**<克拉霉素>**

**【药物名称】**

中文通用名称：克拉霉素

英文通用名称：Clarithromycin

其他名称：6-氧甲基红霉素、阿瑞、阿维克、艾尔贝、安吉尔宁、安吉尔舒、安瑞、昂克、奥尼亚、奥妥、澳扶安、百红优、保诺、冰克、长迪、锋锐、福可星、桂龙诺克、韩都星、佳诺奇、甲红霉素、甲基红霉素、甲吉宁、甲力、甲氧基红霉素、金阳博泰、劲克、君然、卡碧士、卡迈、卡瑞斯、卡斯迈欣、卡太卡、开迈、凯力克、康卡、康婷、柯力仙、科曼欣、可枚辛、克红霉素、克拉红霉素、克拉仙、克尼邦、莱欣、利迈先、林必青、路仙同、绿舒、美博、莫欣、奈尔、诺邦、诺沙、匹刻、普迈、赛红、桑美、森克、沙迪、申迈奇、圣诺得、双川、泰必捷、泰菲、泰每拉、天方甲欣、维朋、沃卡、欣普、宜仁、怡川、怡弘、盈博顿、裕君先、珍可、臻克、6-O-Methylerythromycin A、Biaxin、Biclar、Bremon、Centromicina、Claribid、Claricin、Clarith、Clarithromycinum、Cyllind、Klacid、Klaricid、Kofron、Lagur、Mabricoli、Macladin、Naxy。

**【药理分类】**

抗感染药>>抗生素>>大环内酯类

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

适用于敏感菌或敏感病原体所致的下列感染：

1.耳鼻咽喉部感染：急性中耳炎、扁桃体炎、咽炎、鼻窦炎。

2.下呼吸道感染：急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、肺炎、支原体肺炎。

3.皮肤软组织感染：脓疱病、丹毒、蜂窝组织炎、毛囊炎、疖及伤口感染。

4.沙眼衣原体感染的尿道炎及宫颈炎。

5.牙源性感染。

6.军团菌感染。

7.与其他药物联用，用于鸟分枝杆菌感染、幽门螺杆菌感染。

**其他临床应用参考**

1.用于预防艾滋病(AIDS)患者的弥散性鸟分枝杆菌属感染。(FDA批准适应症)

2.用于预防细菌性心内膜炎。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·一般感染

1.口服给药  (1)常释制剂(片剂、分散片、胶囊、颗粒、干混悬剂)：常用剂量为一次250mg，每12小时1次；重症感染者，一次500mg，每12小时1次。根据感染的严重程度连用6-14日。(2)缓释片、缓释胶囊：一次500mg，一日1次；严重感染者，剂量可增至一次1g，一日1次。连用7-14日。

·分枝杆菌属感染

1.口服给药  常释制剂：治疗非结核分枝杆菌感染的也应连续用药。建议起始剂量为一次500mg，一日2次；预防鸟分枝杆菌复合物(MAC)感染，一次500mg，一日2次。对AIDS患者弥散性MAC感染，本药应合用其他抗分枝杆菌的药物，治疗应持续至临床显效。

·幽门螺杆菌感染

1.口服给药  常释制剂：(1)三联用药：本药一次500mg，兰索拉唑一次30mg，阿莫西林一次1g，均一日2次；连用10日；或用奥美拉唑(一次20mg)代替兰索拉唑，连用7-10日。(2)二联用药：本药一次500mg，一日3次，奥美拉唑一日40mg，连用14日，然后奥美拉唑一日20mg或40mg治疗14日；或用本药一次500mg，一日3次，兰索拉唑一日60mg，连用14日。为使溃疡完全治愈，需再服胃酸抑制药。

·牙源性感染

1.口服给药  常释制剂：一次250mg，一日2次，连用5日。

◆肾功能不全时剂量

肾功能严重减退者可根据肌酐清除率调整用量：(1)常释制剂：肌酐清除率大于30ml/min者，一次250-500mg，一日2次。肌酐清除率小于30ml/min者，一次250mg，一日1次；严重感染者首剂500mg，随后一次250mg，一日2次。连续治疗不得超过14日。(2)缓释片、缓释胶囊：肌酐清除率小于30ml/min者，剂量应减半。最大日剂量为500mg。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者无需调整剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·一般感染

1.口服给药  (1)常释制剂：6个月以上儿童，一次7.5mg/kg，每12小时1次。也可按体重给药：①体重为8-11kg者，一次62.5mg，每12小时1次。②体重为12-19kg者，一次125mg，每12小时1次。③体重为20-29kg者，一次187.5mg，每12小时1次。④体重为30-40kg者，一次250mg，每12小时1次。根据感染的严重程度应连用5-10日。(2)缓释片、缓释胶囊：12岁以下儿童，建议使用其他剂型。12岁及以上儿童同成人用法用量。

·扩散或局部鸟分枝杆菌感染

1.口服给药  常释制剂：推荐剂量为一日15-30mg/kg，分2次服用。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·化脓性链球菌咽炎

1.口服给药  速释制剂：一次250mg，一日2次，连用10日。

·MAC感染的肺部疾病

1.口服给药  速释制剂：(1)结节性支气管扩张症，初始剂量为一次1g，一周3次，与乙胺丁醇(一次25mg/kg，一周3次)、利福平(一次600mg，一周3次)联用。(2)空洞性肺部疾病，初始剂量为一日1g(或一次500mg，一日2次)，与乙胺丁醇(一日15mg/kg)、利福平(一日10mg/kg，最大日剂量为600mg)联用，必要时可考虑加用链霉素或阿米卡星。(3)感染加重或复发，初始剂量为一日1g(或一次500mg，一日2次)，与乙胺丁醇(一日15mg/kg)、利福平(一日150-300mg或10mg/kg；最大日剂量为600mg)联用，也可加入链霉素或阿米卡星。

·幽门螺杆菌感染的十二指肠溃疡

1.口服给药  速释制剂：(1)三联用药，除国内用法用量外，还有以下用法用量：本药一次500mg，甲硝唑一次500mg，质子泵抑制药给予常用剂量，均为一日2次，连用10-14日。(2)二联用药，本药一次500mg，一日3次；奥美拉唑一次40mg，一日1次，早晨服用；连用14日。为使溃疡治愈和症状缓解，可再服用14日，奥美拉唑一次20mg，一日1次。

·弥散性鸟分枝杆菌属感染

1.口服给药  速释制剂：一次500mg，一日2次。对AIDS患者，一次500mg，一日2次，与乙胺丁醇(一日15mg/kg)联用，也可与或不与利福布汀(一日300mg)联用。

·预防AIDS患者的弥散性鸟分枝杆菌属感染

1.口服给药  速释制剂：(1)一级预防，一次500mg，一日2次。(2)二级预防，一次500mg，一日2次，与乙胺丁醇(一日15mg/kg)联用，也可与或不与利福布汀(一日300mg)联用。

·预防细菌性心内膜炎

1.口服给药  用于高危患者及牙科、呼吸道、皮肤或肌肉组织感染手术时细菌性心内膜炎的预防，一次500mg，于手术前30-60分钟服用。

◆肾功能不全时剂量

重度肾功能不全(如肌酐清除率小于30ml/min)者，剂量应减半。用于幽门螺杆菌感染的十二指肠溃疡时，肌酐清除率小于25ml/min者，二联用药，本药一次500mg，一日2-3次；枸橼酸铋雷尼替丁一次400mg，一日2次；连用14日。为使溃疡治愈和症状缓解，可再服用14日。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者，若肾功能正常，则无需调整剂量。

◆老年人剂量

健康老年患者无需调整剂量。如老年患者重度肾功能不全，则需调整剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·急性中耳炎

1.口服给药  6个月及以上儿童，一日15mg/kg，分次给药，每12小时1次，连用10日。

·链球菌性咽炎、急性上颌窦炎

1.口服给药  速释制剂：6个月及以上儿童，一日15mg/kg，分次给药，每12小时1次，连用10日。

·社区获得性肺炎

1.口服给药  速释制剂：6个月及以上儿童，同“急性中耳炎”用法用量。

·MAC感染的肺部疾病

1.口服给药  速释制剂：20个月及以上儿童，一次7.5mg/kg(最大剂量为500mg)，一日2次，与其他抗分枝杆菌药联用。

·皮肤和(或)软组织感染

1.口服给药  速释制剂：6个月及以上儿童，同“链球菌性咽炎”用法用量。

·弥散性鸟分枝杆菌属感染

1.口服给药  速释制剂：20个月及以上儿童，一次7.5mg/kg(最大剂量为500mg)，一日2次，与其他抗分枝杆菌药联用。对AIDS患者，一次7.5-15mg/kg(最大剂量为500mg)，一日2次，与乙胺丁醇(一日15-25mg/kg，最大日剂量为2.5g)联用；严重感染者，可加用利福布汀(一次10-20mg/kg，一日1次；最大日剂量为300mg)。

·预防AIDS患者的弥散性鸟分枝杆菌属感染

1.口服给药  速释制剂：(1)一级预防，一次7.5mg/kg(最大剂量为500mg)，一日2次。(2)二级预防，一次7.5mg/kg(最大剂量为500mg)，一日2次，与乙胺丁醇(一日15-25mg/kg；最大日剂量为2.5g)联用，也可与或不与利福布汀(一次5mg/kg，最大日剂量为300mg)联用。

·幽门螺杆菌感染的十二指肠溃疡

1.口服给药  速释制剂：3.3至18岁儿童，采用序贯疗法，奥美拉唑一日1mg/kg，与阿莫西林(一日50mg/kg)联用5日，随后奥美拉唑一日1mg/kg，与本药(一日15mg/kg)、替硝唑(一日20mg/kg)联用，连用5日以上。

·预防细菌性心内膜炎

1.口服给药  用于高危患者及牙科、呼吸道、皮肤或肌肉组织感染手术时细菌性心内膜炎的预防，一次15mg/kg，于手术前30-60分钟服用。

◆肾功能不全时剂量

重度肾功能不全(如肌酐清除率小于30ml/min)者，剂量应减半。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者，若肾功能正常，则无需调整剂量。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

口服给药  (1)本药常释制剂可空腹口服，也可与牛奶等食物同服。(2)本药缓释片、缓释胶囊应于餐中服用，且不可压碎或咀嚼。

**【禁忌症】**

1.对本药或其他大环内酯类药过敏者。

2.心脏病(如心律失常、心动过缓、QT间期延长、缺血性心脏病、充血性心力衰竭等)患者。

3.严重肝功能损害者。

4.水电解质紊乱者。

5.有使用本药致胆汁淤积性黄疸史者(国外资料)。

6.妊娠期妇女。

7.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.肝功能损害者。

2.中至重度肾功能不全者。

3.冠状动脉病患者(国外资料)。

4.重症肌无力者(国外资料)。

**【特殊人群】**

**儿童**

1.本药在6个月至12岁儿童中耐受性良好，但6个月以下儿童使用本药的安全性和有效性尚不明确。

2.建议使用本药干混悬剂或颗粒剂等。

**老人**

老年人使用本药的耐受性与年轻人相仿。与年轻人相比，本药原形及其代谢物在老年人中的血药浓度较高、消除较慢，这与老年人肾功能有关。

**妊娠期妇女**

1.本药可通过胎盘。动物试验显示本药对胚胎及胎仔有毒性作用，故妊娠期妇女禁用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为C级。

**哺乳期妇女**

本药及其代谢物可进入乳汁，故哺乳期妇女禁用。

**特殊疾病状态**

肝、肾功能不全者：此类患者使用本药时禁止与秋水仙碱合用。

**【不良反应】**

1.心血管系统  有用药后出现QT间期延长，心室颤动和尖端扭转型室性心动过速的报道。也有心脏病患者服用本药后死亡率升高的报道。

2.代谢/内分泌系统  有低血糖的报道，其中一些发生于与口服降糖成分或胰岛素同时服用时。也有双极障碍病史者用药后出现低钾血症的个案报道。

3.呼吸系统  有双极障碍病史者用药后出现低氧血症的个案报道。

4.肌肉骨骼系统  可见关节痛、肌痛。

5.泌尿生殖系统  可见血尿素氮升高(4%)。有血清肌酸酐升高、间质性肾炎、肾衰竭的报道。

6.神经系统  可见头痛(2%)。有眩晕、定向障碍、惊厥、感觉异常的报道。也有出现头昏、失眠、幻觉、恶梦或意识模糊的报道，但与本药关系尚不明确。

7.精神  可见有用药后出现焦虑、幻觉、精神障碍和人格障碍的报道。也有双极障碍病史患者用药后出现精神状态改变、偏执狂行为的个案报道。

8.肝脏  可见血清氨基转移酶短暂升高、碱性磷酸酶升高(＜1%)、胆红素升高(＜1%)。偶见肝毒性。有用药后出现肝功能障碍(一般为可逆性)的报道，包括肝功能改变、黄疸或无黄疸的胆汁淤积。罕见肝功能衰竭的报道。

9.胃肠道  可见口腔异味(3%)、腹痛(2%-3%)、腹泻(2%-3%)、恶心(2%-3%)、呕吐(2%-3%)、消化不良。偶见假膜性喉炎、艰难梭菌引起的假膜性肠炎。有用药后出现嗅觉改变、味觉颠倒、口炎、舌炎、口腔念珠菌病、舌无色、胰腺炎、牙变色的报道。

10.血液  可见中性粒细胞减少、凝血酶原时间延长(1%)，有用药后出现白细胞减少、血小板减少的报道。

11.耳  有耳鸣、听觉丧失(停药后可恢复)的报道。

12.过敏反应  可能出现过敏反应，轻者表现为药疹、荨麻疹、风疹、轻度皮疹、血管神经性水肿，重者可出现Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症。

13.其他  可见静脉炎。可能出现真菌或耐药细菌导致的严重感染。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.氟康唑：

结果：合用可使本药血药浓度升高。

2.利托那韦：

结果：合用可使本药的药物浓度-时间曲线下面积(AUC)及血药峰浓度增加。

机制：本药代谢明显被抑制。

处理：本药一日剂量大于1g时，不应与利托那韦合用。

3.阿司咪唑、西沙必利、匹莫齐特：

结果：合用可导致QT间期延长；与西沙必利、匹莫齐特合用还可导致心律失常(如室性心动过速、室颤)和充血性心力衰竭。

处理：本药禁止与上述三种药物合用。

4.特非那定：

结果：合用可致心律失常(如室性心动过速、室颤)和充血性心力衰竭。

机制：本药可使特非那定血药浓度升高。

结果：禁止合用。

5.地高辛：

结果：合用可使地高辛血药浓度升高而发生毒性反应。

机制：本药可清除肠道能灭活地高辛的菌群，因而导致地高辛肠肝循环。

处理：应进行血药浓度监测。

6.羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制药(如洛伐他丁、辛伐他丁)：

结果：合用可使以上药物的血药浓度升高，但极少有横纹肌溶解的报道。

7.黄嘌呤类药(二羟丙茶碱除外)：

结果：合用可导致血清氨茶碱浓度升高和(或)毒性反应增加。

机制：氨茶碱的肝清除减少。

8.卡马西平：

结果：合用可导致卡马西平的血药浓度升高而发生毒性反应；并且卡马西平又能通过肝脏微粒体氧化酶降低本药药效。

处理：合用需对卡马西平的血药浓度进行监测。

9.口服抗凝药(如华法林)：

结果：合用可增加出血的风险。

机制：本药可使口服抗凝药的血药浓度升高。

10.环孢素：

结果：合用可致腹痛、高血压及肝功能障碍。

机制：本药可促进环孢菌素的吸收并干扰其代谢。

11.经细胞色素P450(CYP)系统代谢的药物(如麦角生物碱、三唑仑、咪达唑仑、奥美拉唑、雷尼替丁、苯妥英、溴隐亭、阿芬他尼、海索比妥、丙吡胺、他克莫司、阿普唑仑、丙基戊酸钠、西洛他唑、西地那非、奎尼丁、甲泼尼龙、利福布汀、长春碱、钙通道阻滞药)：

结果：合用可升高以上药物的血药浓度，本药与钙通道阻滞药合用可引起急性肾损伤。

处理：与奎尼丁、丙吡胺合用时，应监测血药浓度。

12.CYP 3A诱导药(如依非韦伦、奈韦拉平、利福平)：

结果：合用可降低本药暴露量，但可增加本药活性代谢物14-羟基克拉霉素的浓度。

处理：使用CYP 3A诱导药的患者，应考虑改用其他抗菌药。

13.齐多夫定：

结果：合用可影响齐多夫定的吸收，从而降低其血药浓度，但HIV感染的儿童同时服用本药混悬剂和齐多夫定或去羟肌苷时未出现上述相互影响。

处理：合用应错开给药时间。

14.氨茶碱、茶碱：

结果：合用对氨茶碱、茶碱的体内代谢略有影响。

处理：一般无需调整氨茶碱、茶碱的剂量，但氨茶碱、茶碱用量偏大时需监测血浓度。

**药物-食物相互作用**

食物：

结果：食物不影响本药的吸收。

处理：本药常释制剂可空腹口服，也可与牛奶等食物同服。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药与其他大环内酯类药物、林可霉素和克林霉素存在交叉耐药性。

2.本药缓释片剂、胶囊禁用于重度肾功能损害(肌酐清除率小于30ml/min)者。

**交叉过敏**

本药与红霉素及其他大环内酯类药物之间有交叉过敏。

**不良反应的处理方法**

如出现真菌或耐药细菌导致的严重感染，需停药并采取其他治疗措施。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.全血细胞分类计数。

2.血尿素氮、血肌酸酐。

3.初始治疗前进行细菌培养和药物敏感性测定。

**制剂注意事项**

本药缓释制剂含有一种不被机体吸收的基质。在药物释放并吸收后，这种基质随粪便排出。消化道狭窄患者的梗阻症状与使用这种含不吸收基质的药物有关。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.本药有延长QT间期和增加尖端扭转型室性心动过速的风险。局麻药中的血管收缩药对已有先天性QT间期延长或服用可延长QT间期药物患者的作用尚不明确，使用本药的患者应慎用血管收缩药(肾上腺素、甲哌卡因、左旋异肾上腺素)。

2.与牙科治疗相关的主要的不良反应：味觉异常。

3.牙科用药的常规剂量：预防感染性心内膜炎，口服给药，成人一次500mg，儿童一次15mg/kg，均于牙科手术前30-60分钟服用。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：有大环内酯类药物引起恶梦、意识模糊、焦虑及情绪不稳定的报道。

2.对精神障碍治疗的影响：本药禁止与匹莫齐特合用，可能使溴隐亭、卡马西平、三唑仑的血药浓度升高，合用时应注意监测毒性反应。

**心血管注意事项**

1.本药及其他的大环内酯类抗生素与西沙比利合用时，可能发生严重的心律失常。

2.有研究显示，稳定性冠状动脉病患者短期使用本药，致死率可能明显增加。

**护理注意事项**

1.开始治疗前需评估细菌培养和药物敏感性测定结果及患者过敏史。

2.重度肾功能损害、重症肌无力、冠状动脉病患者慎用本药。

3.长期用药时的实验室检查：全血细胞分类计数、血尿素氮、血肌酸酐，开始治疗前进行细菌培养和药物敏感性测定。

**【药物过量】**

**过量的表现**

用药过量时可出现胃肠道症状、精神症状、低血钾、低血氧等。

**过量的处理**

本药过量时应立即停药，并采取洗胃等相应对症治疗措施，同时给予支持治疗。血液透析或腹膜透析不能有效清除本药。

**【药理】**

**药效学**

本药为大环内酯类抗生素，在体外的抗菌活性与红霉素相似，但在体内对部分细菌如金黄色葡萄球菌、链球菌、流感嗜血杆菌等的抗菌活性比红霉素强。

◆作用机制  与红霉素相同，主要是与细菌50S核糖体亚基结合，通过阻断转肽作用和mRNA移位而抑制细菌蛋白质的合成，从而起抗菌作用。

◆抗菌谱  (1)革兰阳性菌：金黄色葡萄球菌，肺炎链球菌，化脓链球菌和单核细胞增多性李斯特菌。(2)革兰阴性菌：流感嗜血杆菌，副流感嗜血杆菌，卡他摩拉克氏菌，淋球菌，嗜肺性军团菌。(3)分枝杆菌：麻风分枝杆菌，堪萨斯分枝杆菌，海龟分枝杆菌，偶发分枝杆菌，鸟型分枝杆菌和胞内分枝杆菌。(4)幽门螺杆菌。(5)其他：肺炎支原体、沙眼衣原体、溶脲脲原体。

**药动学**

本药口服后吸收迅速。单剂口服400mg，2.7小时后达血药峰浓度(Cmax)，约为2.2mg/L；每12小时口服250mg后，2-3日内达稳态血药浓度，约为1mg/L，代谢物14-羟基克拉霉素为0.6mg/L；每12小时口服500mg后，稳态时Cmax平均为2.7-2.9mg/L，代谢物为0.83-0.88mg/L。口服生物利用度为55%，食物不影响其吸收。药物吸收后在体内分布广泛。鼻黏膜、扁桃体及肺组织中的药物浓度比血药浓度高。蛋白结合率为65%-75%。在扁桃体内浓度为血药浓度的1倍，在肺组织中浓度为血药浓度的5倍。单剂给药后消除半衰期为4.4小时；每12小时口服250mg和500mg后，本药原形的消除半衰期分别为3-4小时和4.5-4.8小时，代谢物的消除半衰期分别为5-6小时和6.9-8.7小时。低剂量给药时，随粪、尿两种途径排出的药量相仿，但当剂量增大时尿中排出量可增多。口服或静脉注射给予本药5日内，随粪、尿排出量分别占给药剂量的52%、36%。血液透析或腹膜透析不能降低本药的血药浓度。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  本药在体外沙门菌/哺乳动物细胞微粒体试验、细菌致突变频率试验、大鼠肝细胞DNA合成试验、小鼠淋巴瘤细胞试验、小鼠显性致死试验和小鼠微核试验中，结果均为阴性。但在两次体外染色体畸变试验中，一次是弱阳性，另一次为阴性。

◆生殖毒性  分别给予雌性、雄性大鼠本药一日160mg/kg(按体表面积计算，相当于人类推荐最大剂量的1.3倍)，对大鼠的动情期、生育能力、分娩及子代的数量和存活率均无影响。也有动物试验显示，本药对胚胎及胎仔有毒性作用。经口给予猴子本药一日150mg/kg(按体表面积计算，相当于人类推荐最大剂量的2.4倍)，出现胚胎丧失。

◆致癌性  动物长期毒性研究未证实本药有致癌性。

**【制剂与规格】**

克拉霉素片(每100mg相当于10万U，下同)。(1)50mg。(2)125mg。(3)250mg。

克拉霉素分散片  (1)50mg。(2)100mg。(3)125mg。(4)250mg。

克拉霉素缓释片  500mg。

克拉霉素胶囊  (1)50mg。(2)125mg。(3)250mg。

克拉霉素缓释胶囊  250mg。

克拉霉素颗粒  (1)50mg。(2)100mg。(3)125mg。(4)250mg。

克拉霉素干混悬剂  (1)1g:125mg。(2)2g:125mg。(3)2g:250mg。

乳糖酸克拉霉素片  125mg。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密封，在阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

分散片：遮光，密封，在阴凉干燥处保存。

缓释片：遮光，密封，在阴凉干燥处保存(不超过20℃)。

胶囊：遮光，密封，在阴凉干燥处(不超过20℃)保存。

缓释胶囊：遮光，密封，室温保存。

颗粒：遮光，密封，在阴凉干燥处保存。

干混悬剂：密封，在阴凉干燥处保存。