

抗结核药物超说明书用法专家共识

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编写组

结核病仍然是危害人类健康的主要传染性疾病之一。2017 年世界卫生组织 (WHO) 全球结核病报告显示,2016 年全球结核病发病人数为 1 040 万,其中儿童发病人数为 104 万;耐多药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 和利福平耐药结核病 (rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB) 新发病例 60 万,广泛耐药结核病 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) 新发病例 3 万^[1]。我国是全球 30 个结核病高负担国家之一,也是全球 30 个 MDR-TB 高负担国家之一,还是全球 30 个结核病和人类免疫缺陷病毒感染的高负担国家之一,结核病疫情非常严重^[1]。由于抗结核新药开发与研制非常缓慢,耐药结核病尤其是 MDR-TB 和 XDR-TB 的治疗非常困难,临床疗效差、治疗费用高、不良反应大。在这种情况下,一方面基于药物说明书的传统治疗方案需要改进,另一方面国内外学者对其他抗结核以外的抗感染药物在抗结核分枝杆菌 (*Mycobacterium, tuberculosis*, MTB) 作用方面也进行了较为深入的研究,遴选出了一些具有高效抗 MTB 作用的药物,并进行了大量的临床试验研究,取得了较好的临床疗效,弥补了抗结核药物研发缓慢的不足,部分药物已经被 WHO 及我国指南推荐为治疗结核病和耐药结核病的药物^[2-6],但因超出了说明书的用药范围,有些药物又没有相关的指南或共识可以参考,临床应用证据不足,因此,对于抗结核药物超说明书用药有必要达成共识。超说明书用法也称未注册用法,其内容包括超适应证、超剂量、超疗程、超适应人群及改变说明书中规定的用药途径与用药间隔时间等。中华医学会结核病学分会组织全国相关领域专家撰写了“抗结核药物超说明书用法专家共识”。本共识所推荐的超说明书用法均是经过较为长期的临床实践证明且较为安全、有效的用法,包括国内外权威指南或共识推荐的、有循证

医学证据支持、发表在权威学术期刊上的研究结果,或学术刊物发表的有一定科学根据的研究结果,但仍需要强调的是,本共识是在现有证据的基础上制定的,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。

第一章 氨基糖苷类抗菌药物

链霉素

链霉素 (Streptomycin) 为氨基糖苷类抗菌药物,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本品敏感。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^[7]

1. 国内批准的适应证:(1) 主要用于治疗各系统的各类型结核病,采用短程化疗时多用于强化期。与其他抗结核药物联用于 MTB 所致各种结核病的初始治疗,或其他敏感分枝杆菌感染的治疗;(2) 单用于治疗土拉菌病,或与其他抗菌药物联用于鼠疫、腹股沟肉芽肿、布鲁菌病及鼠咬热等的治疗;(3) 与青霉素或氨苄西林联用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. 小儿常用量:按体重每日 15~25 mg/kg,1 次/12 h,肌肉注射;治疗结核病,按体重 20 mg/kg,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,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.006

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(2015ZX10003001)

通信作者:唐神结,101149 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,Email:tangsj1106@vip.sina.com

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)超用药途径^[8]: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。

(二)超疗程及用法^[4,5,9]

1. 初治或复治结核病:0.75 ~ 1.0 g/次,1 次/d,肌内注射,疗程 2 ~ 3 个月。

2. 对阿米卡星、卷曲霉素或卡那霉素耐药而链霉素敏感的 RR-TB 和 MDR-TB:1.0 g/次,1 次/d,肌内注射,疗程 6 ~ 8 个月。

需要注意的是,老年人链霉素应减量使用,儿童应慎用,孕妇禁用。

阿米卡星

阿米卡星 (Amikacin) 为氨基糖苷类抗生素,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^[10]

1. 国内批准的适应证:(1)铜绿假单胞菌及部分其他假单胞菌、大肠埃希菌、变形杆菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属、不动杆菌属及普罗威登斯菌属等敏感革兰阴性杆菌与葡萄球菌属(甲氧西林敏感株)所致的严重感染;(2)由于本品对多数氨基糖苷类钝化酶稳定,适用于治疗对卡那霉素、庆大霉素或妥布霉素耐药革兰阴性菌株所致的严重感染。

2. 用法用量:(1)单纯性尿路感染:0.2 g/次,1 次/12 h,肌内注射或静脉滴注,疗程 ≤ 10 d。(2)全身感染:7.5 mg/kg,1 次/12 h;或 15 mg/kg,1 次/d,肌内注射或静脉滴注,疗程 ≤ 10 d;成人不超过 1.5 g/d。(3)小儿:肌内注射或静脉滴注,首剂 10 mg/kg,继以每 12 小时 7.5 mg/kg,或每 24 小时 15 mg/kg。(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) 的 60% ~ 90% ;肌酐清除率为 10 ~

50 ml/min 者,每 24 ~ 48 小时用 7.5 mg/kg 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 具有强大的抗菌作用,为杀菌药。对链霉素耐药的 MTB 对阿米卡星可能敏感,主要用于对本品敏感的复治、耐药结核病的治疗^[2,5,9,11-12]。WHO 在 2011 年^[2]和 2014 年^[3]“耐药结核病治疗指南”中以及我国“耐药结核病化学治疗指南”^[5]中均将阿米卡星列为治疗耐药结核病的主要药物,2016 年 WHO 将其归为治疗 MDR-TB 的核心药物^[4],并作为 MDR-TB 短程治疗方案中的基本药物^[4,11]。

(一)超适应证及用法

1. 复治结核病:我国指南推荐阿米卡星可用于复治结核病^[9],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 ~ 20 mg/kg,1 次/d,常规用量为 0.4 ~ 0.6 g,一般不超过 0.8 g/d,肌内注射或静脉滴注。儿童 15 ~ 30 mg/kg,1 次/d,一般不超过 0.8 g/d,肌内注射或静脉滴注。疗程为 2 ~ 3 个月。

2. 耐药结核病:WHO 及我国指南推荐,阿米卡星可作为各类型耐药结核病的主要药物和核心药物^[2,5,9,11],包括多耐药结核病 (poly-drug resistant tuberculosis, PDR-TB)、RR-TB、MDR-TB 和 XDR-TB:(1)成人 PDR-TB^[2,5,9]:15 ~ 20 mg/kg,1 次/d,常规用量为 0.4 ~ 0.6 g,一般不超过 0.8 g/d,肌内注射或静脉滴注,老年人酌减,疗程为 3 个月。(2)RR-TB 或 MDR-TB^[2,5,9]:用法参照以上推荐,疗程 6 ~ 8 个月,根据情况可以适当延长疗程。(3)XDR-TB^[2,5,9]:用法参照以上推荐,疗程为 12 个月,根据情况可以延长疗程。(4)儿童 PDR-TB、RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[2,5,9]:强化期 15 ~ 30 mg/kg,1 次/d,一般不超过 0.8 g/d,肌内注射或静脉滴注。疗程参照成年人推荐。

3. 耐药、重症及难治性结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, 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^[3],推荐用于治疗重症及难治性 TBM,剂量为:成人 15 mg/kg,1 次/d,一般不超过 0.8 g/d;儿童 15~30 mg/kg,1 次/d,一般不超过 0.8 g/d。强化期使用一般 2~3 个月^[12-13]。

(二)超用药途径

1. 雾化吸入^[14]:治疗支气管结核:阿米卡星 0.2 g 加入 20 ml 生理盐水中,雾化吸入,1~2 次/d,10~20 min/次。

2. 气管内给药^[15-17]:治疗支气管结核及耐药空洞性肺结核:阿米卡星 0.2~0.4 g,经支气管镜气管内注射,1 次/周,一般 4~8 次。

3. 空洞内给药^[18-20]:治疗耐药空洞性肺结核:阿米卡星 0.2 g,经皮肺空洞内注入,1~2 次/周,一般为 8 次。

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。不宜用于孕妇、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。

第二章 异烟肼

异烟肼(Isoniazid 或 Isonicotinylhydrazide)是一种酰胺衍生物,具有杀菌作用,对各型 MTB 有高度选择性抗菌作用,对其他细菌几乎无作用。其生物膜穿透性好,主要用于肺内和肺外结核的初级治疗,也可用于结核病高危人群的预防。

一、说明书摘要^[21-22]

异烟肼有口服片剂和注射液 2 种剂型。

1. 国内批准的适应证:(1)异烟肼与其他抗结核药联用,适用于各型结核病以及部分非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacterium, NTM)病的治疗(如鸟分枝杆菌病、堪萨斯分枝杆菌病)。(2)异烟肼可用于 MTB 潜伏感染的预防。

2. 用法用量:(1)异烟肼片:治疗结核病:①成人与其他抗结核药联用,口服 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最高 0.3 g/d;或 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最高 0.9 g/d,每周 2~3 次。②小儿 10~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,不超过 0.3 g/d,顿服;某些严重结核病患者(如 TBM),可高达 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹(最高剂量为 500 mg/d),但要注意肝功能损害和周围神经炎的发生。治疗 MTB 潜伏感染:成人 0.3g/d,顿服;小儿 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,不超过 0.3 g/d,顿服。(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,一般强化期、重症或不能口服用药的患者静脉滴注,用氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释后使用。成人 0.3~0.4 g/d 或 5~10 mg/kg;儿童 10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,不超过 0.3 g/d。急性粟粒性肺结核或 TBM 成人患者 10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,不超过 0.9 g/d。采用间歇疗法时,成人每次 0.6~0.8 g,每周 2~3 次。局部用药:雾化吸入时 0.1~0.2 g/次,2 次/d。局部注射(胸膜腔、腹腔或椎管内),50~200 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、粒细胞减少、嗜酸粒细胞增多、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

1. 超适应证:(1)MDR-TB:WHO 及我国指南推荐,如果对低浓度异烟肼耐药或仅为 inhA 基因耐药时,可考虑使用高剂量异烟肼(D 组药物)治疗 MDR-TB^[2-5]。(2)RR-TB:WHO 指南推荐高剂量异烟肼可用于治疗 RR-TB(利福平单耐药或多耐药结核病)^[4]。

2. 超剂量用法:(1)RR-TB 或 MDR-TB:高剂量异烟肼(16~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)的有效性和安全性已得到证实^[23-24]。WHO 指南认为,高剂量异烟肼治疗 RR-TB 或 MDR-TB 的安全性好,在 RR-TB 或 MDR-TB 个体化方案中全程使用,疗程至少 20 个月^[4]。此外,高剂量异烟肼也是 RR-TB 或 MDR-TB 短化方案中强化期使用的核心药物,疗程 4~6 个月^[4]。(2)TBM:强化期(3~6 个月)使用高剂量异烟肼(16~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗^[25-26]。

3. 超用药途径:支气管内给药:异烟肼注射液(0.2~0.3 g)通过支气管镜注入支气管治疗支气管结核,每周 1 次,疗程一般为 4~8 周^[27-29]。也可通过支气管镜注入异烟肼注射液(0.2~0.3 g)和其他药物治疗空洞性肺结核及 MDR-TB,每周 1 次,疗程一般为 8 周左右^[30-34]。

值得注意的是,长期使用该药需注意定期复查血常规、肝肾功能,观察四肢末梢感觉功能。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。

第三章 利福平

利福平(Rifampicin)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^[35-36]

利福平有口服和注射剂 2 种剂型。

1. 国内批准的适应证:(1)利福平胶囊或片剂:与其他抗结核药联用于各种结核病的初治与复治(包括 TBM)。与其他药物联用于麻风及 NTM 病的治疗。与万古霉素(静脉)联用治疗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用于军团菌严重感染。用于无症状脑膜炎奈瑟菌者,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。(2)利福平注射剂:不能耐受口服治疗时,作为利福平口服制剂的替代。本品与其他抗结核药联合使用,用于治疗各种类型结核病,包括初治、进展期、慢性及耐药病例。本品与其他抗菌药物联用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:①抗结核治疗:成人口服 0.45~0.60 g/d(体重<50 kg 者服用 450 mg;>50 kg 者服用 600 mg),空腹顿服,不超过 1.2 g/d;1 个月以上小儿 10~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,空腹顿服,不超过 0.6 g/d。②脑膜炎奈瑟菌带菌者:成人 5 mg/kg,1 次/12 h,连续 2 d;1 个月以上小儿 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,1 次/12 h,连服 4 次。③老年患者:口服,10 mg/kg,空腹顿服。(2)注射用利福平:仅供静脉滴注,须即配即用;不能肌肉注射或皮下注射。成人结核病患者 10 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d,不超过 0.6 g/d;儿童患者 10~20 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d,不超过 0.6 g/d。军团菌病或重症葡萄球菌感染的成人剂量:建议 0.6~1.2 g/d,分 2~4 次给药。

3. 不良反应:可出现转氨酶升高、黄疸和肝肿大等,其转氨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。

万方数据

二、超说明书用药

1. 超适应证:(1)MTB 潜伏感染:2018 年 WHO 指南推荐,MTB 潜伏感染者可采用 3 个月异烟肼和利福平方案治疗,按常规剂量给药^[37]。(2)异烟肼耐药结核病(Isoniazid resistant tuberculosis, Hr-TB):2018 年 WHO 指南推荐,含利福平方案(6REZLfx)用于治疗 Hr-TB(单耐药或多耐药,非 MDR-TB)^[38]。

2. 超剂量用药:(1)TBM:600 mg/d 或 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,可降低病死率^[39-40]。与 15~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹相比,35 mg·kg⁻¹·d⁻¹的高剂量利福平治疗 TBM 安全性良好,并可缩短脑脊液 MTB 转阴的时间^[41]。(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阴转率,且安全性良好^[41-45]。

3. 超给药途径:(1)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^[14,46-47]。利福平注射剂 0.23~0.30 g,与其他药物同时雾化吸入,1~2 次/d,疗程为 1~2 个月^[14,47]。(2)伤口局部用药:治疗淋巴结核或结核性脓肿,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^[48]。(3)支气管内给药:治疗支气管结核和空洞性肺结核^[29-30]。异烟肼注射剂 0.2 g+利福平注射剂 0.15 g+地塞米松 2.5 mg 经支气管镜注入,1 次/周,疗程为 4~8 周。在支气管镜引导下,局部灌注含利福平等抗结核药物凝胶进行介入治疗,每个空洞 5~7 ml 凝胶,1~2 次/周,疗程为 4~8 周^[30]。

需要注意的是,孕妇、酒精中毒、肝功能损害者慎用利福平。间歇使用利福平较易引起过敏反应,建议慎用。利福平禁忌采用脱敏疗法,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。

第四章 氟喹诺酮类药物

左氧氟沙星

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

一、说明书摘要^[49-50]

左氧氟沙星有口服和注射液 2 种剂型。

1. 国内批准的适应证:适用于 18 岁及以上患者由敏感菌引起的呼吸系统、泌尿生殖系统、腹腔、皮肤软组织、肠道、骨和关节感染,外伤、烧伤及手术后伤口感染及败血症等全身感染。

2. 用法用量:左氧氟沙星口服制剂的推荐剂量为 500 mg/次,1 次/d。注射剂的推荐剂量为 500 或 750 mg/次,1 次/d,缓慢滴注,滴注时间 ≥ 60 min。

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

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^[2,4]。WHO 在 2016 年将左氧氟沙星归为 MDR-TB 治疗的核心药物,并作为 MDR-TB 短程治疗方案中的基本药物^[4]。

(一)超适应证

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^[51-53]。

2. 异烟肼耐药结核病:WHO 异烟肼耐药结核病治疗指南推荐^[38],左氧氟沙星可用于治疗异烟肼耐药但左氧氟沙星敏感的结核病。

3. RR-TB:包括利福平单耐药结核病(Rifampicin mono-resistant tuberculosis, RMR-TB)和利福平多耐药结核病(Rifampicin poly-drug-resistant tuberculosis, RPR-TB),WHO 耐药结核病治疗指南推荐^[2,4],高剂量左氧氟沙星(750 ~ 1 000 mg/d)用于治疗 RR-TB,是治疗耐药结核病的核心药物,在氟喹诺酮类药物中应首选左氧氟沙星。

4. MDR-TB:WHO 耐药结核病治疗指南推荐^[2,4],高剂量左氧氟沙星(750 ~ 1 000 mg/d)用于治疗 MDR-TB,是治疗 MDR-TB 的核心药物,在氟喹诺酮类药物中应首选左氧氟沙星。

5. 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^[2,4]。对于重症及难治性 TBM,左氧氟沙星可提高 TBM 的疗效^[54-56]。

(二)超剂量用法

1. 成人敏感结核病^[51-53]:初治肺结核:左氧氟沙星用量为 500 ~ 750 mg/d,疗程一般为 6 个月。复治肺结核:左氧氟沙星用量为 500 ~ 750 mg/d,疗程一般为 8 个月。肺外结核病可以适当延长疗程。

2. 异烟肼耐药结核病:左氧氟沙星用量为 500 ~ 750 mg/d,疗程为 6 个月^[38]。

3. 成人 RR-TB、MDR-TB^[2,4]: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。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,不可每日服用。用药途径为口服或静脉滴注,疗程为 9 ~ 24 个月。

4. 儿童和青少年敏感结核病、RR-TB 和 MDR-TB^[2,4,51-53,57]:> 5 岁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⁻¹,2 次/d(早晚各 1 次),口服。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。RR-TB 和 MDR-TB 疗程为 9 ~ 24 个月。

5. 耐药、重症及难治性 TBM^[2,4]:RR-TBM、MDR-TBM 参照以上推荐。左氧氟沙星治疗重症及难治性 TBM 的推荐剂量为:成人、12 岁及以上儿童为 20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,1 次/d,口服或静脉滴注,疗程为 3 ~ 6 个月。

需要注意的是,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 的儿童须慎用。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。

莫西沙星

莫西沙星(Moxifloxacin)为具有广谱作用和抗菌活性的 8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药物。莫西沙星对革兰阳性细菌、革兰阴性细菌、厌氧菌、抗酸菌、非典型微生物(如支原体、衣原体)和军团菌有广谱抗菌活性。

一、说明书摘要^[58-59]

莫西沙星有口服和注射液 2 种剂型。

1. 国内批准的适应证:18 岁及以上患者上呼吸道和下呼吸道感染、皮肤和软组织感染。注射剂型也可用于复杂腹腔感染包括混合细菌感染(如脓肿)。

2. 用法用量:任何适应证均推荐口服莫西沙星片剂,0.4 g/次,1 次/d。静脉滴注的推荐剂量为 0.4 g,1 次/d。莫西沙星的疗程应 < 14 d。

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

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^[2-5]。WHO 在 2016 年将莫西沙星归为 MDR-TB 治疗的核心药物,并作为 MDR-TB 短程治疗方案中的基本药物^[4]。

(一)超适应症

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)^[51,60-61]。

2. RR-TB:包括 RMR-TB 和 RPR-TB,WHO 及我国耐药结核病治疗指南推荐^[2-5]莫西沙星用于治疗 RR-TB,是治疗耐药结核病的核心药物。

3. MDR-TB:WHO 及我国耐药结核病治疗指南推荐^[2-5]莫西沙星用于治疗 MDR-TB,是治疗 MDR-TB 的核心药物。

4. XDR-TB:WHO 耐药结核病治疗指南推荐^[2-5]莫西沙星可用于治疗 XDR-TB。

5. 耐药、重症及难治性 TBM:莫西沙星治疗 RR-TBM、MDR-TBM 和 XDR-TBM 的推荐同上^[2-5]。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^[39]。

(二)超剂量用法

1. 成人敏感结核病^[51,60-61]:初治肺结核:莫西沙星用量为 400 mg/d,疗程一般为 6 个月。复治肺结核:莫西沙星用量为 400 mg/d,疗程一般为 8 个月。肺外结核病可以适当延长疗程。

2. 成人 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[2-5]:400 ~ 800 mg/d,1 次/d,口服或静脉滴注,疗程为 9~24 个月。

3. 儿童及青少年敏感结核病、RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[2-5,51,57,60-62]:(1)儿童及青少年建议的莫西沙星剂量为 $7.5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,1 次/d,口服。(2)体重 10~17 kg 的患者,建议的莫西沙星剂量为 0.1 g,1 次/d,口服。(3)体重 18~30 kg 的患者,建议的莫西沙星剂量为 0.2 g,1 次/d,口服。(4)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。RR-TB、MDR-TB 和 XDR-TB 的疗程为 9~24 个月。

4. 耐药、重症及难治性 TBM:RR-TBM、MDR-TBM、XDR-TBM 参照以上推荐^[2-5]。莫西沙星治疗重症及难治性 TBM 的推荐剂量为:成人建议莫西沙星 400~800 mg/d,1 次/d,口服或静脉滴注,疗程为 3~6 个月。

万方数据

需要注意的是,莫西沙星可引起 Q-Tc 间期延长,因此,与贝达喹啉、德拉马尼、氯法齐明和克拉霉素延长 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。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。

加替沙星

加替沙星(gatifloxacin)为人工合成的氟喹诺酮类药物,抗菌谱广,对革兰阳性菌有较强的抗菌活性。

一、说明书摘要^[63-64]

加替沙星有口服和注射液 2 种剂型。

1. 国内批准的适应症:慢性支气管炎急性发作、急性鼻窦炎、社区获得性肺炎、单纯性或复杂性泌尿道感染(膀胱炎)、肾盂肾炎、单纯性尿道和宫颈淋病及女性急性单纯性直肠感染等。

2. 用法用量:(1)口服,1 次/d,每次 400 mg(2 片)。(2)静脉滴注,200 mg/次,2 次/d。

3. 不良反应:已有报道加替沙星可引起血糖异常,包括症状性低血糖和高血糖。其他不良反应包括恶心、腹泻、头痛、头晕、关节痛及肝毒性等。

二、超说明书用药

加替沙星通过抑制 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^[2-5]。WHO 在 2016 年将加替沙星归为 MDR-TB 治疗的核心药物^[4]。研究结果显示,含加替沙星治疗 MDR-TB 的短程化疗方案(9~12 个月)取得了良好的疗效^[65-69],并被 WHO 推荐在全球范围内推广应用^[4]。

(一)超适应症

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,可考虑使用加替沙星(建议优先选用左氧氟沙星)^[51,70]。

2. RR-TB^[2-5,65-69]:包括 RMR-TB 和 RPR-TB,WHO 耐药结核病治疗指南推荐^[4]加替沙星用于治疗 RR-TB,是治疗耐药结核病的核心药物。

3. MDR-TB^[2-5,65-69]:WHO 耐药结核病治疗指南推荐^[4]加替沙星用于治疗 MDR-TB,是治疗 MDR-TB 的核心药物。

(二)超剂量及用法

1. 成人敏感结核病^[51,70]:初治肺结核:加替沙星用量为 400 mg/d,疗程一般为 6 个月。复治肺结

核:加替沙星用量为 400 mg/d,疗程一般为 8 个月。肺外结核病可以适当延长疗程。

2. 成人 RR-TB 和 MDR-TB^[3-4,69]:加替沙星剂量为 400 ~ 800 mg/d,1 次/d,口服或静脉滴注,疗程为 9 ~ 24 个月。

需要注意的是,加替沙星可引起血糖波动,治疗过程中应注意监测血糖。妊娠及哺乳期妇女慎用。对氟喹诺酮类药物过敏者禁用。有精神病史及癫痫病史者慎用。肾功能不全者应根据肌酐清除率调整用量。

第五章 利奈唑胺

利奈唑胺(linezolid)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^[71]

利奈唑胺有口服和注射液 2 种剂型。

1. 国内批准的适应证:万古霉素耐药的肠球菌引起的感染(包括伴发的菌血症)、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(包括多药耐药菌株、多药耐药肺炎链球菌)引起的医院获得性肺炎、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及社区获得性肺炎。利奈唑胺不适用于治疗革兰阴性菌感染。

2. 用法用量:(1) 医院获得性肺炎、复杂性皮肤和皮肤软组织感染、社区获得性肺炎(包括伴发的菌血症):600 mg/次,1 次/12 h,静脉注射,疗程 10 ~ 14 d。(2) 万古霉素耐药的肠球菌引起的感染(包括伴发的菌血症):600 mg/次,1 次/12 h,静脉注射,疗程 14 ~ 28 d。(3) 非复杂性皮肤和皮肤软组织感染:400 mg/次,1 次/12 h,口服,疗程 10 ~ 14 d。

3. 不良反应:包括骨髓抑制(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。利奈唑胺具有较强的抗分枝杆菌作用,其抗 MTB 的 MIC 值为 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^[72-74]。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^[75-78]。WHO 在 2011 年^[2]和

万方数据

2014 年^[3]“耐药结核病治疗指南”中以及我国“耐药结核病化学治疗指南”^[5]中将利奈唑胺列为第 5 组疗效不确切药物,但在 2016 年 WHO 将其归为 MDR-TB 治疗的核心药物^[4]。在我国“利奈唑胺抗结核治疗专家共识”^[72]中,将利奈唑胺推荐为治疗 RR-TB、MDR-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

1. RR-TB:包括 RMR-TB 和 RPR-TB,WHO 指南推荐^[4]利奈唑胺是治疗 RR-TB 的核心药物。

2. MDR-TB:WHO 指南推荐^[4]利奈唑胺是治疗 MDR-TB 的核心药物。

3. XDR-TB:WHO 指南推荐^[3-4]利奈唑胺是治疗 XDR-TB 的核心药物之一。

4. 耐药、重症及难治性 TBM^[3-4,72]:包括 RR-TBM、MDR-TBM、XDR-TBM、病原学确诊或临床高度怀疑的重症 TBM(明显的意识障碍、持续高热及反复惊厥、顽固性颅内高压、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。

(二)超剂量及用法

1. 成人 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[3-4,72]:(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可减为 300 mg/d,甚至停用;口服或静脉滴注均可,同时服用维生素 B₆;总疗程为 9 ~ 24 个月。(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;口服或静脉滴注均可,同服维生素 B₆;总疗程为 9 ~ 24 个月。

2. 儿童 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[3-4,72]:12 岁以上儿童建议的利奈唑胺剂量为 10 mg · kg⁻¹ · 次⁻¹,1 次/8 h,不宜超过 900 mg/d;10 ~ 12 岁儿童建议的利奈唑胺剂量为 10 mg · kg⁻¹ · 次⁻¹,1 次/12 h,不宜超过 600 mg/d;总疗程为 9 ~ 24 个月。口服或静脉滴注均可。目前尚无 10 岁以下儿童长期使用利奈唑胺的报道。

3. 耐药、重症及难治性 TBM:RR-TBM、MDR-TBM、XDR-TBM 参照以上推荐^[3-4,75]。利奈唑胺治疗重症及难治性 TBM 的推荐剂量为^[72]:成人、12 岁及以上儿童患者建议利奈唑胺 600 mg,1 次/12 h,静脉滴注,或 600 mg,2 次/d,口服;<12 岁儿童建议 10 mg · kg⁻¹ · 次⁻¹,1 次/8 h,静脉滴注或口服,不宜超过 600 mg/d。总疗程不超过 2 个月。

需要注意的是,利奈唑胺引起的血液系统不良

反应一般发生在治疗 1~2 个月左右,视神经炎一般在 5~6 个月出现,因此,应注意密切监测血常规、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。

第六章 氯法齐明

氯法齐明 (Clofazimine) 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其 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^[79]

氯法齐明目前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,通常应与氨苯砒联合使用。(2) 与利福平或乙硫异烟胺联用于耐砒类药物的菌株所致的感染。(3) 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物联用于艾滋病患者合并 NTM 病。

2. 用法用量:(1) 耐氨苯砒的各型麻风,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。小儿剂量尚未确认。

3. 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,氯法齐明不仅对麻风杆菌有杀菌作用,与其他抗分枝杆菌药物联用对 MTB、溃疡分枝杆菌等亦具有良好的杀菌活性,对耐药 MTB 也有一定的抗菌作用^[80-82]。含氯法齐明方案治疗 MDR-TB 的疗效较好,且不良反应小,患者均能耐受^[83-86]。WHO 在 2011 年^[2] 和 2014 年^[3] “耐药结核病治疗指南”中以及我国“耐药结核病化学治疗指南”^[5] 中将氯法齐明列为第 5 组疗效不确切药物,但 2016 年 WHO 将其归为 MDR-TB 治疗的核心药物^[4],并作为 MDR-TB 短程治疗方案中的基本药物^[4,14]。

万方数据

(一) 超适应证^[2-5,83-86]

1. RR-TB: 包括 RMR-TB 和 RPR-TB, WHO 指南推荐^[9] 氯法齐明是治疗 RR-TB 的核心药物。

2. MDR-TB: WHO 指南推荐^[4] 氯法齐明为治疗 MDR-TB 的核心药物。

3. XDR-TB: WHO 指南推荐^[3-4], 氯法齐明是 XDR-TB 化疗方案中主要的可选择药物之一。

(二) 超剂量及用法

1. 成人 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[2-5]: (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。(2) 100~200 mg/d, 口服; 应全疗程给药, 总疗程为 9~24 个月。与食物同服可减少胃部不适并改善吸收。

2. 儿童 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[2-5,87-88]: 推荐儿童剂量为 1 mg·kg⁻¹·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。

3. 耐药、重症及难治性 TBM^[2-5]: RR-TBM、MDR-TBM 及 XDR-TBM 参照以上推荐。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。

需要注意的是, 严重肝、肾功能不全及严重胃肠道疾病患者慎用。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, 因此, 与贝达喹啉、德拉马尼、莫西沙星和克拉霉素等延长 Q-Tc 间期的药物同时应用时, 应密切监测心电图的变化。

第七章 β-内酰胺类抗菌药物

阿莫西林/克拉维酸

阿莫西林/克拉维酸 (Amoxicillin/Clavulanate) 口服制剂由阿莫西林与克拉维酸钾按一定比例配比组成, 主要用于治疗多种革兰阳性菌和阴性菌的敏感菌株引起的各种感染。

一、说明书摘要

阿莫西林/克拉维酸口服制剂有片剂及干混悬剂 2 种剂型。因国内多个厂家生产, 各自有多种不同的配比, 用法用量有所不同。

1. 国内批准的适应证^[89-90]: 上呼吸道感染、下

呼吸道感染、泌尿系统感染、皮肤和软组织感染以及中耳炎、骨髓炎、败血症、腹膜炎和手术后感染等其他感染。

2. 用法用量^[89-90]: 常用阿莫西林/克拉维酸(7:1)制剂, 根据需要, 成人和 12 岁以上儿童 2 片/次(每片含阿莫西林 200 mg, 克拉维酸 28.5 mg), 1 次/8 h; 或 1 片/次(每片含阿莫西林 875 mg, 克拉维酸 125 mg), 2 次/d。体重 <40 kg 的儿童建议选用混悬剂。疗程一般不超过 14 d。

3. 不良反应: 常见的不良反应有胃肠道反应, 如腹泻、恶心和呕吐等, 也可出现皮疹、过敏性休克、药物热和支气管哮喘等。偶见血清氨基转移酶升高、嗜酸粒细胞增多、白细胞降低及念珠菌或耐药菌引起的二重感染。偶见头痛, 罕见失眠、焦虑、行为异常等中枢神经系统症状。

二、超说明书用药

阿莫西林抗 MTB 的作用相对较弱, 加入 β -内酰胺酶抑制剂后克拉维酸可对抗 MTB 所产生的 β -内酰胺酶, 体外研究结果证实其对 MTB 具有一定的抗菌活性, 阿莫西林/克拉维酸与其他抗结核药物如异烟肼、利福平、乙胺丁醇、美罗培南等联用可提高抗 MTB 的作用^[91-95]。WHO 在 2011 年^[2]和 2014 年^[3]耐药结核病治疗指南中及我国“耐药结核病化学治疗指南”^[5]中将阿莫西林/克拉维酸作为第 5 组疗效不确切药物之一, 用于耐药结核病的治疗, 并在 WHO “耐药结核病治疗指南(2016 年更新版)”^[4]中保留为 D3 组药物。WHO 认为, 阿莫西林/克拉维酸也是耐药结核病治疗中获取 β -内酰胺酶抑制剂的途径, 建议可与碳青霉烯类抗生素一起使用, 以提高疗效^[3-4]。由于价廉和不良反应较少, 常在临床上使用。

(一) 超适应症^[2-5]

1. RR-TB: 包括 RMR-TB 和 RPR-TB, WHO 制定的耐药结核病治疗指南推荐^[4], 在治疗耐药结核病的核心药物仍然不能组成有效治疗方案时, 可考虑使用阿莫西林/克拉维酸。

2. MDR-TB: WHO 制定的耐药结核病治疗指南推荐^[4], 在治疗耐药结核病的核心药物仍不能组成有效的治疗方案时, 可考虑使用阿莫西林/克拉维酸。

3. XDR-TB: WHO 及我国耐药结核病治疗指南推荐^[2-5], 阿莫西林/克拉维酸可用于 XDR-TB 的治疗, 但治疗作用可能有限。

(二) 超疗程及用法

万方数据

1. 成人 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[2-5]: (1) 剂量: WHO 建议成人及体重 >30 kg 的儿童: 80 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 或 2 600 ~ 3 000 mg/d, 分 2 次口服, 并建议组成方案时与碳青霉烯类一起使用^[3-4]。(2) 口服吸收良好, 耐受性好, 建议进食前服用。(3) 疗程: 持续用于强化期和巩固期治疗, 疗程为 9 ~ 24 个月。

2. 儿童 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[2-5]: 体重 >30 kg 儿童的剂量同成人。体重 <30 kg 的儿童: 80 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 分 2 次口服。最大剂量为 3 000 mg/d。持续用于强化期和巩固期, 疗程为 9 ~ 24 个月。

需要强调的是, 青霉素皮试阳性反应者、对本品及其他青霉素类药物过敏者及传染性单核细胞增多症患者禁用。阿莫西林从肾脏排泄, 肾功能减退者应根据血浆肌酐清除率调整剂量。克拉维酸在肝脏内清除, 肝功能损伤时应谨慎使用。妊娠和哺乳期妇女应用较为安全。

亚胺培南/西司他丁

亚胺培南/西司他丁(imipenem-cilastatin)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 -内酰胺类抗菌药物, 属于亚胺硫霉素类抗菌药物, 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^[96]

亚胺培南/西司他丁注射制剂, 可供静脉滴注及肌肉注射。

1. 国内批准的适应症: 适用于由敏感细菌引起的感染, 如腹腔内感染、下呼吸道感染、妇科感染、败血症、泌尿生殖道感染、骨关节感染、皮肤软组织感染及心内膜炎。不适用于脑膜炎的治疗。

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。

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,治疗结核病和耐药结核病有一定的临床疗效^[92-93,97-98]。WHO 在 2011 年^[2]和 2014 年^[3]“耐药结核病治疗指南”及我国“耐药结核病化学治疗指南”^[5]中将亚胺培南/西司他丁列为第 5 组疗效不确切药物,2016 年 WHO 将其归为治疗 MDR-TB 的可以添加的药物^[4]。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

1. RR-TB:包括 RMR-TB 和 RPR-TB,WHO 指南推荐^[4],在 A、B、C 三组药物仍不能组成有效治疗方案时,可考虑使用亚胺培南/西司他丁。

2. MDR-TB:WHO 指南推荐^[4],在 A、B、C 三组药物仍不能组成有效治疗方案时,可考虑使用亚胺培南/西司他丁。

3. XDR-TB:WHO 指南推荐^[4],在 A、B、C 三组药物仍不能组成有效治疗方案时,可使用亚胺培南/西司他丁。

4. 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^[4]RR-TBM、MDR-TBM 和 XDR-TBM 在 A、B、C 三组药物仍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,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^[3-4]。

(二)超剂量及用法

1. 成人 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB:WHO 指南推荐^[3-4],亚胺培南成人 1 000 mg,1 次/12 h,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,1 次/8~12 h。体重 < 50 kg 的患者建议按 30 mg/kg,2 次/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。

2. 成人耐药、重症及难治性 TBM^[3-4]:RR-TBM、MDR-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。

值得注意的是,本品与其他 β -内酰胺类抗菌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本品,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本品时,需停止哺乳。儿童可引起惊厥,应避免使用。长期

万方数据

使用应注意菌群失调等。

美罗培南

美罗培南(美洛培南,meropenem)为碳青霉烯类抗菌药物,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^[99]

美罗培南只有注射剂剂型。

1. 国内批准的适应证:肺炎及医院获得性肺炎、尿路感染、腹腔内感染、妇科感染、皮肤及软组织感染、脑膜炎及败血症。

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

近年来的研究显示,美罗培南对 MTB 及耐药 MTB 均有一定的抗菌活性^[92-93,95,100]。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^[91,101-105]。WHO 在 2014 年^[3]“耐药结核病治疗指南”及我国“耐药结核病化学治疗指南”^[5]中将美罗培南列为第 5 组疗效不确切药物,2016 年 WHO 将其归为治疗 MDR-TB 时可添加的药物^[4]。

(一)超适应证

1. RR-TB:包括 RMR-TB 和 RPR-TB,WHO 推荐,在 A、B、C 三组药物仍不能组成有效治疗方案时,可考虑使用美罗培南^[14]。

2. MDR-TB:WHO 推荐,在 A、B、C 三组药物仍不能组成有效治疗方案时,可考虑使用美罗培南^[4]。

3. XDR-TB:WHO 推荐,在 A、B、C 三组药物仍不能组成有效治疗方案时,可使用美罗培南^[4]。

4. 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^[4],治疗 RR-TBM、MDR-TBM 和 XDR-TBM 时,如 A、B、C 三组药物仍不能组成有效治疗方案时,可使用美罗培南。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^[3,4]。

(二)超剂量及用法

1. 成人 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB: WHO 指南推荐^[3],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 3~5 min 以上,静脉滴注需要 15~30 min 以上。疗程为 6~8 个月。

2. 儿童 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB: WHO 指南推荐^[3],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。

3. 耐药、重症及难治性 TBM: WHO 指南推荐^[3],治疗 RR-TBM、MDR-TBM 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。

需要注意的是,对碳青霉烯类、青霉素类或其他 β-内酰胺类抗菌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。

第八章 克拉霉素

克拉霉素(Clarithromycin)属大环内酯类抗菌药物,其作用机制是通过阻碍细胞核蛋白 50S 亚基的联结,抑制蛋白质合成而产生抑菌作用。主要用于治疗革兰阳性球菌、部分革兰阴性杆菌、肺炎支原体及肺炎衣原体引起的感染,对部分 NTM 也有较好的抑菌作用,近年来也被国内外多个指南推荐用于幽门螺杆菌的根除治疗。因疗效显著,不良反应少、安全性较高、价格相对便宜等特点,临床应用较广泛。

一、说明书摘要^[106]

目前我国常见的克拉霉素剂型有片剂、缓释片及干混悬剂。

1. 国内批准的适应证:适用于克拉霉素敏感菌所引起的下列感染:鼻咽部感染、下呼吸道感染、皮肤软组织感染、急性中耳炎、尿道炎、宫颈炎、军团菌感染、鸟分枝杆菌等 NTM 病及幽门螺杆菌感染。

2. 用法用量:(1)成人口服常用量为 250 mg/次,1 次/12 h;重症感染 500 mg/次,1 次/12 h,根据感染的严重程度应连续服用 6~14 d。(2)6 个月以上的儿童 7.5mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,口服。或按以下方法给药:①体重 8~11 kg, 62.5 mg/次,1 次/12 h;②体重 12~19 kg, 125 mg/次,1 次/12 h;③体重 20~29 kg, 187.5 mg/次,1 次/12 h;④

体重 30~40 kg, 250 mg/次,1 次/12 h;⑤根据感染的严重程度应连续服用 5~10 d。

3. 不良反应:主要为胃肠道反应,包括腹痛、腹泻、恶心、呕吐等。其他不良反应包括头痛、味觉异常和转氨酶短暂升高。有发生过敏反应报道,轻者为药疹、荨麻疹,重者为 Stevens-Johnson 综合征。偶见肝功能损伤、Q-Tc 间期延长、艰难梭菌引起的假膜性肠炎。

二、超说明书用药

(一)超适应证

克拉霉素是近 20 年来治疗 NTM 病最重要的新药,部分 MTB 菌株对克拉霉素敏感,既往作为第 5 组抗结核药物多次被 WHO 及我国指南推荐用于耐药结核病的治疗^[3,5]。最近,临床研究发现其对结核病可能无效^[105],WHO 已在“耐药结核病治疗指南(2016 年更新版)”抗结核药物中删除了克拉霉素^[4]。但有些研究认为,克拉霉素与一线口服抗结核药物具有协同作用(如与氯法齐明联合)^[82,105,107-109],在我国部分资源欠发达地区仍有一定的临床应用价值,仍推荐用于以下耐药结核病。

1. RR-TB:包括 RMR-TB 和 RPR-TB,对于 RR-TB 在 WHO 推荐的 4 组药物仍然不能组成有效治疗方案时,可考虑使用克拉霉素。

2. MDR-TB:在 WHO 推荐的 4 组药物仍不能组成有效治疗方案时,可考虑使用克拉霉素。

3. XDR-TB:在 WHO 推荐的 4 组药物仍不能组成有效治疗方案时,可考虑使用克拉霉素。

(二)超疗程及用法

1. 成人 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[3,5]:(1)成人剂量,体重 <50 kg,500~750 mg/d;体重 ≥50 kg, 750~1 000 mg/d,不宜超过 1 000 mg/d。(2)每日量分 1~2 次服用。(3)本品经肝肾双通道代谢,对于严重肾功能不全者,给药间隔应延长,如 500 mg/d,隔日使用。(4)用药途径为口服。(5)持续用于强化期及巩固期,建议总疗程为 9~24 个月。

2. 儿童 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB^[3,5]:(1)儿童剂量为 7.5 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,不超过 500 mg/d。(2)持续用于强化期及巩固期,建议总疗程为 9~24 个月。(3)12 岁以下儿童建议使用克拉霉素干混悬剂或颗粒剂等。

需要指出的是,克拉霉素可引起 Q-Tc 间期延长,因此,与莫西沙星、氯法齐明、贝达喹啉及德拉马尼这些引起 Q-Tc 间期延长的药物联用时,应密切监测心电图的变化。

编写组专家(排名不分先后):李亮、唐神结、陈效友、杜建、陆宇、高孟秋、刘宇红、丁卫民、黄学锐、郭振勇、段鸿飞、刘硕(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);沙巍、顾瑾、刘一典、范琳、姚岚、郝晓晖(同济大学附属上海市肺科医院);谭守勇(广州市胸科医院);徐金田(杭州师范大学附属医院);吴妹英、王霞芳、唐佩军(苏州市第五人民医院);严晓峰(重庆市公共卫生医疗救治中心);梅早仙(天津市海河医院);袁保东(武汉市肺科医院);邓国防、付亮(深圳市第三人民医院);陈晓红(福建省福州肺科医院);刘巍、陈禹(沈阳市胸科医院);朱育银(宁波市第二医院);常蕴青(太原市第四人民医院);贝承丽(长沙市中心医院)

志谢 宁波市第二医院张占军医生帮助整理了大量文献资料

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. WHO/HTM/TB/2017. 23 [M]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. WHO/HTM/TB/2011. 6 [M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [3] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014. 11. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [4] World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016. 04. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会结核病学分会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 非结核分枝杆菌菌诊断和治疗专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-581. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2012. 08. 006.
- [7] 注射用硫酸链霉素说明书. 2010 年版. 山东鲁抗医药股份有限公司.
- [8] 王仲元, 安慧茹, 陈红兵, 等. 短程化疗结合局部注射治疗浅表淋巴结结核的疗效分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(5): 394-395. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2009. 05. 023.
- [9] 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.
- [10] 硫酸阿米卡星注射液说明书. 2014 年版. 成都倍特药业有限公司.
- [11] Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. The Lancet, 2016, 387(1037): 2486-2487. DOI: 10. 1016/S0140-6736(16)30729-2.
- [12] 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.
- [13] 康世峰, 王全红. 论阿米卡星在结核性脑膜炎治疗中的重要作用 [J]. 基层医学论坛, 2012, 16(5): 585-586. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1721. 2012. 05. 031.
- [14] 高云玲, 陈晓红, 陈素卿, 等. 两种雾化吸入方案对气管支气管结核的近期疗效及不良反应观察 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(2): 163-167. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2017. 02. 012.
- [15] 宫希涛, 刘玉峰, 田红. 经支气管镜注药辅助治疗耐多药肺结核临床研究 [J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(6): 467-469.
- [16] 王莉, 李菊芳, 李贻弘, 等. 纤维支气管镜介入治疗支气管结核的疗效分析 [J]. 中国内镜杂志, 2010, 16(6): 635-637.
- [17] 贾育红, 刘新. 86 例多耐药空洞型肺结核介入辅助治疗的成效分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8(1): 10-13. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-9638. 2009. 01. 004.
- [18] 唐神结, 肖和平, 李红, 等. 经皮肺穿刺注药治疗耐多药肺结核空洞的近期疗效观察 [J]. 中国防痨杂志, 2009, 31(2): 94-99.
- [19] 杨书华, 茅惠娟, 施旭东, 等. 经皮肺穿刺给药治疗耐多药空洞型肺结核 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(2): 131-132. DOI: 10. 3760/j. issn. 1001-0939. 2006. 02. 017.
- [20] 王兴兰, 陈玲, 张建勇. 经皮肺穿刺注药治疗耐多药空洞型肺结核疗效的 Meta 分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(3): 183-188. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2017. 03. 006.
- [21] 异烟肼片说明书. 2015 年版. 沈阳红旗制药有限公司
- [22] 异烟肼注射液说明书. 2013 年版. 天津金耀药业有限公司.
- [23] Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, et al. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2008, 12(2): 139-145.
- [24] Xu Y, Wu J, Liao S, et al. Treating tuberculosis with high doses of anti-TB drugs: mechanisms and outcomes [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1): 67. DOI: 10. 1186/s12941-017-0239-4.
- [25] 吴福蓉, 唐神结, 肖和平. 高剂量异烟肼与延长强化期对结核性脑膜炎的疗效研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(6): 1259-1261.
- [26] 曹利. 高剂量异烟肼与延长强化期对结核性脑膜炎的疗效研究 [J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(13): 104-105. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-9316. 2015. 13. 085.
- [27] 肖阳宝, 席钊, 罗林紫, 等. 冷冻联合局部药物灌注治疗淋巴结瘰型气管支气管结核的结果分析 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(3): 256-259. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2017. 03. 010.
- [28] 田江华, 戴元荣, 颜孙舜, 等. 经支气管镜局部药物灌注治疗气管支气管结核的临床研究 [J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(6): 494-497. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2014. 06. 017.
- [29] 李光明, 孙坚, 杨蓉美, 等. 电子支气管镜下冷冻及病灶局部注药治疗肉芽增殖型支气管结核的效果 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(48): 3950-3952. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2015. 48. 017.
- [30] 赖宏智, 李史来, 陈伟生, 等. 经纤维支气管镜局部灌注抗结核药物辅助治疗空洞性肺结核的临床观察 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(3): 252-255. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2017. 03. 009.
- [31] 张瑞娥, 张崎, 鲁宏武, 等. 经纤维支气管镜局部给药对耐多药肺结核病的治疗研究 [J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(1): 16-18. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2002. 01. 007.
- [32] 耿书军, 刘建玲, 高官聚, 等. 经支气管镜局部注射辅助治疗耐多药肺结核的疗效及对患者免疫功能的影响 [J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(3): 243-245.
- [33] 傅瑜, 初乃惠, 苑松林, 等. 介入疗法在耐多药肺结核综合治疗中的作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(2): 95-98.
- [34] 唐神结. 耐药结核病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 138-193.
- [35] 利福平片(胶囊)说明书. 2015 年版. 成都通德药业有限公司.
- [36] 注射用利福平说明书. 2016 年版. 重庆华邦制药股份有限公司.
- [37] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO/CDS/TB/2018. 4 [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [38] World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018. 7. [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [39] Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis;

- an open-label, randomised controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(1):27-35. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70264-5.
- [40] Heemskerk AD, Nguyen M, Dang H, et al. Clinical outcomes of patients with drug-resistant tuberculous meningitis treated with an intensified antituberculosis regimen[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(1):20-28. DOI:10.1093/cid/cix230.
- [41] Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(1):39-49. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30274-2.
- [42] Peloquin CA, Velasquez GE, Lecca L, et al. Pharmacokinetic Evidence from the HIRIF Trial To Support Increased Doses of Rifampin for Tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8):pii:e00038-17. DOI:10.1128/AAC.00038-17.
- [43] Diacon AH, Patientia RF, Venter A, et al. Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(8):2994-2996. DOI: 10.1128/AAC.01474-06.
- [44] Boeree MJ, Diacon AH, Dawson R, et al. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(9):1058-1065. DOI:10.1164/rccm.201407-1264OC.
- [45] Steingart KR, Jothlad S, Robsky K, et al. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(3):305-316.
- [46] Parumasivam T, Chang RY, Abdelghany S, et al. Dry powder inhalable formulations for anti-tubercular therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 102:83-101. DOI:10.1016/j.addr.2016.05.011.
- [47] 吴河. 雾化吸入利福平治疗支气管结核的疗效观察[J]. *中国保健营养*, 2012, 10:288-289.
- [48] 史慧敏. 利福平粉针剂在淋巴结结核局部治疗中的应用观察[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(1):132. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2011.01.080.
- [49] 左氧氟沙星片剂说明书. 2017 年版. 第一三共制药北京有限公司.
- [50] 左氧氟沙星氯化钠注射液说明书. 2017 年版. 第一三共制药北京有限公司.
- [51] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines-4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420[M]. Geneva: World Health Organization, 2009.
- [52] 刘宇红, 杜建, 高微微, 等. 含链霉素或左氧氟沙星方案治疗复治肺结核患者的近期疗效及安全性[J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(5):487-493. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2015.05.005.
- [53] 沙巍, 张青, 崔文玉, 等. 首次复治肺结核患者短程化疗新方案的临床研究[J]. *中国防痨杂志*, 2017, 39(1):39-45. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.017.01.011.
- [54] Kalita J, Misra UK, Prasad S, et al. Safety and efficacy of levofloxacin versus rifampicin in tuberculous meningitis: an open-label randomized controlled trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(8):2246-2251. DOI:10.1093/jac/dku103.
- [55] Kalita J, Bhoi SK, Betai S, et al. Safety and efficacy of additional levofloxacin in tuberculous meningitis: a randomized controlled pilot study[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2016, 98:1-6. DOI: 10.1016/j.tube.2016.01.004.
- [56] Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, et al. Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(2):124-134. DOI:10.1056/NEJMoA1507062.
- [57] Bacci C, Galli L, de Martino M, et al. Fluoroquinolones in children: update of the literature[J]. *J Chemother*, 2015, 27(5):257-265. DOI:10.1179/1973947815Y.0000000054.
- [58] 莫西沙星片说明书. 2017 年版. 拜耳医药保健有限公司.
- [59] 盐酸莫西沙星氯化钠注射液说明书. 2015 年版. 拜耳医药保健有限公司.
- [60] Wang JY, Wang JT, Tsai TH, et al. Adding moxifloxacin is associated with a shorter time to culture conversion in pulmonary tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(1):65-71.
- [61] Conde MB, Efron A, Loreda C, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9670):1183-1189. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60333-0.
- [62] Srivastava S, Deshpande D, Pasipanodya J, et al. Optimal clinical doses of faropenem, linezolid, and moxifloxacin in children with disseminated tuberculosis: goldilocks[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(Suppl3):S102-S109. DOI:10.1093/cid/ciw483.
- [63] 加替沙星胶囊说明书. 2013 年版. 扬子江药业集团上海海尼药业有限公司.
- [64] 加替沙星注射液说明书. 2013 年版. 浙江尖峰药业有限公司.
- [65] Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(5):517-524. DOI:10.5588/ijtld.14.0535.
- [66] Aung K, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10):1180-1187. DOI:10.5588/ijtld.14.0100.
- [67] Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10):1188-1194. DOI:10.5588/ijtld.13.0075.
- [68] Chiang CY, Van Deun A, Rieder HL. Gatifloxacin for short, effective treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(9):1143-1147. DOI:10.5588/ijtld.15.0884.
- [69] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5):684-692. DOI:10.1164/rccm.201001-0077OC.
- [70] 马春莲, 张丽红, 颜鸣鹤. 加替沙星、力克肺疾联合化疗治疗复治肺结核的疗效观察(附 72 例分析)[J]. *北京医学*, 2012, (7):621-622.
- [71] 利奈唑胺说明书. 2012 年版. 辉瑞投资有限公司.
- [72] 中华医学会结核病学分会, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识编写组. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(1):14-19. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.01.006.
- [73] Dietze R, Hadad DJ, McGee B, et al. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11):1180-1185. DOI:10.1164/rccm.200806-892OC.
- [74] Weiss T, Schonfeld N, Otto-Knapp R, et al. Low minimal inhibitory concentrations of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis strains[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(1):285-287. DOI:10.1183/09031936.00084614.
- [75] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(1):161-170. DOI: 10.1183/09031936.00035114.
- [76] Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 22, 15(1):41. DOI: 10.1186/s12941-016-0156-y.
- [77] Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB

- and XDR-TB; systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40 (6): 1430-1442. DOI: 10.1183/09031936.00022912.
- [78] Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselning AC, et al. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014, 94 (2): 93-104. DOI: 10.1016/j.tube.2013.10.003.
- [79] 氯法齐明说明书. 2015 年版. 立业制药股份有限公司.
- [80] 桂徐蔚, 肖和平, 胡忠义, 等. 氯法齐明对不同耐药类型结核分枝杆菌的体外抑菌活性研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34 (8): 579-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.08.010.
- [81] 陆宇, 郑梅琴, 王彬, 等. 氯法齐明抗结核分枝杆菌的体内外活性研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31 (10): 752-755. DOI: 10.3321/j.issn.1001-0939.2008.10.011.
- [82] 陆宇, 王彬, 赵伟杰, 等. 氯法齐明与其他抗结核药物联用对结核分枝杆菌的作用 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33 (9): 98-102. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0939.2008.10.011.
- [83] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (9): 1361-1367. DOI: 10.1093/cid/civ027.
- [84] D'Alcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (3): pii:1602445. DOI: 10.1183/13993003.02445-2016.
- [85] Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, et al. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17 (8): 1001-1007. DOI: 10.5588/ijtld.12.0144.
- [86] Dey T, Bridgen G, Cox H, et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68 (2): 284-293. DOI: 10.1093/jac/dks389.
- [87] Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (10): 1300-1310. DOI: 10.1164/rccm.201606-1227CI.
- [88] Chiang SS, Starke JR, Miller AC, et al. Baseline predictors of treatment outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a Retrospective Cohort Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (8): 1063-1071. DOI: 10.1093/cid/ciw489.
- [89] 阿莫西林克拉维酸钾分散片说明书. 2012 年版. 哈药集团制药总厂.
- [90] 阿莫西林克拉维酸钾片说明书. 2012 年版. 湖北威尔曼制药股份有限公司.
- [91] Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M, et al. β -Lactams against Tuberculosis--New Trick for an Old Dog? [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (4): 393-394. DOI: 10.1056/NEJMc1513236.
- [92] Gonzalo X, Drobniewski F. Is there a place for β -lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68 (2): 366-369. DOI: 10.1093/jac/dks395.
- [93] Solapure S, Dinesh N, Shandil R, et al. In vitro and in vivo efficacy of β -lactams against replicating and slowly growing/nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 (6): 2506-2510. DOI: 10.1128/AAC.00023-13.
- [94] Pagliotto AD, Caleffi-Ferracioli KR, Lopes MA, et al. Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of antituberculosis drugs and amoxicillin/clavulanate combination [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49 (6): 980-983. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.08.025.
- [95] 陈旋, 张炜. 美罗培南联合克拉维酸对耐药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.
- [96] 注射用亚胺培南西司他丁钠说明书. 2015 年版. 杭州默沙东制药有限公司.
- [97] Arbex MA, Bonini EH, Kawakame Pirolla G, et al. Effectiveness and safety of imipenem/clavulanate and linezolid to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Brazil [J]. *Revista Portuguesa De Pneumologia*, 2016, 22 (6): 337-341. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.06.006.
- [98] Tiberi S, Sotgiu G, D' Ambrosio L, et al. Effectiveness and safety of imipenem-clavulanate added to an optimized background regimen (OBR) versus OBR control regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (9): 1188-1190. DOI: 10.1093/cid/ciw088.
- [99] 注射用美罗培南说明书. 2010 年版. 住友制药(苏州)有限公司.
- [100] Zhang D, Wang Y, Lu J, et al. In vitro activity of β -lactams in combination with β -lactamase inhibitors against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60 (1): 393-399. DOI: 10.1128/AAC.01035-15.
- [101] De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41 (6): 1386-1392. DOI: 10.1183/09031936.00124312.
- [102] Tiberi S, Sotgiu G, D' Ambrosio L, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate-versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR-and XDR-TB [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47 (6): 1758-1766. DOI: 10.1183/13993003.00214-2016.
- [103] Sotgiu G, D' Ambrosio L, Centis R, et al. Carbapenems to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (3): 373. DOI: 10.3390/ijms17030373.
- [104] Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47 (4): 1235-1243. DOI: 10.1183/13993003.02146-2015.
- [105] Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (5): 1461-1470. DOI: 10.1183/13993003.00649-2015.
- [106] 克拉霉素说明书. 2017 年版. 雅培贸易(上海)有限公司.
- [107] Chang K, Yew W, Tam C, et al. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 (9): 4097-4104. DOI: 10.1128/AAC.00120-13.
- [108] Brouqui P, Quenard F, Drancourt M. Old antibiotics for emerging multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB) [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49 (5): 554-557. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.008.
- [109] van der Paardt A, Wilffert B, Akkerman OW, et al. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (2): 444-455. DOI: 10.1183/09031936.00147014.

(收稿日期: 2018-04-01)

(本文编辑: 李文慧)