

抗凝研究

阜外医院医师和药师协作规范化抗凝管理的回顾性分析

郑英丽, 丁征, 于欢, 王莹, 潘文斐, 陈星伟

摘要

目的: 总结临床药师参与门诊和住院患者抗凝规范化管理中的经验。

方法: 对 2014 年 11 月至 2019 年 3 月在中国医学科学院阜外医院接受规范化抗凝管理患者的相关资料进行回顾性分析。在此期间, 临床医师和药师联合出抗凝门诊, 对需要抗凝治疗的患者进行规范化管理。

结果: 管理患者 3 072 例, 其中瓣膜病患者 1 667 例, 心房颤动患者 1 024 例, 血栓性疾病患者 381 例, 抗凝门诊共接诊患者 9 260 例次。机械瓣和风湿性二尖瓣狭窄患者全部应用华法林抗凝, 有抗凝指征并接受抗凝治疗的心房颤动患者中, 68.16% 应用华法林; 而在接受抗凝治疗的血栓栓塞性疾病患者中, 22.05% 应用了利伐沙班。达比加群酯和利伐沙班应用的比例逐年增加。随访次数 ≥ 6 次服用华法林的 171 例心房颤动患者中, 国际标准化比值在目标范围内时间百分比为 $(73.21 \pm 0.17)\%$ 。临床相关非大出血发生率为 0.49%, 大出血发生率为 0.24%, 0.10% 患者发生脑梗塞。

结论: 临床医师、药师联合的抗凝门诊及药师对患者的管理有助于提高患者抗凝药物的安全性和依从性。

关键词 抗凝门诊; 抗凝管理; 华法林; 新型口服抗凝药物; 医保控费

Retrospective Analysis of Standardized Anticoagulation Management by Physicians in Collaboration With Pharmacists in Fuwai Hospital

ZHENG Yingli, DING Zheng, YU Huan, WANG Ying, PAN Wenfei, CHEN Xingwei.

Department of Pharmacy, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing(100037), China

Corresponding Author: ZHENG Yingli, Email: zhengyl1625@sina.com

Abstract

Objectives: To summarize the experience of the standardized management of anticoagulation in outpatients and inpatients by physicians in collaboration with pharmacists.

Methods: The patients who received standardized anticoagulation management under the guidance of physicians in collaboration with pharmacists in Fuwai Hospital from November 2014 to March 2019 were retrospectively analyzed.

Results: The anticoagulation management for patients, who need anticoagulation therapy, was achieved by inpatient and outpatient education by physicians in collaboration with pharmacists, and the key nodes in the management process are sorted out and improved. There were 9 260 outpatient visits of 3 072 patients in our anticoagulation clinic, including 1 667 patients with valvular disease, 1 024 patients with atrial fibrillation and 381 patients with thromboembolic disease. The visits of patients with valvular disease, atrial fibrillation and thromboembolic disease were 3 993, 4 091 and 1 176, respectively. Warfarin is still irreplaceable in the treatment of valvular disease, especially for the patients with mechanical heart valves or rheumatic mitral stenosis. Majority of patients with atrial fibrillation received warfarin (68.16%). Rivaroxaban is the main treatment option for venous thromboembolic diseases (22.05%). There is a trend of medication increase with dabigatran and rivaroxaban. Among 171 AF patients treated with warfarin and clinical visits ≥ 6 , the time of INR remained under the target range was $(73.21 \pm 0.17)\%$, clinical relevant non-major bleeding rate was 0.49%, major bleeding rate was 0.24% and 0.10%

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 药剂科

通信作者: 郑英丽 Email: zhengyl1625@sina.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2019) 10-0951-05 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.10.003

patients suffered from cerebral infarct. The decision-making and choice of drugs are mainly influenced by the changes of guidelines, preferences of physicians and patients, drug cost and payments of medical insurance.

Conclusions: The anticoagulation management led by combined decision making by pharmacists and physicians improves patients' medication safety and adherence. Drug cost, convenience of use and payment mode of medical insurance are the most important factors affecting the choice of anticoagulants. Strengthening pharmaceutical care and improving drug adherence are important strategies to improve the quality of anticoagulation.

Key words anticoagulation clinic; anticoagulation management; warfarin; new oral anticoagulants; reduce the cost of medical insurance

(Chinese Circulation Journal, 2019, 34: 951.)

对于置换机械瓣、脑卒中高风险心房颤动患者和血栓栓塞性疾病患者,规范的抗凝治疗不但可提高依从性,而且可降低出血并发症。自 1968 年美国开始开展抗凝门诊(anticoagulation clinic, AC)工作之后,英国、法国、加拿大、澳大利亚、韩国、泰国、日本等国家以及中国香港和中国台湾相继开展抗凝门诊,抗凝门诊的目的是给使用抗凝药物的患者提供专业的、持续的抗凝治疗管理,在权衡栓塞和出血风险的基础上制订优化的个体化方案。抗凝门诊由专业经验丰富的心内科医师、抗凝药师和护士团队提供优质的医疗服务,药师也不同程度地参与了华法林的抗凝管理。国内一些大型医学中心也探索和开展了不同形式的抗凝门诊。一些具有协议处方权的药师开设了独立的抗凝门诊^[1-2]。

中国医学科学院阜外医院在急重症中心和药剂科共同倡导和准备下,于 2014 年 11 月开设抗凝门诊。每周一至周五下午,在门诊固定诊室,医师和药师共同接诊需要抗凝治疗的患者。医师侧重问诊、处方药物及开具化验单;药师侧重患者的用药指导、关注药物之间的相互作用及药物不良反应等。同时,药师也对住院抗凝患者进行管理。本研究对在阜外医院接受医师和药师协作规范化抗凝管理的患者进行回顾性分析,希望能为改善抗凝治疗现状和提高抗凝质量提供参考。

1 资料与方法

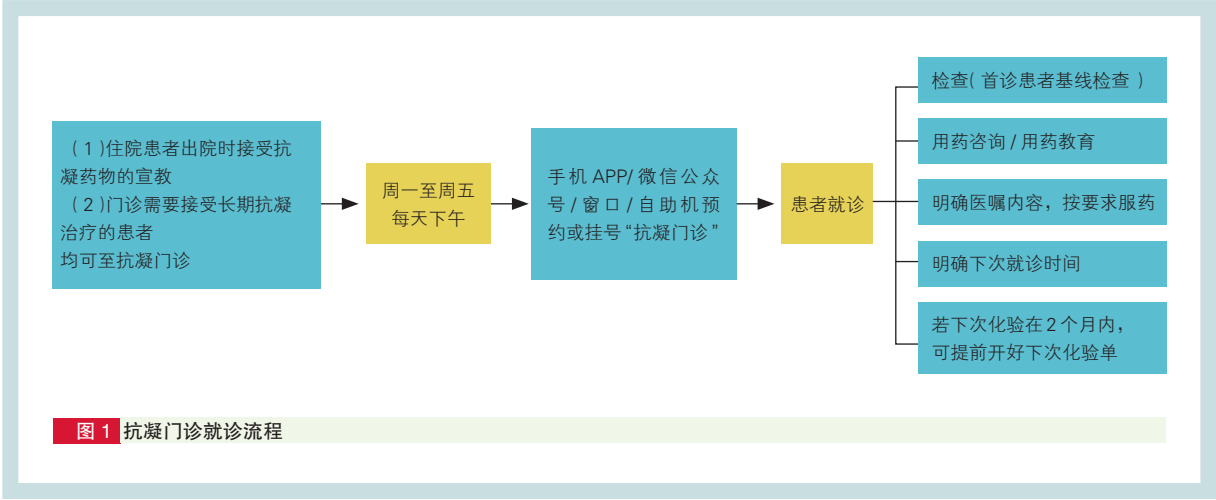
研究人群:分析整理 2014 年 11 月 25 日至 2019 年 3 月 31 日中国医学科学院阜外医院医师和药师协作规范化抗凝管理患者的相关信息。患者情况来源于医院信息系统(HIS)和工作数据库,包括人口统计学信息、临床信息和治疗药物监测。

分析的患者包括:接受人工心脏瓣膜置换术患者、脑卒中高危的心房颤动患者和血栓栓塞性疾病患者。分析的药物包括维生素 K 拮抗剂华法林和新型抗凝药物(new oral anticoagulants, NOACs)。对于使用华法林的患者,计算国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在目标范围内时间的百分比(time in therapy range, TTR)。采用国际血栓与止血学会心房颤动和静脉血栓栓塞的非外科手术患者出血的定义,其中大出血定义为:致命性出血,和(或)有症状的重要器官或部位的出血,如颅内、椎管内、眼内、腹膜后、关节腔、心包或筋膜腔综合征,和(或)出血导致血红蛋白下降 ≥ 20 g/L,和(或)需要输注 ≥ 2 个单位全血或红细胞;临床相关非大出血(clinically relevant non-major bleeding, CRNMB)的定义为除了大出血定义中内容、符合以下任何一条:(1)需要专业医疗人员的医学干预;(2)导致住院或需要提高护理水平;(3)需要医疗人员进行面对面的评估;其他类型的出血归类为小出血。对于所有类型的出血事件,单个患者仅计数 1 次,但患者可能归属于多个类型的事件。

抗凝门诊:抗凝门诊不属于任何科室和病区,对所有有抗凝需求的患者开放,就诊流程见图 1。门诊抽血室也开展了 INR 即时检测(point-of-care test, POCT)等项目。

抗凝教育:临床药师在病区为患者进行抗凝药物的宣教,提供详细专业的用药教育,耐心解答患者服药问题,为进行全面、规范、个体化的长期管理提供基础。每个病区药师平均每月进行约 50 例次的华法林用药教育,针对不同手术的患者进行个性化的指导,大大提高了患者满意度。

统计学分析:连续变量以均数 \pm 标准差表示;分类资料以%描述。



2 结果

自 2014 年 11 月至 2019 年 3 月, 管理患者 3 072 例, 接诊患者 9 260 例次。不同病种患者就诊情况(表 1)。

阜外医院抗凝门诊不同病种的抗凝药物使用情况见表 2。人工心脏瓣膜置换术后患者只能使用华法林抗凝; 有抗凝指征并接受抗凝治疗的心房颤动患者中, 68.16% (698/1 024) 应用了华法林; 而在接受抗凝治疗的血栓栓塞性疾病患者中, 22.05% (84/381) 的患者应用了利伐沙班。随着 NOACs 循证医学证据的不断充实, 指南推荐脑卒中风险高危的心房颤动患者首选 NOACs, 达比加群酯和利伐沙班应用的比例逐年增加(图 2)。

以 2014 年 11 月至 2019 年 3 月间心房颤动服

用华法林的患者为例, 随访次数 ≥ 6 次者为 171 例, 采用 Rosendaal 方法计算 INR 在目标范围内时间的百分比为 $(73.21 \pm 0.17) \%$ 。期间发生小出血的发生率为 4.08% (117/2 869), CRNMB 发生率为 0.49% (14/2 869), 大出血发生率为 0.24% (7/2 869); 0.10% (3/2 869) 患者发生脑梗塞。

新型口服抗凝药使用与医保控费的平衡。达比加群酯和利伐沙班分别以非瓣膜性心房颤动的适应证进入北京市医保报销范围后, 报销限定条件为华法林控制不良或出血高风险的患者, 出现医保报销金额及门诊用药金额持续增长过快的情况, 临床药师拟定了“华法林控制不良或出血高风险的患者”标准, 在征求临床专家意见的基础上, 经医院药事管理与药物治疗委员会审核批准, 通过并执行了《新型口服抗凝药物专项点评标准》(表 3)。

表 1 不同病种患者的就诊情况比较			
项目	瓣膜病	心房颤动	血栓栓塞性疾病
就诊例数 (例)	1 667	1 024	381
随访例次	3 993	4 091	1 176
男性 [例 (%)]	889 (53.33)	553 (54.00)	184 (48.29)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	54.15 \pm 13.44	67.98 \pm 11.22	62.93 \pm 16.11

表 2 不同抗凝适应证的药物选择情况 [例 (%)]			
药物	瓣膜病 (n=1 667)	心房颤动 (n=1 024)	血栓栓塞性疾病 (n=381)
华法林	1 667 (100)	698 (68.16)	63 (16.54)
达比加群酯	0 (0)	98 (9.57)	5 (1.31)
利伐沙班	0 (0)	47 (4.59)	84 (22.05)
阿派沙班 (自备)	0 (0)	0 (0)	4 (1.05)
其他*	0 (0)	181 (17.7)	225 (59.06)

注: * 其他包括有抗凝适应证但未进行抗凝(包括使用阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药物), 或低分子肝素抗凝

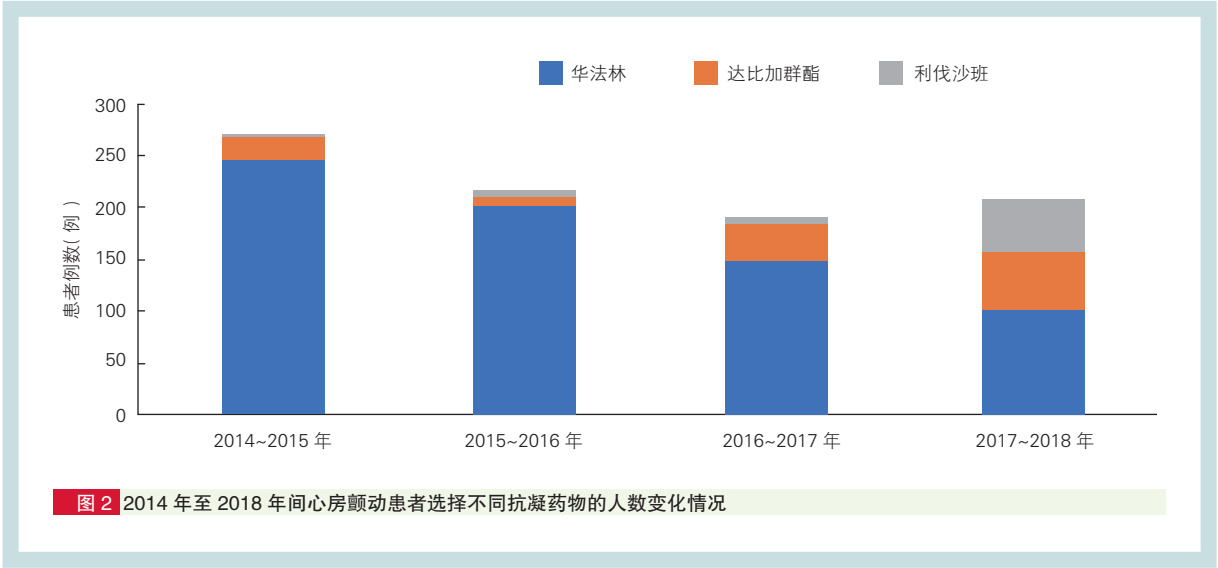


表 3 新型口服抗凝药物专项点评标准

华法林控制不良(需满足以下条件之一)	出血高风险(需满足以下条件之一)
(1) INR 波动大: 门诊和住院病历中服用过华法林≥3 个月, INR 监测次数≥6 次(除去服用前 2 周的 INR 值), 但 INR 在目标范围内(INR 1.8~3.0)的百分比或 TTR < 60% (2) 应用华法林后仍然出现卒中或体循环栓塞	(1) 任何大出血病史: 例如消化道溃疡或出血史、泌尿生殖系统出血史、脑出血等 (2) 年龄≥75 岁 (3) 计算的 HAS-BLED 评分≥3 分

注: TTR: 目标范围内时间的百分比; INR: 国际标准化比值

经过近 1 年时间的点评和反馈, 达比加群酯和利伐沙班的月均药品医保用量分别降低了 32.0% 和 2.5%, 有效地控制了医保费用的增长。

3 讨论

3.1 阜外医院抗凝管理的成果和优势

抗凝管理的对象是需要接受抗凝治疗的患者, 包括治疗前和治疗后的住院和门诊患者, 临床药师直接面对患者, 重点关注药物使用和监护的过程, 在“以患者为中心”的基础上进行药学服务。

虽然华法林有很多局限性, 剂量调整和监测都比较繁琐, 但通过专科门诊对患者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。NOACs 的最大优势在于无需常规监测凝血指标, 但仍需要随访^[3-4]。药师在治疗前需对患者进行用药教育, 一旦错服、漏服或多服都可能使患者暴露于血栓或出血的风险之中; 确保患者正确服药和良好的依从性是非常重要的任务。《非瓣膜性心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议》推荐所有服用 NOACs 的患者至少应每 3 个月进行一次专门的随访, 由有经验的医师或在专业门诊进行^[5]。

与普通门诊相比, 阜外医院抗凝门诊由医师和药师共同出诊, 患者用药的依从性、有效性和安全性大大提高, 心房颤动服用华法林患者平均 TTR > 70%, 达到了指南对于华法林控制良好的要求 (TTR > 65%~70%)^[6]。以往的研究证实了医师和药师合作的抗凝门诊模式可以降低抗凝并发症的发生率; 显著降低医疗费用和患者去急诊室的次数^[7]; 临床药师耐心的用药教育、个性化用药建议和专业的用药指导, 可减轻医师的负担, 提高患者的依从性, 减少不良反应的发生^[8]。阜外医院的全程化抗凝管理的结果也证实了上述部分结论; 在后续的工作中, 我们会继续对患者进行管理和随访, 期待给患者更多帮助的同时, 为医院药学的可持续发展探索新的模式, 并且可以为医院运营管理提供更多的有力支持。

本研究中非瓣膜性心房颤动的患者使用的抗凝药物由单一的华法林逐渐发展为多样化, 医师和患者更偏好使用 NOACs, 但 NOACs 较高的费用也是患者考虑的重要因素; 静脉血栓栓塞性疾病使用的主要抗凝药物是利伐沙班, 其 1 天 1 次的用药方案比达比加群酯 1 天 2 次更为便捷。研究的结果表明当前临床实践与欧美和我国的临床指南基本契合, 即一般情况下, 非瓣膜性心房颤动和静脉血栓栓塞性疾病首选 NOACs^[6, 9], 但这些推荐在真实世界的

实践受到较多因素影响。

对于住院患者的抗凝教育工作,由医师或护士不定期宣教的形式转变为专门由药师系统管理的形式,药师每日固定时间为病区所有需要接受抗凝治疗的患者及家属进行用药教育,患者的理解度、满意度和依从度更高,进一步降低长期抗凝治疗并发症的风险。

3.2 新形势下药师在医保控费方面的作用

接受抗凝管理的患者在选择口服抗凝药物时,除了适应证、药物使用的方便性(是否需要频繁监测、每日需服药几次)和安全性(是否有相应的拮抗剂)外,医师和患者同样会考虑药品的价格和医保属性。达比加群和利伐沙班被纳入医保目录后,选择或换用上述两种药物的患者激增,甚至很多华法林控制良好的患者也希望换成这种无需监测 INR 值的药物,但后果是医保费用持续性增加,因为心房颤动患者通常需要长期甚至终生服用抗凝药物。为解决这一困境,药师在医保控费方面起到枢纽作用,需要寻找遵循指南推荐(心房颤动和静脉血栓栓塞性疾病首选 NOACs)与医保仅限定高危患者之间的平衡,制订标准并进行点评反馈,发展为医院药事管理的重要一环。本研究中,经过临床药师与医保部门的合作,在平衡 NOACs 的合理使用和医保控费方面效果显著。

3.3 药师参与的门诊—发挥作用与规避风险

药师具有药理学、药代动力学等专业知识,更擅长处理药物相互作用与药物不良反应,与医师密切合作,能够使患者更快获得稳定的药物剂量并能及时监测和处理不良事件;药师能为患者提供直接而详细的用药指导,提高患者对药物的理解程度和用药的依从性;通过药师的定期随访监测,确保稳定抗栓疗效并降低栓塞和出血并发症的发生率;此外,药师还擅长利用精准医疗的手段,通过药学基因组学和血药浓度监测的结果协助个体化治疗。但药师没有处方权,应在合理合法的范围内最大限度地发挥自己的作用。

在美国,获得药学博士或硕士学位,并有临床工作经验或专业证书或同等经历的药师可以出抗凝门诊;为了更好地管理患者的某些特定的药物治疗,包括华盛顿、加利福尼亚在内的 29 个州允许药师与医师达成一个书面合作协议,由医师把处方权委托给药师,委托书必须得到医师、所在医院和州的药学会批准。

目前,中国的法律法规没有授予药师处方权。

在此情况下,为了避免不必要的纠纷,在没有得到医院授予处方权(或有限的处方权)情况下,建议药师不要处方药物。

3.4 抗凝门诊药事服务价值体现的探索

阜外医院抗凝门诊就诊的患者只需要按出诊医师的职称支付相应的医事服务费,药师没有单独或额外收取费用。虽然在 2018 年 11 月国家卫生健康委和国家中医药管理局联合印发的《关于加快药学服务高质量发展的意见》中明确提出“鼓励各地在深化医疗服务价格改革中有效体现药事服务价值,合理设置药学人员服务收费项目,采取多种方式补偿药学服务必需成本”的要求,但目前尚无可操作的执行规范。据调查,除广东省卫生行政管理部门允许药师门诊收费外,其他省市的卫生行政部门尚未允许出抗凝门诊的药师单独收取费用。“免费的服务是不能长久的”,基于目前这种现状,在部分药学协会和学会牵头下,已通过政协委员和人大代表提交了《中国药学服务标准与收费专家共识》的提案,盼望药事服务早日实现合理收费,以促进高质量药学服务获得可持续发展。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡晋红,蔡湊,孙华君. 药学服务与全程化药学服务[J]. 药学服务与研究, 2008, 8(3): 161-165.
- [2] 柳亚敏,葛卫红. 美国抗凝治疗及药师角色[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(6): 425-427. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2838. 2009. 06. 011.
- [3] 丁宇,徐昆,司全金,等. 利伐沙班预防高龄老年血栓性疾病的有效性和安全性研究[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(8): 788-791. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2017. 08. 014.
- [4] 董敏,邹彤,李雨薇,等. 心房颤动合并冠心病患者的抗栓治疗现状和血栓栓塞事件分析[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(9): 856-860. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2018. 09. 007.
- [5] 中华心血管病杂志血栓循证工作组. 非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(5): 362-369. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2014. 05. 002.
- [6] Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2018, 154(5): 1121-1201. DOI: 10. 1016/j. chest. 2018. 07. 040.
- [7] Elewa H, Jalali F, Khudair N, et al. Evaluation of pharmacist-based compared to doctor-based anticoagulation management in Qatar[J]. J Eval Clin Pract, 2016, 22(3): 433-438. DOI: 10. 1111/jep. 12504.
- [8] Lee T, Davis E, Kielly J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review of the literature[J]. Integr Pharm Res Pract, 2016, 26(5): 53-63. DOI: 10. 2147/IPRP. S93312.
- [9] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352. DOI: 10. 1016/j. chest. 2015. 11. 026.

(收稿日期:2019-05-14)

(编辑:汪碧蓉)