引用本文:祁旺,黄磊,卞海林,等.急性胰腺炎356例抗菌药物使用情况调查[J].安徽医药,2022,26(7):1470-1473.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.07.046.**

◇医院药学◇

急性胰腺炎356例抗菌药物使用情况调查

祁旺,黄磊,卞海林,祁峰

作者单位:盐城市第一人民医院药学部,江苏 盐城224000

通信作者:卞海林,女,主任药师,研究方向为临床药物治疗,Email:15962082351@126.com

摘要: **目的** 调查分析急性胰腺炎(AP)病人的抗菌药物使用情况,提高AP抗感染治疗水平。**方法** 采用回顾性研究方法,利用HIS系统及电子病历系统收集盐城市第一人民医院消化科2019年1—12月收治的356例AP病人的基本信息,针对抗菌药物使用情况进行统计,对其使用合理性进行分析评价。**结果** 356例AP病人有348例(97.75%)使用了抗菌药物,使用例次排名前三的抗菌药物分别为莫西沙星169例(28.64%)、奥硝唑136例(23.05%)、头孢他啶112例(18.98%);初始治疗方案中抗菌药物联合使用有203例(57.02%),更换抗菌药物治疗方案的有30例(8.42%);共存在209例次用药不适宜情况,主要为无指征预防用抗菌药物158例(75.60%)。**结论** 抗菌药物在AP病人的应用中仍存在诸多不合理情况,应加强对临床医师的宣教及培训,促进合理使用。

关键词: 胰腺炎; 处方不当; 抗菌药; 莫西沙星; 奥硝唑; 头孢他啶

Investigation of the use of antibiotics in 356 cases of acute pancreatitis

QI Wang,HUANG Lei,BIAN Hailin,QI Feng

Author Affiliation:Pharmacy Department, The First People's Hospital of Yancheng City, Yancheng, Jiangsu 224000, *China*

Abstract: **Objective** To investigate and analyze the use of antibiotics in patients with acute pancreatitis (AP) to improve the effect of anti-infective therapy for AP.**Methods** A retrospective research method was used to collect the basic information of 356 AP patients admitted to the Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yancheng City, from January to December 2019 by using the HIS system and electronic medical record system. Statistics on the use of antibiotics and analysis and evaluation of the rationality of their use.**Results** Among the 356 AP patients, 348 (97.75%) used antibiotics, and the top 3 antibiotics were moxifloxacin (169 cases, 28.64%), ornidazole (136 cases, 23.05%) and ceftazidime (112 cases, 18.98%). In the initial therapeutic regimen, 203 cases (57.02%) were used in combination with antibiotics, and 30 cases (8.42%) were replaced by an antibiotic therapeutic regimen. There were 209 cases of unsuitable drug use, mainly 158 cases (75.60%) of unindicated prophylactic antibiotics.**Conclusions** There are still many unreasonable situations in the application of antibacterial drugs in AP patients, and the education and training of clinicians should be strengthened to promote rational use.

Key words: Pancreatitis; Inappropriate prescription; Antibiotics; Moxifloxacin; Ornidazole; Ceftazidime

急性胰腺炎(acute pancreatitis,AP)是消化科主要收治病种之一,近年来发病率逐步上升;AP发病初期一般为无菌性炎症反应,随着病情的进展可出现胰腺坏死感染,通常发生于起病2周以后,感染常导致重症急性胰腺炎(SAP)病人在短时间内累及多脏器,引发持续性的功能衰竭,进而导致死亡[1-2]。目前国内外已发布的多个指南对于AP早期均不推荐预防使用抗菌药物,然而临床医师对该建议采纳度不高。如何尽早识别胰腺感染,把握抗菌药物应用时机,对病人预后十分重要。本研究对AP病人的抗菌药物使用情况进行统计分析,评价抗菌药物应用的合理性,以期协助临床提高AP治疗水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 借助医院信息系统(HIS)和电子病历系统提取2019年1—12月盐城市第一人民医院消化科收治的356例AP病人信息。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 信息收集方法 采用病例回顾性分析方法,设计情况调查表,收集项目包括:(1)基础信息:年龄、性别、出院诊断、住院天数、药物过敏史等;(2)抗菌药物使用情况:抗菌药物名称、用法用量、用药疗程、联合使用情况、药品更换情况等;(3)其他情况:细菌培养+药敏试验、实验室检查[体温、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血清

淀粉酶、血脂肪酶]、影像学检查、病情转归等。

1.3 制定评价标准 依据2019年中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组修订的《中国急性胰腺炎诊治指南》、2018年美国胃肠病协会指南《急性胰腺炎的初期管理》、2016年国外消化科相关专家组发布的《临床实践指南:急性胰腺炎的处理》、中华医学会外科学分会胰腺外科学组2014版《急性胰腺炎诊治指南》、美国胃肠病协会《急性胰腺炎临床处理指南》(2013)制定AP病人抗菌药物使用合理性评价标准,合理性评价标准见表1。

表1 急性胰腺炎抗菌药物应用合理性评价标准

项目	合理性评价标准
用药指征	胆源性MAP或伴有感染的MSAP和SAP常规使用抗菌药物;伴有胰腺外感染,如胆管炎、肺炎、尿路感染、菌血症、导管相关性感染;伴有胰腺坏死感染
药物选择	应根据血培养、FNA穿刺物、引流液培养结果或其他病原学证据选择抗菌药物;经验性用药可选择碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)、喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星)、第三代头孢菌素(头孢他啶、头孢哌酮)、甲硝唑等胰腺穿透性好的抗生素
联合用药	重症伴有感染的病人,尚未查明病原菌或疑为需氧菌及厌氧菌的混合感染时,可考虑联合用药;推荐的联合治疗方案:三代头孢+硝基咪唑类;氟喹诺酮类+硝基咪唑类
疗程	疗程为7~14 d,特殊情况下可延长应用

注:MAP为轻症急性胰腺炎,MSAP为中度重症急性胰腺炎,SAP为重症急性胰腺炎

1.4 统计学方法 计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,计数资料以例(%)表示,利用Excel软件进行统计分析。

2 结果

2.1 病人基本情况 356例AP病人中,男性207例(58.15%),女性149例(41.85%),年龄(53.01±16.19)岁,范围为13~89岁;住院时间(8.47±4.29)d,范围为1~28 d;按照病因学分类:胆源性AP 191例,高脂血症AP 90例,酒精性AP 7例,其他68例;参照《2012亚特兰大急性胰腺炎分类和定义》对病人病情严重程度进行分类:轻症病人168例,中度重症病人149例,重症病人39例。356例AP病人住院期间并发胆道感染173例,肺部感染11例,胰腺、腹腔和血流感染各2例。

2.2 细菌培养及病原菌分布 住院期间共有172例AP病人送检微生物培养,其中送检血培养155例,痰培养12例,引流液培养5例;培养结果无菌生长162例,葡萄球菌4例,大肠埃希菌3例,鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌及链球菌各1例。

2.3 抗菌药物使用情况 356例AP病人中348例(97.75%)使用了抗菌药物,8例(2.25%)未使用抗菌药物;抗菌药物使用类别包括头孢菌素类、硝基咪唑类、氟喹诺酮类及碳青霉烯类;使用例次排名前三的抗菌药物分别为莫西沙星169例(28.64%)、奥硝唑136例(23.05%)、头孢他啶112例(18.98%),抗菌药物使用品种及构成比见表2。

表2 急性胰腺炎348例抗菌药物应用品种及构成比

类别	数据/例(%)	类别	数据/例(%)
头孢菌素类		喹诺酮类	
头孢他啶	112(18.98)	莫西沙星	169(28.64)
头孢尼西	34(5.76)	左氧氟沙星	8(1.36)
头孢西丁	11(1.86)	碳青霉烯类	
头孢哌酮舒巴坦	5(0.85)	比阿培南	32(5.42)
硝基咪唑类		亚胺培南西司他丁	11(1.86)
奥硝唑	136(23.05)	合计	590(100)
吗啉硝唑	72(12.2)		

初始抗感染治疗方案排名前五的分别为莫西沙星108例(30.33%)、头孢他啶+奥硝唑70例(19.66%)、莫西沙星+奥硝唑28例(7.87%),莫西沙星+吗啉硝唑24例(6.74%),头孢他啶+吗啉硝唑22例(6.18%),使用频次排名前15的初始治疗方案见表3;给药方式均为静脉滴注,用药天数(6.48±3.51)d,最长21 d。

2.4 抗菌药物联合使用情况 356例AP病人联合使用抗菌药物有203例(57.02%),更换抗菌药物治疗方案的有30例(8.42%)。

2.5 用药合理性评价结果 依据合理性评价标准并结合病人的实际情况,评价348例使用抗菌药物治疗的合理性,共发现209例次用药不适宜情况,见表4。

3 讨论

AP初始发病与胰酶活化、炎性介质及氧自由基的大量产生、微循环障碍等有关;随着AP病程的进展,胃肠屏障受破坏,致使肠道细菌及内毒素发生移位,可诱发胰腺感染性坏死,或由于血管内皮损伤,促凝血物质释放,引起弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC),最终导致多脏器衰竭[3]。

准确评估AP病人病情进展程度可以有效指导抗菌药物的合理使用。AP早期治疗以禁食、抑酸抑酶、补液、纠正水电解质紊乱、预防局部和全身并发症为主,不推荐应用抗生素用于预防可能发展为重症或坏死性胰腺炎的病人[4]。王燕萍等[5]利用荟萃(Meta)分析方法研究分析了从建库至2010年8月的SAP病人预防性使用抗菌药物的文献,结果显示,预防性针对SAP病人给予抗菌药物使用,对病人胰腺

表3 急性胰腺炎348例抗菌药物使用频次排名前15的初始治疗方案

排序	初始治疗方案	例数	构成比/%	排序	初始治疗方案	例数	构成比/%	排序	初始治疗方案	例数	构成比/%
1	莫西沙星	108	30.33	6	头孢尼西+奥硝唑	17	4.78	11	头孢尼西	5	1.40
2	头孢他啶+奥硝唑	70	19.66	7	比阿培南	12	3.37	12	亚胺培南+吗啉硝唑	5	1.40
3	莫西沙星+奥硝唑	28	7.87	8	头孢他啶	9	2.53	13	比阿培南+奥硝唑	5	1.40
4	莫西沙星+吗啉硝唑	24	6.74	9	比阿培南+吗啉硝唑	9	2.53	14	头孢西丁+奥硝唑	4	1.12
5	头孢他啶+吗啉硝唑	22	6.18	10	头孢尼西+吗啉硝唑	6	1.69	15	左氧氟沙星+奥硝唑	4	1.12

表4 急性胰腺炎348例抗菌药物使用不适宜情况统计

不适宜情况	数据/例(%)	占所有使用抗菌药物比例/%
无指征用抗菌药物	158(75.60)	45.4
抗菌药物选择不适宜	29(13.88)	8.33
联合用药不适宜	19(9.1)	5.46
更换药品不适宜	3(1.44)	0.86
合计	209(100)	60.05

感染坏死的发生率的减少、术后病人治愈率及病死率等方面,相对于未用药病人差异无统计学意义。对于无菌坏死性胰腺炎病人,美国胃肠病协会《急性胰腺炎临床处理指南》(2013版)表明抗菌药物的过度不正确使用可能增加病人真菌及耐药菌感染潜在危险[6]。对于胰腺坏死面积>30%~50%及持续器官功能衰竭的病人,《中国急性胰腺炎诊治指南》(2019版)中指出,其抗菌药物的预防性使用将获益[7]。已证实的胰腺坏死病人,可使用抗菌药物[8]。本研究发现应用抗菌药物的348例病人中有173例合并胆道感染(急性胆囊炎、胆管炎等)、2例经CT明确诊断为胰腺坏死感染、11例合并肺部感染、2例并发血流感染,2例并发腹腔感染,抗菌药物使用均有指征;其余158例均为无指征预防用药。调查发现,临床医师并未严格遵循相关指南或文献的建议来判定是否给予AP病人使用抗菌药物,医师对于中度重症急性胰腺炎(MSAP)、SAP病人尤其是伴有发热、白细胞(WBC)、中性粒百分比、C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)升高的病人更倾向于早期预防使用抗菌药物;分析其原因,一方面是由于AP感染缺乏特异性指标,临床实践中AP病人的发热、心率及呼吸频率加快、炎症指标升高是由于感染还是全身炎症反应综合征(SIRS)引起难以鉴别,并且感染与SIRS常常同时存在[9],无菌性炎症反应与胰腺感染的鉴别难度显著增加;另一方面,AP病人发生胰腺坏死感染时病死率大幅升高,医生保守起见更愿意按照以往的经验早期预防性使用抗菌药物,造成了无指征用药现象。

胰腺继发感染多发生于病程2周后,SAP病人继发感染是其死亡的主要原因。SAP继发胰腺感染以内源性感染为主,主要为G^-菌,其次为G^+菌和真菌,部分病人表现为混合感染[10]。我院送检微生物培养172例,培养结果阳性10例(5.81%),阳性率低,对临床AP病人抗菌药物的选择不具有指导意义;AP病人合并感染时选用抗菌药物可以结合文献或指南规定,更有针对性选择抗菌药物。最新指南推荐,对于胰腺感染,药物的选择应遵循"针对病原菌、脂溶性强、可有效通过血胰屏障"的原则,如第三代头孢菌素、甲硝唑、碳青霉烯类、喹诺酮类等[7]。胰腺组织具有血-胰屏障(blood-pancreasbarrier,BPB),可以选择性通过不同分子大小及不同结构的药物。临床实践表明,头孢他啶等第三代头孢菌素、亚胺培南等碳青霉烯类药物、环丙沙星等氟喹诺酮类、甲硝唑等可以有效通过BPB,在胰腺内达到理想血药浓度[11]。本研究结果显示,我院AP病人抗菌药物品种应用频次最高的为莫西沙星169例(28.64%)、奥硝唑136例(23.05%)、头孢他啶112例(18.98%),基本符合指南要求;抗菌药物联合使用有203例,占比57.02%,初始治疗方案也以喹诺酮联合硝基咪唑、三代头孢联合硝基咪唑为主,基本符合指南要求。莫西沙星因其分子结构中含有氟原子而具有较强的组织穿透力,良好的血-胰腺屏障透过率使其在感染部位可达到有效的治疗浓度[12];然而喹诺酮类药物不良反应较多较重,并且近几年G^-菌对其耐药率逐渐上升,临床用药期间需密切关注疗效、监测不良反应的发生。头孢他啶的组织穿透性良好,研究表明其在胰腺中药物浓度可超过最低有效浓度的10倍[13];但其抗厌氧菌活性较低,故常与硝基咪唑类药物联合使用。硝基咪唑类药物常与第三代头孢菌素或喹诺酮类药物联合用于治疗需氧菌及厌氧菌的混合感染,在我院AP病人中使用最多的品种为奥硝唑;奥硝唑血浆半衰期长达14 h,其在组织和体液中浓度较高,有较好的组织富集性。吗啉硝唑在我院AP病人中也应用较多,吗啉硝唑为第三代硝基咪唑类药物,其药物结构、理化性质、抗菌活性、药动力学参数、给药途径等均与奥硝唑相似[14];唐云等[15]研究表明,吗啉硝唑在治疗厌氧菌引起的化脓性阑尾炎,其在厌氧菌的清除率和转阴率上与奥硝唑疗效相当,但其较奥硝唑更为安全。我院部分临床医师考虑到药物安全性,多选用吗啉硝唑进行抗厌氧菌治疗。

本研究发现头孢尼西使用了34例(5.76%),认为药物选择不适宜。头孢尼西(Cefonicid)为第二代头孢菌素类抗生素,对β-内酰胺酶具有很高的稳定性[16],对大部分G^+、G^-的需氧菌和厌氧菌均有抗菌作用;然而并未发现有力证据证明头孢尼西可以较好地通过血胰屏障,且无指南推荐使用头孢尼西,故认为头孢尼西用于防治胰腺感染选择不合理。

对于起病急、症状重的感染病人,在获得细菌培养结果之前,应经验性给予联合、足量的抗菌药物治疗[17]。指南推荐的联合给药方案为三代头孢+硝基咪唑类、喹诺酮类+硝基咪唑类[7];而碳青霉烯类抗菌药物因其具有抗菌谱广,抗菌活性强的特点,其对厌氧菌中的脆弱拟杆菌、产黑素普雷沃菌、梭菌属(非艰难梭菌)、消化链球菌均具有良好抗菌活性[18],与硝基咪唑类抗菌谱基本重叠,一般情况下不需联合使用专性抗厌氧菌的药物[19]。本研究发现有19例病人使用碳青霉烯联合硝基咪唑抗感染治疗,故认为联合用药不适宜。

调查发现3例更换抗菌药物不适宜,均为胆源性AP病人,1例为左氧氟沙星使用一天以后更换为莫西沙星,2例为莫西沙星使用一天后更换为左氧氟沙星;病程未记录更换原因。抗菌药物使用基本原则要求:抗感染药物品种不宜频繁更换,一般用药后观察72 h,重症病人观察48 h,再进行必要的品种和方案调整;频繁换药容易使细菌产生耐药性,并增加其不良反应。莫西沙星与左氧氟沙星均为喹诺酮类抗菌药物,除对厌氧菌和铜绿假单胞菌抗菌活性差别较大外,抗菌谱基本一致,在AP治疗指南中推荐力度一致,这3例病人在使用一天后即更换药品,认为不适宜。

综上所述,抗菌药物在我院消化科AP病人中的应用仍然存在一些不合理的情况,建议临床医师:对于AP病人,应明确病因及分类、准确评估病人病情进展程度,客观评判抗菌药物使用指征,根据病人特点制定适宜的抗感染治疗策略,尽量避免无指征预防用药,以减少菌群失调及耐药的发生。同时对于胰腺炎存在感染征象的病人,应及时、多次进行微生物标本采集,规范采集操作流程,提高检出率,以提高临床用药的目的性、有效性。临床药师在以后的工作中,需加强合理用药宣教,积极开展"AP病人抗菌药物合理应用"专题讲座,详细讲解抗菌药物临床应用规范;每日参与临床查房,深入临床参与药物治疗,为医师提供用药指导;开展医嘱审核,发现不合理用药及时干预,解答医师用药疑问;定期对AP病人出院病历开展抗菌药物专项点评并及时通报反馈,综合促进临床合理用药。

参考文献

[1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南(2014)[J].中国实用外科杂志,2015,35(1):50-53.

[2] BANKSPETER A, BOLLENTHOMAS L, DERVENISCHRISTOS, et al.Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1):102-11.

[3] 李辉,贾文秀,李风华,等.急性胰腺炎发病机制研究[J].胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(4):379-383.

[4] CROCKETTSETH D., WANISACHIN, GARDNERTIMOTHY B., et al.American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2018,154(4):1096-1101.

[5] 王燕萍,李德榜,董春禄,等.重症急性胰腺炎预防性抗菌药物治疗的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2012,12(4):477-483.

[6] TENNER S, BAILLIE J, DEWITF J, et al. American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis[J]. Am JGastroenterol, 2013, 108(9): 1400-1415, 1416.

[7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)[J].中华胰腺病杂志,2019,19(5):326.

[8] 蒋萍,赵文锋,黄月玲.血清降钙素原在急性胰腺炎临床诊断及早期抗生素治疗的指导意义[J].深圳中西医结合杂志,2015,25(12):94-95.

[9] BALTATZIS M, JEGATHEESWARAN S, O'REILLY DA, et al. Antibiotic use inacute pancreatitis: global overview of compliance with international guidelines[J]. Pancreatology, 2016, 16 (2): 189-193.

[10] HUA Z, SU Y, HUANG X, et al. Analysis of risk factors related to gastrointestinal fistula in patients with severe acute pancreatitis: aretrospective study of 344 cases in a single Chinese center [J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 29.

[11] 王刚,孙备,姜洪池.血胰屏障及其临床意义[J].中国实用外科杂志, 2008, 28(5):389-391.

[12] 张静.胰腺炎患者抗菌药物的合理选用[J].当代医学,2014,20(22):6-7.

[13] 周有旺,梁业飞.根据药动学特点合理选用抗菌药[J].中国药物经济学,2012,6:404-405.

[14] ZHANG H, HUANG L, HUANG YY, et al. Pharmaeokinetics of single-dose morinidazole in patients with severe renal impairment [J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2014,52(2):159-165.

[15] 唐云,童明庆,于浩,等.吗啉硝唑联合阑尾切除术治疗化脓性或坏疽性阑尾炎的有效性和安全性研究[J].中华普通外科杂志, 2017,32(8):678-682.

[16] 杨宝峰.药理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:372-373.

[17] 郭军,王宇,饶友义,等.国内外急性胰腺炎诊治指南用药推荐意见的比较[J].医药导报,2019,38(9):1218-1225.

[18] GILBERT DN, MOELLERING RC, ELIOPOULOS GM, et al. 热病:桑福德抗微生物治疗指南(新译48版)[M].范洪伟,主译.北京:中国协和医科大学出版社,2019:75-82.

[19] 王培戈.腹腔厌氧菌感染治疗进展[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(11):1028-1031.

(收稿日期:2020-08-18,修回日期:2021-06-05)