

抗凝门诊模式的建立和展望

丁征, 王莹, 潘文斐, 莎兰, 郑英丽*

(中国医学科学院阜外医院, 北京 100037)

【摘要】 目的:探索抗凝门诊模式的建立和优化。**方法:**结合阜外医院特点构建抗凝门诊运行模式, 汇总分析中国医学科学院阜外心血管病医院建立抗凝门诊的就诊量、抗凝达标率、过度抗凝率。**结果:**从2014年12月初至2015年7月底, 阜外医院抗凝门诊月就诊量逐月递增, 总就诊量为1 259人次, 总体INR达标率为57.8%, INR > 3比率为6.6%。**结论:**抗凝门诊模式的建立缓解了临床医师负担, 为抗凝药物管理开辟了一条更加方便、安全的道路。

【关键词】 抗凝门诊, 抗凝管理, 华法林, 新型口服抗凝药物

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)02-0040-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.010

Establishment and Prospect of Anticoagulation Clinic

DING Zheng, WANG Ying, PAN Wen-fei, SHA Lan, ZHENG Ying-li*

(Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Objective: To explore establish anticoagulation clinic. **Methods:** Based on our hospital characteristics to establish anticoagulation clinics, we summarized anticoagulation clinic outpatient visits and INR target achievement as well as excessive anticoagulation rate of Fuwai cardiovascular disease hospital. **Results:** From December 2014 our hospital anticoagulation clinic monthly outpatient visits increased month by month, add up to 1259 in July 2015. The general rate of INR target achievement was 57.8% and the ratio of INR above 3 was 6.6%. **Conclusion:** Anticoagulation clinics reduce the burden of clinicians, and open a new road for anticoagulation management.

【Keywords】 Anticoagulation clinic; anticoagulation management; warfarin; new oral anticoagulants

华法林数十年来已成为临床广泛应用的口服抗凝药, 主要用于预防心房颤动所致卒中、生物和机械心脏瓣膜置换术所引起的血栓栓塞, 治疗和预防深静脉血栓和肺栓塞以及其他的动静脉血栓。但华法林的治疗窗窄, 个体化差异大, 相互作用多, 遗传因素、疾病、饮食、合并用药都会影响其药效学和药代动力学, 需要定期频繁监测并进行剂量调整, 以维持华法林治疗的有效性和安全性。美国数据显示, 华法林位列因治疗导致急诊住院的10大药物之首^[1]。

为解决持续性监护不足、缺乏对患者全面的用药教育、患者依从性差等问题, 需要一个专门的部门统一管理接受抗凝治疗的患者。抗凝门诊是一个

由医生、护士和药师组成的多学科小组, 建立之初是由医生管理, 成熟的抗凝门诊通常由具备药物治疗学、药理学等专业知识的药师直接管理, 对需要长期服用华法林的患者实施全程化用药监护。抗凝门诊模式在欧美发达国家、韩国等日趋成熟, 获得了良好的口碑和进一步的发展壮大^[2], 我国一些医院的抗凝门诊也都属于探索阶段中国医学科学院阜外医院也进行了有益尝试。

1 方法

抗凝门诊的建立由阜外医院药剂科、内科、外科和门诊部共同承担, 完善门诊运作流程, 最大程度地简化患者就诊程序, 为患者解决难题, 同时优

【收稿日期】 2015-12-08

【基金项目】 北京药学会2014年临床药学基金项目

【作者简介】 丁征, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: 18612452371; E-mail: 409883075@qq.com.

【通讯作者】 * 郑英丽, 女, 主任药师; 研究方向: 药学; Tel: 13661057711; Email: zhengyl1625@sina.com

化抗凝治疗的管理。

1.1 人员组成

抗凝门诊的组成人员包括指导医生、临床药师、坐诊医师和专职护士,人员均经过抗凝治疗的培训,能够处理患者的一般临床问题。

1.2 开放时间

周一至周五下午开放,若门诊量大时可考虑与周六和节假日门诊同时开放。

1.3 抗凝治疗药物

包括传统口服抗凝药华法林、新型口服抗凝药物达比加群酯和利伐沙班。

1.4 宣传和教育工作

开展门诊前对参与抗凝门诊相关人员进行抗凝知识培训,并在院内进行广泛宣传,当有需要抗凝治疗的患者时,临床医师可推荐至抗凝门诊;制定有关抗凝方面的宣传册,供患者使用。

2 工作流程(图1)

2.1 基因检测的应用

华法林敏感或抵抗的患者,可采用华法林相关的药物基因组学检测判断是否为遗传性原因。

2.2 INR 快速检测仪的应用

对于有出血倾向、急性出血或血栓现象、需要接受有创操作的患者,以及 INR 不稳定、不方便

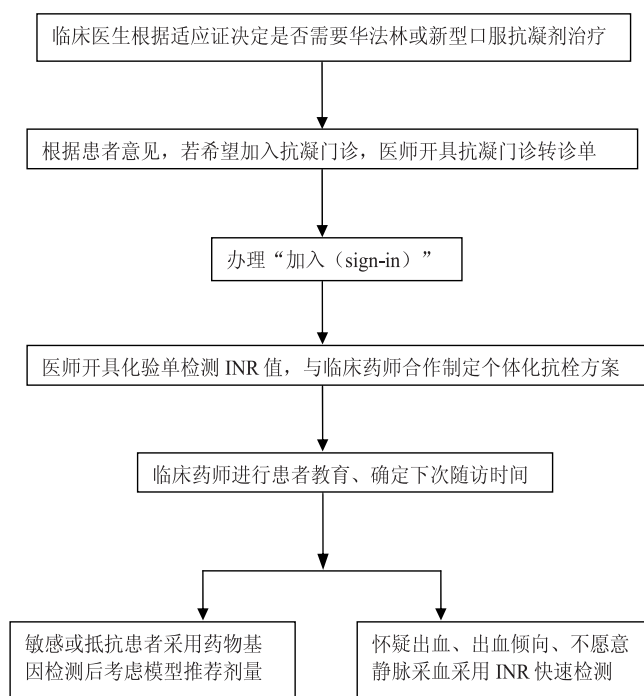


图1 抗凝门诊工作流程图

静脉抽血的患者,可使用 INR 快速检测仪,缩短获得检查结果的时间,及时给予相应的处理措施。

3 结果

中国医学科学院阜外心血管病医院自 2014 年 12 月开设抗凝门诊以来,月就诊量逐月递增(图2),截至 2015 年 7 月底,总就诊量已达到 1 259 人次。就诊患者来源包括心外科人工瓣膜置换术后、心内科房颤患者以及血栓中心的血栓栓塞患者(图3),其中以人工瓣膜置换术后的患者最多,其次为房颤患者。管理的抗凝药物包括传统口服抗凝药华法林、新型口服抗凝药物利伐沙班和达比加群酯,其中华法林是人工瓣膜置换术后患者唯一可以使用的抗凝药,房颤和血栓性疾病患者根据需求选择华法林或新型抗凝剂(图4)。

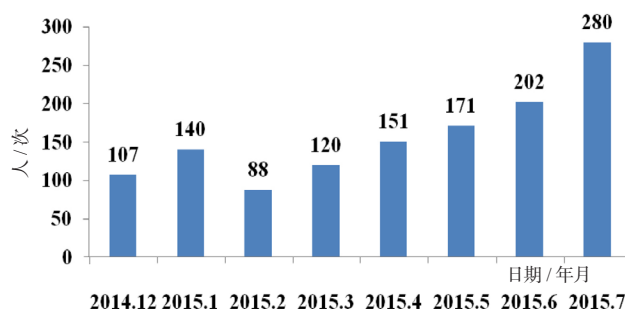


图2 中国医学科学院阜外心血管病医院抗凝门诊月就诊量比较

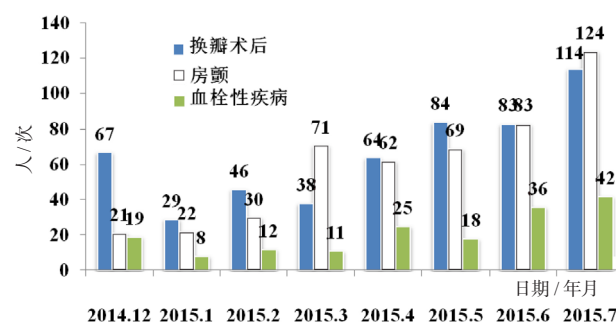


图3 抗凝门诊不同患者群体就诊量比较

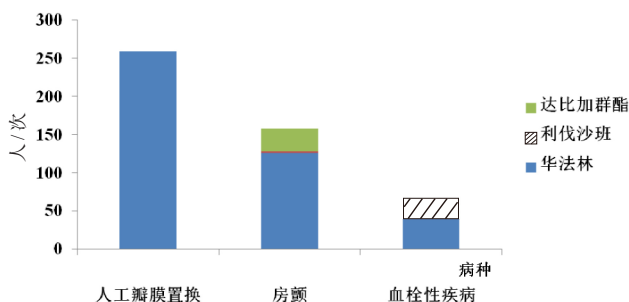


图4 抗凝门诊使用药物统计

表1 抗凝达标率和过度抗凝情况 [例数(%)]

项目	瓣膜术后	房颤	血栓疾病	总计
达标率	60.9 (324/532)	53.9 (244/453)	59.2 (64/108)	57.8 (632/1093)
INR > 3	6.2 (33/532)	6.8 (31/453)	7.4 (8/108)	6.6 (72/1093)

表2 抗凝门诊使用药物不良反应情况

项目	华法林 (n=425)	利伐沙班 (n=28)	达比加群 (n=30)
牙龈出血	21	2	1
鼻出血	10	1	0
皮肤黏膜出血	22	1	0
眼底出血	4	0	0
月经延长/量大	2	0	0
血便	5	1	0
血尿	1	0	0
消化道出血	1	0	0
颅内出血	1	0	0
脑梗塞	2	0	0

选取2014年12月—2015年7月于抗凝门诊就诊且随访次数 ≥ 3 次的患者, 总体INR达标率达57.8% (INR目标值: 瓣膜术后为1.5~2.5, 房颤为1.8~3.0, 房颤为1.8~3.0, 血栓疾病为1.8~3.0), 其中人工瓣膜置换患者INR达标率最高(60.9%), 而房颤患者达标率最低(53.9%)。总体INR > 3的比率为6.6%, 其中人工瓣膜置换患者最低(6.2%), 血栓性疾病最高(7.4%) (表1)。不良反应发生情况见表2。

2014年12月—2015年7月抗凝门诊使用华法林相关基因检测的患者有5人, 其中VKORC1-1639AG型3人, VKORC1-1639GG型2人, 统计维持剂量 ≥ 6 mg的患者14人, 剂量 ≤ 1.5 mg的患者26人 (排除儿童1人、心功能不全1人)。使用INR即时检测技术的共有16人次。

4 讨论

4.1 抗凝门诊的建立与抗凝治疗的特殊性

血栓栓塞症是多学科交叉的疾病, 血栓随着血液流动到达不同的部位引起相应的疾病。卒中是房颤患者致死致残的主要原因, 人工瓣膜置换术后的患者发生瓣膜血栓形成的同时也可能发生脑梗塞, 下肢静脉血栓栓塞的患者需要高度警惕肺栓塞的发生。如果抗凝不充足, 有可能引发不同部位的血栓疾病; 而抗凝过度, 可能会引发严重出血, 包括脑出血、消化道出血等。因此, 服用抗凝药物的患者需要具有抗凝方面专业知识的人员为每个患者评估

栓塞/出血风险, 制定相应的抗栓方案, 以降低并发症的风险。

4.2 传统模式的弊端

由于挂号困难或医师工作原因, 服用抗凝药物的患者很难与首诊医师保持连贯的就诊关系, 经常需要根据不同医师的建议调整剂量, 医师有可能因为对患者之前的病情不够了解而引起不必要的麻烦。因此, 抗凝药物通常需要有专门的人员管理, 通过对患者服药情况、INR值记录、饮食状况、合并用药等因素综合评估患者是否需要检查凝血功能、是否需要调整剂量、是否需要改善依从性, 为保证抗凝治疗的有效性和安全性, 对加入抗凝门诊管理的患者实施连续的、动态的管理。

4.3 抗凝门诊模式的优势

虽然华法林有很多局限性, 剂量调整和监测都比较繁琐, 但通过专业门诊对病人随访和教育并进行系统化管理, 能够明显增强患者的依从性和用药的安全性。抗凝门诊模式已经在发达国家证明行之有效, 我国某些医院也已经开展起来。《华法林抗凝治疗的中国专家共识》也建议在有条件的医院建立专业门诊, 加强对长期服用抗凝治疗患者的抗凝管理。本院作为心血管病专科医院, 有大量需要服用华法林或新型口服抗凝药物的患者, 抗凝门诊的建立不仅可以为临床医师节省大量的精力, 也为广大患者带来福音。本院作为心血管病专科医院, 面对大量瓣膜病、房颤以及肺栓塞的患者, 需要有专门的抗凝管理人员解决抗凝治疗率低、连贯性差的难题。

4.4 华法林抗凝治疗中基因检测和INR检测仪的应用

4.4.1 华法林药物基因组学检测 对于华法林剂量 ≥ 6 mg的患者, 怀疑为遗传性抵抗, 建议检测VKORC1基因型; 对于华法林剂量 ≤ 1.5 mg的患者, 怀疑为华法林快代谢, 建议检测CYP2C9基因型。抗凝门诊对于疑似华法林抵抗的患者进行相关的基因检测, 检测结果均显示为VKORC1突变型 (相对于中国人群), 对于这类患者参考FDA推荐的华法林起始给药剂量或国际华法林药物基因组学协会 (the international warfarin pharmacogenetics consortium, IWPC) 推荐剂量, 结合患者个体化特点给药。英国和瑞典的EU-PACT研究和美国的COAG研究均证实, 根据患者基因分型可有效指导华法林剂量^[3]。

4.4.2 INR 快速检测仪 目前我国患者的 INR 检测主要在医院实验室完成,因流程较为复杂、等候时间较长、需使用静脉血标本,在一定程度上影响了患者的依从性。INR 即时检测技术 (point-of-care test, POCT), 只需 1 滴指血, 可即时报告检测结果, 大大简化了抗凝治疗的检测流程^[1]。患者有出血倾向或出血现象, 可使用 INR 检测仪检测 INR 值, 判断出血是否由于抗凝过度引起^[4]。目前对于 INR 检测仪的使用不够普及, 可能的原因包括每次检测的试纸 50 元左右, 远远高于静脉血标本, 患者还不能接受新型的检测方法, 但快速检测的方便程度及舒适性更高, 并且省时是常规检测无可比拟的。

4.5 抗凝门诊模式的展望

本院抗凝门诊成立短短 8 个月的时间已显示出其巨大优势, 总体 INR 达标率为 69.0%, 美国医师管理组 INR 达标率为 35%^[5], Chan 等^[6]报道香港地区医师管理组 INR 达标率为 59%, 显示本院抗凝门诊 INR 达标率比医师管理组更高。抗凝门诊节省了临床医师用于抗凝管理的大量精力, 增加了抗凝达标率, 降低了并发症的发生率, 增加了患者满意度, 由此可见, 抗凝门诊模式是成功的。

4.6 新型口服抗凝药物的挑战

新型口服抗凝药物在静脉血栓栓塞的预防及治疗、非瓣膜性房颤的卒中预防中取得大量的临床证据, 目前国内上市的新型口服抗凝药物有 Xa 因子拮抗剂利伐沙班、IIa 因子拮抗剂达比加群酯。新型口服抗凝药物疗效至少不劣于华法林, 而严重出血并发症 (特别是颅内出血) 的风险低于华法林。新型口服抗凝药物无需常规监测凝血功能, 更便于患者长期治疗。然而, 此类药物上市时间短, 仍需加强上市后安全性监测并积累临床应用经验, 例如, 老年人和肾功能不全患者的剂量, 与抗血小板药物的

联合使用等等。此外, 尚无针对新型口服抗凝剂的拮抗药物上市, 用药过量或发生出血并发症时需根据患者具体情况作出处理 (如催吐、洗胃、输注凝血因子等)。新型口服抗凝剂虽然不需要常规监测凝血功能, 但由于上市时间较短, 也有需要药师监护的方面。

4.7 华法林的地位

迄今关于新型口服抗凝剂在瓣膜性房颤与人工瓣膜置换和瓣膜修补术后患者的应用尚缺乏临床证据, 这些患者的抗凝治疗唯一可选择的仍然是华法林。新型口服抗凝药物价格昂贵, 上市时间短, 而华法林价格低廉, 临床证据充足, 短时间内仍然是市场主要角色。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1):76-82.
- [2] 柳亚敏, 葛卫红. 美国抗凝治疗及药师角色 [J]. 药学服务于研究, 2009, 9(6):425-427.
- [3] Baranova E V, Asselbergs F W, Boer A de. The COAG and EU-PACT Trials: What is the Clinical Benefit of Pharmacogenetic-Guided Coumarin Dosing During Therapy Initiation? [J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(7): 841-848.
- [4] 李玲玲, 都丽萍, 梅丹. 床旁即时凝血检测仪在抗凝治疗监测中的临床应用进展 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(30):38-41.
- [5] Chiquette E, Amato M G, Bussey H I. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(15): 1641-1647.
- [6] Chan F W, Wong R S, Lau W H, et al. Management of Chinese patients on warfarin therapy in two models of anticoagulation service-a prospective randomized trial[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(5): 601-609