

· 诊疗方案 ·

抗结核药物超说明书用法专家共识 (2023年更新版)

中华医学会结核病学分会

通信作者:刘一典,同济大学附属上海市肺科医院,上海 200433,Email:liuyidian115@139.com;林明贵,北京清华长庚医院,北京 102218,Email:linminggui309301@126.com;唐神结,首都医科大学附属北京胸科医院北京市结核病胸部肿瘤研究所,北京 101149,Email:tangsj1106@vip.sina.com

【摘要】 2018 年中华医学会结核病学分会组织撰写了《抗结核药物超说明书用法专家共识》,较为全面地涵盖了抗结核药物超说明书使用的相关内容,是临床工作者在无可替代情况下超出药物说明书抗结核治疗用药的依据,也是对超说明书用药情况的良好规范,对临床工作具有良好的指导作用。4 年来,随着国内外研究成果的不断报道,抗结核治疗药物有所调整,多种药物的使用方法也已有所改进。为此,中华医学会结核病学分会对《抗结核药物超说明书用法专家共识》进行了更新。本共识对异烟肼、利福霉素类药物(利福平、利福喷丁)、氟喹诺酮类药物(左氧氟沙星、莫西沙星)、利奈唑胺、氯法齐明、贝达喹啉、德拉马尼、氨基糖苷类药物(链霉素、阿米卡星)、 β -内酰胺类药物(亚胺培南/西司他丁、美罗培南)共 9 类 13 种药物的超适应证、超剂量用法、超用药途径、超适用人群等的内容进行了整理与修订,并按照 GRADE 证据分级方法进行了证据质量分级和推荐强度的系统评价,供我国结核病防治工作者借鉴与参考,以规范用药、合理治疗、提升疗效,更好地实现患者获益。

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2304802);上海市感染性疾病(结核病学)临床医学研究中心项目(19MC1910800);上海市 2020 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20Z11900500);上海市临床重点专科建设项目(结核病科)(shslezdk03001);北京市临床重点专科项目(20201214)

国际实践指南注册与透明化平台:PREPARE-2023CN258

Expert consensus on off-label use of antituberculosis drugs (2023 Update)

Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association

Corresponding author: Liu Yidian, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200433, China, Email: liuyidian115@139.com; Lin Minggui, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China, Email: linminggui309301@126.com; Tang Shenjie, Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing Institute of Tuberculosis and Chest Cancer, Beijing 101149, China, Email: tangsj1106@vip.sina.com

【Abstract】 In 2018, Chinese Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association organized and wrote the *Expert consensus on off-label use of antituberculosis drugs*, which covered more comprehensively the contents related to off-label use of antituberculosis drugs, and was the basis for clinical workers to exceed the drug instructions for the use of antituberculosis treatment in irreplaceable cases, and was also a good regulation for off-label use, which had a great guiding effect on clinical work. In the last four years, with the reported national and international research results, the anti-tuberculosis treatment drugs have been adjusted and there are more new advances in the use of some drugs. For this reason, Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230809-00062

收稿日期 2023-08-09 本文编辑 高洁

引用本文:中华医学会结核病学分会. 抗结核药物超说明书用法专家共识(2023年更新版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(11): 1085-1102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230809-00062.



中华医学会杂志社
版权所有 请勿转载
Chinese Medical Association Publishing House

has updated the expert consensus on off-label use of antituberculosis drugs. This consensus included isoniazid, rifamycins (rifampicin, rifapentine), fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin), linezolid, clofazimine, bedaquiline, delamanid, aminoglycosides (streptomycin, amikacin), and β -lactam antibacterial (imipenem/cilastatin, meropenem), and a total of 13 drugs in 9 categories were reviewed for off-label use, overdose, route of administration and patient populations. The GRADE evidence classification method was used to conduct a systematic evaluation of evidence quality and recommended strength. The revised consensus provides a reference for tuberculosis prevention and control workers in China for standardized drug use and rationalized treatment, and therefore for improved effectiveness and better patient benefits.

Fund program: National Key R&D Program of China(2022YFC2304802); Shanghai Clinical Research Center for Infectious Disease (tuberculosis)(19MC1910800); Shanghai 2020 "Science and Technology Innovation Action Plan" Technological Innovation Fund(20Z11900500); Shanghai Key Clinical Specialty Construction Project (tuberculosis)(shslezdk03001); Beijing Key Clinical Specialty Project(20201214)

Practice Guideline Registration for Transparency: PREPARE-2023CN258

结核病仍然是危害人类健康的主要传染性疾病之一。2022年世界卫生组织(WHO)全球结核病报告显示^[1],2021年全球结核病发病率近20年来首次上升,而且耐药结核病患者数、结核病死亡人数均较前上升。我国结核病疫情仍然非常严重,不仅是全球30个结核病高负担国家之一,也是耐多药结核病(multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)/利福平耐药结核病(rifampicin drug-resistant tuberculosis, RR-TB)高负担国家之一^[1]。

目前抗结核药物研发仍严重不足,对结核病特别是耐药结核病的治疗带来很大影响。研究证实,多个抗感染药物对结核病具有良好的治疗效果,且已被国内外指南共识推荐为结核病和耐药结核病治疗药物^[2-11],但抗结核治疗的适应证及用法未纳入说明书范围内。在临床实践中,部分抗结核药物的使用方式、剂量、疗程、适用人群等与说明书相比已有所不同,这些使用情况也超出了说明书。超说明书用药是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书书记载范围内的用法^[12]。为规范我国抗结核药物治疗中超说明书用药,中华医学会结核病学分会在2018年发布了《抗结核药物超说明书用法专家共识》^[13]。该共识较为全面地涵盖了抗结核药物超说明书使用的相关内容,成为临床工作者在无可替代情况下超出药物说明书使用一些抗结核药物的依据,也有效地限制及防止了药物的不合理应用,对临床工作起到了良好的指导作用。

随着近几年国内外在结核病治疗方面研究成果的不断报道,抗结核治疗用药已有调整,多种药物的使用方法也已有所改进。为此,中华医学会结

核病学分会于2022年10月启动了《抗结核药物超说明书用法专家共识》(2023版)的修订工作。本次共识修订主要增加和修订了以下几个方面的内容:(1)以近期国内外权威指南或共识用药推荐、循证医学证据支持为基础,以近期发表在权威学术期刊或已发表的有一定科学根据的研究结果为依据,对各药物超说明书用法进行证据等级、推荐强度的审核及更新;(2)增加了贝达喹啉、德拉马尼两种药物超说明书使用内容;(3)删除了加替沙星、阿莫西林/克拉维酸、克拉霉素三个临床已不再用于抗结核治疗的药物;(4)增加了部分药物预防性抗结核治疗等内容。

共识制订方法学:(1)共识制订工作组:本指南制订工作组由结核科、呼吸内科、儿科等多个学科,及临床流行病学、药理学专家共同组成。(2)文献检索:系统检索 Pubmed/Medline、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网和中文科技期刊全文数据库,检索时间截至2022年12月10日。共识方法学组在共识修订启动后对各专家团队进行方法学培训,培训内容包括文献检索策略的制订、文献筛选、证据提取和评价。(3)证据质量和推荐强度:采用WHO推荐的证据质量分级和推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法,对证据的质量(表1)和推荐意见的分级(表2)进行评估。(4)共识制订工作组多次召开在线共识会议,对本共识内容进行了充分的讨论,对于推荐强度等级、证据质量级别征询全体专家意见,获得70%以上的参与者认可作为通过。



表 1 推荐强度分级及其定义

推荐强度分级	定义
强烈推荐(1级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
有条件推荐(2级)	利弊不确定或无论证据级别的高低均显示利弊相当

表 2 证据质量分级及其定义

证据质量分级	定义
高质量(A)	对估计的效应值非常确信,估计值接近真实值,进一步研究基本不改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值确信程度有限,估计值与真实值可能不同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎不能确信,估计值与真实值很可能完全不同。进一步研究有可能不确定该估计效应值的可信度

第一章 异烟肼

异烟肼(Isoniazid, H)是一种酰肼衍生物,对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)具有高度选择性杀菌作用,对其他细菌几乎无作用。其组织穿透性好,主要用于肺内和肺外结核的治疗,也用于结核感染人群的预防治疗^[14]。

一、说明书摘要^[15]

1. 国内批准的适应证:(1)异烟肼与其他抗结核药联合,适用于各型结核病的治疗,包括结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)以及其他分枝杆菌感染。(2)异烟肼可用于MTB感染的预防。

2. 用法用量:(1)异烟肼片:口服。
①治疗结核病:成人与其他抗结核药合用, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最高 0.3 g/d ;或 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最高 0.9 g/d ,每周2~3次。儿童 $10\sim20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,不超过 0.3 g/d ,1次/d;某些严重结核病患儿用量可高达 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最高剂量为 0.5 g/d),但要注意肝功能损害和周围神经炎的发生。
②预防:成人 0.3 g/d ,1次/d;儿童口服 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,不超过 0.3 g/d ,1次/d。(2)异烟肼注射液:肌肉注射、静脉注射或静脉滴注:国内极少肌肉注射,强化期肺结核、重症肺结核或不能口服用药的患者一般采用静脉滴注的方法,用氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释后使用。
①成人 $0.3\sim0.4 \text{ g/d}$ 或 $5\sim10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;儿童 $10\sim15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,不超过 0.3 g/d 。
②急性粟粒型肺结核或TBM患者,成人 $10\sim15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,不超过 0.9 g/d 。
③采用间歇疗法时,成人 $0.6\sim0.8 \text{ g/d}$,每周2~3次。

(3)局部用药:
①雾化吸入:雾化吸入, $0.1\sim0.2 \text{ g/次}$, 2 次/d ;
②局部注射(胸膜腔、腹腔或椎管内): $50\sim200 \text{ mg/次}$ 。

3. 不良反应:主要为周围神经炎及肝脏毒性,其他不良反应还包括变态反应、中性粒细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少及高铁血红蛋白血症等。严重肾损伤患者应减量使用。

二、超说明书用药^[5-7, 13]

1. 超适应证^[16-18]:
(1)异烟肼耐药结核病:高剂量异烟肼可治疗异烟肼耐药结核病患者(2B)。
(2)MDR/RR-TB:高剂量异烟肼可用于短程MDR/RR-TB治疗方案(2B)。

2. 超剂量用法^[13-14, 19-21]:
(1)异烟肼耐药结核病:WHO指南认为异烟肼耐药结核病可应用高剂量异烟肼($10\sim15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)继续治疗,但不能当作核心药物对待^[11](2B)。
(2)MDR/RR-TB:高剂量异烟肼($10\sim15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)被WHO推荐为MDR/RR-TB短期化疗方案中强化期用药之一,疗程4~6个月^[11](2B)。
(3)TBM:强化期(3~6个月)使用高剂量异烟肼($16\sim20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗(2B)。

3. 超用药途径^[7, 14, 16-22]:

(1)雾化吸入^[23]:治疗气管支气管结核:异烟肼注射液 0.1 g/次 ,雾化吸入 $10\sim20 \text{ min/次}$, $1\sim2 \text{ 次/d}$ (2B)。

(2)支气管内给药^[23-24]:
①治疗支气管结核:通过支气管镜注入异烟肼注射液, $0.2\sim0.3 \text{ g/次}$,每周1次,疗程一般为4~8周(2B)。
②治疗空洞性肺结核及MDR-TB:通过支气管镜注入异烟肼注射液 $0.2\sim0.3 \text{ g/次}$,每周1次,和其他药物联合应用,疗程一般为8周左右(2B)。

(3)淋巴结注射^[25]:
①治疗纵隔淋巴结结核:超声支气管镜引导下纵隔淋巴结穿刺注射异烟肼注射液, $0.1\sim0.2 \text{ g/次}$, $1\sim2 \text{ 周 1 次}$,淋巴结较前明显缩小时停用(2D);
②治疗颈部淋巴结结核:颈部淋巴结穿刺注射异烟肼注射液,用法同前(2D)^[26]。

(4)鞘内注射:治疗TBM:椎管缓慢注入异烟肼注射液 0.1 g/次 , $1\sim2 \text{ 次/周}$,疗程视脑脊液蛋白及颅内压改善情况而定(2C)^[27-28]。

(5)空洞内注射:治疗空洞性肺结核:经皮向肺空洞内注入异烟肼注射液 0.1 g/次 , 1 次/周 ,共4~8次(2D)。

(6)胸腔注射、心包注射:
①结核性胸膜炎患者胸腔积液引流后:胸腔注射异烟肼注射液 0.3 g/次 ,每周2次^[29]。
②结核性心包炎患者心包积液引流



后;心包注射异烟肼注射液 0.2 g/次,每周 2 次^[30]。
③结核性脓胸引流后:胸腔注射异烟肼注射液 0.3 g/次,每周 2~4 次,共 3~6 周^[31](2D)。

(7)超声透皮给药:将含有异烟肼注射液 0.1 g 的贴片在病灶最接近皮肤处固定,使用超声电导仪透入,1 次/d,4 周为一个疗程,可连续治疗 1~2 个疗程^[32~34](2D)。

患者异烟肼乙酰化代谢的快慢不可影响疗效或发生不良反应,有条件应进行血药浓度检测。值得注意的是,长期使用该药需定期复查血常规、肝肾功能,观察视力及四肢末梢的感觉功能。局部用药应与全身用药保持一致,否则无法达到有效的治疗剂量。

第二章 利福霉素类药物

利福平

利福平(Rifampicin,R)为利福霉素类半合成广谱抗菌药,该药对 MTB、麻风分枝杆菌和部分 NTM 在宿主细胞内外均有明显的杀菌作用;对部分需氧革兰阳性菌、革兰阴性菌也具有良好的抗菌作用;对军团菌属作用亦良好;对沙眼衣原体、性病淋巴肉芽肿及鹦鹉热等病原体均有抑制作用,属浓度依赖性抗菌药物。

一、说明书摘要^[35]

利福平有口服和注射液 2 种剂型。

1. 国内批准的适应证:(1)利福平胶囊或片剂:
①与其他抗结核药联合用于各种结核病的初治与复治,包括 TBM 的治疗。②与其他药物联合用于麻风、非结核分枝杆菌感染的治疗。③与万古霉素(静脉)可联合用于甲氧西林耐药葡萄球菌所致的严重感染。利福平与红霉素联合方案可用于军团菌属严重感染。④用于无症状脑膜炎奈瑟菌带菌者,以消除鼻咽部脑膜炎奈瑟菌;但不适用于脑膜炎奈瑟菌感染的治疗。(2)利福平注射液:①患者不能耐受口服治疗时,作为利福平口服制剂的替代。与其他抗结核药联合用于治疗各种类型结核病,包括初治、进展期的、慢性的及耐药病例。②其他感染:与其他抗生素联合用于治疗军团菌属及重症葡萄球菌感染。

2. 用法用量:(1)利福平胶囊或片剂:空腹口服。
①治疗结核病:成人 450~600 mg/d,1 次/d,不超过 1.2 g/d;1 个月以上儿童 10~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,

1 次/d,不超过 0.6 g/d。②治疗脑膜炎奈瑟菌带菌者:成人 5 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,连续 2 d;1 个月以上儿童 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,连续 2 d。(2)利福平注射液:仅供静脉滴注,需即配即用;不能肌肉注射或皮下注射。
①治疗结核病:成人 10 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d,不超过 0.6 g/d;儿童 10~20 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d,不超过 0.6 g/d。
②治疗军团菌病或重症葡萄球菌感染:成人 0.6~1.2 g/d,分 2~4 次给药。

3. 不良反应:可出现氨基转移酶升高、黄疸和肝肿大等,氨基转移酶多表现为一过性无症状性升高,在治疗过程中可自行恢复;老年人、嗜酒、营养不良者、原有肝胆疾病患者易发生肝脏损害;利福平与异烟肼联用可增加肝毒性。消化道不良反应常见,包括上腹不适、厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等,一般不影响继续用药。可出现头痛、嗜睡、眩晕、疲乏、肢体麻木、视力障碍、听力下降及共济失调等症状。过敏反应包括药物热、皮疹、荨麻疹、嗜酸性粒细胞增多、白细胞及血小板减少、凝血酶原减少、溶血、紫癜及急性肾功能衰竭等。

二、超说明书用药

1. 超适应证^[5~7, 21]:

(1) MTB 感染:WHO 指南及我国指南推荐,MTB 感染者可采用单用利福平或联合异烟肼的方案治疗,按常规剂量给药,疗程分别为 4 个月和 3 个月^[36~38](1C)。(2)异烟肼耐药结核病:2018 年 WHO 指南推荐,含利福平方案(6REZLfx)用于治疗异烟肼耐药结核病(单耐药或多耐药,非 MDR-TB)^[39](2C)。

2. 超剂量用法:(1)TBM:600 mg/d 或 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,可降低 TBM 病死率;(2)敏感结核病:15~35 mg·kg⁻¹·d⁻¹,可升高血药浓度,提高早期杀菌活性及培养转阴率,且安全性良好(2A)。

3. 超用药途径^[5~7, 13, 21]:

(1)创口局部用药:治疗淋巴结核或结核性脓肿,将 0.45 g 利福平粉针剂引流条置于自然破溃或手术切开的淋巴结核处(2B)。

(2)支气管内给药:①治疗气管支气管结核:异烟肼注射液 0.2 g+利福平注射液 0.15 g+地塞米松注射液 2.5 mg 经支气管镜注入,1 次/周,疗程为 4~8 周(2B)。②治疗空洞性肺结核:在支气管镜引导下,局部灌注含利福平等抗结核药物的凝胶进行介入治疗,每个空洞 5~7 ml 凝胶,1~2 次/周,疗程为 4~8 周(2B)。



(3) 雾化吸入: 在全身化疗的基础上辅以雾化吸入可提高局部浓度及支气管结核的治疗效果。利福平注射液 0.30 g/次雾化吸入(不建议使用粉针剂型), 1~2 次/d, 疗程为 1~2 个月(2C)。

(4) 超声透皮给药^[34, 40]: 含有利福平 0.15 g 的凝胶贴片固定于患处, 局部超声导入治疗, 30 min/次, 1 次/d, 疗程为 15~30 d(2D)。

利福平可诱导肝微粒体酶活性, 对多种药物代谢有影响, 使用中应注意调整剂量^[35]。此外, 肝功能损害、乙醇中毒者慎用利福平; 孕早期禁用利福平。间歇使用利福平较易引起过敏反应, 建议慎用。禁忌采用利福平脱敏疗法, 因其再发过敏的后果可能是致死性的。局部用药应与全身用药保持一致, 否则不能达到有效的治疗剂量。

利福喷丁

利福喷丁(Rifapentine, Rft)为利福霉素半合成广谱杀菌药, 作用机制同利福平, 体外对 MTB 有很强的抗菌活性, 最低抑菌浓度比利福平强 2~10 倍。对多数革兰阳性菌有高度抗菌活性, 对革兰阴性菌的作用差。对衣原体属的作用与红霉素、多西环素相仿, 较利福平差; 对耐甲氧西林葡萄球菌作用较差。利福喷丁的特点是半衰期长, $t_{1/2}$ 为 19.9 h, 是利福平的 4.05 倍。因此更适合直视督导下的短程化疗。

一、说明书摘要^[41]

1. 国内批准的适应证:(1)与其他抗结核药联合用于各种结核病的初治与复治, 但不宜用于 TBM 的治疗。(2)适合医务人员直接观察下的短程化疗。(3)亦可用于非 MTB 感染的治疗。(4)与其他抗麻风药联合用于麻风治疗可能有效。

2. 用法用量: 口服, 成人 0.6 g/次(体重<55 kg 者应酌减), 空腹(餐前至少 1 h)服用, 1 次/d, 1~2 次/周, 需与其他抗结核药联合应用, 初始疗程一般为 6~9 个月。

3. 不良反应: 较利福平轻微, 少数病例可出现白细胞、血小板减少, 丙氨酸转氨酶升高, 皮疹、头昏、失眠等。胃肠道反应较少。未发现流感样综合征和免疫性血小板降低, 也未发现过敏性休克样反应, 如果出现这类不良反应需及时停药。

二、超说明书用药

1. 超适应证: MTB 感染: WHO 指南及我国指南推荐, MTB 感染者可联合异烟肼组成间歇方案预防

性治疗, 利福喷丁按常规剂量给药, 每周 2 次, 疗程为 3 个月^[36-38](1C)。

2. 超剂量用法:(1)敏感肺结核: 国外报道含高剂量利福喷丁(1 200 mg, 1 次/d)4 个月缩短疗程的化疗方案治疗敏感肺结核获得成功^[42-43]并被 WHO 更新指南推荐^[44], 但因利福喷丁用量远超过我国药典规定, 是否适用于我国还有待于临床试验研究来证实^[45](2D)。(2)1 次/周的高剂量利福喷丁用于 MTB 感染的预防性治疗: WHO 等发布的结核潜伏感染治疗指南以及美国疾病预防控制中心推荐 3HP 方案(异烟肼联合利福喷丁, 各 0.9 g/次, 1 次/周, 共 12 次)的预防性治疗中使用高剂量利福喷丁^[46-48]。但我国临床研究显示其安全性结果不^[49-52], 有待进一步大样本随机对照的临床试验研究(2D)。

利福喷丁与利福平等有完全交叉过敏性; 肾衰竭/血液透析: 无需调整剂量(约 17% 通过肾脏排泄)。利福喷丁可诱导肝微粒体酶活性, 对多种药物代谢有影响, 使用中应注意调整剂量^[41]。不建议用于 HIV 感染者, 因利福喷丁不宜与大部分抗逆转录病毒药合用。

第三章 氟喹诺酮类药物

左氧氟沙星

左氧氟沙星(Levofloxacin, Lfx)是人工合成的三代喹诺酮类药物, 抗菌作用广谱, 对革兰阴性菌疗效好。

一、说明书摘要^[53]

1. 国内批准的适应证: 适用于 18 岁及以上敏感革兰阴性菌和革兰阳性细菌引起的呼吸系统、泌尿系统、消化系统、皮肤软组织以及口腔科、耳鼻喉科、眼科、皮肤科等感染和淋球菌、沙眼衣原体所致的尿道炎、宫颈炎等。

2. 用法用量: (1) 左氧氟沙星片: 口服, 成人 0.1 g/次, 2~3 次/d; 病情较重者, 最大剂量可增至 0.6 g/d, 分 3 次口服。另外, 可根据感染的种类及症状适当增减。(2) 左氧氟沙星注射液: 稀释于 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注。成人 0.2 g/次, 2~3 次/d; 根据感染的种类及症状可适当增减。或遵医嘱。(3) 左氧氟沙星氯化钠注射液: 静脉滴注, 成人 0.3 g/次, 1~2 次/d; 根据感染的种类及症状可适当增减。

3. 不良反应: 主要包括消化系统(恶心、呕吐、



腹部不适、腹泻等)、肌腱炎和肌腱断裂、过敏反应、肝功能异常、神经系统(偶有震颤、麻木感、视觉异常、耳鸣、幻觉、嗜睡等)、Q-Tc 间期延长、血糖紊乱,白细胞减少及血小板减少等。

二、超说明书用药^[5-7, 9, 21]

左氧氟沙星通过抑制 MTB 脱氧核糖核酸旋转酶 A 亚单位,阻止 DNA 的复制和转录而杀菌,对 MTB 有较强的抗菌活性,为杀菌剂。目前是 MDR/RR-TB 治疗方案中的重要药物之一。

(一)超适应证^[54-56]

1. 敏感结核病:对于初治和复治敏感结核病,在一线抗结核药物不能组成有效治疗方案时,可考虑使用左氧氟沙星^[57](1B)。

2. 异烟肼耐药结核病:左氧氟沙星推荐用于治疗异烟肼耐药但左氧氟沙星敏感的结核病^[39, 58](2D)。

3. MDR/RR-TB:目前 WHO 及我国指南将左氧氟沙星归为 MDR/RR-TB 治疗的核心药物,在氟喹诺酮类药物中应首选左氧氟沙星^[59](1B)。

4. 耐药、重症及难治性 TBM:左氧氟沙星治疗 RR-TBM 和 MDR-TBM 的推荐同上^[21]。对于重症及难治性 TBM,左氧氟沙星可提高疗效^[60](2D)。

(二)超剂量用法

1. 成人敏感结核病^[61-62]:(1)初治肺结核:口服或静脉滴注,用量为 500~750 mg/d,疗程一般为 6 个月(2C)。(2)复治肺结核:口服或静脉滴注,用量为 500~750 mg/d,疗程一般为 8 个月(2C)。肺外结核病可以适当延长疗程。

2. 成人异烟肼耐药结核病^[39]:口服或静脉滴注,500~750 mg/d,疗程为 6~9 个月(2A)。

3. 成人 MDR/RR-TB^[63]:口服或静脉滴注。体重 >30 kg 患者,10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或 750~1 000 mg/d,1 次/d;体重为 30~45 kg 的患者,750 mg/d,1 次/d;体重>45 kg 的患者,1 000 mg/d,1 次/d(1B);疗程为 9~24 个月。对于合并肾功能衰竭或透析患者应根据肌酐清除率调整剂量,肌酐清除率<30 ml/min,剂量为 750~1 000 mg/次,每周 3 次,不可每日使用。

4. 耐药、重症及难治性 TBM^[63]:RR-TBM,MDR-TBM 参照以上推荐。治疗重症及难治性 TBM:口服或静脉滴注,成人、≥12 岁儿童 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,1 次/d,疗程为 3~6 个月(2D)。

(三)超适用人群

儿童和青少年敏感结核病、MDR/RR-TB^[14]:

5 岁以上儿童及青少年建议左氧氟沙星剂量为 10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,1 次/d,口服;<5 岁儿童建议左氧氟沙星剂量为 15~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次口服(2B)。初治和复治敏感肺结核疗程分别为 6 和 8 个月,肺外结核病疗程适当延长,MDR/RR-TB 疗程为 9~24 个月(2B)。

左氧氟沙星作为治疗结核病的核心药物之一,被推荐用于多种耐药结核病治疗,也是常用于敏感结核病调整方案的治疗药物之一。需要注意的是,WHO 推荐剂量及国外研究使用剂量(15~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)^[64-66]高于我国指南共识推荐剂量,是否适用于我国尚待研究。尽管 WHO 推荐左氧氟沙星可用于儿童耐药结核病的治疗,但<5 岁或体重<10 kg 的儿童需慎用。妊娠及哺乳期妇女慎用。对氟喹诺酮类药物过敏者禁用。有心脏病、精神病史者、癫痫病史者慎用。左氧氟沙星在肝功能损伤时无需减量,肾功能损伤时需减量使用。由于我国喹诺酮类药物耐药基础水平高,使用时应注意喹诺酮类药物的药物敏感性结果。

莫西沙星

莫西沙星(Moxifloxacin, Mfx)为具有广谱作用和抗菌活性的 8-甲氧基氟喹诺酮类药物。莫西沙星对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、抗酸杆菌、非典型微生物和军团菌有广谱抗菌活性。

一、说明书摘要^[67]

1. 国内批准的适应证:用于治疗成人(≥18岁)敏感细菌所引起的下列感染:急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎、非复杂性皮肤和皮肤组织感染、复杂性皮肤和皮肤组织感染、复杂性腹腔内感染、鼠疫、不伴有输卵管-卵巢或盆腔脓肿的轻至中度盆腔炎性疾病等。

2. 用法用量:(1)盐酸莫西沙星片:①成人剂量、疗程和给药方法:盐酸莫西沙星片的剂量为 0.4g(口服),每 24 小时 1 次。治疗的持续时间取决于感染的类型。②老年患者:老年患者不必调整用药剂量。③肝损害:轻中度肝功能受损的患者(Child Pugh A 级或 B 级)与健康志愿者或肝功能正常的患者血浆药物浓度在临幊上无明显差别。④肾损害:肾功能受损的患者和慢性透析,如血液透析和连续卧床腹膜透析的患者无需调整剂量。(2)盐酸莫西沙星氯化钠注射液:成人剂量、疗程和给药方法:静脉滴注,0.4 g/次,1 次/d。推荐输液时



间应为 90 min。从静脉切换口服时,无需调整剂量。老年患者、肝损害、肾损害患者调整同口服剂量。

3. 不良反应: 恶心、腹泻、头痛、头晕、肌腱断裂、关节痛、肝毒性、Q-Tc 间期延长、光敏反应及血糖异常等。

二、超说明书用药

莫西沙星通过抑制 MTB 脱氧核糖核酸旋转酶 A 亚单位,阻止 DNA 的复制和转录而杀菌,对 MTB 具有较强的抗菌活性,为杀菌剂。

(一) 超适应证^[5-7, 10, 13-14, 21]

1. 敏感结核病: 对于初治和复治敏感结核病, 在一线抗结核药物不能组成有效治疗方案时, 可考虑使用莫西沙星(建议优先选用左氧氟沙星)^[62, 68-69](1B)。在 2022 年更新的 WHO 药物敏感结核病的治疗指南^[11]及多个缩短疗程的研究报道^[42-43, 70]中推荐与利福喷丁等药组成 4 个月的治疗方案(2B)。

2. MDR/RR-TB: WHO 及我国耐药结核病治疗指南推荐为 MDR/RR-TB 长程方案的核心药物之一,也是 MDR/RR-TB 短程治疗方案中的基本药物^[2, 43, 56, 71-72](1B)。

3. 耐药、重症及难治性 TBM: 莫西沙星治疗 MDR/RR-TBM 和广泛耐药(extensively drug resistant, XDR)-TBM 的推荐同上^[2];对于重症及难治性 TBM, 莫西沙星尤其是高剂量莫西沙星(800 mg/d)可提高 TBM 的疗效^[73](2B)。

(二) 超剂量用法^[5-7, 10, 13-14, 21]

1. 成人敏感结核病^[43, 62, 68-69]: 初治肺结核: 莫西沙星用量为 400 mg/d, 疗程一般为 6 个月(2C)。复治肺结核: 莫西沙星用量为 400 mg/d, 疗程一般为 8 个月(2B)。肺外结核病可以适当延长疗程。

2. 成人 MDR/RR-TB: 400~800 mg/d, 1 次/d, 口服或静脉滴注, 疗程为 9~24 个月^[71, 74-75](2A)。

3. 耐药、重症及难治性 TBM: 耐药 TBM 剂量同上。治疗重症及难治性 TBM: 口服或静脉滴注, 成人 400~800 mg/d, 1 次/d, 疗程为 3~6 个月(2B)。

(三) 超适用人群^[5-7, 10, 13-14, 21]

儿童及青少年敏感结核病(2B)、MDR/RR-TB^[14](1D): 口服, 10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 1 次/d, 最大量不超过 400 mg/d。初治和复治敏感肺结核疗程分别为 6 和 8 个月, 肺外结核病疗程适当延长。MDR/RR-TB 疗程为 9~20 个月。

需要注意的是, WHO 所推荐用于 MDR/RR-TB

莫西沙星的剂量^[14]及国外研究建议剂量^[54, 74-77]均高于我国推荐剂量, 高剂量莫西沙星是否适用于我国尚待研究。莫西沙星可能引起 Q-Tc 间期延长, 但也有报道并不引起 Q-Tc 间期延长^[78]。莫西沙星与贝达喹啉、德拉马尼、氯法齐明和克拉霉素等延长 Q-Tc 间期的药物联用时, 应密切监测心电图的变化。尽管 WHO 推荐莫西沙星可用于儿童耐药结核病的治疗, 但<5 岁或体重<10 kg 的儿童须慎用。对高龄或体弱患者注意菌群失调及腹泻。妊娠及哺乳期妇女慎用。对氟喹诺酮类药物过敏者禁用。有精神病史者、癫痫病史者慎用。使用时应注意氟喹诺酮类药物的药物敏感性结果。

第四章 利奈唑胺

利奈唑胺(Linezolid, Lzd)是人工合成的噁唑烷酮类抗菌药物, 主要用于治疗革兰阳性球菌引起的感染。

一、说明书摘要^[79]

1. 国内批准的适应证:(1)院内获得性肺炎,由金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感或耐药的菌株)或肺炎链球菌引起院内获得性肺炎。(2)社区获得性肺炎,由肺炎链球菌引起的社区获得性肺炎,包括伴发的菌血症,或由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感的菌株)引起的社区获得性肺炎。(3)复杂性皮肤和皮肤软组织感染,包括未并发骨髓炎的糖尿病足部感染,由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感或耐药的菌株)、化脓链球菌或无乳链球菌引起的复杂性皮肤和皮肤软组织感染。(4)非复杂性皮肤和皮肤软组织感染,由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感的菌株)或化脓链球菌引起的非复杂性皮肤和皮肤软组织感染。(5)万古霉素耐药的屎肠球菌感染,包括伴发的菌血症。利奈唑胺不适用于治疗革兰阴性菌感染。

2. 用法用量: 利奈唑胺片或利奈唑胺注射液:(1)院内获得性肺炎、社区获得性肺炎,包括伴发的菌血症、复杂性皮肤和皮肤软组织感染; 非复杂性皮肤和皮肤软组织感染: 儿童: 口服或静脉滴注, 10 mg·kg⁻¹·次⁻¹, 1 次/8 h, 建议连续治疗 10~14 d; 成人和青少年(12 岁及以上): 口服或静脉滴注, 600 mg/次, 1 次/12 h, 建议连续治疗 10~14 d。(2)万古霉素耐药的屎肠球菌感染, 包括伴发的菌血症: 儿童: 口服或静脉滴注, 10 mg·kg⁻¹·次⁻¹, 1 次/8 h, 建议连续治疗 14~28 d。成人和青少年(12 岁及以



上):口服或静脉滴注,600 mg/次,1次/12 h,建议连续治疗 14~28 d。(3) MRSA 感染的成年患者:利奈唑胺 600 mg/次,1次/12 h 进行治疗。(4)当从静脉滴注给药转换成口服给药时无需调整剂量。

3. 不良反应:骨髓抑制(包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少)、周围神经炎和视神经炎等。

二、超说明书用药

利奈唑胺抗 MTB 的作用机制为与核糖体 50S 亚基结合,抑制 mRNA 与核糖体连接,阻止 70S 起始复合物的形成,从而在翻译的早期阶段抑制细菌蛋白质合成。体外实验和动物研究均显示了其良好的抗结核活性,其抗 MTB 的最低抑菌浓度为 0.125~1.000 mg/L,对敏感菌株和耐药菌株具有同等活性,对快速增殖期和静止期菌群均有抗菌作用^[80]。临床研究结果显示,含利奈唑胺方案治疗 MDR-TB 和 XDR-TB 取得了良好的治疗效果^[81]。利奈唑胺已被 WHO 推荐为治疗耐药结核病的核心药物之一^[2, 82]。在我国《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》^[5]和《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》^[80]中,将利奈唑胺推荐为治疗 MDR/RR-TB、XDR-TB、耐药、重症及难治性 TBM 的核心药物和重要药物。

(一)超适应证^[5-7, 9, 10, 13-14, 16-18, 20-22, 80, 83]

1. MDR/RR-TB、准广泛耐药结核病(pre-extensively drug resistant tuberculosis, pre-XDR-TB)、XDR-TB^[72, 84-86]:为耐药结核病治疗方案的核心药物之一,目前广泛用于耐药结核病的治疗(1B)。

2. 耐药 TBM、经病原学确诊或临床高度疑似的重症 TBM(明显的意识障碍、持续高热及反复惊厥、顽固性颅高压、脑膜脑炎型、脊髓型)或常规抗结核方案治疗效果不佳的难治性 TBM(2D)。

(二)超剂量用法^[5-7, 9-10, 13-14, 16-18, 20, 22, 80, 83]

1. 成人 RR/MDR-TB、pre-XDR-TB 及 XDR-TB:口服或静脉滴注均可。(1)降阶梯疗法:利奈唑胺初始剂量为 600 mg/次,2 次/d,4~6 周后减量为 600 mg/次,1 次/d;如果出现严重不良反应时还可减为 300 mg/d,甚至停用;总疗程为 9~24 个月(2C)。(2)中低剂量疗法:利奈唑胺剂量为 600 mg/d,如果出现严重不良反应时可减为 300 mg/d,甚至停用;可同时服用维生素 B6 及甲钴胺;总疗程为 9~24 个月。近期多项研究结果显示,使用利奈唑胺 600 mg/d,总体疗效及安全性较好^[81, 86-88](2D)。

2. 儿童 MDR/XDR-TB^[14]:根据近年来的最新研

究结果,2022 年 WHO 建议利奈唑胺可用于任何年龄的儿童。具体用法:口服,按体重用药,为了儿童方便服用可将利奈唑胺 600 mg 成人片剂溶解于 10 ml 水中,相当于 60 mg/ml。(1)5~<7 kg: 1.25 ml/次,1 次/d;(2)7~<10 kg: 2.5 ml/次,1 次/d;(3)10~<16 kg: 2.5 ml/次,1 次/d;(4)16~<24 kg: 5 ml/次,1 次/d;(5)24~<36 kg: 5 ml 或半片/次,1 次/d;(6)36~<46 kg: 7.5 ml 或 0.75 片/次,1 次/d。3~<5 kg 儿童应使用 150 mg 利奈唑胺分散片溶解于 10 ml 水中,2.5 ml/次,1 次/d(2D)。

3. 耐药、重症及难治性 TBM:RR/MDR-TB、pre-XDR-TB 及 XDR-TB 参照以上推荐剂量和疗程。利奈唑胺治疗重症及难治性 TBM 的推荐剂量为:成人、12 岁及以上儿童,利奈唑胺注射液静脉滴注 600 mg/次,1 次/12 h,或口服利奈唑胺 600 mg/次,2 次/d(2C)。

需要注意的是,利奈唑胺不良反应较多见且与剂量相关^[81, 86-90],引起的血液系统不良反应(血小板减少、贫血、白细胞减少)一般发生在治疗后 1~2 个月^[91],视神经炎一般在治疗 5~6 个月出现,周围神经炎也较常见。因此,应注意密切监测患者血常规、视力等。轻至中度肝功能不全患者及肾功能不全患者无需调整剂量。

第五章 氯法齐明

氯法齐明(Clofazimine, Cfz)是一种吩嗪类化合物,抗菌作用可能通过干扰麻风杆菌的核酸代谢并与 DNA 结合,抑制依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,阻止 RNA 的合成,从而抑制细菌蛋白的合成,发挥其抗菌作用,主要用于麻风病的治疗。

一、说明书摘要^[92]

氯法齐明目前在我国只有软胶囊口服剂型。

1. 国内批准的适应证:(1)作为治疗瘤型麻风的选用药,通常应与氨苯砜联合使用。(2)与利福平或乙硫异烟胺联用于耐砜类药物的菌株所致的感染。(3)也可用于红斑结节性麻风反应和其他药物引起的急性麻风反应。(4)亦可与其他抗结核药合用于艾滋病患者并发非典型分枝杆菌感染。

2. 用法用量:(1)耐氨苯砜的各型麻风,口服,50~100 mg/次,1 次/d,与其他一种或几种抗麻风药合用。(2)伴红斑结节麻风反应的各型麻风伴神经系统损害或皮肤溃疡者,口服 100~300 mg/d,待反应控制后,逐渐递减至 100 mg/d。(3)成人最大量不



超过 300 mg/d。儿童剂量尚未确认。

3. 不良反应: 皮肤黏膜色素沉着为其主要不良反应, 大部分患者在治疗结束后数月或数年逐渐消退。可使尿液、汗液、乳汁、精液和唾液呈淡红色, 且可通过胎盘使胎儿着色, 但未有致畸报道。约 70%~80% 的患者皮肤有鱼鳞病样改变。个别患者可产生眩晕、嗜睡、肝炎、上消化道出血、皮肤瘙痒、皮肤色素减退及阿斯综合征。

二、超说明书用药

研究结果显示, 氯法齐明为杀菌药, 与多种抗结核药物有协同作用, 具有多种抗 MTB 作用机制^[93], 对耐药 MTB 也有一定的抗菌作用; 含氯法齐明方案治疗 MDR-TB 的疗效较好, 且不良反应小, 耐受性好^[94-96]。WHO 于 2016 年起将其归为 MDR-TB 治疗的核心药物之一, 并作为 MDR-TB 短程治疗方案中的基本药物^[82]。我国指南推荐氯法齐明为长程治疗方案中的核心药物, 初始耐多药结核病短程治疗方案中的必备药物。

(一) 超适应证^[5-7, 9-10, 13-14, 16-18, 20, 22, 83, 97]

1. MDR/RR-TB、XDR-TB: 作为方案的核心药物, 用于长程及短程治疗方案, 并在多个缩短疗程的研究方案中采用^[72, 94, 98-99](1B)。

2. 初治、复治、单耐药和多耐药结核病不能构成有效方案者(1C)。

3. 肝肾功能损伤不能组成有效方案者(1C)。

(二) 超剂量用法^[5-7, 9-10, 13-14, 16-18, 20, 22, 83, 97]

1. 成人 MDR/RR-TB 及 XDR-TB: (1) 降阶梯疗法: 氯法齐明初始剂量为 200 mg/d, 8 周后减量为 100 mg/d; 总疗程为 9~24 个月(1B)。(2) 100~200 mg/d, 口服; 应全疗程给药, 总疗程为 9~24 个月(1B)。与食物同服可减少胃部不适并改善吸收, 研究认为其疗效与剂量相关^[93, 100-101]。

2. 儿童 MDR/RR-TB 及 XDR-TB: 推荐儿童剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 最大剂量为 200 mg/d。如果需要较低的剂量, 可以隔日给药, 不宜将软胶囊打开。儿童接受氯法齐明治疗时应每月检查心电图, 观测 Q-Tc 间期是否延长。应告知儿童及其监护人皮肤颜色的变化, 如能耐受, 氯法齐明应全疗程给药(2C)。

3. 耐药、重症及难治性 TBM: MDR/RR-TB 及 XDR-TBM 参照以上用法推荐。虽然氯法齐明穿透血-脑屏障的研究数据有限, 但仍认为其可用于中枢神经系统感染, 治疗重症及难治性 TBM 的推荐剂量为: 100~200 mg/d, 口服, 全疗程给药(2D)。

肾功能异常患者无须调整剂量, 严重肝脏疾病患者谨慎使用或需要减少剂量^[5]。孕妇避免应用, 哺乳期妇女不宜应用。氯法齐明可引起 Q-Tc 间期延长, 但也有研究认为对 Q-Tc 间期无影响^[102]。如同时使用贝达喹啉、德拉马尼、莫西沙星和克拉霉素等延长 Q-Tc 间期的药物时, 建议密切监测心电图的变化。

第六章 贝达喹啉

贝达喹啉(Bedaquiline, Bdq)是一种二芳基喹啉类抗分枝杆菌药物, 为近 50 年来第 1 个上市的抗结核新药, 其作用为抑制分枝杆菌 ATP(5'-三磷酸腺苷)合成酶, 其抗 MTB 活性强、临床疗效较好、安全性良好^[103-104]。2016 年 12 月, 我国食品药品监督管理总局批准贝达喹啉在中国有条件的上市。目前在国内外指南中推荐为 MDR/RR-TB 治疗的核心药物。

一、说明书摘要^[105]

贝达喹啉目前只有片剂口服剂型。

1. 国内批准的适应证:(1)耐多药肺结核不能组成有效的化疗方案时。(2)广泛耐药肺结核前期, 即对氟喹诺酮类或二线注射药物(卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素)耐药的耐多药肺结核。(3)广泛耐药肺结核。

2. 用法用量: 推荐剂量是 400 mg/次, 1 次/d, 口服, 用药 2 周; 然后 200 mg/次, 3 次/周, 用药(每次服药至少间隔 48 h)22 周(治疗的总持续时间是 24 周)。

3. 不良反应: 常见的不良事件为恶心、呕吐、食欲减退、头痛和关节痛, 其次为皮疹、头晕、转氨酶升高、血淀粉酶升高、肌肉疼痛、腹泻和 Q-T 间期延长等。需要注意的是, 在部分临床试验中发现, 贝达喹啉治疗组的死亡风险高于安慰剂组, 但具体原因不清楚。

二、超说明书用药

贝达喹啉通过抑制 MTB 的 ATP 合成酶的全新作用机制发挥抗 MTB 的作用。体外抗菌活性的研究结果表明, 其具有很强的抗 MTB 活性, 并对敏感菌株、多药耐药菌株以及休眠菌均具有较强的抗菌活性, 临床疗效也得到了大量临床应用的证实。2018 年 WHO 对抗结核的药物重新分组中, 贝达喹啉被列为治疗 MDR/RR-TB 长程治疗方案的首选药物, 也是短程方案的核心药物, 目前被国内外多部指南及共识推荐使用。



1. 儿童 MDR-/XDR-TB: 根据近年来的最新研究结果, 2022 年 WHO 建议贝达喹啉可用于任何年龄的儿童, 包括 6 岁以下的儿童^[106]。具体用法^[106]: 口服, 按体重用药, 为了儿童方便服用可将贝达喹啉 100 mg 成人片剂溶解于 10 ml 水中, 相当于 10 mg/ml。(1) 3~<10 kg: 0~<3 个月新生儿: 口服, 开始 2 周, 3 ml/次, 1 次/d; 之后 22 周, 1 ml/次, 3 次/周。 \geqslant 3 个月婴幼儿: 开始 2 周, 6 ml/次, 1 次/d; 之后 22 周, 2 ml/次, 3 次/周。(2) 10~<16 kg: 3~<6 个月的婴幼儿: 口服, 开始 2 周, 6 ml/次, 1 次/d; 之后 22 周, 2 ml/次, 3 次/周。 \geqslant 6 个月的儿童: 开始 2 周, 12 ml/次, 1 次/d; 之后 22 周, 6 ml/次, 3 次/周。(3) 16~<30 kg: 开始 2 周, 2 片/次, 1 次/d; 之后 22 周, 1 片/次, 3 次/周。(4) 30~<46 kg: 开始 2 周, 4 片/次, 1 次/d; 之后 22 周, 2 片/次, 3 次/周(2D)。

2. 长疗程使用: 贝达喹啉延长使用(使用超过 24 周)的安全性良好, WHO 建议在短程治疗方案中贝达喹啉可延长至 9 个月^[11, 106-108], 具体可以延长至多久目前没有循证医学依据(2D)。

3. 妊娠期妇女: 使用贝达喹啉可获益, 且安全性良好, 建议推荐使用^[11, 106, 109](2D)。

需要注意的是, 作为一种新的抗结核药物, 应由专家组制定相应的化疗方案并在患者知情同意后使用贝达喹啉, 当与其他能延长 QT 间期的药物: 贝达喹啉与德拉马尼、氯法齐明、莫西沙星和克拉霉素等合用可能增加心脏毒性(如 QT 间期延长)的风险, 应密切观察心脏不良事件, 定期进行心电图等检查, 使用中需严密监测不良事件, 如 QT 间期>500 ms 应考虑停用。

第七章 德拉马尼

德拉马尼(Delamanid, Dlm)是一种硝基二氢咪唑并噁唑类衍生物, 是近年新上市的第二种抗结核新药。德拉马尼主要通过抑制 MTB 细胞壁甲氧基分枝菌酸及酮基分枝菌酸的合成发挥杀菌作用。2018 年 3 月德拉马尼在中国上市。目前在国内外的多部指南共识中推荐用于耐药结核病的治疗^[2, 5, 7, 21, 82, 110-112]。

一、说明书摘要^[113]

德拉马尼目前只有片剂口服剂型。

1. 国内批准的适应证:(1) HIV 携带者。(2)肺外结核如没有绝对禁忌证, 预期效果大于潜在损伤的患者。(3)当不良预后的风险较高, 对氟喹诺酮类

或注射类抗结核药物耐药、XDR-TB 等患者。

2. 用法用量: 成人: 推荐剂量为 100 mg/次, 2 次/d, 连续服用 24 周。餐后服用。建议在直接观察治疗(DOT)下用药。

3. 不良反应:

常见的不良反应多为头痛、腹痛和失眠, 其他如心血管系统反应(如心悸、QT 间期延长)、神经系统反应(如头痛、感觉异常、震颤、头晕、耳鸣等)、精神症状反应(如失眠、精神不振)、骨骼肌肉不良反应(如关节或肌肉疼痛)、血液系统反应(如网织红细胞增多), 以及低血钾、高尿酸血症等。

二、超说明书用药

2019 年, WHO《耐药结核病整合版治疗指南》和我国指南及共识中, 德拉马尼进入 C 组推荐药物, 在 A 组或 B 组药物存在耐药、禁忌证或不耐受等原因而无法组成有效治疗方案时, 推荐作为联合治疗方案药物之一。临床应用也取得了较好的疗效^[72, 114-115]。

超适应证使用^[5-7, 9-10, 13-14, 16-18, 20, 22, 83, 111]:

1. 儿童 MDR-/XDR-TB^[116-119]: 根据近年来研究结果, 2022 年 WHO 建议德拉马尼可用于任何年龄的儿童, 包括 3 岁以下的儿童^[14, 106, 120]。具体用法^[106]: 口服, 按体重用药, 为了儿童方便服用可将德拉马尼 50 mg 成人片剂溶解于 10 ml 水中, 相当于 5 mg/ml。(1) 3~<5 kg: 5 ml/次, 1 次/d。(2) 5~<10 kg: <3 个月新生儿: 5 ml/次, 1 次/d; \geqslant 3 个月的婴幼儿: 5 ml/次, 2 次/d。(3) 10~<16 kg: 5 ml/次, 2 次/d。(4) 16~<30 kg: 早上 10 ml, 晚上 5 ml。(5) 30~<46 kg: 1 片/次, 2 次/d(2D)。

2. 延长疗程使用: WHO 2022 年在《耐药结核病治疗指南》指出, 近年来的研究表明, 德拉马尼使用超过 6 个月并不会增加毒性^[11, 106]。鉴于此, 推荐德拉马尼可超疗程使用, 但需密切监测其不良反应(2D), 目前尚未推荐具体延长时间。

3. 妊娠期妇女: 动物实验研究显示德拉马尼没有致畸作用; 小样本临床研究表明, 德拉马尼对胎儿没有影响, WHO 建议孕妇可谨慎使用^[106, 109](2D)。

服用德拉马尼后可能会导致 QT 间期延长, 应在服药前及服药期间定期进行心电图等检查。作为一种新的抗结核药物, 应由专家组制定相应的化疗方案并在患者知情同意后使用, 并避免联合使用喹诺酮类药物, 如不可避免联合使用时(不推荐同时使用莫西沙星)应高频率心电图监测, 低白蛋白



血症患者慎用(低于 28 g/L 禁用)。

第八章 氨基糖苷类药物

链霉素

链霉素(Streptomycin, S)为氨基糖苷类药物,对 MTB 有强大的抗菌作用。链霉素对许多革兰阴性杆菌如大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形杆菌属、肠杆菌属、沙门菌属、志贺菌属、布鲁菌属及巴斯德杆菌属等也具抗菌作用,脑膜炎奈瑟菌和淋病奈瑟菌亦对链霉素敏感。链霉素对葡萄球菌属及其他革兰阳性球菌的作用差。

一、说明书摘要^[121]

1. 国内批准的适应证:(1)主要与其他抗结核药联合用于结核分枝杆菌所致各种结核病的初治病例,或其他敏感分枝杆菌感染。(2)可单用于治疗土拉菌病,或与其他抗菌药物联合用于鼠疫、腹股沟肉芽肿、布鲁菌病、鼠咬热等的治疗。(3)亦可与青霉素或氨苄西林联合治疗草绿色链球菌或肠球菌所致的心内膜炎。

2. 用法用量:(1)结核病:0.75 g/次,1 次/d,肌肉注射,合用其他抗结核药。如采用间歇疗法:1.0 g/次,2~3 次/周,肌肉注射;老年患者:0.5~0.75 g/次,肌肉注射,1 次/d。(2)其他疾病:参见说明书。

3. 儿童常用量:治疗结核病,20 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d,肌肉注射,最大剂量不超过 1 g/d,与其他抗结核药物合用。

4. 肾功能减退患者:肌酐清除率>50~90 ml/min,每 24 小时给予正常剂量的 50%;肌酐清除率为 10~50 ml/min,每 24~72 小时给予正常剂量的 50%;肌酐清除率<10 ml/min,每 72~96 小时给予正常剂量的 50%。

5. 不良反应:发生率较高者为听力减退、耳鸣或耳部饱满感、血尿、排尿次数及尿量减少、食欲减退、极度口渴、步履不稳、眩晕、恶心、呕吐、麻木、针刺感或面部烧灼感。

二、超说明书用药

(一)超疗程及用法^[5-7, 10, 13-14, 16-18, 20, 22, 83]

1. 初治或复治结核病:0.75~1.0 g/次,1 次/d,肌肉注射,疗程 2~3 个月(2C)。

2. 利福平敏感的耐药结核病:0.75~1.0 g/次,1 次/d,肌肉注射,疗程 2~3 个月(2C)。

3. MDR/RR-TB, DST 结果证实为链霉素敏感菌

株时考虑使用,或替代阿米卡星使用^[122]:0.75~1.0 g/次,1 次/d,肌肉注射,疗程 6~8 个月(2D)。

(二)超用药途径^[5-7, 10, 13-14, 16-18, 20, 22, 83]

浅表淋巴结内注射,0.5~1.0 g/次;局部注射,1 次/d 或 2~3 次/周,包块缩小后减少至 1~2 次/周,至局部硬化药物不能注入(2D)。

需要注意的是,使用中注意听力检测,老年人应减量慎用或禁用链霉素,儿童应慎用,(妊娠<3 个月)孕妇禁用。

阿米卡星

阿米卡星(Amikacin, Am)为氨基糖苷类药物,对多数肠杆菌科细菌抗菌活性较好,对铜绿假单胞菌、不动杆菌属、葡萄球菌属中甲氧西林敏感株亦有抗菌活性,但对链球菌属及肠球菌属抗菌活性较差,对厌氧菌无效。

一、说明书摘要^[123]

1. 国内批准的适应证:(1)用于对阿米卡星敏感的革兰阴性菌,包括假单胞菌属菌、大肠杆菌、变形菌属菌(吲哚阴性和阳性)、普罗威登斯菌属菌、克雷伯沙雷菌属菌、肠杆菌属菌和不动杆菌属菌,以及葡萄球菌属菌等所引起的严重感染的短期治疗;(2)由于阿米卡星对多数氨基糖苷类钝化酶稳定,故尤其适用于治疗革兰阴性杆菌对卡那霉素、庆大霉素或妥布霉素耐药菌株所致的严重感染。(3)不用于治疗初发的不复杂的尿路感染,除非这些菌属对于其他低毒性的抗生素不敏感时才使用该类药物。

2. 用法用量:(1)单纯性尿路感染:肌肉注射或静脉滴注,0.2 g/次,1 次/12 h,疗程<10 d。(2)全身感染:肌肉注射或静脉滴注,7.5 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h;或 15 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d,疗程<10 d;成人不超过 1.5 g/d。(3)儿童:肌肉注射或静脉滴注,首剂 10 mg/kg,继以 7.5 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,或 15 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d。(4)肾功能减退患者:肌酐清除率>50~90 ml/min 者,每 12 小时给予正常剂量(7.5 mg·kg⁻¹·次⁻¹)的 60%~90%;肌酐清除率为 10~50 ml/min 者,每 24~48 小时给予 7.5 mg·kg⁻¹·次⁻¹ 的 20%~30%。

3. 不良反应:主要为听力减退、耳鸣或耳部饱满感,少数患者可出现眩晕、步履不稳等症状。本品有一定肾毒性,患者可出现血尿、排尿次数或尿量减少、血尿素氮增高、血肌酐值增高等。软弱无力、嗜睡、呼吸困难等神经肌肉阻滞作用少见。其



他不良反应有头痛、麻木、针刺感、震颤、抽搐、关节痛、药物热、嗜酸性粒细胞增多、肝功能异常及视力模糊等。

二、超说明书用药

阿米卡星可抑制 MTB 的蛋白质合成,对 MTB 具有一定的抗菌作用,为杀菌药。对链霉素耐药的 MTB 对阿米卡星仍可能敏感,主要用于对本品敏感的复治、耐药结核病的治疗。

WHO 在《耐药结核病治疗整合指南(2020 年版)》^[124] 和我国《耐药结核病化学治疗指南》(2019 年)^[5] 中将阿米卡星列为治疗 MDR/RR-TB 长程方案的 C 组药物,也是 MDR-TB 短程治疗方案中的基本药物^[5],治疗中需注意药物敏感性结果及药物不良反应。

(一) 超适应证及用法^[5-7, 10, 13-14, 16-18, 20, 22, 83, 124]

1. 复治结核病: 我国指南推荐阿米卡星可用于复治结核病,建议复治敏感结核病患者存在基础疾病或对标准方案中的药物过敏或不能耐受时可使用阿米卡星。成人 $15\sim20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/d, 常规用量为 $0.4\sim0.6 \text{ g/d}$, 一般不超过 0.8 g/d , 肌肉注射或静脉滴注。儿童 $15\sim30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/d, 一般不超过 0.8 g/d , 肌肉注射或静脉滴注, 疗程为 2~3 个月(2B)。

2. 耐药结核病: 根据 WHO 及我国指南推荐:(1) 用于 MDR/RR-TB 长程方案: 成人: $15\sim20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/d, 常规用量为 $0.4\sim0.6 \text{ g/d}$, 一般不超过 0.8 g/d , 肌肉注射或静脉滴注, 老年人酌减, 疗程为 6~7 个月, 根据情况可以适当延长疗程(2C)。(2) 短程 MDR/RR-TB 治疗方案: 用法参照以上推荐, 疗程为 4~6 个月(2C)。(3) 多耐药利福平敏感结核病(PDR-RS-TB): 用法参照以上推荐, 疗程为 3 个月(2D)。(4) 儿童 PDR-TB、RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB: 强化期 $15\sim30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/d, 一般不超过 0.8 g/d , 肌肉注射或静脉滴注(2D)。疗程参照成年人推荐。

3. 耐药、重症及难治性 TBM: RR-TBM, MDR-TBM、XDR-TBM 参照以上推荐。阿米卡星在炎症时可透过血-脑屏障^[63], 推荐用于治疗重症及难治性 TBM 剂量为: 成人 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/d, 一般不超过 0.8 g/d ; 儿童 $15\sim30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/d, 一般不超过 0.8 g/d 。强化期使用一般 2~3 个月^[125-126] (2C)。

(二) 超用药途径^[5-7, 10, 13-14, 16-18, 20, 22, 83, 124]

1. 雾化吸入: 治疗气管支气管结核: 每次将阿

米卡星 0.2 g 加入 10~20 ml 0.9% 氯化钠注射液中, 雾化吸入, 1~2 次/d, 10~20 min/次(2C)。

2. 气管内给药: 治疗气管支气管结核及耐药空洞性肺结核^[127-128]: 阿米卡星 0.2~0.4 g/次, 经支气管镜气管内注射, 1 次/周, 一般 4~8 次(2C)。

3. 空洞内给药: 治疗耐药空洞性肺结核: 阿米卡星 0.2 g/次, 经皮肺空洞内注入, 1~2 次/周, 一般为 8 次(2D)。

值得注意的是, 长期使用该药需定期复查尿常规和肾功能, 并监测听力, 尤其是儿童和老年人。对氨基糖苷类过敏者禁用。不建议用于孕妇、糖尿病肾病及各种原因所致的严重肾功能不全者。轻中度肾功能减退者应根据肌酐清除率调整用药剂量。局部用药应与全身用药保持一致, 否则不能达到有效的治疗剂量。

第九章 β -内酰胺类药物

亚胺培南/西司他丁

亚胺培南/西司他丁 (Imipenem/cilastatin, Ipm-Cln) 由亚胺培南与西司他丁钠按重量比 1:1 组合而成。亚胺培南为新型的 β -内酰胺类药物, 属于亚胺硫霉素类药物, 其杀菌谱广。由于亚胺培南可快速被远端肾小管的二肽酶降解, 故常与二肽酶抑制剂西司他丁混合使用, 可使亚胺培南在尿和血浆中能达到具有抗菌作用的浓度。

一、说明书摘要^[129]

亚胺培南/西司他丁注射制剂, 可供静脉滴注及肌肉注射。

1. 国内批准的适应证: 用于敏感菌所致的各种感染, 特别适用于多种细菌复合感染和需氧菌及厌氧菌的混合感染, 如腹膜炎、肝胆感染、腹腔内脓肿、阑尾炎、妇科感染、下呼吸道感染、皮肤和软组织感染、尿路感染、骨和关节感染以及败血症等。

2. 用法用量: 多数感染治疗的推荐剂量为 1~2 g/d(以亚胺培南的使用量表示), 分 3~4 次静脉滴注。

3. 不良反应: 本品的耐受性良好, 不良反应大多轻微而短暂, 主要有过敏(皮疹、荨麻疹、药物热等)、胃肠道(恶心、呕吐、腹泻等)、血液系统(白细胞减少、血小板减少等)及神经精神系统不良反应(肌肉阵挛、精神错乱、癫痫发作等)、肝功能异常等。

二、超说明书用药

研究结果显示, 亚胺培南/西司他丁对 MTB 有



一定的抗菌活性^[130],治疗结核病和耐药结核病有一定的临床疗效^[131]。国内外的指南均指出可用于MDR/XDR-TB 的长期治疗中,为 C 组药物之一^[82]。我国缺乏亚胺培南/西司他丁治疗 MDR-TB 或 XDR-TB 的临床经验和资料。

(一)超适应证^[5-7, 9-10, 13-14, 16-18, 20, 22, 82, 83, 124]

1. MDR/RR-TB、XDR-TB: WHO 及我国指南^[5]推荐,在 A、B 组药物不能组成有效治疗的长程方案时,可考虑选用亚胺培南/西司他丁等 C 组药物(2D)。

2. 耐药、重症及难治性 TBM: 亚胺培南/西司他丁脑脊液渗透率高,WHO 指南推荐 MDR/RR-TBM 和 XDR-TBM 在 A、B 组药物不能组成有效治疗方案时,可使用亚胺培南/西司他丁,对于重症及难治性 TBM, WHO 也推荐可使用亚胺培南/西司他丁(2D)。但在治疗儿童 TBM 时可引起惊厥,而美罗培南很少致惊厥,因此,在儿童 TBM 时常选用美罗培南。

(二)超剂量用法^[5-7, 9-10, 13-14, 16-18, 20, 22, 82, 83, 124, 132]

1. 成人 MDR/RR-TB 及 XDR-TB: WHO 指南^[124]推荐,亚胺培南成人 1 000 mg/次,2 次/d,缓慢静脉滴注,建议同时服用克拉维酸(可用阿莫西林/克拉维酸代替)125 mg/次,1 次/8~12 h。我国指南推荐^[5]: 体重 <50 kg, 1 500 mg/d; 体重 ≥50 kg, 2 000 mg/d, 不宜超过 4 000 mg/d, 缓慢静脉滴注;也可肌肉注射,不超过 1.5 g/d,但肌肉注射不推荐用于耐药结核病。疗程为 6~8 个月(2D)。

2. 成人耐药、重症及难治性 TBM: MDR/RR-TBM 及 XDR-TBM 的用法和疗程同上。重症及难治性 TBM 用法同上,疗程为 1~2 个月(2D)。

值得注意的是,本品与其他 β-内酰胺类药物有部分交叉过敏反应。在肾功能减退时应根据肌酐清除率调整剂量。目前尚无足够证据支持妊娠期间使用,只有考虑在对胎儿益处大于潜在危险的情况下,才能在妊娠期间给药。在人乳中可测出亚胺培南,如确定有必要对哺乳期妇女使用时,需停止哺乳。儿童可引起惊厥,应避免使用。长期使用应注意菌群失调等。

美罗培南

美罗培南(美洛培南,Meropenem, Mpm)为碳青霉烯类药物,通过抑制细菌细胞壁的合成而产生

抗菌作用,是一种强有力的抗菌药物,具有广谱、强效、细菌耐药发生率低的特点。

一、说明书摘要^[132]

美罗培南只有注射液剂型。

1. 国内批准的适应证:(1)美罗培南适用于成人和儿童由单一或多种对美罗培南敏感的细菌引起的感染:肺炎(包括院内获得性肺炎)、尿路感染、妇科感染(如子宫内膜炎和盆腔炎)、皮肤软组织感染、脑膜炎、败血症。(2)经验性治疗,对成人粒细胞减少症伴发热患者,可单独应用本品或联合抗病毒药或抗真菌药使用。(3)美罗培南单用或与其他抗微生物制剂联合使用可用于治疗多重感染。

2. 用法用量:肺炎、尿路感染、妇科感染(如子宫内膜炎、皮肤及附属器感染):推荐 500 mg/次,1 次/8 h;院内获得性肺炎、腹膜炎、推定有感染的中性粒细胞减少患者及败血症:1 g/次,1 次/8 h;脑膜炎:2 g/次,1 次/8 h。

3. 不良反应:主要有过敏反应(皮疹、荨麻疹、药物热等)、胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻等)、血液系统不良反应(白细胞及血小板减少症等)及肝功能异常等。

二、超说明书用药

近年来的研究结果显示,美罗培南对 MTB 及耐药 MTB 均有一定的抗菌活性^[133]。近年来,美罗培南治疗耐药结核病的研究比较活跃,结果表明,含美罗培南方案治疗 MDR-TB 的临床疗效较好^[134]。目前在 WHO 及我国指南中将其归为治疗 MDR/RR-TB 的 C 组药物。

(一)超适应证^[5-7, 9-10, 13-14, 16-18, 20, 22, 82-83, 124, 132]

1. MDR/RR-TB、XDR-TB: WHO 及我国指南推荐,在 A、B 组药物不能组成有效治疗的长程方案时,可考虑使用美罗培南(2D)。

2. 耐药、重症及难治性 TBM: 美罗培南血-脑屏障穿透率高,脑膜炎时脑脊液药物浓度增高,中枢神经系统不良反应发生低。WHO 推荐,治疗 MDR/RR-TB 和 XDR-TBM 时,如不能组成有效治疗方案时,可使用美罗培南等 C 组药物。重症及难治性 TBM, WHO 也推荐可使用美罗培南,尤其适合于儿童 TBM(2D)。

(二)超剂量用法^[5-7, 9-10, 13-14, 16-18, 20, 22, 82-83, 124, 132]

1. 成人 MDR/RR-TB 及 XDR-TB: WHO 指南推荐,成人 1 000 mg/次,1 次/8 h,并建议同时服用克拉维酸钾 125 mg(可通过阿莫西林/克拉维酸钾口服制剂获取克拉维酸钾),1 次/8~12 h;也可调整为



2 000 mg/d, 2 次/d。需缓慢注射给药, 每次需 3 min 以上, 静脉滴注需要 15 min 以上。疗程为 6~8 个月(2D)。

2. 儿童 MDR/RR-TB 及 XDR-TB: WHO 指南^[63]推荐, 儿童给药 20~40 mg·kg⁻¹·次⁻¹, 1 次/8 h, 不超过 2 000 mg/d。疗程为 6~8 个月(2D)。

3. 耐药、重症及难治性 TBM: WHO 指南推荐, 治疗 MDR/RR-TB 及 XDR-TBM 的用法及疗程参照以上推荐。重症及难治性 TBM 用法同上, 疗程为 1~2 个月(2D)。

需要注意的是, 对碳青霉烯类、青霉素类或其他 β-内酰胺类药物过敏的患者慎用。肾功能不全者需根据肌酐清除率调整用量。肝功能不全的患者无需调整剂量。长期使用应注意菌群失调等。

结语

总之, 抗结核药物超说明书使用, 应按照新版《中华人民共和国医师法》^[135]要求, 在临幊上谨慎、合理地使用。虽然本共识基于现有证据的基础上进行修订, 并尽可能较为全面地涵盖了抗结核药物超说明书使用的相关内容, 但由于知识的更新日新月异, 加之撰写者水平有限, 不足之处在所难免, 欢迎广大读者提出宝贵意见, 以利于今后进一步完善和修订。近年来的研究显示, 一些用于其他感染性疾病治疗新药也具有一定的抗 MTB 作用, 这些药物临床疗效与安全性尚在观察中, 有待积累更多的证据。我国的耐药结核病还存在着不少的困难和问题, 防治工作依然任重而道远, 随着更多研究成果的报道, 对抗结核药物超说明书用法及时更新, 以规范用药、合理治疗、提升疗效, 更好地使患者获益。

编写组专家(单位按拼音排序, 专家按姓氏拼音排序): 安徽省安庆市立医院(潘青、严红), 安徽省胸科医院(王华、刘盛盛), 北京结核病诊疗技术创新联盟(陈梓), 成都市公共卫生临床医疗中心(吴桂辉), 重庆市公共卫生医疗救治中心(严晓峰、杨松), 重庆医科大学附属第一医院(郭述良、王璞), 福建省福州肺科医院(陈晓红), 广州市胸科医院(谭守勇), 哈尔滨市胸科医院(王莲芝), 杭州师范大学附属医院(徐金田), 宁波市第二医院(张占军), 清华大学附属北京清华长庚医院(林明贵), 山东省公共卫生临床中心(熊瑜), 山西白求恩医院, 山西医学科学院(常蕴青), 深圳市第三人民医院(邓国防、付亮、卢水华), 沈阳市胸科医院(金弢), 首都医科大学附属北京胸科医院, 北京市结核病胸部肿瘤研究所(丁卫民、段鸿飞、高静韬、高孟秋、康万里、李亮、

刘宇红、陆宇、唐神结), 四川大学华西医院(陈雪融), 苏州市第五人民医院(唐佩军), 太原市第四人民医院(王利花), 天津市天津医院(梅早仙), 同济大学附属上海市肺科医院(范琳、顾瑾、郝晓晖、刘一典、沙巍、姚岚、于媛媛), 武汉市肺科医院(杜鹃、袁保东), 浙江大学医学院附属第一医院(徐凯进), 浙江大学医学院附属杭州市胸科医院(蔡青山), 解放军总医院第八医学中心(梁建琴)

共识方法学组: 刘宇红、康万里、高静韬

执笔者: 刘一典、林明贵、唐神结

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022[EB/OL]. Geneva: WHO, 2022[2022-12-10]. <https://www.who.int/publications/item/9789240061729>.
- [2] World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04[R]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2015.05.001.
- [4] 中华医学学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(11): 918-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200508-00570.
- [5] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [6] 中华医学学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.10.006.
- [7] 中华医学学会结核病学分会, 耐多药结核病短程治疗中国专家共识编写组. 耐多药结核病短程治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(1): 5-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.01.004.
- [8] World Health Organization. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication[R]. Geneva: WHO, 2021.
- [9] Fatima S, Bhaskar A, Dwivedi VP. Repurposing immunomodulatory drugs to combat tuberculosis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 645485. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645485.
- [10] World Health Organization. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [11] World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update[R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [12] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.
- [13] 中华医学学会结核病学分会, 抗结核药物超说明书用法专家共识编写组. 抗结核药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 447-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.006.
- [14] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in



- children and adolescents[R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [15] 中国医药信息查询平台. 异烟肼[EB/OL]. [2022-12-10]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1152021.html>.
- [16] 唐神结, 高文. 临床结核病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [17] 唐神结, 李亮, 高文, 等. 中国结核病年鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [18] 唐神结, 李亮, 高文, 等. 中国结核病年鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [19] 唐神结, 李亮, 高文. 中国结核病年鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [20] 唐神结, 李亮, 高文, 等. 中国结核病年鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [21] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment: Drug-resistant tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [22] 唐神结, 李亮, 高文. 中国结核病年鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [23] 王志刚, 刘媛媛. 经纤维支气管镜介入冷冻联合其他方法治疗气管支气管结核的疗效及不良反应分析[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(5): 569-574. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.05.018.
- [24] 郭春辉, 张莹, 苏衍举, 等. 不同介入技术治疗炎症浸润型气管支气管结核的随机对照临床研究[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(11): 1211-1216. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.11.012.
- [25] 肖阳宝, 罗林紫, 卢志斌, 等. 超声引导下淋巴结穿刺注射给药联合冷冻治疗破溃期淋巴结瘘型气管支气管结核的价值[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2020, 1(3): 149-153. DOI: 10.3969/j.issn.2096-8493.2020.02.012.
- [26] 张旭, 唐薇, 李军, 等. 超声造影引导下局部药物注射治疗颈部淋巴结结核的应用价值[J]. 中国乡村医药, 2021, 20(20): 22-23. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5180.2021.20.014.
- [27] 徐俊, 黄瑛, 何花, 等. 三种抗痨药鞘内注射对结核性脑膜炎(TBM)疗效对比的研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2021.01.007.
- [28] 李应敏. 异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗结核性脑膜炎的临床疗效[J]. 系统医学, 2021, 6(13): 112-114. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2021.13.112.
- [29] 张嘉麟. 异烟肼联合地塞米松胸腔内注射治疗结核性胸膜炎的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(18): 2273-2275. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.18.012.
- [30] 黎晓林, 林明贵, 曹兵生, 等. 超声引导经剑突下心包腔置管治疗顽固性结核性心包积液[J]. 中华超声影像学杂志, 2008, 17(10): 849-851. DOI: 10.3321/j. issn: 1004-4477. 2008.10.007.
- [31] 刘琦, 朱丽霞. 异烟肼联合利福霉素腔内注射治疗结核性脓胸疗效观察[J]. 中国防痨杂志, 2004, 26(5): 314-315. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2004.05.024.
- [32] 毛晓辉, 王龙智, 蔡曙光, 等. 化疗联合超声电导经皮透药治疗复治空洞性肺结核的疗效评价[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(11): 936-940. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-6621.2014.11.003.
- [33] 陈永芳, 任欣欣. 超声电导透药在结核性胸膜炎治疗中的应用价值[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, (6). DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2020.06.018.
- [34] 郑亚妹, 谢甜, 伍卓乐, 等. 经胸壁超声导入三联药品辅助治疗结核性胸膜炎的临床价值[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(7): 695-700. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-6621.2020.07.010.
- [35] 中国医药信息查询平台. 利福平[EB/OL]. [2022-12-10]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1152015.html>.
- [36] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 中华人民共和国教育部办公厅. 关于印发中国学校结核病防控指南的通知 [EB/OL]. (2020-10-16) [2022-12-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-12/05/content_5567137.htm.
- [37] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management[R]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [38] 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治工作技术指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [39] World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [40] 李晓南, 陈柳, 胡韬, 等. 超声波电导药物透入辅助治疗结核性胸膜炎的价值[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2017, 6(4): 363-367. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3755.2017.04.014.
- [41] 中国医药信息查询平台. 利福喷丁分散片 [EB/OL]. [2022-12-10]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1153600.html>.
- [42] Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(18): 1705-1718. DOI: 10.1056/NEJMoa2033400.
- [43] Pettit AC, Phillips P, Kurbatova E, et al. Rifapentine with and without moxifloxacin for pulmonary tuberculosis in people with human immunodeficiency virus (S31/A5349)[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(3): e580-e589. DOI: 10.1093/cid/ciac707.
- [44] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [45] 贺晓新, 李波, 周林. 《4 个月含利福喷丁抗结核治疗方案疗效观察》解读[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(12): 1243-1247. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.12.004.
- [46] Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018, 67(25): 723-726. DOI: 10.15585/mmwr.mm6725a5.
- [47] Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Prev Med, 2018, 55(2): 244-252. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.04.030.
- [48] Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020[J]. MMWR Recomm Rep, 2020, 69(1): 1-11. DOI: 10.15585/mmwr.rr6901a1.
- [49] 袁媛, 马嘉烨, 刘旭晖, 等. 高剂量异烟肼、利福喷丁在健康汉族人群中的药代动力学及安全性研究[J]. 中国防痨杂志,



- [50] 2021, 43(12):1314-1321. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.12.015.
- [51] 王玉香, 陈秋奇, 余鑫鑫, 等. 3HP 方案治疗风性疾病合并结核分枝杆菌潜伏感染的前瞻性研究[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(9): 906-910. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20220238.
- [52] 杨清銮, 刘其会, 林森垚, 等. 利福喷丁联合异烟肼方案用于矽肺患者结核病预防性治疗的药代动力学研究[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(3): 228-232. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.03.007.
- [53] Gao L, Zhang H, Xin H, et al. Short-course regimens of rifapentine plus isoniazid to treat latent tuberculosis infection in older Chinese patients: a randomised controlled study[J]. Eur Respir J, 2018, 52(6). DOI: 10.1183/13993003.01470-2018.
- [54] 中国医药信息查询平台. 左氧氟沙星 [EB/OL]. [2022-12-10]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1151912.html>.
- [55] Davies Forsman L, Niward K, Kuhlin J, et al. Suboptimal moxifloxacin and levofloxacin drug exposure during treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis: results from a prospective study in China[J]. Eur Respir J, 2021, 57(3). DOI: 10.1183/13993003.03463-2020.
- [56] Sayfutdinov Z, Kumar A, Nabirova D, et al. Treatment outcomes of isoniazid-resistant (rifampicin susceptible) tuberculosis patients in Uzbekistan, 2017-2018[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(6): 2965. DOI: 10.3390/ijerph18062965.
- [57] Sidamo T, Shibeshi W, Yimer G, et al. Explorative analysis of treatment outcomes of levofloxacin-and moxifloxacin-based regimens and outcome predictors in ethiopian MDR-TB patients: a prospective observational cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 5473-5489. DOI: 10.2147/IDR.S342964.
- [58] 贾文成. 复治肺结核患者接受含链霉素或左氧氟沙星方案治疗的可行性分析[J]. 医学信息, 2020, 33(z1):127-128. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.z1.097.
- [59] Min J, Kim HW, Kang JY, et al. Comparison of different regimens with or without fluoroquinolone in isoniazid-resistant tuberculosis: a multicenter cohort study[J]. PLoS One, 2022, 17(8):e0273263. DOI: 10.1371/journal.pone.0273263.
- [60] He Y, Li X. The treatment effect of Levofloxacin, Moxifloxacin, and Gatifloxacin contained in the conventional therapy regimen for pulmonary tuberculosis: systematic review and network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(38): e30412. DOI: 10.1097/MD.00000000000030412.
- [61] 钟剑峰, 沈斌, 邱佳, 等. 利奈唑胺联合左氧氟沙星在结核性脑膜炎强化期应用的疗效和安全性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(2):215-219. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.218.
- [62] 褚天奎, 姚鸿娴, 吕美玲. 含左氧氟沙星化疗方案治疗复治痰涂片阳性肺结核的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(10):1425-1427. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.032.
- [63] 2021, 43(12):1226-1238. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.12.002.
- [64] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014. 11[R]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [65] Jantarabenjakul W, Suntarattiwong P, Wacharakasurapol N, et al. Pharmacokinetics and safety of WHO-recommended dosage and higher dosage of levofloxacin for tuberculosis treatment in children: a pilot study[J]. Int J Infect Dis, 2022, 122: 603-608. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.07.029.
- [66] Boonpeng A, Jaruratanasirikul S, Wattanavijitkul T, et al. Population pharmacokinetics of oral levofloxacin in healthy volunteers and dosing optimization for multidrug-resistant tuberculosis therapy[J]. Biopharm Drug Dispos, 2021, 42(7): 329-337. DOI: 10.1002/bdd.2294.
- [67] Esmael A, Oelofse S, Lombard C, et al. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NEoT Study)[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(10): 1214-1227. DOI: 10.1164/rccm.202107-1779OC.
- [68] 中国医药信息查询平台. 莫西沙星 [EB/OL]. [2022-12-10]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1152010.html>.
- [69] Tweed CD, Dawson R, Burger DA, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(12): 1048-1058. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30366-2.
- [70] 朱敏, 陈园园, 鲍志坚. 含莫西沙星及吡嗪酰胺超短程化疗方案对菌阳肺结核初治的效果分析[J]. 国际流行病学传染病杂志, 2019, 46(2): 107-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.02.004.
- [71] Muniyandi M, Karikalan N, Velayutham B, et al. Cost effectiveness of a shorter moxifloxacin based regimen for treating drug sensitive tuberculosis in India[J]. Trop Med Infect Dis, 2022, 7(10). DOI: 10.3390/tropicalmed7100288.
- [72] 武士青, 方秦, 李秀秀, 等. 中国莫西沙星治疗耐多药肺结核疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(3): 354-360. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2018.03.021.
- [73] Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis [J]. Clin Infect Dis, 2022, 76(3):e938-946. DOI: 10.1093/cid/ciac528.
- [74] 张艳辉. 莫西沙星与抗结核药物联合综合治疗难治性结核性脑膜炎的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(8):2.
- [75] Desai G, Purohit G, Borana H, et al. Comparison of efficacy of bedaquiline and moxifloxacin in drug resistant pulmonary tuberculosis. A prospective observational study[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2022.
- [76] Tornheim JA, Udwadia ZF, Arora PR, et al. Increased moxifloxacin dosing among patients with multidrug-resistant tuberculosis with low-level resistance to moxifloxacin did not improve treatment outcomes in a tertiary care center in Mumbai, India[J].



- [76] Open Forum Infect Dis, 2022, 9(2): ofab615. DOI: 10.1093/ofid/ofab615.
- [77] Yun HY, Chang V, Radtke KK, et al. Model-based efficacy and toxicity comparisons of moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(3):ofab660. DOI: 10.1093/ofid/ofab660.
- [78] Radtke KK, Hesselung AC, Winckler JL, et al. Moxifloxacin pharmacokinetics, cardiac safety, and dosing for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in children [J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(8):1372-1381. DOI: 10.1093/cid/ciab641.
- [79] Kusmiati T, Made Mertaniasih N, Nugroho Eko Putranto J, et al. Moxifloxacin concentration correlate with QTc interval in rifampicin-resistant tuberculosis patients on shorter treatment regimens[J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2022, 28: 100320. DOI: 10.1016/j.jctube.2022.100320.
- [80] 中国医药信息查询平台. 利奈唑胺[EB/OL]. [2022-12-10]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1152166.html>.
- [81] 中华医学会结核病学分会. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识(2022 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(10): 988-995. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220320-00220.
- [82] Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2022, 387(9): 810-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430.
- [83] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [84] 唐神结, 李亮, 高文. 中国结核病年鉴(2021)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [85] World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020[M]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [86] Qiao J, Yang L, Feng J, et al. Analysis of efficacy and safety of linezolid-based chemotherapeutic regimens for patients with postoperative multidrug-resistant spinal tuberculosis[J]. Int J Infect Dis, 2022, 118: 264-269. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.03.020.
- [87] Abdelwahab MT, Wasserman S, Brust J, et al. Linezolid population pharmacokinetics in South African adults with drug-resistant tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(12): e0138121. DOI: 10.1128/AAC.01381-21.
- [88] Dayyab FM, Iliyasu G, Ahmad BG, et al. Early safety and efficacy of linezolid-based combination therapy among patients with drug-resistant tuberculosis in North-western Nigeria[J]. Int J Mycobacteriol, 2021, 10(2):129-135. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_57_21.
- [89] Zhou W, Nie W, Wang Q, et al. Linezolid pharmacokinetics/pharmacodynamics-based optimal dosing for multidrug-resistant tuberculosis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(6):106589. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106589.
- [90] 胡艳梅, 罗丹霖, 李杨, 等. 利奈唑胺治疗耐多药肺结核患者的不良反应分析[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(8): 476-482.
- [91] Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F, et al. Proposed linezolid dosing strategies to minimize adverse events for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(10): 1736-1747. DOI: 10.1093/cid/ciab699.
- [92] Pratama N, Zulkarnain BS, Soedarsono, et al. Hematological side effect analysis of linezolid in MDR-TB patients with individual therapy[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2021, 32(4): 777-781. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0468.
- [93] 中国医药信息查询平台. 氯法齐明[EB/OL]. [2022-12-10]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1153796.html>.
- [94] Riccardi N, Giacomelli A, Canetti D, et al. Clofazimine: an old drug for never-ending diseases[J]. Future Microbiol, 2020, 15:557-566. DOI: 10.2217/fmb-2019-0231.
- [95] Du Y, Qiu C, Chen X, et al. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized control trial in China[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(4): 1047-1054. DOI: 10.1093/cid/ciz915.
- [96] Duan H, Chen X, Li Z, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(2):190-195. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.012.
- [97] Wang MG, Liu XM, Wu SQ, et al. Impacts of clofazimine on the treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis[J]. Microbes Infect, 2023, 25(1-2): 105020. DOI: 10.1016/j.micinf.2022.105020.
- [98] 首都医科大学附属北京胸科医院, 中国防痨协会临床试验专业分会,《中国防痨杂志》编辑委员会. 氯法齐明治疗结核病的临床应用指南[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(5): 409-417. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.05.001.
- [99] Avaliani T, Sereda Y, Davtyan H, et al. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2021, 91(1).
- [100] Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission: 2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(9): 820-826. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30263-2.
- [101] Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Kipiani M, et al. Pharmacokinetics of bedaquiline, delamanid and clofazimine in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(4): 1019-1024. DOI: 10.1093/jac/dkaa550.
- [102] Misra N, Padayatchi N, Naidoo P. Dose-related treatment outcomes in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis[J]. S Afr Med J, 2020, 111(1): 61-67. DOI: 10.7196/SAMJ. 2020. v111i1.14605.
- [103] Abdelwahab MT, Court R, Everitt D, et al. Effect of clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(7):e0268720. DOI: 10.1128/AAC.02687-20.
- [104] 中华医学会结核病学分会. 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识(2020 年更新版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(2): 81-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200714-00805.
- [105] 中华医学会结核病学分会, 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识编写组. 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 461-466. DOI:



- [105] 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.005.
[105] 中国医药信息查询平台.贝达喹啉[EB/OL]. [2022-12-10].
<https://www.dayi.org.cn/drug/1154931.html>.
- [106] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update[R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [107] WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2017. <https://www.who.int/publications/item/WHO-HTM-TB-2017.20>.
- [108] Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dú D, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2017, 49(3).DOI: 10.1183/13993003.01799-2016.
- [109] Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): 1158-1168. DOI: 10.1093/cid/ciaa189.
- [110] 中华医学会.临床诊疗指南(结核病分册)[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [111] 中华医学会结核病学分会.德拉马尼临床应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(9): 872-880. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220422-00344.
- [112] 中华医学会结核病学分会,耐多药结核病短程治疗中国专家共识编写组.耐多药结核病短程治疗中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(1):5-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.01.004.
- [113] 中国医药信息查询平台.德拉马尼[EB/OL]. [2022-12-10].
<https://www.dayi.org.cn/drug/1156352.html>[Z].
- [114] Mohr-Holland E, Reuter A, Furin J, et al. Injectable-free regimens containing bedaquiline, delamanid, or both for adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa[J]. EClinicalMedicine, 2020, 20: 100290. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100290.
- [115] Nasiri MJ, Zangiabadian M, Arabpour E, et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2022, 124Suppl 1(Suppl 1):S90-S103. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.043.
- [116] Ghosh S, Breitscheidel L, Lazarevic N, et al. Compassionate use of delamanid in adults and children for drug-resistant tuberculosis: 5-year update[J]. Eur Respir J, 2021, 57(5).DOI: 10.1183/13993003.02483-2020.
- [117] Garcia-Prats AJ, Frias M, van der Laan L, et al. Delamanid added to an optimized background regimen in children with multidrug-resistant tuberculosis: results of a Phase I / II Clinical Trial[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(5):e0214421. DOI: 10.1128/aac.02144-21.
- [118] Tyku N, Apolisi I, Daniels J, et al. Pediatric delamanid treatment for children with rifampicin-resistant TB[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2022, 26(10):986-988. DOI: 10.5588/ijtld.22.0264.
- [119] Sasaki T, Svensson EM, Wang X, et al. Population pharmacokinetic and concentration-QTc analysis of delamanid in pediatric participants with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(2): e0160821. DOI: 10.1128/AAC.01608-21.
- [120] Madzgharashvili T, Salindri AD, Magee MJ, et al. Treatment outcomes among pediatric patients with highly drug-resistant tuberculosis: the role of new and repurposed second-line tuberculosis drugs[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10(4): 457-467. DOI: 10.1093/jpids/pia139.
- [121] 中国医药信息查询平台.链霉素[EB/OL]. [2022-12-10].
<https://www.dayi.org.cn/drug/1152099.html>.
- [122] Cohen KA, Stott KE, Munsamy V, et al. Evidence for expanding the role of streptomycin in the management of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(9).DOI: 10.1128/AAC.00860-20.
- [123] 中国医药信息查询平台.阿米卡星[EB/OL]. [2022-12-10].
<https://www.dayi.org.cn/drug/1152096.html>.
- [124] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment-Drug-resistant tuberculosis treatment[M]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [125] Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of tuberculous meningitis and its complications in adults[J]. Curr Treat Options Neurol, 2018, 20(3):5. DOI: 10.1007/s11940-018-0490-9.
- [126] Thee S, Basu Roy R, Blázquez-Gamero D, et al. Treatment and outcome in children with tuberculous meningitis: a Multicenter Pediatric Tuberculosis Network European Trials Group Study[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(3): 372-381. DOI: 10.1093/cid/ciab982.
- [127] 肖炎炎.异烟肼联合阿米卡星支气管镜下注药治疗耐多药肺结核的疗效[J].临床合理用药杂志, 2021, 14(25):89-91. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.25.034.
- [128] 兰翔.支气管镜联合阿米卡星治疗MDR-TB的作用[J].中国继续医学教育, 2019, 11(27): 125-126. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2019.27.054.
- [129] 中国医药信息查询平台.亚胺培南西司他丁钠[EB/OL]. [2022-12-10].
<https://www.dayi.org.cn/drug/1152344.html>.
- [130] Jadhav R, Gallardo-Macias R, Kumar G, et al. Assessment of carbapenems in a mouse model of Mycobacterium tuberculosis infection[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0249841. DOI: 10.1371/journal.pone.0249841.
- [131] Chavan VV, Dalal A, Nagaraja S, et al. Ambulatory management of pre-and extensively drug resistant tuberculosis patients with imipenem delivered through port-a-cath: A mixed methods study on treatment outcomes and challenges[J]. PLoS One, 2020, 15(6): e0234651. DOI: 10.1371/journal.pone.0234651.
- [132] 中国医药信息查询平台.美罗培南[EB/OL]. [2022-12-10].
<https://www.dayi.org.cn/drug/1152383.html>.
- [133] 陈旋,张炜.美罗培南联合克拉维酸对耐多药和广泛耐药结核分枝杆菌的作用[J].中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1): 51-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.01.013.
- [134] Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, et al. Renal Fanconi syndrome with meropenem-containing regimen in drug-resistant tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2018, 51(3).DOI: 10.1183/13993003.02187-2017.
- [135] 中华人民共和国医师法[EB/OL].(2021-08-20).
http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/202108/t20210820_313104.html.

