

专职研究护士对提升药物临床试验质量的作用浅析

廖娟, 刘寰, 陈恩强, 唐红*

四川大学华西医院 感染性疾病中心, 四川 成都 610041

摘要: 药物临床试验是新药研发过程中极其重要的阶段, 临床试验完成质量的高低直接关系到人类的生命与健康, 因此必须保证药物的安全、有效和质量控制。专职研究护士在现今的药物临床研究试验中扮演着多重角色, 对临床试验的质量起到了一定的保障作用。依据临床试验的相关法律法规, 结合自身工作经验, 浅析临床试验中常见问题发生的原因、处理及预防措施, 以期提高专职研究护士的作用, 从而提升药物临床试验的质量。

关键词: 专职研究护士; 药物临床试验; 质量; 作用

中图分类号: R288.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1923-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.046

Analysis of role of full-time research nurses in improving quality of drug clinical trials

LIAO Juan, LIU Huan, Chen Enqiang, TANG Hong

Center of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Drug clinical trial is an extremely important stage in the process of new drug research and development. The quality of clinical trial completion is directly related to human life and health. So, it is necessary to ensure the safety, effectiveness and quality control of drugs. Full-time research nurses play multiple roles in today's drug clinical research trials and play a certain role in guaranteeing the quality of clinical trials. Based on the relevant laws and regulations of clinical trials, combined with the author's own work experience, this paper analyzed the causes, treatment and preventive measures of common problems in clinical trials, with a view to improving the role of full-time research nurses and improving the quality of drug clinical trials.

Key words: full-time research nurse; drug clinical trial; quality; role

研究护士(Clinical research nurse, CRN), 在国外已有40余年的发展史, 被认为对临床研究质量的提高有积极影响, 同时对临床循证实践的落实与更新也有重要作用^[1-4]。在某种程度上, 研究护士可独立参与临床试验的协调管理和组织执行, 会使随访安排更为准确合理化。慢性病毒性肝炎是目前较难根治的疾病之一, 由于其病程长、病情易迁延、反复且具有传染性, 成为当今危害人类健康的主要公共卫生问题。四川大学华西医院感染性疾病中心作为国家药品临床研究机构抗感染专业基地, 自1983年开始至今, 已承担了新药临床试验超百余项, 国际多中心临床试验数十项, 配备专职临床研究护士2名。笔者有幸参与其中, 现结合自身工作

经验, 浅析临床试验工作中常见问题发生的原因以及处理和预防措施, 以提升专职研究护士的作用, 提高药物临床试验的质量。

1 临床试验常见问题的原因分析

1.1 不依从方案

常见的不依从方案情况: ①实际随访/检查时间超窗; ②受试者用药间隔时间超出或低于方案要求: 方案要求受试者用药间隔时间10 h, 但未提供提醒器, 导致部分受试者用药时间超出几分钟而报方案偏离(Protocol Deviation, PD), 发生不依从方案; ③重点访视点检查报告数据未及时出具或发现, 造成受试者治疗未及时, 延后处理, 违背方案要求; ④使用方案中的禁用药或慎用药物; ⑤未及时按照方案

收稿日期: 2019-12-19

基金项目: 北京卫生健康公益基金会课题(YWJKJHKYJJ-B184091-Q21)

*通信作者: 唐红 E-mail: htang6198@hotmail.com

要求调整用药剂量或合并用药等。

申办方、研究者、受试者三方是临床试验的研究主体,缺一不可。不依从方案的发生,也主要集中在这三方:(1)申办方是一项临床试验的发起者,主要负责申请、组织、稽查等。在实际操作过程中,造成不依从方案的情况发生原因:①试验方案设计不合理,访视时间窗安排不合理,易造成失访或超窗;试验流程设计不规范,未充分考虑临床操作实际情况,可操作性差;入排标准、终止标准等设计不合理或描述不清楚,可执行性差;②中心实验室检测报告滞后,现在大部分临床试验均启用中心实验室,检测报告返回滞后,易影响研究者对受试者病情的诊断,增加受试者的风险;③试验物资未及时到位;④受试者补贴发放不及时。(2)研究者是临床试验的具体实施者,是临床试验质量控制、受试者的安全和权益的总负责人。研究者在试验过程中出现不依从方案的常见原因有:①对研究方案不够熟悉,在纳入受试者时,必须严格按照入排标准执行,研究方案不够熟悉,容易因细微指标不符合标准而错误纳入,造成方案违背;②临床试验管理规范(GCP)意识不强,容易将“临床医生”角色带入临床试验,出现因日常临床医疗习惯造成的受试者筛选、合并用药等方面方案偏离,试验数据无法使用的情况;③没有充足时间用于临床研究,在我国,大部分临床试验的研究者都是兼职^[5],同时还肩负着大量的临床和教学工作,这就导致没有充足的时间用于临床研究^[6]。(3)受试者是临床试验的重要组成部分,不仅是被动承担研究的载体,也是创新和互动式的研究中的合作者,因此,受试者的配合和参与至关重要,直接影响临床药物疗效的评价。常见的受试者不依从方案情况原因有:①未按方案要求按时随访;②未按方案要求按时按量服用药品;③使用了方案禁止的药品或治疗;④日记卡未及时记录,或记录不完整;⑤未按方案要求完成相关检查,或拒绝复查;⑥随意将自己的就诊卡给予他人使用,产生非本人实际的病情及治疗信息。

1.2 不良事件(Adverse Event, AE)漏报

AE指的是受试者在接受药物临床试验期间所发生的可预见或未能预见的医疗事件,但与所用研究药物不一定存在因果关系,包括症状、体征、实验室检查异常等。在实际操作过程中,研究护士发现AE漏报的主要原因如下:受试者因其他疾病在本院或外院就医,但未及时告知研究者,造成AE漏报;对于实验室检查值异常、有临床意义的,有些研

究者凭主观意识,未遵照研究方案,及时上报,造成AE漏报;受试者本身存在的AE,在试验过程中,发生了AE级别的变化,未及时发现,造成AE漏报等。

1.3 临床试验相关记录不规范

临床试验相关记录包括但不限于:生物样本管理记录、试验药品管理记录、受试者用药记录、受试者合并用药记录等。生物样本管理记录不规范容易出现在样本处理,如:研究护士未严格按照方案要求进行样本离心,样本静置时间不够或离心机转速、时间未按要求;试验药品在运输过程的冷链记录不全或未保存相应的运送快递单;试验药品的回收或销毁记录未及时保存;受试者未及时准确地记录用药或漏记,易造成服药依从性难以估算;有些受试者习惯于去诊所、药房就诊,所服用药品为配方药,未留下处方,造成合并用药无法记录等。针对上述情况,研究护士应该加强GCP相关知识培训,熟知方案要求,在日常工作中,及时准确地做好相关记录,并及时保存及保管;在受试者首次用药前,要逐步详细地告知其用药的注意事项,并嘱咐其做好用药记录(对于文盲受试者,务必详细告知其常伴家属)等。

2 常见问题的改善措施

由于临床试验研究方案差异较大,试验方案设计团队能力不同,预设的方案目的不同,以及参与临床研究的各个主体存在差异等因素,造成不依从方案、相关记录不规范、AE漏报的情况时有发生。专职研究护士应尽可能的参与到临床试验前期设计阶段,利用其自身工作特点,使临床试验设计更为完善;同时在日常工作中,研究护士应充分发挥自身作用,穿插在试验过程中的各个环节,尽可能地将这些问题的发生率降到最低,从而有效地提升药物临床试验质量,保障试验药物的有效性和安全性。

2.1 参与试验方案设计

研究方案的制定是临床试验中至关重要的一步。研究护士是接触受试者最为频繁的一员,是受试者与研究者之前的桥梁,也最能了解受试者在试验操作中遇到的难点。在方案制定初期,研究护士参与其中,可依据以往工作经验,就方案具体实施步骤提出有效的建设性意见,多角度地协助研究者评估方案的可行性,将因试验方案设计不合理所造成的影响降到最低。

2.2 督促申办方加大监查力度

现在的大部分临床研究申办方均会聘用第三

方公司(Contract Research Organization, CRO)监查整个研究项目。临床监察员(Clinical Research Associate, CRA)在监查过程中,可有效地发现并解决问题,最大程度地避免如试验物资未及时到位、受试者补贴未及时发放等情况的发生;同时对于整个试验流程及相关记录进行不定期地检查,及时发现并修正。

2.3 加强GCP及方案培训

研究护士应熟练掌握GCP相关知识及法律法规;在临床试验开始前,应和研究者一起详细了解研究方案,清楚方案的各个具体环节,特别是入排标准、试验药物预知的不良反应及毒副作用等。在试验进行过程中,随时协助研究者把关,避免出现不必要的方案违背。

2.4 与受试者建立有效及时沟通网

受试者是整个临床试验中最至关重要的,如何保持良好的依从性、规范用药、不随意滥用非试验药品(特别是中药、中成药)、如实记录用药情况等是获得高质量研究数据的关键。本中心采用微信+电话的形式,建立一个独立的项目微信群,邀请研究者、研究护士、临床试验协调员(CRC)、受试者加入,将随访安排、不良反应及合并用药反馈、检查结果反馈等信息在群里及时沟通,可有效地减少AE漏报、违禁药品的使用、超窗等情况发生,同时也可增进医患关系,增强患者的被重视感,从而提高受试者的依从性,保障了试验的高质量完成。

2.5 随时关注受试者生理、心理上的变化

慢性病毒性肝炎的特点是病程长、根治难、服药时间长等。生理上,研究护士依据专业知识及丰富的护理经验,对受试者及其家属普及相关医学常识,帮助其全面认识疾病、积极地配合治疗;心理上,很多受试者对于临床试验认知有误差,虽然加入了研究,但一直有种“当小白鼠”的认知,认为自己是试验品,任人宰割,缺乏安全感^[7],对此,研究护士应给予更多的关注。

2.6 加强试验数据的收集与管理

数据的准确性和可重复性是临床试验中最为关键的核心。临床试验数据包括但不限于受试者研究病历、生物样本采集及处理记录、生物样本/药品保存温湿度记录、试验涉及到相关设备的校准证明等。研究护士必须严格按照试验方案收集受试者相关资料,整理成册,及时整理录入,完整保存;及时收集试验涉及到相关设备的有效校准证书并保存,如:体质量秤、血压计、离心机、冰箱、心电图

机、B超等;严格遵照方案要求采集、处理、保存生物样本,并及时准确地做好记录;试验药物出入库、保存、发放回收等要及时记录,做到“三查七对”(三查:出入库时查验药品名称、剂量、数量、效期、运送时温控是否正确、有无破损;保存时定期查看保存环境温湿度是否符合方案要求;定期检查库存药量;七对:发放药品时,查对项目名称、查对筛选号/随机号、查对药名、查对剂量、查对用法、查对保存温度、查对时间),已确保受试者用药安全等;生物样本的相关工作要做到专人负责制,采集前做好核对工作,确保样本采集的准确性及完整性;要严格按照方案要求进行处理,特别是血样离心处理,同时做好离心记录;保存要及时、准确,并做好温度记录及出入库记录;运输时也要遵照方案要求,做好三方交接记录及运送中的温控记录,并及时留存。

2.7 建立项目自查习惯

项目自查是进行质量控制的有效途径之一。研究护士应建立良好的自查习惯,一般在试验前、试验中、试验后这3个阶段。①试验前,研究护士应自查所有项目资料、物资是否齐全,比如:药物检验报告是否完整,物资交接记录是否完整等;试验物资是否在有效期内;试验涉及仪器是否已校验并收集报告等。②试验中,研究护士应详细自查所有试验资料,包括但不限于知情同意书的签署、受试者是否超窗、是否有漏查项、有无AE/严重不良事件(SAE)漏报、有无合并禁用药等;并定期地查阅医院管理系统(HIS)等电子病历系统,及时发现有无其他就诊或用药记录,若有,则需及时填报。③试验后,研究护士应自查整理所有研究项目资料,对整个检查数据进行溯源,保障试验数据结果的真实性、准确性^[8],为归档资料做好准备。

3 结论

一项药物临床试验的成功开展需要多学科与研究团队共同协作完成。其中,需要具有一定基础知识、批驳性思维能力和理解能力的研究护士来协调配合,正如Poston和Buescher所说的,研究护士是临床试验的支点,对高质量的临床研究受试者的护理起到关键作用^[9]。

药物临床试验发展至今,研究护士在临床试验中扮演着多重角色^[10],如:健康宣教者、护理者、试验数据与质量管理者、样本管理者、药品管理者等,参与到临床试验的各个方面,从不同的角度来配合、协同研究者服务于受试者,管理整个研究团队,高质量地完成研究。

研究护士作为整个临床试验体系中的沟通纽带,在药物临床试验中发挥了越来越重要的作用,专职的研究护士可以有效地提高并保证临床试验的质量。因此,研究护士要不断地学习国内外有关GCP最新知识、扩展相关专业知识;不定期地进行项目自查自纠,发现问题及时改正;做好受试者与研究者、研究者与申办方之间的桥梁作用。通过充分发挥自身的作用,研究护士能从整体上协助研究者进行有效的项目实施、协调及管理,进而为确保临床试验的科学性、有效性及试验数据的准确性提供重要保障^[11]。

参考文献

- [1] 李鹏岗, 杨莉. 临床研究协调员职业发展综述 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(9): 1285-1289.
- [2] Dube C, Young V, Anderson M, et al. The unique role of the pediatric clinical research nurse in anesthesia: an interdisciplinary collaboration [J]. J Perianesth Nurs, 2017, 32(4): 352-355.
- [3] Kunhunni S, Salmon D. The evolving professional identity of the Clinical research nurse: a qualitative exploration [J]. J Clin Nurs, 2017, 26(23-24): 5121-5132.
- [4] Spilsbury K, Petherick E, Cullum N, et al. The role and potential contribution of clinical research nurses to clinical trials [J]. J Clin Nurs, 2008, 17(4): 549-557.
- [5] 王佳楠, 钱雪, 李见明, 等. 药物临床试验数据核查工作及常见问题分析 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1273-1276.
- [6] 张琳. 我国药物临床试验的现状分析研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [7] 王雯, 朱海玲. 研究护士核心能力的研究进展 [J]. 护理学杂志, 2014, 29(18): 86-88.
- [8] 张艳菊, 王晓玲. 我院儿童药物临床试验质量控制体系的建设 [J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(4): 50-53.
- [9] Poston R D, Buescher C R. The essential role of the clinical research nurse (CRN) [J]. Urol Nurs, 2010, 30(1): 55-63, 77.
- [10] 孙美艳, 卢洪洲. 药物临床试验机构研究护士的角色、资质要求及职责 [J]. 护理研究, 2014, 28(23): 2910-2911.
- [11] 刘峰, 邓贵新, 李雪芹, 等. 实施药物临床试验存在问题的调查分析与对策研究 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2059-2063.