

## · 药物与临床 ·

# 甲状腺手术围术期抗溃疡药使用分析

张强<sup>1</sup>, 李健<sup>1</sup>, 彭冉<sup>1</sup>, 黎永娴<sup>2</sup> (1. 广州军区广州总医院药剂科/广州市老年慢病患者合理用药重点实验室, 广东广州 510010, 2. 广东药学院临床药学专业 2010 级, 广东广州 510006)

**[摘要]** 目的 调查甲状腺手术围术期预防性使用抗溃疡药情况。方法 回顾性分析我院 2013 年 1 月至 12 月 393 例甲状腺手术患者围术期抗溃疡药使用情况, 用 Excel 对数据进行分类统计。结果 我院甲状腺手术围术期抗溃疡药使用率为 21.6%, 给药时机以术后给药(92.9%)为主, 给药途径以静脉滴注(94.9%)为主, 药物利用指数为 1.41。其中质子泵抑制剂使用率为 100%, 品种以兰索拉唑(87.1%)为主。结论 甲状腺手术围术期存在过度使用抗溃疡药现象。

**[关键词]** 甲状腺手术; 抗溃疡药; 应激性溃疡; 药物利用指数

**[中图分类号]** R975.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2016)03-0271-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.03.020

## Analysis of anti-ulcerative drug use in patients undergoing thyroid operation during perioperative period

ZHANG Qiang<sup>1</sup>, LI Jian<sup>1</sup>, PENG Ran<sup>1</sup>, LI Yongxian<sup>2</sup> (1. Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command / Guangzhou Key Laboratory of Rational Drug Use for the Elderly with Chronic Disease, Guangzhou 510010, China; 2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate anti-ulcerative drug (AUD) utility in patients undergoing thyroid operation against stress ulcer (SU) during perioperative period. **Methods** A total of 393 patients undergoing arthroscopic operation during Jan. to Dec. 2013 in our hospital were recruited and retrospectively analyzed with Excel spreadsheet. **Results** Among 393 patients in the study, eighty-five patients (21.6%) used AUD (92.9%) after operation, most (94.9%) were administered by intravenous, and drug utilization index (DUI) was 1.48. Eighty-seven point one patients used proton pump inhibitors (PPIs) in which lansoprazole was prescribed most. **Conclusion** PPIs were overused in patients undergoing thyroid operation.

**[Key words]** thyroid operation; AUD; SU; DUI

应激性溃疡(stress ulcer, SU)是指机体在各类严重创伤、危重疾病等严重应激状态下,发生的急性消化道糜烂、溃疡等病变,最后可导致消化道出血、穿孔,并使原有病变恶化<sup>[1]</sup>。因而,预防 SU 是抢救重症病人的一个不可忽视的环节。研究表明, SU 一般在应激发生后 5~10 d 发病,其发生上消化道出血的概率是 1.5%~6%,伴有应激性上消化道出血的患者死亡率为 46%,而无出血的患者死亡率为 21%。严重创伤、休克及败血症等患者在并发应激性溃疡大出血的情况下,死亡率很高。SU 的预防效果直接影响原发病的预后,因而预防 SU 的发生尤为重要。甲状腺次全切除术及甲状腺近全切除术,手术时间短,出血量少,术后恢复快<sup>[4]</sup>,无高危因

素时,无预防性使用抗溃疡药(anti-ulcerative drug, AUD)的指征。本文对 2013 年 1 月至 12 月在我院行甲状腺手术的患者为预防 SU 而使用抗溃疡药的情况进行了回顾性调查和统计分析,旨在为临床合理用药提供参考。

### 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 抽取 2013 年 1 月至 12 月在我院普外科行甲状腺手术患者的病历 393 份,手术类型为甲状腺次全切除术及甲状腺近全切除术等,利用病案质控系统和集成医疗终端调取患者的基本资料(住院号、姓名、性别、年龄)、入院时间、出院时间、SU 高危因素及用药信息(药名、剂量、频次、给药途径、用药起止时间)。

**1.2 方法** 采用 WHO 推荐的限定日剂量(defined daily dose, DDD)作为定量指标<sup>[3]</sup>,其定义为达到主要治疗目的而用于成人的药物平均日剂量。

**[基金项目]** 广州市科技计划项目(201509010012)

**[作者简介]** 张强,硕士,主管药师,研究方向:药事管理与药学信息。Tel: (020)88654185

用药频度(DDD<sub>s</sub>)=某药用药总量/该药的 DDD 值,同一药物不同剂型因 DDD 值不同,需分别计算 DDD<sub>s</sub>后,再进行累加,即为该药的总 DDD<sub>s</sub>,同类药物的 DDD<sub>s</sub>相加,即为此类药物的总 DDD<sub>s</sub>。药物利用指数(drug utilization index, DUI)=用药频度(DDD<sub>s</sub>)/实际用药天数,用于判断用药是否合理。

### 1.3 判定标准

**1.3.1 SU 危险因素** 根据《应激性溃疡防治建议》<sup>[1]</sup>,SU 的危险因素包括:①高龄(年龄≥65岁);②严重创伤(颅脑外伤、烧伤、胸、腹部复杂且困难的大手术等);③合并休克或持续低血压;④严重全身感染;⑤并发多脏器功能障碍综合征(MODS)、机械通气>3 d;⑥重度黄疸;⑦合并凝血机制障碍;⑧脏器移植术后;⑨长期应用免疫抑制剂与胃肠道外营养;⑩1年内有溃疡病史。

**1.3.2 合理性评价** 根据《应激性溃疡防治建议》<sup>[1]</sup>,术前预防:对拟重大手术的病人,估计术后有并发 SU 可能者,可在术前一周内应用口服抑酸药或抗酸药,以提高胃内 pH 值。美国卫生系统药师协会(American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)<sup>[2]</sup>指南指出,具有以下 1 项以上高危因素的患者应采取预防措施:①呼吸衰竭(机械通气超过 48 h);②凝血机制障碍;③有消化道溃疡或出血病史;④严重颅脑、颈脊髓外伤;⑤严重烧伤(烧伤面积>30%);⑥严重创伤,多发伤;⑦各种困难复杂手术;⑧急性肾功能或肝功能衰竭;⑨急性呼吸窘迫综合征(ARDS);⑩休克或持续低血压;浓毒血症;心脑血管意外;严重心理应激,如精神创伤,过度紧张等。具有以下 2 项以上危险因素的患者应采取预防措施:①合并使用非甾体抗炎药;②重症监护病房(ICU)住院时间>1 周;③粪便潜血持续天数>3 d;④应用大量皮质醇(剂量相当于 250 mg/d 以上的氢化可的松)。

## 2 结果

393 例甲状腺手术患者中男性 104 例(26.5%),女性 289 例(73.5%);年龄 5~82 岁,平均年龄(45.1±14.0)岁;住院时间 2~54 d,平均住院(7±5.0) d。

**2.1 AUD 使用率及种类** 85 例(21.6%)甲状腺手术患者使用了抗溃疡药,均为质子泵抑制剂(PPIs),其中使用兰索拉唑 71 例,奥美拉唑 10 例,埃美索拉唑 1 例,泮托拉唑 3 例。铝镁加混悬液+兰索拉唑 2 例。

**2.2 用药频度 品种分类按 WHO ATC 编码,具**

体用药品种、频次、DDD<sub>s</sub>及 DUI 见表 1。

### 2.3 使用 AUD 合理性判断 见表 2。

表 1 AUD 品种及用药频度

ATC 分类	品种数	总频次	药品名称 (使用频次/DDDs)	DDD <sub>s</sub>	总疗程(d)	DUI
A02BC01	2	17	注射用奥美拉唑钠 (12/48.99),奥美拉唑肠溶片(5/9)	57.99	38	1.53
A02BC02	1	3	注射用泮托拉唑钠 (3/19.5)	19.5	10	1.95
A02BC03	2	72	注射用兰索拉唑(70/ 214),兰索拉唑片 (2/8)	222	168	1.32
A02B	1	3	注射用埃美索拉唑钠 (3/7)	7	3	2.33
A02B	1	1	艾普拉唑肠溶片(1/ 0.5)	0.5	1	0.5
A02AD03	1	2	铝镁加混悬液(2/7)	7	3	2.33
合计	8	98		313.99	223	1.41

表 2 85 例患者使用 AUD 的合理性

项目	指标	例数	百分比(%)
用药指征	有	6	7.1
	无	79	92.9
疗程	<3 d	67	78.8
	>7 d	5	5.9
给药时间	术前	4	4.7
	术后	81	95.3
给药途径	静脉	85	100
	口服	8(术前 2 例,术后 6 例)	9.4
药物利用指数(DUI)	≤1	0	0
	>1	85	100

### 2.4 预防使用 AUD 与未预防组基本情况 见表 3。

表 3 两组住院天数和费用的比较

分组	年龄(岁)	性别		人均住院天数(d)	人均住院费用(元)	人均药费(元)
		男(例)	女(例)			
预防组	48.1±14.0	29	56	12.3	29 165.5	9 825.0
未预防组	44.7±13.7	75	233	9.3	25 980.0	9 765.9

## 3 讨论

外科手术术后并发急性应激性溃疡(SU)几率较低,但一旦发生大出血或穿孔,会增加危重病病人的病死率,故预防 SU 的发生尤为重要。目前公认的预防黏膜病变恶化和出血的重要措施是:降低胃腔内 H<sup>+</sup> 浓度。抗酸药可以中和胃腔内已经分泌出的

胃酸,质子泵抑制剂可抑制胃酸的分泌。临床上除患者基础病情严重、存在高危出血因素、手术时间较长、涉及重要脏器等情况外,常规手术一般无需预防性使用AUD。甲状腺次全切除术及甲状腺近全切除术不存在用药指征,不应常规预防SU,无高危因素时,无需预防性使用AUD。

**3.1 AUD使用率和用药指征** 本次调查中,甲状腺手术患者的AUD预防用药率为21.6%,使用AUD的85例患者中,有6例存在高危因素,即只有7.1%的患者有用药指征,说明AUD存在过度使用现象。Bez等<sup>[5]</sup>在一项为期8周的普外科手术患者预防性使用AUD的前瞻性调查中发现,54%的患者预防性使用了PPIs,其中79%的患者无预防SU用药指征。Heidelbaugh等<sup>[6]</sup>研究发现22%的非重症住院患者无指征预防性使用了AUD,其中54%的患者出院带药中含AUD。王辉<sup>[7]</sup>调查其医院276例外科手术患者预防SU使用PPIs,发现有183例存在不合理使用。国内外数据均表明住院患者存在过度使用AUD现象<sup>[5-7]</sup>。

**3.2 AUD品种** 研究表明胃液的pH对SU的发生起关键的作用,对高危人群预防SU应控制胃液 $\text{pH} \geq 4$ ,若治疗SU,应控制胃液 $\text{pH} \geq 6$ ,才能有较理想的防治效果<sup>[9]</sup>。临床常用的预防SU药物包括:抗酸剂、硫糖铝、组胺受体拮抗剂( $\text{H}_2\text{RA}$ )及PPIs。本次调查显示,PPIs的使用率为100%,仅有2例联合使用抗酸药。

药物治疗SU时应首选PPIs<sup>[8]</sup>。但是,预防SU时,由于 $\text{H}_2\text{RA}$ 抑酸效果肯定及相对安全,以及PPIs较昂贵,大多数医生更愿意选用 $\text{H}_2\text{RA}$ 。荟萃分析表明在重症监护病房,大于2/3的医师选择 $\text{H}_2\text{RA}$ 来预防SU<sup>[3]</sup>。PPIs疗效是否优于 $\text{H}_2\text{RA}$ 尚存争议。Barletta<sup>[10]</sup>的研究指出,与使用 $\text{H}_2\text{RA}$ 相比,严重败血症或脓毒性休克的患者使用PPIs致胃肠道出血的比例更高(2.3% vs 10%),并且PPIs使用与艰难梭菌腹泻和肺炎相关,且费用更高<sup>[11]</sup>;研究表明 $\text{H}_2\text{RA}$ 抑制胃酸和胃蛋白酶分泌呈剂量依赖性,其抑酸效果需要通过增大给药剂量或给药频次来实现,而且 $\text{H}_2\text{RA}$ 具有免疫调节作用,通过增加白介素2及自然杀伤细胞的活性来降低抑制性T淋巴细胞的活性,达到预防SU的目的<sup>[12,13]</sup>。另有研究表明胃黏膜保护剂如硫糖铝预防SU的效果与 $\text{H}_2\text{RA}$ 相当,且不影响正常胃酸分泌,但可干扰胃内其他药物吸收,其他药物应与硫糖铝间隔2h以上使用。对肾功能不全的患者应慎用,以免铝离子中毒。另外,应用大量抗酸剂可以造成电解质紊乱、腹

泻和便秘,长时间应用,还可造成碱毒症。

**3.3 AUD预防给药的时机和用量** 在SU的给药时机上,国内外指南均推荐术前给药,本组患者主要为术后给予AUD,仅4例符合指南要求。本组中给药途径多为静脉给药,用药品种均为PPIs。相对于 $\text{H}_2\text{RAs}$ ,每日口服奥美拉唑20mg,即可在24h内胃内 $\text{pH} > 4$ 的时间维持在86%以上,显著高于 $\text{H}_2\text{RAs}$ 的32%~52%。与静脉给药相比,口服奥美拉唑起效时间推迟(0.7h vs 4.8h)<sup>[14]</sup>。鉴于PPIs的强力抑酸作用及较高的口服生物利用度,预防SU可在术前1~2d口服PPIs,手术当日应提前4h以上。本组AUD的药物利用指数为1.41,其中PPIs的DUI大部分介于1.32~2.33,说明日剂量偏大,不仅增加了患者的经济负担,而且可能增加药品不良反应风险和影响其他药物药效。预防SU应单用抑酸药即可,本组中联合用药有2例。

**3.4 预防用AUD的疗程** 对于术后何时停药,国内外指南并无明确规定,美国急症科医生多以患者可耐受肠道营养、临床症状好转或转入普通病房为停药指征。对于甲状腺手术有用药指征者,根据甲状腺手术一般需禁食2~3d,建议术后2~3d左右停药,整个预防用药时间不超过7d,也符合PPIs说明书中关于用药时间不超过7d的规定。本次调查AUD预防用药超过7d的占5.9%。疗程过长可能促使胃内pH升高,胃肠道细菌移位可增加肺部感染风险。

综上,我院甲状腺手术围术期存在过度使用抑酸药、剂量偏大、联用不当、预防用药时机不当和疗程长等不合理现象。SU的预防很重要,但不宜常规化使用PPIs,应做好危险分层,根据风险大小确定有无使用AUD的指征。对于低SU风险的患者,不建议常规预防性应用PPIs或 $\text{H}_2\text{RA}$ ,可酌情使用胃黏膜保护剂或早期肠内营养来中和胃酸<sup>[15,16]</sup>,预防菌群失调,提高机体抵抗力。预防组人均药费更高,无用药指征比例高,经济性较差。

同时,通过此次调查也发现临床医生在预防SU的药物选择、预防用药的时机、停药指征和剂量的掌握以及对SU高危因素的认识等方面不够规范。建议建立AUD预防SU的合理用药指南,改变临床医生的用药态度,加强用药干预,以改善AUD不合理使用现状。

## 【参考文献】

- [1] 中华医学杂志编辑委员会. 应激性溃疡防治建议[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(14): 1000-1001.

- [2] ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998 [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1999, 56(4): 347-379.
- [3] Bardou M, Barkun AN. Stress Ulcer Prophylaxis in the ICU: Who, When and How [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(3): 906-907.
- [4] 郭 宁. 外科治疗在甲状腺疾病中的应用研究 [J]. *中国当代医学*, 2013, 20(5): 18-19.
- [5] Bez C, Perrotet N, Zingg T, *et al.* Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department [J]. *J Eval Clin Pract*, 2013, 19(2): 374-378.
- [6] Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(10): 2200-2205.
- [7] 王 辉. 276 例外科手术使用 PPIs 预防应激性溃疡的用药分析 [J]. *海峡药学*, 2014, 26(4): 97-99.
- [8] Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139: 843-857.
- [9] 李兆申. 重视应激性溃疡的规范化防治 [J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(22): 2637-2639.
- [10] Barletta JF. Does histamine-2-receptor-antagonist administration lead to more gastrointestinal bleeding when used for stress ulcer prophylaxis in patients with severe sepsis or septic shock? [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(10): 1276-1281.
- [11] Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences [J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(1): 5-13.
- [12] 熊碧芳, 刘小红, 戴水田, 等. 泰胃美剂对烧伤病人细胞免疫的调节作用 [J]. *中国现代医学杂志*, 1999, 9(8): 24-25.
- [13] 陈继民, 彭淑清. 雷尼替丁与腹部手术后细胞免疫功能的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 1996, 13(5): 277.
- [14] 晓 峰, 姚健凤, 顾同进, 等. 奥美拉唑不同途径、剂量给药抑制胃酸效果 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2001, 20(4): 302-303.
- [15] 黄艳兰. 应激性溃疡危险因素预防循证指南 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2009, 12(11): 1825-1826.
- [16] 金仙妹, 王海燕, 兰美娟, 等. 危重病患者早期肠内营养预防应激性溃疡的观察与护理 [J]. *中华护理杂志*, 2002, 37(7): 485-487.

[收稿日期] 2015-04-10 [修回日期] 2015-11-02

[本文编辑] 顾文华

(上接第 222 页)

- [8] Traven K, Sinreih M, Stojan J, *et al.* Ruthenium complexes as inhibitors of the aldo-keto reductases AKR1C1-1C3 [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 234: 349-359.
- [9] Stefane B, Brozic P, Vehovc M, *et al.* New cyclopentane derivatives as inhibitors of steroid metabolizing enzymes AKR1C1 and AKR1C3 [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(6): 2563-2571.
- [10] Penning TM. The aldo-keto reductases (AKRs): Overview [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 234: 236-246.
- [11] Rizner TL, Penning TM. Role of aldo-keto reductase family 1 (AKR1) enzymes in human steroid metabolism [J]. *Steroids*, 2014, 79: 49-63.
- [12] Haddad SA, Lunetta KL, Ruiz-Narváez EA, *et al.* Hormone-related pathways and risk of breast cancer subtypes in African American women [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(1): 145-154.
- [13] Naumann JM, Messinger J, Bureik M. Human 20 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1)-dependent biotransformation with recombinant fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* [J]. *J Biotechnol*, 2010, 150(1): 161-170.
- [14] Byrns MC, Jin Y, Penning TM. Inhibitors of type 5 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3): overview and structural insights [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 125(1-2): 95-104.
- [15] Matsunaga T, Hojo A, Yamane Y, *et al.* Pathophysiological roles of aldo-keto reductases (AKR1C1 and AKR1C3) in development of cisplatin resistance in human colon cancers [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 202(1-3): 234-242.
- [16] Jaiswal AK. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(10): 1199-1207.
- [17] Nishinaka T, Miura T, Okumura M, *et al.* Regulation of aldo-keto reductase AKR1B10 gene expression: involvement of transcription factor Nrf2 [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 191(1-3): 185-191.
- [18] Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2; INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(9): 1304-1309.
- [19] Cheng X, Ku CH, Siow RC. Regulation of the Nrf2 antioxidant pathway by microRNAs: New players in micromanaging redox homeostasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 64: 4-11.
- [20] Brown SL, Sekhar KR, Rachakonda G, *et al.* Activating transcription factor 3 is a novel repressor of the nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2 (Nrf2)-regulated stress pathway [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(2): 364-368.
- [21] 田 鹤, 姜文丽, 楼国良, 等. AKR1C1 在非小细胞肺癌的表达及功能分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(6): 487-491.

[收稿日期] 2016-01-27 [修回日期] 2016-03-31

[本文编辑] 李睿晔