



临床合理用药丛书
CLINICAL RATIONAL DRUG USE SERIES

大环内酯类抗菌药物 临床应用手册

主编 侯宁 林殿杰

CLINICAL RATIONAL DRUG USE SERIES
MANUAL OF CLINICAL USE OF MACROLIDE ANTIBIOTICS

临床合理用药丛书《大环内酯类抗菌药物临床应用手册》

62

70



中国协和医科大学出版社



临床合理用药丛书

CLINICAL RATIONAL DRUG USE SERIES

大环内酯类抗菌药物 临床应用手册

主编 侯宁 林殿杰

CLINICAL RATIONAL DRUG USE SERIES
MANUAL OF CLINICAL USE OF MACROLIDE ANTIBIOTICS



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

大环内酯类抗菌药物临床应用手册/侯宁, 林殿杰主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2015. 6

(临床合理用药丛书)

ISBN 978-7-5679-0341-8

I. ①大… II. ①侯… ②林… III. ①大环化合物-内酯-抗菌素-用法-手册 IV. ①R978. 1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 100781 号

临床合理用药丛书·大环内酯类抗菌药物临床应用手册

主 编: 侯 宁 林殿杰
责任编辑: 许进力

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 850×1168 1/32 开
印 张: 5.5
字 数: 140 千字
版 次: 2015 年 7 月第 1 版 2015 年 7 月第 1 次印刷
印 数: 1—5500
定 价: 32.00 元

ISBN 978-7-5679-0341-8

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

《临床合理用药丛书》
大环内酯类抗菌药物临床应用手册
编委名单

编写指导专家委员会 (以姓氏笔画为序)

马小军 王汝龙 王 杉 王贵强 申昆玲
史录文 吕爱平 孙忠实 李幼平 何礼贤
何权瀛 张力伟 张克坚 林殿杰 金有豫
周 颖 郑 波 胡 欣 侯 宁 徐英春
翟所迪

主 编 侯 宁 林殿杰

副主编 (以姓氏笔画为序)

杨会霞 陆丛笑 郭秀丽

编 委 (以姓氏笔画为序)

马鲁新 山东省立医院
马 强 东营市人民医院
王 群 山东省立医院
申翠华 山东省立医院
司继刚 淄博市中心医院
牟晓燕 山东省立医院
李汉高 潍坊医学院附属医院
李希丽 山东省立医院
李德志 山东省立医院
杨会霞 清华大学附属玉泉医院
张 恒 青岛海慈医疗集团
陆丛笑 烟台毓璜顶医院
林殿杰 山东省立医院

岳志勇 山东省立医院
金 炎 山东省立医院
侯 宁 山东省立医院
徐济萍 山东省立医院
郭秀丽 山东大学药学院
隋忠国 青岛大学医学院附属医院
舒 东 泰安市中心医院

参编人员 (以姓氏笔画为序)

丁月霞	马 强	马鲁新	王 群	申翠华
司继刚	吕智美	牟晓燕	李汉高	李希丽
李德志	杨会霞	张 恒	陆丛笑	林殿杰
岳志勇	金 炎	赵翠荣	侯 宁	徐济萍
郭秀丽	隋忠国	舒 东		

序 言

“因病施治，合理用药”这一医疗原则为历代医学家所遵循。随着人们对健康关注度的日益提高，如何安全、有效、经济地使用药物已成为全社会关心的热点问题。据世界卫生组织（WHO）统计，全世界都存在不合理用药问题，我国在合理用药方面同样存在较大隐患，药品的不合理使用或浪费现象仍然存在，尤为突出的是抗感染药物的不合理应用。

WHO对合理用药的定义：患者能够得到适合于他们临床需要的药品，掌握正确的用药方法（给药途径、给药剂量、给药间隔和疗程）。这些药物必须是质量可靠、可获得的。生物医学标准是：安全、有效、经济、适当。具体内容包括：药物正确无误；用药指征适宜；疗效、安全性、使用及其价格对患者适宜；剂量、方法、疗程妥当；用药对象适宜，无禁忌证，不良反应小；调配无误，包括药品信息的提供；患者依从性好等。

在国内，临床医生是合理用药的主要施行者。医生的正确诊断、药师的审方、用药的途径、药物来源途径、药物和药物之间的相互作用、药物和食物之间的相互作用等是影响合理用药的关键。因此，临床医生需要遵循正确的患者、正确的药物、正确的剂量、正确的用法、正确的时间这5个关键。

这套临床合理用药丛书是由工作在一线的临床医生和临床药师共同完成的。在通读全书后，我认为本丛书有几个非常鲜明的特点：一是实用性，作为指导用药的丛书，从临床医生的实际需求出发，紧密结合临床用药实践，介绍了相关疾病主要适应证的用药方案，特殊人群的用药

方法、不良反应与防治及疗效影响因素，更具有针对性。二是创新性，这是本丛书的一大亮点，系统阐述了药物的起源、研究历程、药物的构效关系及药理学特征等，为临床医生提供了拓展阅读。三是延伸性，介绍了药物不良反应监测与安全性评价、答疑及权威机构的推荐等。

当然，合理用药随着医药学的发展，也会不断地更新。我们希望这套丛书能成为临床医生的案头工具，对合理用药起到积极作用。

金有豫

首都医科大学 药理学教授

前言

数千年来，药物的合理使用一直是治愈疾病的主要手段。《神农本草经》是我国现存最早的药学专著。随着人类社会的进步、科学的发展，出现了人工合成的化学药物和生物技术药物。药物的生产和消费越来越受到人们的重视，尤其是抗菌药物类。

中国是抗菌药物使用大国，也是抗菌药物生产大国。国家卫生与计划生育委员会全国细菌耐药监测结果显示，自2006年以来全国医院抗菌药物年使用率一直居高不下。世界上很少有国家如此大规模地使用抗菌药物，在美国、英国等发达国家，医院的抗菌药物使用率并不高。另据疾病分类调查，虽然中国感染性疾病占全部疾病总发病数的比例较高，然而，细菌感染性疾病的占比并不高，抗菌药物的使用率却很高，每年都有患者因滥用抗菌药物而导致不良事件发生，甚至死亡。

为了规范抗菌药物临床应用、限制不合理使用，国家卫生计生委（原卫生部）发布了《2011年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》，2012年发布了《抗菌药物临床应用管理办法》，2013年又下发了《关于进一步开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知》，将医疗机构抗菌药物的管理和使用作为考核医院政绩和业务工作的重要指标，组织全国性的督导检查，并联合制定了合理用药十大核心信息，倡导用药要遵循“能不用就不用，能少用就不多用；能口服不肌注，能肌注不输液”的原则。

为了配合抗菌药物的临床规范应用，我们组织了一线的临床医学专家、药学专家及微生物学专家，共同编写了临床合理用药丛书——《大环内酯类抗菌药物临床应用手册》，旨在对大环内酯类药物提供更

多、更详细的有关合理用药信息。本书有别于一般的药物手册或临床药理学书籍，其内容更为系统丰富，紧密结合临床用药实践，阐述了药物的起源、发展、研究方法及药理学特征，全面展示了药物的历史脉络和作用特点；同时，注重临床应用细节，突出各种复杂的临床情况下的个体化用药，梳理药物的疗效和不良反应的影响因素；详细归纳了药物的相互作用与安全性评价，以期提高临床治疗的有效性与安全性，本书力求系统全面，详实透彻，为广大读者提供重要的用药参考。

希望本书的出版能为我国抗菌药物的合理应用尽一点儿绵薄之力。

编者

2015年5月

第一章 大环内酯类抗菌药物的起源及研究历程	(1)
第一节 大环内酯类抗菌药物的起源	(3)
第二节 大环内酯类抗菌药物的研究历程	(7)
第二章 大环内酯类抗菌药物的药理学特征	(13)
第一节 大环内酯类抗菌药物的构效关系	(15)
第二节 大环内酯类抗菌药物的 PK/PD 特征	(21)
第三节 大环内酯类抗菌药物的作用机制和抗菌谱	(27)
第三章 大环内酯类抗菌药物的临床应用	(33)
第一节 大环内酯类抗菌药物在感染性疾病中的应用	(35)
第二节 常用大环内酯类抗菌药物的临床应用要点	(41)
第三节 常见微生物抗感染治疗中常用大环内酯类药物 推荐表	(46)
第四章 大环内酯类抗菌药物的特殊人群用药	(51)
第一节 儿童用药	(53)
第二节 老年人用药	(58)
第三节 肝、肾功能不全患者用药	(64)
第四节 妊娠与哺乳期妇女用药	(66)
第五章 大环内酯类抗菌药物的常见不良反应以及预防 与处理	(71)
第六章 大环内酯类抗菌药物的疗效影响因素	(79)

第七章 大环内酯类抗菌药物与其他药物的相互作用	(93)
第一节 大环内酯类药物相互作用概述与分类	(95)
第二节 大环内酯类药物与其他药物的相互作用	(97)
第八章 大环内酯类抗菌药物的安全性评价	(107)
第九章 用药答疑	(115)
附录	(123)
附录一 大环内酯类抗菌药物临床应用的相关指南推荐	(125)
附录二 药物名称索引 (汉英对照)	(138)
附录三 疾病名称索引	(143)
附录四 名词缩略语	(147)
附录五 参考文献	(149)

|| 第一章 ||

大环内酯类抗菌药物的起源及研究历程

大环内酯类抗菌药物的起源 第一节 ◆

大环内酯类抗菌药物的研究历程 第二节 ◆

第一节 大环内酯类抗菌药物的起源

大环内酯类 (Macrolides) 抗菌药物是一类具有大环内酯结构、由链霉菌产生的弱碱性抗菌药物。其基本结构是由一个或多个脱氧糖分子与一个含 14~16 个碳原子大脂肪族内酯环构成的亲脂性化合物。目前的大环内酯类抗菌药物按化学结构可分为三大类：①14 元环大环内酯类：红霉素、罗红霉素、克拉霉素、地红霉素、泰利霉素等；②15 元环大环内酯类：阿奇霉素；③16 元环大环内酯类：麦迪霉素、乙酰螺旋霉素、吉他霉素、麦白霉素、交沙霉素、罗他霉素等。

一、大环内酯类抗菌药物的发现

红霉素 (Erythromycin) 是第一个应用于临床的大环内酯类抗菌药物。McGuire 等 1952 年从菲律宾怡郎市 (Iloilo) 附近的土壤样品中发现红霉素链霉菌 (*S. erythreus*)。同年由美国礼来公司 (Eli Lilly) 将红霉素 A 开发上市，称为 Ilotycin。1957 年 Bird 等又在同一菌种内发现了红霉素 B；1971 年 Thompson 等又在灰平链霉菌 (*S. griseoplanus*) 中找到红霉素 B。当时红霉素菌种的发酵能力为 100U/ml。经过诱变育种后获得了高产菌种，1977 年生产能力达到 10000U/ml。我国红霉素是于 1958 年开始研制的。红霉素曾广泛用于临床多种感染的治疗。由于其酸不稳定性而导致抗菌活性及生物利用度下降，以及耐药性的产生及胃肠道不良反应而限制了应用。

二、大环内酯类抗菌药物的发展

继红霉素上市之后，第一代大环内酯类抗菌药物于 20 世纪 50~70

年代相继问世，具体品种见表 1-1，其中红霉素对胃酸不稳定，胃肠道不良反应较明显。而 16 元环大环内酯类抗菌药物罗沙米星和莫立霉素对 G^+ 菌的抗菌活性与 14 元环大环内酯类抗菌药物相似，而抗流杆菌和卡他莫拉菌等 G^- 菌活性更强。麦迪霉素、螺旋霉素等抗菌活性虽然不如红霉素，但引起的肝毒性和胃肠道不良反应较轻微。

第二代大环内酯类抗菌药物于 20 世纪 80 年代上市。这一代抗菌药物与红霉素相比，具有对酸稳定，抗菌谱广、对支原体、衣原体和军团菌等胞内病原体作用强等特点，且口服吸收好，组织浓度高，不良反应少，半衰期长。但缺点是对耐药菌的抗菌活性较弱。

第三代大环内酯类抗菌药物-酮内酯类抗菌药物 (Ketolides) 于 20 世纪末开始研发，主要针对耐药的肺炎链球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌等感染的治疗。第一个上市是泰利霉素 (Telithromycin, 2001 年)，结构为 14 元环大环内酯类母核，3 位的 L-克拉定糖被酮基取代。酮内酯结构增加了酸稳定性，大大提高了抗菌活性，降低了诱导耐药风险。泰利霉素对耐青霉素和红霉素细菌的抗菌作用很强，对副流感嗜血杆菌、酿脓链球菌、衣原体、支原体和军团菌也有良好的抗菌活性。但泰利霉素有较严重的肝细胞损害，限制了其在临床上的使用。

另外两个尚未上市的新型大环内酯类抗菌药物是喹红霉素和可利霉素。

喹红霉素的研发之路较曲折，1997 年由美国雅培公司和日本大正制药联合研发，用于治疗社区获得性肺炎 (Community-acquired bacterial pneumonia, CABP)，但后来这两家公司先后终止了该药物的研发。2005 年，美国 ALS (advanced life science) 公司获得了喹红霉素的独家授权，于 2008 年向美国 FDA 提交了新药上市申请。但在 2009 年 FDA 咨询委员会上，专家们认可了该药物与克拉霉素对比治疗轻、中度 CABP III 期临床试验结果的安全性，但被认为缺乏药物的有效性证据，未批准该药用于治疗 CABP。2010 年，ALS 公司进行了补充性临床试验并向 FDA 申请

快速审批资格,但2011年5月,该公司却因资金不足而暂停运营。目前,喹红霉素在欧盟的研发处于Ⅲ期临床试验阶段。

可利霉素是利用基因工程技术得到的以异戊酰螺旋霉素为主体的多组分16元大环内酯类抗菌药物,由中国医学科学院医药生物技术研究所研制,后转让给江西同联集团。该集团于2010年向国家食品药品监督管理局(FDA)提交了1.1类新药可利霉素(原料药和片剂)的上市申请。药效学试验表明可利霉素的疗效优于乙酰螺旋霉素、麦迪霉素,与阿奇霉素相当,仅对极少的临床耐红霉素金黄色葡萄球菌有交叉耐药性,且毒性低,服用安全。

三、大环内酯类抗菌药物的研发新动态

目前处于研发阶段的大环内酯类抗菌药物包括第三代(酮内酯类红霉素衍生物)和第四代(4'氟酮内酯类)。

第四代大环内酯类抗菌药物-4'氟酮内酯类抗菌药物现阶段处于临床Ⅱ期和Ⅲ期研究阶段,如 solithromycin,是继阿奇霉素之后又一可口服和静脉注射给药的大环内酯类抗菌药物,用于治疗对大环内酯类药物耐药的呼吸道感染,尤其对由肺炎双球菌引起的呼吸道感染疗效好,还被证实对大环内酯-林可酰胺-链阳霉素-B(MLS_B)具有耐药性的其他菌种也有效。其他新型大环内酯类抗菌药物还包括桥酮类(Bridged ketolides)、4'-氨基甲酸酯类(4'-Carbamate macrolide)、酰内酯类(Acyclide)、烯内酯类(Anhydrolides)等新药正处于科研阶段。

尽管不断有大环内酯类抗菌药物的新药上市,但是现阶段仍然存在对常见耐药菌活性不够高、不能很好地抑制对MLS_B耐药的金黄色葡萄球菌、细菌耐药逐步向第三代酮内酯类抗菌药物渗透等严峻问题,仍需不断开发出更具疗效的大环内酯类抗菌药物。

表 1-1 大环内酯类抗菌药物的发展

研发时间	药物名称	作用特点
1952 年	红霉素 (Erythromycin)	对胃酸不稳定, 胃肠道不良反应较明显
1960 年	竹桃霉素 (Oleandomycin)	
1961 年	泰乐霉素 (Tylosin)	
第一代 1971 年	马立霉素 (Maridomycin)	对 G ⁺ 菌的抗菌活性与 14 元环大环内酯类抗菌药物相似, 而抗流
1972 年	罗沙霉素 (玫瑰霉素, Rosaramicin)	感嗜血杆菌和卡他莫拉菌等 G ⁻ 菌活性更强
1985 年	麦迪霉素 螺旋霉素	抗菌活性虽然不如红霉素, 但引起的肝毒性和胃肠道不良反应较轻微
第二代 1986 年	克拉霉素 (Clarithromycin)	对酸稳定, 抗菌谱广、对支原体、衣原体和军团菌等胞内病原体作用强等特点, 且口服吸收好, 组织浓度高, 不良反应少, 半衰期长。对耐药菌的抗菌活性较弱
1986 年	阿奇霉素 (Azithromycin)	
1986 年	罗红霉素 (Roxithromycin)	
1988 年	罗他霉素 (Rokitamycin)	
1988 年	地红霉素 (Dirithromycin)	
第三代 2001 年	泰利霉素 (Telithromycin)	1. 酮内酯类抗菌药物 2. 对大环内酯耐药菌有较强的抗菌活性
注册前 阶段	喹红霉素 (Cethromycin)	3. 对 MRSA、多重耐药肺炎链球菌和呼吸道感染细菌抗菌活性强
	可利霉素 (Kelimycin)	4. 对肠球菌和嗜血杆菌属亦有显著抗菌活性