

抗抑郁药临床试验受试者脱落情况及影响因素

钟潇琦,汪钦林,梁卉薇,李 焯,杨婵娟*

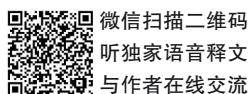
(广州医科大学附属脑科医院,广东 广州 510370)

*通信作者:杨婵娟,E-mail:yangwang2004@126.com)

【摘要】 目的 分析抗抑郁药临床试验受试者脱落情况,讨论受试者脱落的影响因素。方法 对广州医科大学附属脑科医院2013年-2020年完成的9项抗抑郁药临床试验受试者资料进行回顾性分析,采用自编调查表采集受试者人口学资料、疾病特点及试验完成情况,分析受试者的脱落情况及影响因素。结果 共入组157例,完成120例,脱落37例。脱落原因分别为:疗效差13例(35.14%),发生不良反应12例(32.43%),撤回知情同意书8例(21.62%),失访4例(10.81%)。相关分析结果显示,受试者脱落与焦虑程度($r=0.224, P<0.01$)和不良事件($r=0.158, P<0.05$)呈正相关,与受教育程度($r=-0.209, P<0.01$)和总体疗效($r=-0.545, P<0.01$)呈负相关。二元 Logistic 回归分析结果显示,受教育程度($\beta=-0.611, OR=0.543, P<0.05$)、就诊次数($\beta=-1.831, OR=0.160, P<0.01$)和总体疗效($\beta=-2.286, OR=0.102, P<0.01$)是受试者脱落的影响因素。结论 受教育程度低、首次就诊、疗效不佳、焦虑程度重以及发生不良事件是抗抑郁药临床试验受试者脱落的影响因素。

【关键词】 抗抑郁药;临床试验;受试者;脱落;影响因素

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20210225002

Analysis of participants drop-out in antidepressant clinical trials and related influencing factors

Zhong Xiaoqi, Wang Qinlin, Liang Huiwei, Li Xuan, Yang Chanjuan*

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China)

*Corresponding author: Yang Chanjuan, E-mail: yangwang2004@126.com)

【Abstract】 Objective To analyze the drop-out rate of participants in antidepressant clinical trials and to explore the related influencing factors. **Methods** A retrospective analysis was carried out on the participants of 9 antidepressant clinical trials conducted at the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University from 2013 to 2020. A self-compiled questionnaire was used to collect the subjects' demographic data, disease characteristics and the final completion of the trial, thereafter, the participant drop-out rate and related influencing factors were discussed. **Results** A total of 157 cases were enrolled, including 120 cases completed and 37 cases dropped out the trail. The causes of drop-out were poor efficacy in 13 cases (35.14%), presence of adverse reactions in 12 cases (32.43%), withdrawal of informed consent in 8 cases (21.62%) and loss of follow-up in 4 cases (10.81%). Correlation analysis showed that participant drop-out was positively correlated with the level of anxiety ($r=0.224, P<0.01$) and presence of adverse events ($r=0.158, P<0.05$), meantime, negatively correlated with the level of education ($r=-0.209, P<0.01$) and overall efficacy ($r=-0.545, P<0.01$). Binary Logistic regression analysis showed that education level ($\beta=-0.611, OR=0.543, P<0.05$), number of visits ($\beta=-1.831, OR=0.160, P<0.01$) and overall efficacy ($\beta=-2.286, OR=0.102, P<0.01$) were the influencing factors of participant drop-out. **Conclusion** Low education level, first visit, poor outcome, high level of anxiety, and adverse events are the factors affecting participant drop-out in antidepressant clinical trials.

【Keywords】 Antidepressant; Clinical trial; Participant; Drop-out; Influencing factors

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的临床医学、药理学以及其他药理学作用、不良反应,或者试验药物的吸收、分布、代

谢和排泄情况,以确定药物疗效与安全性的系统性试验^[1]。根据人用药品注册技术要求国际协调会制订的《药物临床试验质量管理规范》(ICH-GCP),药物临床试验的受试者依从性是指受试者按研究者规定进行治疗、与医嘱一致的行为。受试者依从性是影响观察新药治疗效果的重要因素,也是试验结

基金项目:广东省自然科学基金项目(项目名称:探索磷脂酰丝氨酸对携带SERINC2突变的双相障碍患者的干预作用,项目编号:2018A030313283)

果发生偏倚的主要危险因素之一^[2]。脱落是指临床试验过程中受试者由于各种原因不能完成试验规定的全部流程而提前退出^[3],退出可能会引起临床试验的疗效指标和安全性指标缺失,在某种程度上引起统计结果偏倚^[4],过高的脱落率可严重影响试验的内部真实性和研究结论的可信度^[5-6]。因此,如何在临床试验过程中提高受试者依从性,减少脱落以及相关的数据缺失,提高研究数据的质量,已越来越受到临床试验研究者的重视。抗抑郁药物的研发是近年来精神科较为热门的研究领域之一,为探讨抗抑郁药物临床试验受试者的依从性问题,本研究回顾性分析广州医科大学附属脑科医院 2013 年-2020 年完成的 II-III 期抗抑郁药物临床试验相关资料,分析受试者脱落情况及脱落原因,探讨受试者脱落的影响因素,对抗抑郁药物临床试验受试者管理提出建议,为同行提供有益的经验借鉴。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析广州医科大学附属脑科医院 2013 年-2020 年完成的 9 项 II 期和 III 期抗抑郁药物临床试验门诊受试者资料。

1.2 调查方法

使用自编调查表收集临床试验基本设计,包括治疗周期、对照药物选择、给药频率、访视次数等,同时收集受试者人口学资料、临床特征、试验完成情况等信息,并记录受试者脱落的原因。

1.3 统计方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析,对年龄等定量资料使用($\bar{x}\pm s$)描述,采用 *t* 检验比较组间差异;对性别、受教育程度、疗效等分类资料以率或构成比描述,采用 χ^2 检验比较组间差异。采用 Spearman 相关分析探讨受试者脱落与人口学资料和临床特征的相关性,采用二元 Logistic 回归分析受试者脱落的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 临床试验设计基本情况

共调查抗抑郁药物临床试验 9 项,均为国内多中心药物临床试验项目,其中 II 期临床试验 4 项,III 期临床试验 5 项,均采用双盲随机对照设计,双盲观察周期为 6~10 周,给药途径均为口服用药。不同试验设计分组的完成率组间比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 临床试验设计基本情况

试验设计		总例数 (<i>n</i> =157)	脱落例数 (<i>n</i> =37)	完成例数 (<i>n</i> =120)	完成率	χ^2	<i>P</i>
对照药物	安慰剂	117	27	90	76.92%	0.061	0.805
	阳性药	40	10	30	75.00%		
清洗期	按半衰期计算	138	33	105	76.09%	0.076	0.783
	固定 1 周	19	4	15	78.95%		
双盲观察期	6 周	68	17	51	75.00%	0.287	0.866
	8 周	73	17	56	76.71%		
	10 周	16	3	13	81.25%		
每日给药频率	1 次	70	16	54	77.14%	0.164	0.921
	2 次	68	17	51	75.00%		
	3 次	19	4	15	78.95%		
访视次数	5 次	9	5	4	44.44%	5.730	0.125
	6 次	78	16	62	79.49%		
	7 次	54	13	41	75.93%		
	8 次	16	3	13	81.25%		

2.2 受试者脱落原因及脱落时间

共入组 157 例,完成 120 例,脱落 37 例,脱落率为 23.57%。脱落的原因分别为:疗效欠佳[13 例(35.14%)],发生不良事件[12 例(32.43%)],撤回知情同意书[8 例(21.62%)],失访[4 例(10.81%)].

脱落的受试者进行临床试验的时间为(3.16±1.83)周,双盲观察期第 4 周脱落比例最高[10 例(27.03%)],其次为第 1 周[9 例(24.32%)],第 2 周[7 例(18.91%)],第 3 周[4 例(10.81%)],第 5 周[2 例(5.41%)],第 6 周[4 例(10.81%)],第 8 周[1 例(2.70%)].

2.3 完成试验者与脱落者人口学资料和临床特征比较

完成试验组与脱落组受教育程度、焦虑程度、总体疗效以及不良事件差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 2。

表 2 完成试验者与脱落者人口学资料和临床特征比较

项目	完成组(n=120)	脱落组(n=37)	t/χ^2	P
年龄(岁)	32.87±11.83	32.62±11.26	-0.111	0.911
性别				
男性	40	12	-0.101	0.919
女性	80	25		
受教育程度				
小学	4	3		
初中	21	8	-2.615	0.009
高中	41	19		
大专及本科	50	7		
硕士	4	0		
居住地				
本市	102	29	-0.949	0.343
本省其他市	16	7		
外省	2	1		
经济状况				
良好	13	4		
一般	54	16	-0.224	0.823
较差	21	10		
无经济来源	32	7		
就诊次数				
初诊	35	17	-1.890	0.059
复诊	85	20		
焦虑程度				
无	106	26	-2.794	0.005
轻中度	14	7		
重度	0	4		
躯体化症状				
无	102	28	-1.366	0.172
轻中度	18	8		
严重	0	1		
失眠症状				
无	49	15	-0.373	0.709
轻中度	71	20		
严重	0	2		
总体疗效				
差	15	29	-6.807	<0.010
中	45	5		
好	60	3		
不良反应				
无	80	18	-1.972	0.049
有	40	19		

2.4 受试者脱落与人口学资料和临床特征的相关性

受试者脱落与焦虑程度($r=0.224, P < 0.01$)和

不良事件($r=0.158, P < 0.05$)呈正相关,与受教育程度($r=-0.209, P < 0.01$)和总体疗效($r=-0.545, P < 0.01$)呈负相关。见表 3。

表 3 受试者脱落与人口学资料和临床特征的相关性

变 量	脱落(脱落=1,完成试验=0)	
	r	P
年龄	0.009	0.911
性别	0.008	0.920
受教育程度	-0.209	0.008
居住地	0.076	0.344
经济状况	-0.018	0.824
就诊次数	-0.151	0.059
焦虑程度	0.224	0.005
躯体化症状	0.109	0.173
失眠症状	0.030	0.710
总体疗效	-0.545	<0.010
不良事件	0.158	0.048

2.5 受试者脱落影响因素 Logistic 回归分析

以受试者脱落为因变量(脱落=1,完成试验=0),焦虑程度、不良事件、受教育程度和总体疗效为自变量进行二元 Logistic 回归分析,最终进入模型的三个变量分别为受教育程度($\beta=-0.611, OR=0.543, P < 0.05$)、就诊次数($\beta=-1.831, OR=0.160, P < 0.01$)、总体疗效($\beta=-2.286, OR=0.102, P < 0.01$)。回归方程: $P=8.353-0.611*受教育程度-1.831*就诊次数-2.286*总体疗效$,模型检验有统计学意义($\chi^2=67.402, P < 0.01$)。见表 4。

表 4 受试者脱落影响因素 Logistic 回归分析

变 量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
常数项	8.353	2.072	16.253	<0.010	4243.172	-
受教育程度	-0.611	0.304	4.045	0.044	0.543	0.299-0.985
就诊次数	-1.831	0.597	9.395	0.002	0.160	0.050-0.517
总体疗效	-2.286	0.403	32.220	0.000	0.102	0.046-0.224

3 讨 论

受试者管理是药物临床试验管理中的关键环节之一^[7]。临床试验中受试者脱落与多种因素有关,包括试验设计因素(试验药物的种类、疗程、实施方法等),受试者个体因素(年龄、受教育程度、经济水平、职业、嗜好、健康信念)^[8-9]以及与治疗相关的因素如药物不良反应等^[10]。本研究结果显示,在抗抑郁药物临床试验中,受教育程度低、首次就诊、疗效不佳以及焦虑程度重、发生不良事件是受试者脱落的影响因素,与国内其他药物临床试验受试者脱落情况的研究结果^[11-12]基本一致。

不同试验设计的抗抑郁药物临床试验完成率差

异无统计学意义,推测纳入本次调查的项目试验方案设计如观察周期、给药频率、访视次数等较合理,从试验设计层面保证了的受试者依从性。在其他治疗领域,卢根娣等^[8]研究表明,受试者依从性与治疗方案的复杂性呈负相关,且治疗时间越长,受试者依从性越差。此外,给药途径、随访频率以及试验相关获益均对受试者依从性产生影响,试验方案过于复杂、访视次数密集、频繁采集血样均容易导致受试者脱落^[13-14]。因此,为减少试验过程中受试者脱落,临床试验设计应充分考虑其科学性,兼顾其执行的合理性^[15]。

受试者脱落的原因方面,发生不良事件是脱落最常见的原因之一,占 32.43%。在试验的前 4 周内脱落率明显高于其他时段,提示在抗抑郁药物临床试验的早期,受试者因不良事件而脱落的可能性较高,这与临床实践观察到的抗抑郁药临床效应滞后(用药 2~3 周后起效)^[16]、常见副反应多出现于治疗早期等治疗特点相符。因此,在临床试验过程中,研究者及时有效地处理不良事件,加强与受试者沟通,有助于改善其遵医行为、减少受试者脱落,以提高试验结果的准确性和科学性^[17-18]。

Logistic 回归分析结果显示,受试者受教育程度偏低、首次就诊、焦虑程度重、疗效不佳、发生不良事件是其脱落的影响因素。因此,在临床试验的受试者筛选阶段,研究者应充分了解受试者人口学资料及临床特征,谨慎纳入具有上述特征的人群,尽量排除药物治疗可能无效及治疗风险较高的患者^[19],控制临床试验的脱落率。金艳等^[11]研究也表明,焦虑程度较高是受试者脱落的不良影响因素。抑郁障碍患者往往合并不同程度的焦虑情绪,更容易对临床试验产生疑虑和不信任感。贾京津等^[20]关于抑郁症患者参与临床试验意愿的调查显示,受试者在参与临床试验时担心的问题位列前三的分别为药物不良反应、药物安全性以及个人信息安全。由此可见,在筛选入组时,研究者应做好充分知情工作,耐心解答受试者的疑问,让受试者体验到被尊重,这一点在精神科尤为重要。

综上所述,研究者应在临床试验的各个阶段实施有针对性的管理策略,提高受试者依从性、降低脱落率,从而保证药物临床试验的数据质量。由于条件限制,本研究存在一定的局限性:①本研究为回顾性调查,部分信息采集可能存在主观偏倚;②调查样本全部来源于同一家医院,且样本量偏小,数据外推存在一定的局限。因此,在未来的研

究中,可尝试纳入不同地区、不同医院的受试者,扩大样本量,以进一步验证本研究所得的结论。

参考文献

- [1] 中华人民共和国食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2020-04-17.
- [2] Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(1): 56-59.
- [3] Fleming TR. Addressing missing data in clinical trials[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(2): 113-117.
- [4] 董玉君,王蓉,余秋钿,等. 2010-2019年某CRO公司药物临床试验项目盲态审核中方案偏离的相关数据分析[J]. 中国药房, 2020, 31(17): 2065-2070.
- [5] 张抗,李文元,冯硕,等. 临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1204-1207.
- [6] International Conference on Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE E9: statistical principles for clinical trials[EB/OL]. https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf, 2016-03-10.
- [7] 曹羽明,曹越,徐影,等. 潜在受试者对药物临床试验认知的调查[J]. 医药导报, 2017, 36(2): 226-230.
- [8] 卢根娣,张鹭鹭. 药物临床试验中受试者的依从性管理[J]. 解放军医院管理杂志, 2008, 15(3): 293-295.
- [9] 章海滨. III期药物临床试验中受试者随访依从性的护理管理[J]. 护理与康复, 2016, 15(4): 375-377.
- [10] 李慧颖,冯菲菲,田振玮,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研究[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2016, 16(4): 173-174.
- [11] 金艳,张清媛,李丽茹. 乳腺癌药物临床试验受试者脱落的原因分析及对策[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(2): 161-166.
- [12] 胡咏梅,赵嘉芸,江济华,等. 某院药物临床试验受试者脱落原因浅析及对策探讨[J]. 安徽医学, 2012, 33(2): 214-216.
- [13] 梁锦诗,黄凯文. 药物临床试验方案对受试者依从性的影响及管理策略[J]. 中国卫生产业, 2019, 16(11): 89-91.
- [14] 陈国霞. 浅谈新药临床试验中受试者依从性的管理[J]. 中国民族医药杂志, 2016, 22(3): 55-56.
- [15] 范大超. 临床试验方案的设计要点[J]. 中国处方药, 2009(9): 60-61.
- [16] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 410.
- [17] 闫桂霞,王红,祖二梅,等. 参与临床药物试验受试者心理健康状况调查及对策研究[J]. 河北医药, 2018, 40(21): 3326-3329.
- [18] 郭春雪,胡良平. 正确把握精神卫生临床试验设计三要素的要领(I): 受试对象[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(3): 197-201.
- [19] 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.
- [20] 贾京津,胡昌清,翟屹民,等. 精神科临床研究知情同意实施过程的受试者权益保护[J]. 中国医学伦理学, 2017, 30(5): 567-571.

(收稿日期:2021-02-25)

(本文编辑:陈霞)