

# 中药注射剂上市后安全性集中监测研究医院相关问题的思考\*

郑文科,张俊华\*\* ,翟静波,王 辉,刘 智,刘春香,张 冬,曹红波

(天津中医药大学循证医学中心 天津 300193)

**摘 要:**中药注射剂上市后安全性集中监测研究实施过程管理对研究质量至关重要,而医院是其中的关键环节。目前相关研究的开展,对选择监测医院的原则、监测点的数量、数据采集的主体、数据采集形式等方面尚无规范,导致研究质量参差不齐,研究结果差异巨大,研究结论受到质疑。本文在前期研究经验基础上,着重探讨医院环节对研究数据的影响,并提出建议。

**关键词:**中药注射剂 安全性评价 集中监测 数据采集 医院

doi :10.11842/wst.2016.12.013 中图分类号 :R288 文献标识码 :A

医院集中监测研究属于真实世界研究,指在人为指定的某段时间内,在指定范围内对指定的医院或地区内所发生的临床安全性事件或不良反应及药物利用进行详细记录,从而用于研究药物不良反应发生规律。这种方法既可是患者源性也可以是药物源性的集中监测或专科性集中监测,根据监测结果获取不良反应、不良事件及相关安全性信号<sup>[1,2]</sup>。

近年来,医院集中监测研究作为主动监测的方法之一,受到研究人员重视<sup>[3]</sup>,成为评价中药注射剂临床安全性的首要方法,被广泛应用。然而,在实际操作过程中,存在诸多问题。比如,如何确定医院数量、医院的级别,以及区域分布;数据采集主体是医生、护士还是药师;采集形式上选用纸质病例报告表(Case Report Form, CRF)亦或电子病历报告系统等,这些都缺乏相关规范和要求,尚未形成共识。因此,导致研究的质量和结果的价值受到影响。本文基于既往研究的经验,着重就医院选择、采集主体以及采集形式等问题,探讨医院环节的质量控制,提出相关

建议,供同类研究参考。

## 1 监测医院的选择相关问题

### 1.1 医院数量对研究质量的影响

在中药注射剂安全性集中监测研究中,样本量通常要 30 000 例以上,因此需要多个研究医院/中心参与。选择监测中心多,每家医院承担的监测任务少,则整体研究进度快;反之,监测医院少,监测任务重,则研究时间长。医院数量多,每个中心完成的数量少,也影响样本的周期代表性,对研究质量产生影响;相反,研究医院少,每个中心负担过重,势必影响数据的质量。此外,医院数量的多少,还影响项目管理的难度、数据传输、培训及费用等多个方面。

### 1.2 医院类型和级别对研究质量的影响

不同的医院级别具有不同科研能力和诊疗水平。三级医院往往科研实力较强,病源多,诊疗规范,出现不合理用药情况相对较少;而基层医疗单位一般研究经验缺乏,研究者对研究方案的掌握和执行可能不到位,临床用药规范性可能欠缺,发生不良事件的情况与三级医院可能存在差异。

收稿日期 2016-12-19

修回日期 2017-01-03

\* 国家自然科学基金委青年基金项目(8160140154)“基于“互联网+”构建中药注射剂临床安全性评价核心体系的研究”负责人:郑文科,天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题(2015073):“中药注射剂致变态反应特征与危险因素的文獻分析”负责人:郑文科,教育部新世纪优秀人才项目(NCET-13-0936),负责人:张俊华。

\*\* 通讯作者:张俊华,副研究员,博士生导师,主要研究方向:中医临床循证评价方法学研究。

此外,中医院与综合性医院也具有明显差异。中医院多能够辨证用药,可能减少一些不良事件;西医医院可能忽视患者证候,有可能增加不良事件。另外,中医院会依据辨证论治原则扩大中药注射剂应用范围,超说明书用药,也可能产生更多风险,而综合性医院多规范按照说明书使用。

鉴于各级医院以及中西医医院间的差异,应当选取相同数量的监测中心,更全面发现存在的危险因素,为合理用药提高科学依据。

### 1.3 医院区域分布对研究质量的影响

中药注射剂安全性相关问题非常复杂,可能与气候、温度、饮食习惯、种族差异等相关。因此,需要在选取监测中心时加以考虑。因为仅仅选取相对集中的单一地区医院进行监测,药物不良事件相关危险因素往往难以充分暴露。因此,需要从地域分布上选择代表性医院。

### 1.4 病例分配对研究质量的影响

不同医院对药品的用量存在较大差异,这也是医院集中监测研究设计需要考虑的因素。对于某种药品,使用量大的医院可在短期内完成数千例患者用药监测,而部分医院可能一年内也难以达到百例。监测单位之间的监测数量差异,是否会影响结果,监测任务分配时,是否应按照每家医院正常诊疗情况而确定监测病例的数量,尚无确切结论。

### 1.5 患者来源对研究质量的影响

一种药品可能在同一医院的不同科室使用,病房和门诊也都可能使用。因此,中药注射剂安全性集中监测研究,对于全院监测还是特定科室监测,还不明确。如果全院监测,看起来更合理,但实际操作困难,科室及病证的差异将影响结果,且进度不一,增加监测成本和难度。对于门诊还是病房选择,存在同样问题,门诊病历数量多,具有可研究的价值,但是随访困难,数据采集不全;住院病历数据全面,详细,具有可操作性,但仅监测住院病历,样本的代表性可能受到质疑。

## 2 数据采集不同主体对研究质量的影响

医院集中监测研究属于“主动监测”,其优点是可以弥补“被动监测”过程中存在的数据漏报、重复报告、报告偏倚、报告质量差异大等局限性<sup>[4]</sup>。因此,集中监测对数据采集的质量要求更严格,必须真实、全面地采集数据,该环节直接影响整个研究的质量。

目前在数据采集主体方面,存在以下3种类型。

### 2.1 以临床医师为主体

以医生为主体采集数据,与有效性临床试验的数据采集模式相似,该模式存在以下特点。优点:目前最为常见的模式,对患者病情比较了解,临床专业知识丰富,在不良事件/反应判定中掌握比较充足的临床信息;缺点:医生日常诊疗任务繁重,依从性差,难以按照研究方案认真填写相应表格,而通常由监查员或临床研究协调员(Clinical Research Coordinator, CRC)替代完成工作;部分信息无法掌握,如:中药注射剂滴速、持续时间等;对不良事件的报告有偏倚,担心填报不良事件后引起医疗纠纷,或认为该事件与药物无关而不填报,导致事件填报遗漏问题<sup>[4]</sup>;也有可能回顾性补报数据。因此,以医生为主体采集数据最终导致数据不完整,甚至不全面。

数据漏报,隐瞒或掩盖部分不良事件,不良事件/反应数量和发生率过低,导致研究结果不能真实反应药品实际安全性问题,导致研究结果价值不高,浪费了人力物力财力。

### 2.2 以临床药师为主体

相比临床医师为主体的研究模式及局限性,部分研究者最近提出并采用了以临床药师为主题的研究模式<sup>[5]</sup>。优点:临床药师属于独立的第三方,且具有专业药学与临床科研知识,采集数据相对客观,工作负担相对较轻,时间相对充裕;缺点:医院药师配置不均衡,部分临床信息无法掌握,只能通过调查病例获得,信息存在获取不全问题;临床治疗实施过程的细节,如滴速等信息仍无法掌握。也存在根据用药反推不良反应的问题,对不良事件处理与转归不能获得第一手资料。

### 2.3 以临床药师+护士为主体

为了弥补以上两种模式的不足,有研究者又提出了药师与护士相结合的数据采集模式。优点:药师与护士均为第三方,两者结合,能够全面掌握患者用药情况的信息;缺点:临床药师资源不够,护士时间有限,任务重,需要两部门配合,如何无缝衔接需要制度保障;不良事件判定需要由医生核实。

## 3 对策和建议

### 3.1 医院选择的原则

#### 3.1.1 医院数量

对于监测医院的选择,并非越多越好。建议在

规定时间内完成总例数即可,不需要对每家医院的监测任务进行限制,但前提是在选择医院时,应考察清楚各医院的药品用量,能否满足一定样本量的采集。对于既往目标药品使用量很少或者根本没有使用过的医院,不能纳入。建议以每年药品用量和病例数量为依据,确定医院的数量。

### 3.1.2 医院级别

对于监测能力有限的医院,因不具备监测能力,故不建议选用。由于中药注射剂品种,具有各自特点,部分品种在三级医院用量大,则以三级医院为主,如二级医院或基层医院用量大,则应选取相应的医院作为监测中心,相关信息应当以企业提供的数据作为参考。

### 3.1.3 医院类别

由于中西医院用药习惯以及对中药注射剂认识上的差异,建议在参考注射剂品种实际使用情况的前提下,选用适量综合性医院或西医院,以便全面认识相关危险因素,并进行比较分析。

### 3.1.4 地域性

在地理位置上,应尽量考虑地域特点、气候特点对安全性的影响,建议选取具有典型地理环境和气候特点的医院为监测单位,同时兼顾注射剂实际使用量。

### 3.1.5 监测时程

建议监测时长不短于一年,以考虑季节变化、药品保存时间等因素对药物安全性的影响。

### 3.1.6 科室选择

医院集中监测应当尽量全面地收集用药人群。

在实施过程中,鼓励全院监测和门诊病历的收集。

### 3.2 明确数据采集主体

中药注射剂的临床安全性评价集中监测研究,根本任务是客观真实地反映药品可能存在的安全性风险,进而为分析管控提供依据。但一个完整病例从被接诊开始到完成全部诊疗过程,需要多部门配合。接诊的临床医生对患者的主要信息,如:病史、病情、用药史、治疗方案、不良反应等掌握较清楚,而在用药阶段,中药注射剂的配液时间、是否冲管或更换输液器、液体温度、室温、滴速等方面的具体情况,护士最了解。而鉴于临床医生在集中监测研究中的局限性以及药师介入的优势,建议集中监测数据采集的主体以临床药师与护士相结合为主。临床医生以日常诊疗为主,不参与信息收集,但可参与不良事件判定过程。有学者提出以研究护士为主体,结合临床医师和药师的“三位一体”数据采集模式<sup>[7]</sup>,也可以考虑。

## 4 对策小结

中药注射剂上市后安全性集中监测研究是其安全性评价的重要方法。虽然从设计复杂程度上看,较临床随机对照试验简单,但由于病例数量大,过程质量控制的难度也非常大。特别是数据采集的难度也较高。

医院是数据参加的第一线,医院与医疗人员对研究数据有决定性的影响。结合中药注射剂研究的特点和临床实际情况,我们提出了一些建议供同类研究参考,但仍需要在实践过程中积累经验,不断完善评价模式和研究方法。

## 参考文献

- 1 Strom B L, Kimmel S E, Hennessy S. Textbook of pharmacoepidemiology. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd., US, 2006, 18(2): 137-138.
- 2 谭叶楠. 中药安全性监测方法研究. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2011.
- 3 张力, 叶祖光, 季绍良. 关于中药注射剂安全性监测现状与风险管理的思考. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(6): 845-850.
- 4 毛斌妹, 邓春南, 容桂荣. 药品不良反应监测评估体系的临床研究现状. 护理研究, 2013, 27(20): 2053-2054.
- 5 姜俊杰, 谢雁鸣. 中药注射剂医院集中监测质量控制方案的优化. 中医杂志, 2014, 55(17): 1506-1508.
- 6 李学林, 唐进法, 孟菲, 等. 10 409 例丹红注射液上市后安全性医院集中监测研究. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2793-2784.
- 7 郭新娥, 赵玉斌, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂医院集中监测“三位一体”模式的建立. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2974-2978.

## Consideration on Hospital Related Issues for Centralized Safety Monitoring of Post-Marketing Chinese Medical Injections

*Zheng Wenke, Zhang Junhua, Zhai Jingbo, Wang Hui, Liu Zhi, Liu Chunxiang, Zhang Dong, Cao Hongbo  
(Evidence Based Medicine Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)*

**Abstract:** The implementation process management plays a important role for the quality of centralized safety monitoring study of post-marketing Chinese medical injections. One of the critical link is hospital. Currently, there is no principle or specification for hospital choosing, number of monitoring points, data collection responsible part and forms of data collection as well. These issues caused uneven quality, huge differences in results and questioned conclusion. Based on the previous research experience, this paper focused on discussing the link of hospital where research data may be influenced, and proposed some suggestions.

**Keywords:** Chinese medical injections, safety evaluation, centralized monitoring, data collection, hospital

(责任编辑 :朱黎婷 ,责任译审 :朱黎婷)