小申办方的经济损失,加快新药上市注册的速度。本研究通过收集口服药物、随机双盲对照的药物临床试验的受试者资料,评价依从性影响因素,从而为提高依从性提供合理化建议。

本研究共收集随机对照临床试验的113例受试者资料,其中24例依从性不合格,因受试者个人因素退出18例,占总数的75.00%;因发生AE客观事件而导致不依从例数为6例,占比为25.00%。可见受试者主观因素对依从性影响最大,这与文献<sup>[9]</sup>报道一致。因此,研究者在签署知情同意书时,应充分向受试者说明试验的内容,需要来院随访的次数和频率,以及检查次数等详细信息,并给予受试者充足的时间,建议受试者综合考虑工作、家庭等因

素,决定是否参加临床试验。

受试者不依从的单因素分析结果显示,家属陪同、访视合格率、用药频次三方面受试者用药依从性差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由表1数据可知,有家属陪同的受试者的依从性合格率(92.00%)明显高于无家属陪同的依从性合格率(75.40%),与文献报道一致<sup>[6,10]</sup>。家属可以通过督促其按时服药,从而提高依从性。在实际工作中发现,有家属陪同时,往往在入组或者发药时对试验内容,尤其是试验药物的不良反应了解的更加充分,配合度更高。特别是对于体力评分较低的受试者,常需要家属帮助受试者服药,填写日志卡,并配合随访。因此,研究者应在保护受试者隐私的条件下,尽可能使家属知情甚至参与,更有益于提高受试者的用药依从性。

受试者不依从的多因素分析结果显示,最终模型纳入的3个自变量中,用药频次( $P < 0.05$ )、随访率( $P < 0.05$ )为受试者依从性的独立影响因素。由表3可以看出随着用药次数的增加,依从性增加。共纳入每日用药3次的受试者69例,其中5例依从性不合格,不合格率为7.20%;每日用药2次的受试者38例,其中13例依从性不合格,不合格率为34.20%。可能与本研究纳入的用药频次为2的项目之一的适应症为焦虑抑郁状态有关。查阅几项研究报道结果<sup>[11,12]</sup>显示,受试者/患者的心理状态对临床试验有很大的影响,这可能是造成本研究结果与其他文献报道<sup>[13,14]</sup>不一致的原因之一。同时有研究<sup>[15]</sup>显示,多数受试者期望在临床试验过程中能得到医生的关注,并且期望研究结束后仍能得到医生的关注。多项临床研究<sup>[6,16-19]</sup>也证明,疾病折磨会导致患者出现一定程度的焦虑和抑郁等情绪。由此可见,受试者的心理状态对于依从性的影响较大。

研究者应该多关注受试者的心理因素,在签署知情同意书时以通俗易懂的语言明确告知受试者参与试验的风险及获益,随访时以恰当的方式与受试者沟通,发现其有疑惑时要及时充分地解答,让其得到重视和尊重。

随访率是影响受试者依从性的另一个独立影响因素。由表3可知,随着随访率的增加,依从性逐渐增加,这与其他文献<sup>[20,21]</sup>报道一致。本研究中,随访率是指实际来院随访次数与方案规定的随访次数之间的比值。考虑到各个试验药物治疗周期和疾病进展情况的不同,故采用随访率作为影响因素进行分析。由表1结果可知,当随访率为80%时,约有一半(42.42%)的受试者用药依从性不合格。查阅文献<sup>[13,14,20,21]</sup>可知,依从性与治疗方案的复杂性呈负相关,如用药频次高、用药种类多和用药时间长则依从性越差。因此,申办者在设计试验方案时应结合试验药物的用药周期和疾病进展情况,科学设计试验药物用药次数,使用方法应避免繁琐,同时减少不必要的检查,尽量简化方案<sup>[20]</sup>。

本研究纳入试验项目均为中药临床试验项目,与西药临床试验相比,中药临床试验中对依从性的重视程度更低,且中药新药因其特殊性导致依从性受影响因素更多。与中医药强调辨证论治、个体诊疗不同,临床试验采用群体研究方法,按统一流程完成一系列工作,这种研究方式限制了中药新药临床试验的开展,同时中药新药疗效与不良反应的不确定性,造成受试者、研究者对研究药物的信心下降,依从性下降<sup>[4,22]</sup>。本研究也存在局限性,包括样本量较小,未针对适应症进行分类;影响因素种类较少,仅涉及受试者因素和方案因素,未涉及研究者因素,研究设计不够系统。

### 参考文献

- [1] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication[J]. *N Engl J Med*, 2005; 353(5): 487
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2020
- [3] Yau I. Medication compliance and its affecting factors in clinical trials in south korea[J]. *Value in Health*, 2011; 14(3): 110
- [4] 焦岩, 王东海, 李国信, 等. 中药新药Ⅱ期、Ⅲ期冠心病心绞痛临床试验中依从性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016; 14(08): 844-846
- [5] 于明坤, 许云, 胡瑞学, 等. 临床试验受试者依从性方法学中文研究的特征分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2019; 19(6): 708-714
- [6] 寇莹莹, 汤依群, 吴剑秋, 等. 抗肿瘤药临床试验受试者依从性的影响因素及药学干预[J]. *中国药房*, 2012; 23(18): 1711-1713
- [7] 张莉, 郭晋敏, 康长清, 等. 我院药物临床试验受试者管理分析及对策[J]. *中国医药导报*, 2015; 12(6): 140-144
- [8] Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment[J]. *CA Cancer J Clin*, 2009; 59(1): 56-59
- [9] 韦传姑, 蔡颖, 陈大宾, 等. 临床研究中受试者脱落的影响因素分析[J]. *中国卫生统计*, 2021; 38(05): 752-754
- [10] Brown RF, Cadet DL, Houlihan RH, et al. Perceptions of participation in a phase I, II, or III clinical trial among african american patients with cancer: what do refusers say[J]. *Journal of Oncology Practice*, 2013; 9(6): 287-293
- [11] 田腾飞, 肖乐, 胡昌清, 等. 抗抑郁药临床试验中受试者样本代表性研究[J]. *中华精神科杂志*, 2015; 48(2): 76-80
- [12] 钟潇琦, 汪钦林, 梁卉薇, 等. 抗抑郁药临床试验受试者脱落情况及影响因素[J]. *四川精神卫生*, 2021; 34(05): 440-443
- [13] 任俊龙, 范惠霞. 青光眼患者用药依从性及相关影响因素分析[J]. *中国药房*, 2014; 25(6): 557-558
- [14] 王晓霞, 李育民, 高瑾, 等. 药物临床试验中受试者的依从性问题研究[J]. *中国药物与临床*, 2009; 9(6): 507-508
- [15] 陈燕鑫, 甘彬, 陈晓玲, 等. 受试者参加药物临床试验影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2020; 36(1): 123-125
- [16] Brandenburg D, Maass SW, Geerse OP, et al. A systematic review on the prevalence of symptoms of depression, anxiety and distress in long-term cancer survivors: Implications for primary care[J]. *European Journal of Cancer Care*, 2019; 28(3): e13086
- [17] Calderon C, Carmona BA, Hernandez R, et al. Incidence of sleep problems and their mediating role on depression and anxious preoccupation in patients with resected, non-advanced cancer: Data from NEO coping study[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019; 21(8): 1104-1107
- [18] Kim JH, Paik HJ, Jung YJ, et al. A prospective longitudinal study about change of sleep, anxiety, depression, and quality of life in each step of breast cancer patients[J]. *Oncology*, 2019; 97(4): 245-253
- [19] 马莹, 刘艳军, 李春燕, 等. 喉癌幸存者睡眠质量与生命质量相关性分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019; 32(3): 243-247
- [20] 周文菁, 娄小焕, 魏涵, 等. 药物临床试验受试者依从性的影响因素评估和对策研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2020; 29(5): 347-351
- [21] 张倩. 药物临床试验中如何提高受试者的依从性[J]. *医学信息*, 2014; 32(37): 389
- [22] 张盖. 中药临床试验中研究者依从性保障[J]. *实用药物与临床*, 2012; 15(3): 189-190