

## 持续和间断两种静脉注射方法时万古霉素 在脑脊液中的药代动力学特征比较

陈光强 陈凯 雷燕尼 赵经纬 石广志

(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科, 北京 100050)

**【摘要】** 目的 比较神经外科手术患者术后持续静脉注射和间断静脉注射应用万古霉素时脑脊液中的药代动力学特征。方法 选择首都医科大学附属北京天坛医院 20 例神经外科术后进入重症加强治疗病房(ICU)且接受万古霉素预防颅内感染治疗的患者,用简单随机化方法将患者分为持续静脉注射和间断静脉注射万古霉素两组,每组 10 例。持续静脉注射组患者开始静脉泵入 15 mg/kg 负荷剂量万古霉素 1~2 h,随后以 30 mg/kg 的剂量匀速泵入 24 h;间断注射组患者以 15 mg/kg 万古霉素泵入 1~2 h,然后每 12 h 1 次。采用二维液相色谱法测定两组患者不同时间点的脑脊液中万古霉素的浓度,计算其药代动力学参数,并观察其不良反应。结果 持续静脉注射组药物浓度-时间曲线下面积(AUC)和最低抑菌浓度(MIC)的比值与间断静脉注射组比较差异无统计学意义( $19.7 \pm 14.0$  比  $16.1 \pm 6.4$ ,  $P > 0.05$ )。但持续静脉注射组脑脊液药物浓度 12 h 就能达到峰浓度( $0.96 \pm 0.77$ )  $\mu\text{g/mL}$ ,后达到了稳态浓度  $0.91 \sim 0.93$   $\mu\text{g/mL}$ ,并持续 12 h;而间断静脉注射组脑脊液 16 h 才达到峰浓度( $0.92 \pm 0.47$ )  $\mu\text{g/mL}$ ,随后 2 h 下降至( $0.84 \pm 0.45$ )  $\mu\text{g/mL}$ ,并仍然呈持续下降趋势。所有患者均未发现与用药相关的不良反应。结论 持续静脉注射和间断注射万古霉素两种用药方法在神经外科术后无颅内感染患者中,脑脊液中能达到同样的药物效果,但持续静脉注射给药能较快达到峰浓度,而且随后的浓度波动较小。

**【关键词】** 万古霉素; 持续静脉注射; 间断静脉注射; 脑脊液; 药代动力学

**Comparison of pharmacokinetics characteristics of vancomycin in cerebrospinal fluid after administration by continuous and interim intravenous infusion** Chen Guangqiang, Chen Kai, Lei Yanni, Zhao Jingwei, Shi Guangzhi. Department of Critical Care Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China Corresponding author: Shi Guangzhi, Email: shigzh@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To compare the difference in pharmacokinetics characteristics of vancomycin in cerebrospinal fluid between administration by continuous infusion and interim infusion. **Methods** Twenty postoperative patients in the Department of Neurosurgery of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University admitted into intensive care unit (ICU) to receive vancomycin for prophylaxis of intracranial infection were enrolled, and they were randomly distributed to a continuous intravenous infusion group and a interim intravenous infusion group, each group 10 cases. In continuous intravenous infusion group, the patients received a loading dose of vancomycin (15 mg/kg) by continuous intravenous pump infusion for 1-2 hours followed by 30 mg/kg vancomycin in a constant pump infusion rate for 24 hours; while in interim intravenous infusion group, the patients received 15 mg/kg vancomycin administered by intravenous pump infusion for 1-2 hours, once every 12 hours. The concentration of vancomycin in the cerebrospinal fluid at different time points was measured by two-dimensional liquid chromatography (2D-LC) method, the parameters of pharmacokinetics were calculated in the two groups, and the adverse reaction was observed. **Results** The comparison between the ratio of areas under the concentration-time curves (AUC) and minimum inhibitory concentration (MIC) of the continuous and interim groups showed no significant difference ( $19.7 \pm 14.0$  vs.  $16.1 \pm 6.4$ ,  $P > 0.05$ ). However, in the continuous intravenous infusion group, the drug concentration reached the peak value ( $0.96 \pm 0.77$ )  $\mu\text{g/mL}$  at 12 hours, and later revealed a plateau concentration  $0.91-0.93$   $\mu\text{g/mL}$  for 12 hours; while in the intravenous infusion interim group, the drug concentration reached the peak value ( $0.92 \pm 0.47$ )  $\mu\text{g/mL}$  at 16 hours, in the later 2 hours declined to ( $0.84 \pm 0.45$ )  $\mu\text{g/mL}$ , and afterwards still had a tendency of persistent declination. In all the patients, no any adverse reaction related to the drug occurred. **Conclusion** Continuous intravenous infusion and interim intravenous infusion of vancomycin for the postoperative neurosurgical patients without intracranial infection have the similar efficacy of medication, but the former can achieve the peak concentration faster and later the fluctuation of drug concentration in cerebrospinal fluid is smaller than those in the latter.

**【Key words】** Vancomycin; Continuous intravenous infusion; Interim intravenous infusion; Cerebrospinal fluid; Pharmacokinetics

氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。近年来随着细菌耐药性的增加,以及严重感染治疗的困难性,人们更加强调了万古霉素的优化应用,因此,对什么是最科学合理的药物使用和检测方法出现了争论和变化。目前万古霉素常规的应用方法是通过间断静脉注射从而达到有效血清药物浓度,同时要避免潜在的血清药物浓度相关的不良反应如耳毒性和肾毒性。万古霉素是慢杀菌活性和时间依赖性抗菌药物,而且具有亲水性和高分子质量特性,当间断静脉注射应用时,对于脑脊液的渗透性相当有限<sup>[1-3]</sup>;持续静脉注射万古霉素可能会达到持续的杀菌血清浓度,从而产生更好的抗感染效果<sup>[4]</sup>。已有研究显示,大剂量持续静脉注射万古霉素能够有效治疗颅内感染<sup>[5-7]</sup>,但目前并没有研究比较持续静脉注射时脑脊液中药物动力学指标是否比间断静脉注射时更佳。本研究目的是比较持续静脉注射和间断静脉注射应用万古霉素时脑脊液中药物代动力学特征。

### 1 资料和方法

**1.1 病例选择:**选择 2014 年 1 月至 9 月本院收治的因开颅手术后进入重症加强治疗病房(ICU),需要保留脑室或术野引流管,并由主管医师决定给予万古霉素预防颅内感染的患者。年龄 18~70 岁,患者肝肾功能正常,既往无慢性器官功能不全,无万古霉素过敏史,检测过程中患者生命体征平稳,非妊娠或哺乳期患者,用药前 7 d 内无应用万古霉素史。

本研究符合医学伦理学标准,研究方案经过首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审核并获得批准,研究的知情同意来自患者或家属。

**1.2 分组及万古霉素给药方案:**将患者简单随机方法分为两组。持续静脉注射组开始以万古霉素注射液 15 g/kg 负荷量(来可信,浙江医药股份有限公司新昌制药厂生产,批准文号:国药准字 H20033366,规格为每瓶 0.5 g。使用时用 0.9% 生理盐水配制)静脉内输注 1~2 h,其后以 30 mg/kg 的剂量匀速静脉泵入 24 h;间断静脉注射组以 15 mg/kg 万古霉素(来可信)泵入 1~2 h,每 12 h 1 次。

**1.3 检测指标及方法:**持续静脉注射组于首剂负荷量万古霉素泵入结束时(0 h)及干预后 1、2、4、8、12、16、20、24 h 抽取脑脊液 1~1.5 mL;间断静脉注射组于首剂万古霉素泵入结束时(0 h)及干预后 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24 h 分别抽取脑脊液 1~1.5 mL,离心后取上清液置于 -20℃ 冰箱保存,转运至医院药理实验室,置于 -70℃ 冰箱保存,备检。

**1.3.1 安全性测定:**记录因使用万古霉素的相关不良反应如肾毒性和因此导致治疗终止的情况;观察治疗前后血肌酐(SCr),计算肌酐清除率。肾毒性的定义为患者应用万古霉素数日后,有多次(至少连续 2~3 次)明确的 SCr 升高(与基线值相比增高 26.52 μmol/L 或 >50%,以幅度大者为准),且无其他解释原因则可认为是万古霉素肾毒性<sup>[8]</sup>。用药时间由临床医生决定;患者若出现肾毒性、红人综合征、中性粒细胞减少、静脉炎等任一项时应终止试验。

**1.3.2 万古霉素浓度测定:**采用二维液相色谱法测定万古霉素脑脊液浓度<sup>[9]</sup>。绘制脑脊液标曲: $y=20122.6x+480.7573$ ;线性范围:0.03~44.76 μg/mL,  $r=0.9999363$

**1.4 统计学处理:**计算各时间点脑脊液万古霉素浓度,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。以横坐标为时间,纵坐标为万古霉素浓度绘制药时-浓度曲线,通过 Linear Trapezoidal 方法计算每例患者脑脊液中万古霉素浓度-时间曲线下面积(AUC),采用 Mann-Whitney test 比较两种用药方法的 AUC,比较各时间点脑脊液和血清中万古霉素浓度与 MIC 的关系,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 一般资料:**共对 20 例患者进行了检测,持续和间断静脉注射组各 10 例。两组基本资料均衡,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	SCr (μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性		
持续静脉注射组	10	6	4	50.5 ± 10.4	68.3 ± 12.4
间断静脉注射组	10	7	3	51.2 ± 9.5	70.9 ± 9.4

**2.2 两组脑脊液中药物代动力参数监测(表 2;图 1):**持续静脉注射组 12 h 脑脊液药物浓度就能达到峰值,以后稳态在 0.91~0.93 mg/L 并持续 12 h。而间断静脉注射组脑脊液 16 h 才达到峰值,随后持续下降。持续静脉注射组最大浓度( $C_{max}$ )和最小浓度( $C_{min}$ )分别为 0.38~2.41 mg/L 和 0~0.61 mg/L;间断静脉注射组  $C_{max}$  和  $C_{min}$  分别为 0.52~1.43 mg/L 和 0~0.41 mg/L。持续静脉注射组与间断静脉注射组不同药物浓度-时间曲线下面积(AUC)与最低抑菌浓度(MIC)的比值分别为  $19.7 \pm 14.0$  和  $16.1 \pm 6.4$ ,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有入组患者均未发现副作用和不良反应。

表 2 持续静脉注射组和间断静脉注射组 24 h 内脑脊液中万古霉素浓度变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	脑脊液中万古霉素浓度 (mg/L)									
		给药结束时	干预后 1 h	干预后 2 h	干预后 3 h	干预后 4 h	干预后 5 h	干预后 6 h	干预后 7 h	干预后 8 h	干预后 9 h
持续静脉注射组	10	0.12 ± 0.19	0.20 ± 0.17	0.48 ± 0.25	未检测	0.64 ± 0.34	未检测	未检测	未检测	0.95 ± 0.76	未检测
间断静脉注射组	10	0.48 ± 0.33	0.39 ± 0.18	0.42 ± 0.16	0.61 ± 0.39	0.51 ± 0.25	0.62 ± 0.37	0.61 ± 0.26	0.56 ± 0.32	0.51 ± 0.28	0.40 ± 0.14

组别	例数 (例)	脑脊液中万古霉素浓度 (mg/L)									AUC <sub>0-24</sub>
		干预后 10 h	干预后 11 h	干预后 12 h	干预后 14 h	干预后 16 h	干预后 18 h	干预后 20 h	干预后 22 h	干预后 24 h	
持续静脉注射组	10	未检测	未检测	0.96 ± 0.77	未检测	0.93 ± 0.80	未检测	0.91 ± 0.72	未检测	0.92 ± 0.75	19.7 ± 14.0
间断静脉注射组	10	0.75 ± 0.24	0.69 ± 0.32	0.89 ± 0.40	0.75 ± 0.38	0.92 ± 0.47	0.84 ± 0.45	0.79 ± 0.36	0.70 ± 0.33	0.48 ± 0.03	16.1 ± 6.4

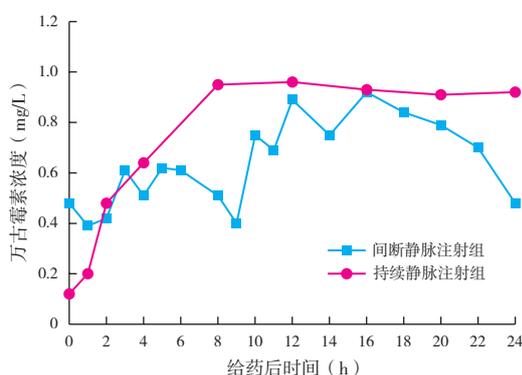


图 1 持续静脉注射组和间断静脉注射组脑脊液中万古霉素浓度 - 时间曲线

### 3 讨论

虽然万古霉素已被应用多年,但目前在全世界仍为治疗革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌的一线抗菌药物<sup>[10-11]</sup>。在细菌耐药性增加和新的有效抗菌药缺少情况下,人们仍关注于是否能够通过改变万古霉素用药方法(如持续静脉注射)以发挥药物最大效能。对于持续给予万古霉素后其在脑脊液中浓度的研究最早是 Barois 等<sup>[5]</sup>通过持续静脉注射万古霉素治疗儿童神经外科术后并发脑膜炎的患者,并达到了杀菌脑脊液浓度水平。后来 Albanese 等<sup>[6]</sup>的研究结果表明,15 mg/kg 负荷剂量后使用 50 ~ 60 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 的万古霉素持续静脉输注治疗脑膜炎,脑脊液中万古霉素的浓度能达到 (11.1 ± 4.9) mg/L,细菌清除率达到 100%,且患者肾功能在治疗期间维持在稳定的水平,没有发生万古霉素相关的药物不良反应; Ricard 等<sup>[7]</sup>的研究表明,给予 15 mg/kg 负荷剂量后再用 60 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 的万古霉素持续静脉输注,脑脊液中万古霉素浓度能达到有效治疗浓度。本研究显示,持续和间断静脉用药后均能监测到脑脊液中药物浓度,但脑脊液浓度均较低 (< 1.0 μg/mL),这主要与该研究中患者均为非颅内感染有关,而且因神经外科手术破坏了血脑屏障,从而导致能监测到的万古

霉素浓度较低;另一原因与用药剂量不足有关,这也说明了对颅内感染的治疗需提高药物剂量,如万古霉素临床指南推荐使用剂量<sup>[10]</sup>。

对于时间依赖型抗菌药物,药物浓度高于 MIC 的时间占给药间期百分比(T>MIC%)和 AUC/MIC 是评价药物效果的良好药代动力学/药效动力学(PK/PD)参数<sup>[12]</sup>。本研究中当万古霉素对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 1 mg/L 时,持续和间断静脉注射两组 AUC/MIC 比较差异无统计学意义,所以两种方法药物效果是一致的;而在两种给药方法的剂量为 30 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 时,由于脑脊液中药物浓度均未超过 1 mg/L,无法比较两种方法的 T>MIC%,但持续静脉注射组脑脊液药物浓度 12 h 就能达到峰浓度,后达到了稳态浓度并持续 12 h;而间断静脉注射组脑脊液 16 h 才达到峰浓度,随后就持续下降,结合两组的 C<sub>max</sub> 和 C<sub>min</sub> 提示持续静脉给药方法能使脑脊液较快达到峰浓度,当用药剂量足够时,可能会比间断用药方法更快达到有效脑脊液药物浓度水平,而且能更长时间保持稳定的有效药物浓度。这些特点也许更有利于深部感染如颅内感染的治疗。多个文献报道了持续静脉注射与间断注射万古霉素比较,两者可达到同样的药物效果,但前者能更快达到有效的血清药物治疗浓度,而且能保持稳定的药物浓度<sup>[13-18]</sup>。本研究虽未监测和比较两种方法的血清药物浓度,但两种用药方法在脑组织液中的药物浓度比较结果与文献报道相似。

目前有限数量的研究并无证据显示持续静脉注射方法使用万古霉素有更好的预后作用<sup>[10, 15, 19-22]</sup>,同时由于存在互相矛盾的肾毒性研究数据,所以目前指南并未推荐持续静脉注射使用万古霉素<sup>[11, 23]</sup>。但持续静脉应用时能更快达到目标血清浓度,同时能保持稳定浓度,波动小,从而使临床医生能掌握可靠的个体血清药物浓度,更易于评价 AUC,结合 MIC 即可获得正确的药代动力学指标,对个体化治

疗起到良好作用<sup>[24]</sup>。根据近几年调查报告显示,持续静脉注射万古霉素在欧洲越来越受欢迎,而且主要是在 ICU 中使用<sup>[25]</sup>。但持续静脉注射万古霉素是否更有优势,仍期待更多大宗随机研究予以论证。

#### 4 结论

持续静脉注射和间断注射万古霉素时,两种用药方法在神经外科术后无颅内感染患者脑脊液中能达到同样的药物效果参数,但前者较快达到峰浓度以及随后的浓度波动较小。

#### 参考文献

[1] GERACI JE, HEILMAN FR, NICHOLS DR, et al. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin [J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1956, 31(21): 564-582.

[2] Schaad UB, McCracken GH Jr, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients [J]. J Pediatr, 1980, 96(1): 119-126.

[3] Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system [J]. Infect Dis Clin North Am, 2000, 14(2): 391-408, ix.

[4] Duffull SB, Begg EJ, Chambers ST, et al. Efficacies of different vancomycin dosing regimens against Staphylococcus aureus determined with a dynamic in vitro model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1994, 38(10): 2480-2482.

[5] Barois A, Estournet B, Moranne JB, et al. Ventricular staphylococcal infections. Treatment with vancomycin by continuous venous infusion [J]. Presse Med, 1986, 15(36): 1805-1808.

[6] Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(5): 1356-1358.

[7] Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(2): 250-255.

[8] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31.

[9] Li X, Wang F, Xu B, et al. Determination of the free and total concentrations of vancomycin by two-dimensional liquid chromatography and its application in elderly patients [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2014, 969: 181-189.

[10] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(3): 325-327.

[11] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-55.

[12] Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(13): 925-942.

[13] Roberts JA, Lipman J, Blot S, et al. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? [J]. Curr Opin Crit Care, 2008, 14(4): 390-396.

[14] Pea F, Furlanut M, Negri C, et al. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 1863-1867.

[15] Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(9): 2460-2467.

[16] Sokolova V, Sabelnikovs O. Effect of vancomycin administration method on achieving and maintaining its serum concentrations in intensive care patients. Acta Chirurgica Latviensis, 13(2): 18-21.

[17] Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, et al. Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(6): 2015-2017.

[18] Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis [J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(8): 755-773.

[19] Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(1): 17-24.

[20] Di FA, De Gaudio AR, Novelli A, et al. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection [J]. Chemotherapy, 1998, 44(1): 63-68.

[21] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(1): 82-98.

[22] Vuagnat A, Stern R, Lothe A, et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion [J]. J Clin Pharm Ther, 2004, 29(4): 351-357.

[23] Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts [J]. Neth J Med, 2011, 69(9): 379-383.

[24] Ampe E. Continuous infusion of vancomycin in non-ICU patients: why, how and what's the benefit? [EB/OL]. [2015-09-14].

[25] Buyle FM, Decruyenaere J, De Waele J, et al. A survey of beta-lactam antibiotics and vancomycin dosing strategies in intensive care units and general wards in Belgian hospitals [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(6): 763-768.

(收稿日期: 2015-09-14)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

#### 本刊对离心操作描述的有关要求

表示离心加速作用时,可以重力加速度( $g$ )的倍数形式表达,例如:  $6000 \times g$  离心 10 min; 或者以  $r/min$  描述,但此时需在给出离心机转速的同时给出离心半径,例如: 离心半径 8 cm, 12000  $r/min$  离心 10 min。