

我院急性胰腺炎患者抗菌药物使用分析^Δ

张蔚*,黄丽,龙丽辉[#](西安医学院第一附属医院药剂科,西安 710077)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4486-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.07

摘要 目的:评价我院急性胰腺炎(AP)患者抗菌药物治疗方案的实施情况及合理性。方法:收集我院2013年8月—2015年12月收治的132例AP患者信息,统计其使用抗菌药物的品种、联合用药、用法用量等指标,分析其用药合理性。结果:132例AP患者中,男性103例,女性29例,平均年龄(43.75±1.26)岁,轻症急性胰腺炎(MAP)117例(88.64%),重症急性胰腺炎(SAP)15例(11.36%);AP的前3位诱因分别为梗阻因素(32.31%)、高脂血症(27.21%)和酒精因素(18.03%),症状主要为腹痛、腹胀和呕吐;132例AP患者中,治愈101例,好转31例;使用抗菌药物的MAP、SAP分别为107例和13例,其抗菌药物总体使用率为90.91%(其中90.15%属于治疗性用药);共使用5种抗菌药物,其中联用抗菌药物的比例为77.28%,二联所占比例最多(69.70%),二联用药主要为“头孢哌酮钠舒巴坦钠+替硝唑”(45.65%)与“左氧氟沙星+替硝唑”(27.17%);经过治疗,患者血清淀粉酶水平、中性粒细胞百分比及白细胞计数均恢复至正常范围。结论:我院AP患者抗菌药物使用基本合理,符合相关指南要求,但预防使用的合理性仍有待商榷。

关键词 急性胰腺炎;抗菌药物;合理性评价

Analysis of the Utilization of Antimicrobial Agents in Patients with Acute Pancreatitis in Our Hospital

ZHANG Wei, HUANG Li, LONG Lihui (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the situation and rationality of the implementation of antimicrobial therapy for patients with acute pancreatitis (AP) in our hospital. METHODS: 132 AP patients admitted into our hospital during Aug. 2013-Dec. 2015 were selected and analyzed statistically in respects of the types of antimicrobial agents, drug combination, usage and dosage, etc. The rationality of antimicrobial agents use was also analyzed. RESULTS: Among 132 AP patients, there were 103 men and 29 women; mean age of them was (43.75±1.26) years; mild acute pancreatitis (MAP, 117 cases) accounted for 88.64%, and severe acute pancreatitis (SAP, 15 cases) accounted for 11.36%; the top 3 causes of AP were obstruction factors (32.31%), hyperlipidemia (27.21%) and alcohol (18.03%), respectively. Main symptoms were abdominal pain, abdominal distension and vomiting; among 132 AP patients, 101 cases were cured and 31 cases were recovered. The antimicrobial agents were used in 107 MAP cases and 13 SAP cases, and the total utilization ratio was 90.91% (of which, 90.15% belonged to therapeutic drug use). A total of 5 species were used, the combination proportion of which was 77.28%, among which two-drug combination was the most (69.70%), mainly including “sulbactam sodium and cefoperazone+tinidazole” (45.65%) and “levofloxacin+tinidazole” (27.17%). After treatment, patient's serum amylase level MEUT and WBC recovered to normal range. CONCLUSIONS: The utilization of antimicrobial agents in our hospital is basic reasonable for AP patients, meet the requirements of the relevant guidelines. The rationality of prophylactic use of agents remain to be discussed.

KEYWORDS Acute pancreatitis; Antimicrobial agents; Rationality evaluation

急性胰腺炎(AP)是由多种病因导致的胰酶在胰腺内被激活,引起胰腺组织自身消化、出血、水肿和坏死的一系列化学性炎症反应。肠黏膜屏障破坏、肠道微生态失调、免疫防御功能减弱引起的肠道内细菌移位也是造成胰腺感染的重要原因^[1]。按照胰腺炎的分类方法^[2],将AP分为轻症急性胰腺炎(Mild acute pancreatitis, MAP),无器官功能衰竭、无局部并发症;中重型急性胰腺炎(Moderately severe pancreatitis, MSAP),局部并发症和/或短暂时器官功能衰竭<48 h;重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP),持续性器官功能衰竭>48 h,可伴有其他器官功能改变^[3],感染及并发症是导致AP在我国的

应用状况,患者死亡的重要原因^[1]。

AP对人类健康有很大危害。有研究表明,伴有胰腺组织坏死的患者30%~70%会发生感染,病死率达20%~30%,临床表现为菌血症、多器官功能衰竭等严重的全身综合征^[3]。因此,抗菌药物的使用成为不可缺少的治疗方案。广谱抗菌药物在AP的临床治疗中使用广泛,甚至常见广谱抗菌药物相互联用的二联用药,或结合抗厌氧菌的三联用药,其使用的合理性有待商榷。本文对我院2013年8月—2015年12月收治的132例AP患者抗菌药物应用情况进行了统计和分析,从安全性及有效性等角度评价抗菌药物使用的合理性,以期AP的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从医院信息系统(HIS)收集我院2013年8月—2015年12

^Δ 基金项目:陕西省大学生创新训练项目(No.1747)

* 讲师。研究方向:临床合理用药。电话:029-84277393。

E-mail:13467456@qq.com

[#] 通信作者:副主任药师,副教授,博士。研究方向:心血管药理和临床药学。电话:029-84277599。E-mail:llhbjd@126.com

月收治的132例AP患者信息。

1.2 方法

统计患者的基本情况,包括住院号、年龄、性别、病史、症状、血清淀粉酶、血脂酶、中性粒细胞、白细胞水平变化等;患者抗菌药物的使用情况,包括药物的名称、规格、单次用量、总量、联合用药情况等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0和GraphPad Prism 5.0软件分别进行统计和作图。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料、AP诱因及临床症状

132例AP患者中,男性103例,女性29例;平均年龄(43.75 ± 1.26)岁;MAP 117例(88.64%),SAP 15例(11.36%)。

我院132例AP患者诱因分析见图1。由图1可见,所调查的132例AP患者诱因中,位于前3名的分别是,梗阻因素(32.31%)、高脂血症(27.21%)和酒精因素(18.03%)。我院132例AP患者临床症状统计见图2。由图2可见,临床症状表现方面,100%的患者都因上腹痛的临床症状就诊,有79.54%的患者伴有腹胀。

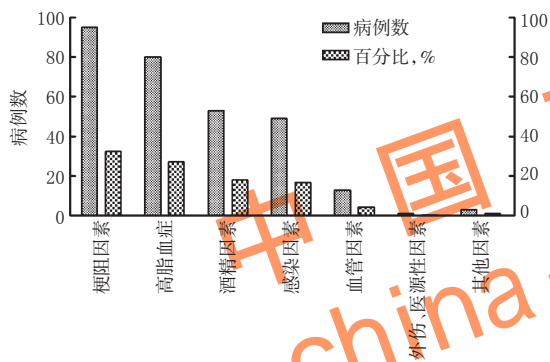


图1 我院132例AP患者诱因分析

Fig 1 The induction analysis of 132 AP patients in our hospital

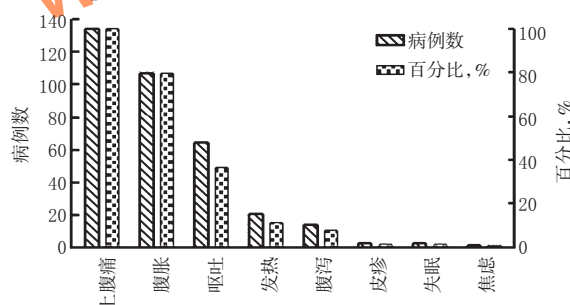


图2 我院132例AP患者临床症状统计

Fig 2 The ratio statistics of clinical symptoms of 132 AP patients in our hospital

2.2 治疗效果统计及指标变化

132例AP患者中,治愈101例,好转31例。

2.2.1 入院及出院时血清淀粉酶与血脂酶变化 出院时,132例AP患者血脂酶水平平均[(565.10 ± 34.63)U/L]及血清淀粉酶水平[(87.85 ± 4.20)U/L]均较入院水平显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。血清淀粉酶降到了正常范围(20~

97 U/L),但血脂酶平均值尚未降到正常值(23~300 U/L)的范围内,详见图3。

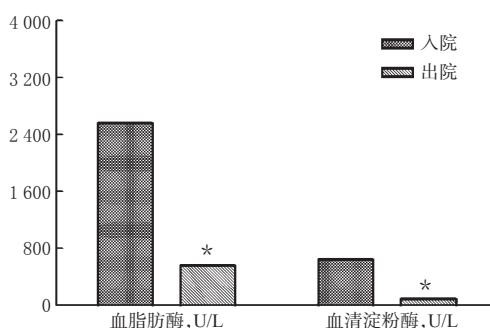


图3 我院132例AP患者入院及出院时血清淀粉酶与血脂酶变化

注:与入院时比较,* $P < 0.01$

Fig 3 Changes of serum amylase and lipase in 132 AP patients of our hospital on admission and discharge

Note: vs. before admission, * $P < 0.01$

2.2.2 入院及出院时中性粒细胞百分比及白细胞计数变化 出院时,132例AP患者的中性粒细胞百分比及白细胞计数的平均水平均降至正常范围内。中性粒细胞百分比出院水平[(64.07 ± 0.86)%]及白细胞计数出院水平[(7.66 ± 0.65) × 10⁹ L⁻¹]与入院水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见图4。

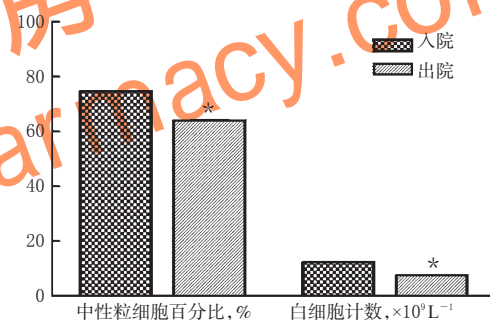


图4 我院132例AP患者入院及出院时中性粒细胞百分比及白细胞计数变化

注:与入院时比较,* $P < 0.01$

Fig 4 Changes of neutrophil percentage and white blood cell count in 132 AP patients of our hospital on admission and discharge

Note: vs. before admission, * $P < 0.01$

2.3 AP患者抗菌药物的使用

2.3.1 抗菌药物应用品种 我院132例AP患者抗菌药物使用情况统计见图5。由图5可见,132例AP患者使用的抗菌药物主要有三类(5种),分别为硝基咪唑类(37.34%)、头孢菌素类(33.20%)和喹诺酮类(29.46%)。所使用的抗菌药物前3位分别为替硝唑氯化钠注射液(37.34%)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(32.37%)和盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(18.67%),这3种抗菌药物病例数之和占88.38%。

2.3.2 抗菌药物联合使用情况 使用抗菌药物的AP患者共120例,其中MAP、SAP患者分别为107例和13例;预防使用抗菌药物12例(9.85%),治疗使用抗菌药物108例(90.15%)。我院132例AP患者抗菌药物联合使用情况见表1。由表1可见,120例使用抗菌药物的AP患者中联合使用抗菌药物的比

例为77.27%；使用抗菌药物的患者中二联所占比例最多，为69.70%，单用占13.64%，三联用药占7.58%。二联中以头孢哌酮钠舒巴坦钠+替硝唑联用最多(45.65%)，其次为左氧氟沙星+替硝唑(27.17%)。未用抗菌药的患者包括10例MAP和2例SAP，共占9.09%。

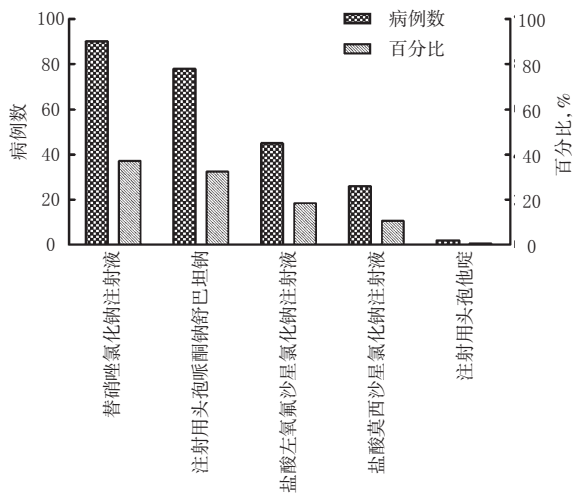


图5 我院132例AP患者抗菌药物使用情况统计

Fig 5 The statistics of antimicrobial agents use in 132 AP patients of our hospital

表1 我院132例AP患者抗菌药物联合使用情况

Tab 1 Combined use of antimicrobial agents in 132 AP patients of our hospital

联用形式	病例类型,例(%)		合计	药物	应用例数	应用比例, %
	MAP	SAP				
未用	10(7.58)	2(1.52)	12(9.09)	无		
单用	18(13.64)	0(0)	18(13.64)	(1)	14	77.80
二联	80(60.61)	12(9.09)	92(69.70)	(1)+(3)	42	45.65
				(2)+(3)	25	27.17
				(1)+(2)	9	9.78
				(1)+(4)	7	7.61
				(3)+(4)	7	7.61
三联	9(6.82)	1(0.76)	10(7.58)	(1)+(3)+(4)	10	100

注：(1)注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠；(2)盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液；(3)替硝唑氯化钠注射液；(4)盐酸莫西沙星氯化钠注射液；(5)注射用头孢他啶

Note: (1) Cefoperazone sodium and sulbactam sodium for injection; (2) Levofloxacin hydrochloride and sodium chloride injection; (3) Tinidazole and sodium chloride injection; (4) Moxifloxacin hydrochloride and sodium chloride injection; (5) Ceftazidime for injection

3 讨论

3.1 AP患者的临床症状与用药指征

2014年AP指南指出，符合以下3项特征中的2项即可诊断为AP：(1)与AP相符合的腹痛；(2)血清淀粉酶和(或)血脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍；(3)腹部影像学检查符合AP影像学改变。AP患者临床症状通常表现为发热、恶心呕吐、上腹痛、血清淀粉酶升高、血脂肪酶升高、白细胞升高等指征^[1]，本次调查的AP患者多数由梗阻、高脂血症或酒精因素诱发，100%的患者都有上腹痛的临床症状，且都进行了血清淀

粉酶和血脂肪酶活性的检查，部分患者还做了相关影像学检查，符合诊断标准。血清淀粉酶、血脂肪酶对于AP的诊断具有较高的特异性及敏感性，因此常作为临床检测AP重要的生化标志物^[4]。因此，本文提取了这些指标，作为治疗效果评价指标。

我国的医疗卫生机构由于长期高频率和高强度地使用抗菌药物，社会药店存在不规范地销售抗菌药物的现象，同时由于人们对抗菌药物合理应用意识薄弱，导致抗菌药物滥用现象严重，且耐药率逐年增加，形势严峻^[5]。AP早期时虽只属于化学性炎症的一种，是一种多位点、多效应、多交联、多器官的全身综合性反应^[4]，并无必须使用抗菌药物的指征，但由于其病情发展迅速，可在短时间内引起继发性感染^[6]，因此抗菌药物的使用在所难免。我院132例AP患者中只有13例由于不存在抗菌药应用指征而未进行抗菌药的治疗，其他患者均有白细胞、中性粒细胞升高等指征，因此医师根据诊疗经验或相应指标给予患者抗菌药物，进行了对症治疗。

3.2 AP患者抗菌药物的选择及应用方案

有文献表明，若未对病原菌进行检查，就先选择抗菌谱广的药物^[7]。治疗AP的广谱抗菌药物最常见的为脂溶性强的头孢菌素类、硝基咪唑类与喹诺酮类^[9]，我院用药与之相符，这些药物不仅具备透过血-胰屏障的能力，且可在血液及胆汁等达到一定浓度^[8]。但是近年来，广谱抗菌药物的大量应用使细菌耐药性不断增加，头孢菌素类抗菌药物的耐药率可达50%左右(除头孢他啶外)。其原因主要在于医师未对感染部位的病原体进行送检，而且对一些抗菌药物的抗菌谱与抗菌活性了解不足^[9]。我院AP患者使用的替硝唑注射液全部为联合用药，使用率最高。

有文献报道，AP抗感染的首选方案是单独使用亚胺培南或使用氟喹诺酮类联合甲(替)硝唑，次选方案为第三代头孢菌素联合甲(替)硝唑^[10]，也可选用氟喹诺酮类抗菌药物氧氟沙星针对胰腺炎继发感染，并应联合甲硝唑或替硝唑^[11]。指南中的推荐方案为：(1)碳青霉烯类；(2)青霉素+β-内酰胺酶抑制剂；(3)第三代头孢菌素+抗厌氧菌药物；(4)喹诺酮+抗厌氧菌药物^[12]。我院AP患者多数选择联合用药，抗菌药物的联用比例为77.27%，其中二联方案使用最多的前2名为注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠+替硝唑氯化钠注射液，共42例(45.65%)，盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液+替硝唑氯化钠注射液25例(27.17%)，与文献报道、指南基本相符。头孢菌素类和氟喹诺酮类抗菌药物均为广谱抗菌药物，我院将其分别与抗厌氧菌的替硝唑进行联合，有利于AP的综合抗感染治疗。也有研究表明，替硝唑相比甲硝唑更利于普通胆道感染，因为其在胆汁内的药物浓度稳定且毒性较小，但对于SAP合并胆道感染的患者应给予甲硝唑^[13]。

针对AP患者，医师经常会选择联合用药的治疗方案，联合用药有治疗效果好、疗程短的优势，但联合用药应针对不同患者个体化给药，综合分析患者病情，并慎重考虑因为联合用药带来的药品不良反应增加^[9]。但有研究表明，联合用药的协同作用可显著提高AP的治愈率，且未见不良反应发生率的升高^[14]。

3.3 抗菌药物的预防使用

对AP患者是否需要预防使用抗菌药物,目前争议很大,虽然很多新的随机临床试验研究并不支持预防使用抗菌药物^[6],但是部分AP患者已经从预防使用抗菌药物中受益^[15-16]。美国AP指南不支持坏死性胰腺炎的患者预防使用抗菌药物^[17],但有研究表明,预防使用抗菌药物虽然不会影响AP的死亡率^[8,18],但可能会降低手术的数量和胰腺外感染的发生率^[19],尤其是预防使用β-内酰胺类的抗菌药物效果显著^[20]。De Waele J^[21]等人则认为,预防使用抗菌药物不能明显地降低胰腺感染的发生率。我国AP诊治指南不推荐AP患者通过抗菌药物预防感染,包括SAP患者;但易感人群可使用喹诺酮类、碳青霉烯类、头孢菌素及甲硝唑等预防感染^[1]。我院调查的AP患者中仅有4人出现了并发症,有1人预防使用了左氧氟沙星,但有人认为预防使用喹诺酮类抗菌药物不能降低AP患者并发症的发生率^[22-23]。我院调查的132例AP患者中,使用抗菌药物的为120例,其中预防使用抗菌药物占9.85%,治疗使用抗菌药物的AP患者占90.15%,所预防使用的抗菌药物主要为硝基咪唑类、头孢菌素类和喹诺酮类抗菌药物,与指南及文献基本相符,即我院预防使用抗菌药物种类的选择基本合理。但与指南规定的一般AP患者预防抗菌药物的规定有异。

综上所述,我院AP患者抗菌药物使用基本合理,在使用抗菌药物治疗AP时应参考最新的抗菌药物指南,考虑多方面因素,根据患者病情进行调整,制订合理的给药方案,可提高患者依从性,从而提高临床合理用药水平。

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):4.

[2] Banks P, Bollen T, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2012, 62(1):102.

[3] Beger H, Rau B, Isenmann R, et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2005, 5(1):10.

[4] 万盼婷. 急性胰腺炎相关指标研究进展[J]. 江西中医药, 2013, 44(5):75.

[5] 谭君, 孙利华. 我国抗菌药物研发存在的问题及对策[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(2):130.

[6] 王家宝, 吕德超, 曹斌, 等. 重症急性胰腺炎合并胰腺感染的易感因素[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(7):1 125.

[7] 黄秀萍. 急性胰腺炎药物治疗的应用分析[J]. 海峡药学, 2014, 26(8):110.

[8] 赵亚楠, 姜政, 邓倩曦, 等. Meta分析重症急性胰腺炎预防性使用抗生素的作用[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(5):965.

[9] 任玲. 抗菌药物不合理应用调查分析与防范措施[J]. 中

国实用医药, 2009, 4(30):198.

[10] Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit[J]. *Pancreas*, 2004, 28(4):369.

[11] 付丽佳. 急性胰腺炎临床药物治疗[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(18):162.

[12] 郭子皓, 郝建宇. 急性胰腺炎感染的诊治进展及国内外指南解读[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(9):850.

[13] 谢子英, 赵亚刚, 孙大勇, 等. 硝基咪唑类抗菌药在急性重症胆源性胰腺炎患者胆汁中代谢特点的实验研究[J]. 临床军医杂志, 2012, 40(2):341.

[14] 郭振霖. 联合用药治疗急性胰腺炎临床效果观察[J]. 江西医药, 2013, 48(10):890.

[15] Jiang K, Huang W, Yang X, et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(3):279.

[16] Nicholson L. Acute pancreatitis: should we use antibiotics? [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(4):336.

[17] 廖家智, 王家骥. 美国急性胰腺炎临床指南: 治疗部分[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(3):210.

[18] Ignatavicius P, Vitkauskienė A, Pundzius J, et al. Effects of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis[J]. *HPB: Oxford*, 2012, 14(6):396.

[19] Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 46(3):261.

[20] Nordback I, Sand J, Saaristo R, et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis: a single-center randomized study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2001, 5(2):113.

[21] De Waele J. Use of antibiotics in severe acute pancreatitis [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(3):317.

[22] Xue P, Deng LH, Zhang ZD, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(5):736.

[23] Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5):674.

(收稿日期:2016-01-15 修回日期:2016-04-13)

(编辑:晏妮)