

心血管置入性电子器械围手术期应用抗生素研究现状及问题

支延春 张卫泽

【摘要】 心血管置入性电子器械术后感染的发生影响着患者的生活质量甚至生存期。目前围手术期间应用抗生素是普遍采用的预防术后感染的方式,但其有效性尚待论证。该文总结了围手术期预防性应用抗生素的多项研究,提出相关研究存在的问题,以供借鉴。

【关键词】 心血管置入性电子器械;围手术期;抗生素;预防感染

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.01.010

心血管置入性电子器械(cardiovascular implantable electronic device, CIED)包括起搏器、心脏转复除颤器(ICD)及心脏再同步化治疗装置(CRT)等。随着器械种类及适应证的增加、手术技术的发展和人口老龄化等因素,手术数量逐年增加,而术后感染发生率也随之升高。美国的 1 项统计表明,1990 至 1999 年,接受心脏器械置入的平均年龄为 76 岁的老年患者人数增长了 42%,但术后感染发生率增长了 124%^[1]。

起搏器感染包括器械囊袋感染、皮肤局部感染、感染性心内膜炎或全身感染。CIED 相关感染的发生率国外约为 0.7%~3.1%^[2-3],国内约为 2.1%~2.9%^[4-5],感染后需入院治疗,往往要将整套装置移除^[6]。重症感染性心内膜炎及全身感染可能危及生命,尤其对年老体弱患者更是如此,感染相关死亡率为 2.6%~4.6%^[7-8]。

为减少术后感染发生,围手术期全身应用抗生素为目前常采用的措施,但其有效性有待论证。无指征使用抗生素与细菌耐药性的发生有明确的相关性,同时会增加不良反应及经济负担。因此,CIED 围手术期如何合理预防性应用抗生素是目前亟待解决的问题。

1 全身预防性应用抗生素现状

2014 年,1 项包括意大利北部罗马涅的 25 所心脏中心 CIED 围手术期抗生素应用情况的调查表明,所有中心都常规预防性应用抗生素,但存在较

大差异。首选用药为头孢唑啉(56%)、头孢曲松钠(20%)、氨苄青霉素(20%)等,次选用药差异更大;用药时间方面,16%的中心超过 1 h,28%的中心仅对感染高风险患者重复用药,而 52%的中心对所有患者均重复用药^[9]。英国的 1 项调查也显示了相同的特点,即抗生素应用广泛而不统一,96%的中心应用抗生素,有 27 种方案^[10]。

我国的情况也相似,2012 年对国内 135 个心脏中心的调查显示,93.3%的中心应用抗生素,但 79.3%于术前、3.7%于术中、10.3%于术后应用;79.2%选用青霉素或一、二代头孢,6.7%为三代头孢,2.2%为喹诺酮类;78.6%的中心用药持续 24~72 h,7.9%仅术前应用 1 次,而 13.5%的中心应用时间超过 72 h^[11]。

围手术期应用抗生素是普遍做法,但很不规范,主要原因在于没有足够的循证医学证据,相关研究也存在许多问题。

2 围手术期间全身应用抗生素的相关研究

1998 年的 1 项荟萃研究^[12],共纳入 7 项研究的 2 023 例患者,其中 4 项研究表明抗生素能有效地减少囊袋及电极感染,另 3 项研究没有发现显著效应。经荟萃分析,设备置入时应用抗生素可以显著减少起搏器或电极感染发生率,但对减少败血症及感染性心内膜炎的发生无显著效应。但该研究存在问题,首先,纳入的文献少,证据等级不高,只有 5%的患者是来自双盲空白对照试验;其次,原始文献间异质性较大,感染的诊断标准和抗生素使用方案各不相同、随访期也长短不一,且部分设计不合理。如有研究的随访期为 1~43 个月^[13],甚至随访时间

长达 4 年^[14]。虽然对合适的随访时间尚无统一意见,但过长的随访期对于研究围手术期用药是不合理的,可能导致过多的混杂因素影响。此外,文献的出版时间跨度较大(1981 至 1994 年),而在此期间因手术导线置入方式、起搏器安放位置都有改变,会显著影响感染的发生^[15]。现在,无心内电极的新型 ICD 已问世,可进一步减少电极相关并发症^[16]。起搏器的材料、光洁度等特性对细菌的黏附也会产生影响^[6]。

2007 年发表的 1 项大规模的前瞻性研究纳入了 44 个医疗机构的 6 319 例患者,分析显示术后 CIED 感染发生与围手术期预防性应用抗生素负相关^[17]。但该研究没有采用随机分组与盲法,各个中心的抗生素使用也不统一。

2009 年发表的 1 项大型单中心前瞻双盲随机对照试验,拟纳入 1 000 例受试者接受 6 个月随访,当纳入 649 例患者后,即显示出显著效应。共观察到了 13 例感染病例,其中有 11 例来自于空白对照组,遂提前终止了实验。研究中的实验组抗生素首选为静脉应用头孢唑啉 1g,13 例感染患者中的 5 例为皮肤感染、4 例囊袋感染、4 例存在全身感染表现,无感染性心内膜炎病例。通过囊袋分泌物、电极及血液培养,全部为葡萄球菌属。该研究认为,预防性应用抗生素能显著减少感染并发症的发生^[18]。该研究虽然随访时间为 6 个月,但是所有的感染病例都在术后的 33 d 内诊断,这一方面支持了感染的发生与手术污染直接相关的设想,也减少了混杂因素的影响。

我国研究者在 2010 年进行了 1 项荟萃分析,共纳入 6 项随机对照试验 2 259 例患者,经系统评价后作者认为,从总感染发生率角度,预防性应用抗生素可显著减少感染发生风险,对切口及囊袋感染有显著作用,对败血症、感染性心内膜炎等系统感染仅有降低趋势,而无统计学意义($RR=0.24, 95\%CI:0.04\sim 1.39$)^[19]。但该研究同样存在不足,首先,抗生素应用方案不统一,有氟氯西林、氯唑西林、头孢唑啉单用或与其他药物联合;其次仅纳入 6 篇英文文献,可能存在发表偏倚,且文献证据水平较低。

目前的结论倾向于围手术期间应用抗生素是有效的,尤其对于囊袋局部感染的预防有显著效应,80% 的感染菌为葡萄球菌属,且耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的比例较前增加^[20],这也许对临床实践有一定指导意义。

3 存在的问题

3.1 感染分期

目前普遍以术后 1 年内发生的感染为原发性 CIED 感染,1 年后发生的为继发感染^[21],但这并无证据。一项回顾了 9 篇文献包括 498 例术后感染患者的研究,对感染特点进行了分析,没有发现病原学在 1 年前后有显著差异^[22]。虽然在 16~29 个月的远期感染患者的囊袋所培养的细菌与手术时囊袋及表皮所培养细菌属于同一属系^[23],但以此认为远期感染同样来自于术中污染并不可靠。有研究表明,潜伏期长的感染病例(18 个月)更可能出现微生物培养阴性^[24],而这些培养阴性的感染来源可能带来混杂因素。因此,目前对于感染的分期尚无明确界定,增加了设定随访时间的难度。

3.2 感染类型

CIED 相关感染包括局部感染、感染性心内膜炎及败血症的系统感染,感染发生机制可能并不相同,前二者主要来自于手术时局部定植菌,后者主要来自血源性细菌,这导致应用抗生素的预防效果会不同。Tarakji 等^[8]研究了 412 例术后 CIED 感染患者,对其中囊袋感染与感染性心内膜炎的观察显示,患者的基本特点、感染时机及血培养阳性率均存在差异。

3.3 人群分层

针对患者年龄、基础疾病、实验室检查结果、CIED 类型等因素进行分层研究,不但有助于探讨感染发生机制,也助于危险分层,为合理应用抗生素提供更有针对性指导。

3.4 预防机制

如果术后感染主要来自局部污染,那么在囊袋局部应用抗生素理应同样有效,但研究表明抗生素局部冲洗或囊袋内应用抗生素并无明显效果^[25-26]。有研究表明,感染的发生与术前 24 h 内发热呈正相关^[17],全身应用抗生素的预防机制可能包括对潜在感染的作用。

总之,为预防 CIED 术后感染,临床上常在围手术期应用抗生素。虽然目前一些大型研究或系统评价表明围手术期间应用抗生素是有效的,尤其对于囊袋或皮肤局部感染的预防有显著效果,但该类研究本身也存在局限性。

参 考 文 献

- [1] Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, et al. Increasing rates of cardiac device infections among medicare beneficiaries;

- 1990-1999[J]. Am Heart J, 2004, 147(6):582-586.
- [2] Tischer TS, Hollstein A, Voss W, et al. A historical perspective of pacemaker infections: 40-years single-centre experience[J]. Europace, 2014, 16(2):235-240.
- [3] Bertaglia E, Zerbo F, Zardo S, et al. Antibiotic prophylaxis with a single dose of cefazolin during pacemaker implantation; incidence of long-term infective complications[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2006, 29(1):29-33.
- [4] 史 扬, 耿仁义. 起搏器囊袋感染相关危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6):797-798.
- [5] 毛海云. 永久性心脏起搏器植入术后并发囊袋相关并发症的原因及预防措施[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(3):52-54.
- [6] Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management; a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2010, 121(3):458-477.
- [7] Catanchin A, Murdock CJ, Athan E. Pacemaker infections; a 10-year experience [J]. Heart Lung Circ, 2007, 16(6):434-439.
- [8] Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(8):1043-1047.
- [9] De Maria E, Diemberger I, Vassallo PL, et al. Prevention of infections in cardiovascular implantable electronic devices beyond the antibiotic agent[J]. J Cardiovasc Med, 2014, 15(7):554-564.
- [10] Lowe E, Tayebjee MH, Pratty J, et al. Survey of antibiotic prophylaxis for implantable cardiac electronic device (ICED) insertion in England [J]. Int J Cardiol, 2012, 157(2):286-287.
- [11] 陈柯萍, 樊晓寒, 华 伟, 等. 心脏起搏器围术期预防性应用抗生素现状调查[J]. 中华心律失常学杂志, 2013, 17(2):87-90.
- [12] Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis[J]. Circulation, 1998, 97(18):1796-1801.
- [13] Bluhm G, Jacobson B, Julander I, et al. Antibiotic prophylaxis in pacemaker surgery—a prospective study[J]. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1984, 18(3):227-234.
- [14] Ramsdale DR, Charles RG, Rowlands DB, et al. Antibiotic prophylaxis for pacemaker implantation: a prospective randomized trial. [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1984, 7(5):844-849.
- [15] Sohail MR, Sultan OW, Raza SS. Contemporary management of cardiovascular implantable electronic device infections[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(7):831-839.
- [16] 董斐斐, 安丽娜, 秦永文. 完全皮下植入型心脏复律除颤器[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(4):203-205.
- [17] Klug D, Balde M, Pavin D, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study [J]. Circulation, 2007, 116(12):1349-1355.
- [18] de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009, 2(1):29-34.
- [19] 王永德, 孙中华, 钟明惠, 等. 预防性使用抗生素预防永久起搏器植入相关感染的系统评价[J]. 吉林医学, 2010, 31(21):3416-3418.
- [20] Tarakji KG, Wilkoff BL. Cardiac implantable electronic device infections: facts, current practice, and the unanswered questions[J]. Curr Infect Dis Rep, 2014, 16(9):425-430.
- [21] 李畅, 顾刚. 心律植入装置感染的预防和处理[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(2):101-103.
- [22] Tayebjee MH, Joy ER, Sandoe JA. Can implantable cardiac electronic device infections be defined as “early” or “late” based on the cause of infection? [J]. J Med Microbiol, 2013, 62(8):1215-1219.
- [23] Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study [J]. Circulation, 1998, 97(18):1791-1795.
- [24] Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: leiden device registry[J]. Heart, 2009, 95(9):715-720.
- [25] 卢才义, 王士雯, 胡桃红, 等. 抗生素液冲洗起搏器囊袋对感染发生率的影响[J]. 中华心律失常学杂志, 2003, 7(2):100-102.
- [26] 郭俊芳, 鲍中华, 李卫东, 等. 起搏器囊袋内放置抗生素对感染发生率的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2005, 26(11):1295-1296.

(收稿:2015-10-12 修回:2015-11-09)

(本文编辑:丁媛媛)