



中国防痨杂志
Chinese Journal of Antituberculosis
ISSN 1000-6621, CN 11-2761/R

《中国防痨杂志》网络首发论文

题目: 康替唑胺治疗结核病专家共识
作者: 聂文娟, 初乃惠
DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240480
收稿日期: 2024-11-04
网络首发日期: 2024-12-18
引用格式: 聂文娟, 初乃惠. 康替唑胺治疗结核病专家共识[J/OL]. 中国防痨杂志.
<https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20240480>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

•指南•规范•共识•

康替唑胺治疗结核病专家共识

中国防痨协会 《中国防痨杂志》编辑委员会 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 Inspire-CODA 研究组

基金项目：临床医学发展专项“扬帆 3.0”计划项目（ZLRK202331）；北京市卫生健康委员会研究型病房卓越临床研究计划（BRWEP2024W042160109）

通信作者：初乃惠，Email: chunaihui1994@sina.com；聂文娟，Email: 94642975@qq.com；张文宏，Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn；孙峰，Email: aaronsf1125@126.com



【摘要】康替唑胺是我国自主研发的新一代噁唑烷酮类药物，已被批准用于治疗细菌引起的复杂性皮肤和软组织感染。随着康替唑胺在结核病治疗临床探索性应用的日益广泛及临床研究的不断拓展，临床医生对其临床应用的指南或规范需求愈发迫切。为此，《中国防痨杂志》编辑委员会和中国防痨协会共同组织全国相关领域的专家进行了深入研讨，并制定了《康替唑胺治疗结核病专家共识》。本共识旨在规范和指导医务工作者在结核病治疗中使用康替唑胺，解决药物说明书或现有的抗结核治疗指南共识中缺乏关于康替唑胺抗结核治疗的适应证、剂量或疗程等问题所带来的困惑。期望本共识能为国内同行提供有益参考，共同推动康替唑胺在临床实践中的合理应用。

【关键词】恶唑烷酮类；康替唑胺；抗结核药；治疗应用；总结性报告(主题)

Expert consensus on the treatment of tuberculosis with contezolidis

Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Inspire-CODA Research Group

Corresponding authors: Chu Naihui, Email: chunaihui1994@sina.com; Nie Wenjuan, Email: 94642975@qq.com; Zhang Wenhong, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn; Sun Feng, Email: aaronsf1125@126.com

【Abstract】 Contezolidis is a new generation of oxazolidinone drugs independently developed in China, which has been approved for the treatment of complex skin and soft tissue infections. With the increasingly extensive exploratory application of contezolidis in the clinical treatment of tuberculosis and the continuous expansion of clinical research, clinicians need more and more guidelines or specifications for its clinical application. For this reason, Editorial Board of *Chinese Journal of Antituberculosis*, and the Chinese Antituberculosis Association jointly organized experts in relevant fields across the country to conduct in-depth discussions, and formulated the *Expert consensus on the treatment of tuberculosis with contezolidis*. This consensus aims to standardize and guide medical workers to use contezolidis in the treatment of tuberculosis, and solve the confusion caused by the lack of indications, dosage or course of treatment of contezolidis in the drug instructions or the consensus of the existing antituberculosis treatment guidelines. We hope that this consensus can provide useful references for domestic peers and jointly promote the rational application of contezolidis in clinical practice.

【Keywords】 Oxazolidinones; Contezolidis; Antitubercular agents; Therapeutic uses; Consensus development conferences as topic

【Fund program】 Clinical Medicine Development Special Project "Sailing" Plan Project (ZLRK202331); Beijing Municipal Health Commission Research Ward Excellent Clinical Research Program (BRWEP2024W042160109)

结核病是全球公共卫生面临的重要威胁之一。目前, 尽管耐多药/利福平耐药结核病 (multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis, MDR/RR-TB) 的治疗成功率有所提升, 但仍仅为 68%, 仍处于较低水平^[1]。面对这一严峻形势, 各国学者不断探索优化药物联合治疗方案; 其中, 噁唑烷酮类药物在耐药结核病 (DR-TB) 治疗及新药、新方案研发中扮演着越来越重要的角色。噁唑烷酮类药物利奈唑胺, 与贝达喹啉、普托马尼及莫西沙星组成的超短疗程方案 BPaLM, 已被世界卫生组织《结核病综合指南: 耐药结核病治疗 2022 年更新版》推荐为 MDR/RR-TB 治疗的首选方案。同时, 国内外 DR-TB 治疗指南也将利奈唑胺列为长疗程方案 A 组药物^[2-4]。然而, 长期应用利奈唑胺仍存在显著的安全性和耐受性问题。研究显示, 利奈唑胺是 BPaL (M) 方案中导致患者出现不良事件及进行药物调整的主要原因^[5]; 在所有长疗程方案 A~C 组药物中, 利奈唑胺的药物相关严重不良事件发生的绝对风险最高^[6]。这些不良事件主

要包括贫血、周围神经病变、视神经病变、血小板减少、乳酸中毒等。尽管降低利奈唑胺剂量可以减少骨髓抑制的发生风险，但对神经系统不良反应的影响并不显著。因此，迫切需要寻找替代疗法以提高临床治疗的安全性与耐受性。

康替唑胺是我国自主研发的新一代噁唑烷酮类药物，已被批准用于治疗由金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、无乳链球菌和停乳链球菌或咽峡炎链球菌等细菌引起的复杂性皮肤和软组织感染。随着康替唑胺在结核病治疗临床探索性应用的日益广泛及临床研究的不断拓展，临床医生对其临床应用的指南或规范需求愈发迫切。为解决实际工作中的问题和困惑，《中国防痨杂志》编辑委员会和中国防痨协会组织全国相关领域的专家进行了深入研讨，并制定了《康替唑胺治疗结核病专家共识》，期望本共识能为国内同行提供有益参考，共同推动康替唑胺在临床实践中的合理应用。

本共识采用世界卫生组织推荐的推荐分级的评估、制定与评价（grades of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE）方法，对循证医学证据质量和证据推荐强度进行分级。

GRADE 证据质量分级定义如下：（1）高质量（A）：真实值接近估计值，未来研究基本不可能改变评价结果的可信度；（2）中等质量（B）：对估计值有中等程度的确信度，真实值可能接近估计值，未来研究有可能改变现有评价结果的可信度；（3）低质量（C）：对估计值的的确信度有限，真实值很可能与估计值不同，未来研究很可能改变现有评估的可信度；（4）极低质量（D）：对估计值基本不能确信，真实值很可能与估计值完全不同。

GRADE 证据推荐强度分级定义如下：（1）强烈推荐（1 级）：指确信干预措施利大于弊或者弊大于利，前者为支持某项干预措施的强推荐，后者为反对使用某项干预措施的强推荐；（2）有条件推荐（2 级）：指利弊不确定或利弊相当，包括支持使用某项干预措施的弱推荐、反对使用某项干预措施的弱推荐。

康替唑胺概述

一、化学结构及抗结核分枝杆菌机制

康替唑胺为一种全合成的新型噁唑烷酮类抗菌药，化学名称为：(S)-5-(异噁唑-3-氨基)-3-{2,3,5-三氯-4-[4-氧-3,4-二氢吡啶-1(2H)-基]苯基}-噁唑烷-2-酮，分子式为 $C_{18}H_{15}F_3N_4O_4$ ，相对分子质量为 408.33^[7]。康替唑胺的抗菌机制与其他噁唑烷酮类抗菌药物相似，通过与细菌 50S 核糖体亚基的 23S 核糖体 RNA (rRNA) 竞争性结合，干扰蛋白质合成，从而抑制细菌生长^[8]。然而，由于人类线粒体中的 rRNA 与细菌的 23S rRNA 具有显著同源性，这类针对细菌 23S rRNA 的药物可能会对人类线粒体产生影响，从而增加骨髓抑制、外周神经和视神经病变风险^[9]。康替唑胺通过构象优化，在噁唑烷酮类化合物骨架结构苯环邻位引入氟原子，形成了一种三氟非共面结构^[10]。相比传统噁唑烷酮类化合物联苯平面结构，这一改变明显降低了康替唑胺对人体线粒体及单胺氧化酶的影响。因此，在降低骨髓抑制、外周神经和视神经病变风险及对人体单胺氧化酶的抑制作用方面，康替唑胺表现出明显优势^[8, 10]。基于这一独特的作用机制，尽管存在与同类药物利奈唑胺交叉耐药的可能性，但不会与其他传统抗结核药物发生交叉耐药。

二、药效学

体外研究证实，康替唑胺对结核分枝杆菌具有良好的抗菌活性，其最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration, MIC）范围为 0.125~4 mg/L。对敏感菌株及耐药菌株，康替唑胺展现出相似的抗菌作用^[11-13]。对耐药结核分枝杆菌临床分离株而言，康替唑胺与利奈唑胺体外抗菌活性相当，而优于左氧氟沙星（levofloxacin, Lfx）、莫西沙星、环丝氨酸（cycloserine, Cs）及氯法齐明（clofazimine, Cfz）^[11]。值得一提的是，康替唑胺在细胞内对结核分枝杆菌具有显著的抑制作用。研究显示，通过剂量依赖方式，康替唑胺能够有效地抑制结核分枝杆菌在细胞内生长，在 24 h 时 1×MIC 即可展现出明显的胞内抗菌活性^[12]。在感染结核分枝杆菌的 BALB/c 小鼠模型中，康替唑胺 100 mg/kg 1 次/d 和利奈唑胺 100 mg/kg 1 次/d 治疗组与治疗前对照组及未经治疗的对照组相比，都能显著降低小鼠肺部结核分枝杆菌负荷，两个治疗组之间差异无统计学意义^[13]。另一项 BALB/c 小鼠模型实验显示，贝达喹啉+普托马尼+康替唑胺组小鼠肺部结核分枝杆菌平均菌落形成单位最低，提示其与贝达喹啉等药物联用可能组成较好抗结核活性的有效治疗方案^[14]。

三、药代动力学

康替唑胺随餐口服，800 mg/次、1 次/12 h，稳态后，血药浓度达峰时间（ T_{max} ）约为 2.5 h。由于食物可促进康替唑胺的吸收，因此，建议康替唑胺应随餐或进餐后 30 min 内口服。康替唑胺与人血浆蛋白结合率约为 90%，无浓度依赖性。口服给药后，康替唑胺在健康受试者体内分布广泛，平均表观分布容积约为 0.61 L/kg^[7]。康替唑胺临床前药代动力学研究显示，康替唑胺口服给药吸收后，药物主要分布在消化道、肺和肾等^[15]。在人体内，约 95% 的康替唑胺由黄素单加氧化酶 5（FM05）和肝胞浆中的还原酶共同催化，主要代谢产物无抗菌活性；剩余不足 5% 的原形药物经尿和粪便排泄。由于尚未见通过该代谢机制代谢或抑制/诱导 FM05 活性的其他已上市药物，因此，康替唑胺发生药物相互作用风险低。老年患者、轻中度肝功能不全或轻度肾功能不全患者的康替唑胺体内暴露量（以血药浓度-时间曲线下面积 AUC 计）与健康受试者相似，因此无需调整剂量。对于中重度肾功能不全患者，因康替唑胺原形药物经尿的累积排泄量不足给药量的 2%，预测不同程度的肾功能损伤患者均可获得相似的康替唑胺血浆暴露量，因此，无需调整剂量^[7]。

康替唑胺治疗结核病的临床实践进展及临床适应证

一、早期杀菌活性（early bactericidal activity, EBA）

一项康替唑胺（800 mg，2 次/d）对照利奈唑胺（600 mg，1 次/d）治疗初治涂阳肺结核患者的 EBA 研究显示，康替唑胺组的 EBA_(0~14) 为 1.13 log₁₀CFU/ml，利奈唑胺组的 EBA_(0~14) 为 0.43 log₁₀CFU/ml，两组间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），康替唑胺组的 0~14 d 痰培养报阳时间（time to positivity, TTP）延长（38.60±43.69）h，利奈唑胺组的 TTP_(0~14) 延长（27.70±78.21）h。上述结果表明，康替唑胺具有良好的 EBA^[16]。

二、康替唑胺治疗肺结核的有效性与安全性

一项回顾性研究，纳入因利奈唑胺（600 mg，1 次/d 或 2 次/d）治疗不耐受而接受含康替唑胺抗结核

方案的患者 25 例，其中 68%（17/25）的患者被诊断为 RR-TB 或 MDR-TB。这些患者共报告了 30 例不良事件（adverse event, AE），约 26.7%（8/30）的 AE 严重程度为 3 级（严重）。在转向使用含康替唑胺（400~800 mg，1 次/12 h）的抗结核治疗方案至少 1 个月后，所有患者均观察到临床改善，84% 的患者的痰菌涂片和（或）培养结果阴性，90% 利奈唑胺相关 AE 得到了消退或好转^[17]。康替唑胺可能作为在出现利奈唑胺不良反应后替换利奈唑胺与其他抗结核药物联合使用的抗结核药物。另一项包含康替唑胺安全性情况的随机对照多中心临床研究正在全国范围内开展^[18]。

此外，一系列病例报告进一步探索康替唑胺在耐药肺结核患者中的应用。燕娜等^[19]报告了探索性使用包含康替唑胺（800 mg，1 次/12 h）的全新口服方案（贝达喹啉、德拉马尼、康替唑胺）治疗 1 例广泛耐药肺结核的病例。患者服药 2 周后检测显示，康替唑胺血药浓度水平较高（40.0 μg/ml）。在抗结核治疗 1 个月后痰菌阴转且持续阴性，胸部 CT 检查示病灶明显缩小；患者根据我国指南停药^[20]后 3 个月复查痰菌持续阴性，胸部 CT 检查示病灶稳定未复发，显示该方案具有较好治疗效果。治疗期间未发生包括骨髓抑制、周围神经病变等不良反应。Wang 和 Ma^[21]报告应用康替唑胺治疗 3 例特殊临床情况的结核病患者（病例 1 为结核病合并骨髓抑制综合征，病例 2 为耐药结核病合并肝硬化、贫血，病例 3 为耐药结核病合并肝移植，利奈唑胺治疗后出现严重贫血），经康替唑胺（200~400 mg，1 次/12 h）治疗后，3 例患者症状明显改善，未见不良反应。Li 等^[22]报告 1 例急性淋巴细胞白血病患者（在异基因造血干细胞移植后感染肺结核），在使用含利奈唑胺（600 mg，1 次/12 h）方案治疗过程中，患者出现牙龈出血和血小板减少等不良反应，后替换康替唑胺（800 mg，1 次/12 h）治疗 7 个多月，未出现血液学不良反应和周围神经病变症状。Fu 等^[23]报道了 1 例既往有慢性乙型肝炎、感染 HIV 且未经治疗的 50 岁男性患者，经实验室检查确诊为耐多药肺结核。该患者采用含利奈唑胺的方案治疗结核病，同时进行乙型肝炎病毒和 HIV 抑制治疗。因免疫重建炎症综合征在治疗期间病情加重。幸运的是，经过适当的处理，包括停用利奈唑胺，改用含康替唑胺的抗结核治疗方案，患者最终顺利康复。以上病例报告均表现出康替唑胺在特殊类型结核病患者中，即有严重合并症和并发症患者中，仍保持了较好的用药安全性。

三、康替唑胺治疗中枢神经系统结核的临床实践与研究进展

目前，康替唑胺在中枢神经系统结核中应用的研究证据还十分有限，限于个案报告。Guo 等^[24]尝试在 1 例诊断为结核性脑膜脑炎的 32 岁女性患者抗结核治疗中使用康替唑胺。初始多药联合抗结核治疗方案效果不佳，并出现药物相关不良反应，后将利奈唑胺替换为康替唑胺（800 mg，1 次/12 h）治疗，患者在接受抗结核治疗后病情有所好转。在开始服用康替唑胺治疗后的第 7 周和第 11 周（服药后 7 h），康替唑胺在血清和脑脊液（cerebrospinal fluid, CSF）中浓度分别为 9.64 mg/L、0.54 mg/L 和 9.36 mg/L、1.15 mg/L，CSF 与血清的浓度比分别为 0.056 和 0.123。CSF 中检测到的康替唑胺浓度高于其对结核分枝杆菌的最低抑制浓度，并且接近血清中游离的康替唑胺部分。Xu 等^[25]报告了 1 例 69 岁女性使用康替唑胺成功治疗利奈唑胺（600 mg，1 次/d）不耐受的结核性脑膜炎患者，改用康替唑胺（400 mg，1 次/12 h）治疗近 8 个月后，患者的脑膜炎症状、指标及利奈唑胺相关不良反应得到了改善。上述个案初步验证了康替唑胺在结核性脑膜炎中可能的治疗潜力，但因例数极少，故尚未能形成共识意见，有待更大样本量和更长治

疗效果来验证。

四、康替唑胺治疗其他肺外结核的临床实践与研究进展

目前，康替唑胺治疗其他肺外结核的研究证据还十分有限，限于个案报告。Kang 等^[26]报告了 1 例康替唑胺治疗结核性胸膜炎的 87 岁女性患者。该患者因治疗方案中使用利奈唑胺（600 mg，2 次/d）导致血小板减少，之后治疗方案改为康替唑胺（400 mg，1 次/12 h）联合 Cs，血小板恢复正常，持续治疗结核性胸膜炎 4 周，展现出良好的安全性和疗效，提示康替唑胺可作为治疗结核性胸膜炎的选择之一。Liu 等^[27]报告 1 例患有慢性移植肾功能障碍合并肺结核、结核性胸膜炎和结核性腹膜炎患者，使用利奈唑胺（600 mg，1 次/d）2 周后出现骨髓抑制；换用含康替唑胺（400 mg，1 次/12 h）后体温恢复正常，腹腔积液 3 个月后消失，且治疗期间无不良反应发生。康替唑胺治疗肺外结核的临床研究还有待进一步验证，包括其不同组织中的暴露水平，以及更大样本量的长期治疗效果。

依据现有的基础与临床研究结果，参考世界卫生组织及我国指南对于噁唑烷酮类药物的相关使用推荐^[28-29]，康替唑胺适应证推荐如下：

推荐意见 1：推荐康替唑胺作为成人结核病，尤其是耐药结核病（MDR/RR-TB，准广泛耐药结核病、广泛耐药结核病），包括肺结核及肺外结核等初始治疗方案不能组成有效和足够的抗结核治疗方案的联合用药，尤其是出现骨髓抑制、神经炎等药物不良反应导致药物不耐受的患者，或因不良反应无法继续使用利奈唑胺治疗的患者（1C）。

推荐意见 2：对于使用利奈唑胺可能导致不良反应发生率升高情况下，临床医师应进行评估，权衡利弊，在条件允许的情况下，推荐优先使用康替唑胺，以避免不良反应的发生（1C）。

推荐意见 3：当患者原治疗方案加用/换用利奈唑胺抗结核治疗未显示临床有效时，考虑到康替唑胺与利奈唑胺间存在交叉耐药，不推荐使用康替唑胺替换利奈唑胺（2D）。

五、康替唑胺治疗特殊人群结核病的临床实践与研究进展

目前已发表的含康替唑胺抗结核治疗方案治疗老年肺结核的病例报告均显示患者临床症状改善，未发现与康替唑胺相关的严重不良反应^[17, 21]。虽然在抗结核治疗领域老年患者应用康替唑胺的临床报告较少，但一项回顾性研究结果显示，康替唑胺与利奈唑胺治疗 70 岁以上重症院内获得性肺炎老年患者的临床疗效相当，但康替唑胺引起的血小板下降发生率明显低于利奈唑胺^[30]。上述证据提示，康替唑胺治疗老年肺结核患者可能安全有效。

Shi 等^[31]报告了 1 例患有结核性胸膜炎合并红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的 4 岁男性患儿，曾因利奈唑胺治疗其他感染而出现严重骨髓抑制病史。使用含康替唑胺（200 mg，1 次/12 h）抗结核方案治疗超过 1 年，患儿病情好转，肝肾功能保持正常，未发现任何不良反应。该结果提示，在儿童患者中，长期使用康替唑胺治疗结核病可能安全有效。

推荐意见 4：基于现有老年患者的抗结核个案报告及康替唑胺 I～III 期临床研究和上市后在老年人群

中使用的安全性数据，推荐康替唑胺可用于老年结核病患者的抗结核治疗（1C）。

推荐意见 5：康替唑胺尚未完成在儿童患者（18 岁以下）中进行临床有效性与安全性评价，仅有相关病例报道，故临床医生在考虑应用康替唑胺组成抗结核治疗方案时，需根据患儿实际情况，预判获益与风险后谨慎考虑使用（1A）。

康替唑胺抗结核治疗的剂量与疗程

康替唑胺治疗革兰阳性菌的推荐剂量为随餐或餐后 30 min 内给药 800 mg 1 次/12 h^[7]，但治疗肺结核的剂量和疗程尚无统一意见。目前已完成或在开展的康替唑胺对照利奈唑胺的临床试验中，采用康替唑胺 800 mg 1 次/12 h 方案，EBA 或疗效结果显示与利奈唑胺相似，且康替唑胺的安全性及耐受性良好^[16-17]。亦有部分病例报告用 400 mg 1 次/12 h 的剂量，也显示了较好的抗结核效果和安全性。未来有关康替唑胺抗结核治疗剂量推荐还有待临床试验进一步研究和验证。

基于以上所有临床研究数据，康替唑胺说明书、噁唑烷酮类药物药代动力学/药效学特性，建议康替唑胺的剂量、用法及化疗方案如下：

推荐意见 6：康替唑胺用于成人患者推荐剂量为：800 mg，1 次/12 h。推荐随餐或进餐后 30 min 内口服（1A）。对于可能因为体质量、不良反应、肝肾功能或其他不良反应等影响的情况下，可考虑 400 mg 1 次/12 h 的调整后用药剂量（2C）。

推荐意见 7：基于现有证据，年龄对康替唑胺药代动力学无明显影响，且安全性良好，因此，老年患者无需调整剂量，康替唑胺推荐剂量为：800 mg，1 次/12 h，随餐或进餐后 30 min 内口服（1B）。

推荐意见 8：基于有限的证据，康替唑胺在儿童患者应用时，其剂量应根据体质量换算。各年龄体质量推荐剂量参考如下：（1）体质量 ≥ 50 kg，12 周岁 $\leq$ 年龄 < 18 周岁：给予 800 mg，1 次/12 h；（2）35 kg $\leq$ 体质量 < 50 kg，6 周岁 $\leq$ 年龄 < 18 周岁：给予 600 mg，1 次/12 h；（3）20 kg $\leq$ 体质量 < 35 kg，6 周岁 $\leq$ 年龄 < 12 周岁：给予 400 mg，1 次/12 h；（4）低于上述体质量范围的患儿，基于已发表的病例报告，推荐用药剂量：12~20 mg/kg（1D）。

推荐意见 9：轻至中度肝功能不全、肾功能不全患者无需调整康替唑胺剂量（1A）。由于尚未在严重肝功能不全的患者中评价康替唑胺的药代动力学特性，基于现有临床实践证据，对于严重肝功能不全患者，康替唑胺推荐剂量为 400 mg，1 次/12 h（2C）。

推荐意见 10：在结核病治疗中，临床医生可根据患者治疗中的实际情况（合并症、不良反应、药物相互作用等），调整康替唑胺用药剂量及疗程，在保证患者安全性的前提下维持抗菌疗效，不影响疾病的治疗进程。如有漏服情况，需立即补服；如果接近下一剂的服用时间，不用补服，可按照计划服用下一剂（1B）。

康替唑胺常见不良反应处理

噁唑烷酮类抗菌药常见的不良事件为腹泻、头痛和恶心。而在临床应用时，较为关心的则是如利奈唑

胺等药物在血液系统和神经系统的不良反应，这些不良反应的发生在一定程度上限制了这两种噁唑烷酮类抗菌药在临床的长期使用。

基于现有的临床研究证据，康替唑胺常见不良反应（≥1%）主要为胃肠道反应（恶心、呕吐、腹部不适）和生化检查异常（丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血尿酸升高、血胆红素升高），未见骨髓抑制相关的血液学变化，未观察到与治疗相关的周围神经和视神经病变，受试者耐受性良好。在临床试验中观察到的胃肠道反应大部分为轻度到中度，且大多呈一过性，无需药物治疗，可自行恢复。如治疗过程中出现较重的胃肠道反应，可考虑暂停用药。偶见的不良反应（≥0.1%）有皮疹、头晕、头痛、心动过缓、高脂血症、痰量增多、耳鸣、鼻前庭炎等^[7, 20]。目前仅有康替唑胺连续 28 d 应用的临床试验安全性数据，个案报道最长应用时间为 9 个月^[21]。康替唑胺和利奈唑胺相关不良反应对比见表 1。

表 1 康替唑胺与利奈唑胺常见不良反应

不良反应	利奈唑胺	康替唑胺 ^[7]
血液系统	应用利奈唑胺患者中出现骨髓抑制的报道，包括贫血、白细胞减少和血小板减少	少见引起骨髓抑制相关的血液系统参数的显著变化
	应用利奈唑胺患者至少每月进行全血细胞计数检查	
	对发生重度骨髓抑制患者应考虑停用利奈唑胺治疗	
神经系统	有周围神经病、视神经病变和视神经炎报道，多为治疗时间较长患者 对长期应用利奈唑胺患者，应定期进行视觉功能问诊和监测，以及周围神经问诊和检测	少见与治疗相关的周围神经和视神经病变
其他	常见不良事件为恶心呕吐、腹痛腹泻，部分患者服药后有舌苔变黑	胃肠道反应大部分为轻度至中度，且大多呈一过性

推荐意见 11：康替唑胺抗结核治疗疗程尚不明确，长期使用安全性尚未完成验证。因此，建议使用康替唑胺时，参照国家规划方案，监测不良反应（1B）。

推荐意见 12：康替唑胺常见不良反应有胃肠道反应、肝功能异常、尿酸升高，少见心律失常、骨髓抑制和周围神经炎等；胃肠道反应大部分为轻度到中度，大多呈一过性，大部分无需药物治疗，可自行恢复（1A）。

康替唑胺临床应用注意事项

- 1. 用药前需告知患者康替唑胺的不良反应和注意事项。
- 2. 禁忌证：康替唑胺禁用于已知对康替唑胺或其他噁唑烷酮类药物或康替唑胺片其他成分过敏的患者。
- 3. 在制定含康替唑胺抗结核治疗方案时，应由专家组讨论，联合应用其他抗结核药组成方案。
- 4. 康替唑胺用于抗结核治疗时，用药应当在结核病专科医生指导下使用。
- 5. 虽然在已完成的临床试验中，接受康替唑胺片治疗的受试者未出现骨髓抑制或发生骨髓抑制的趋势，但考虑到已上市的其他噁唑烷酮类药物发生骨髓抑制和周围神经病变不良反应，建议接受康替唑胺片

治疗超过 28 d 时，应关注全血细胞计数的变化和是否发生周围神经病变。

6. 尽管在已完成的所有临床试验中均未见与康替唑胺相关的结肠炎，但在长期使用时仍需注意如果正在治疗期间或之后出现严重腹泻，应考虑伪膜性结肠炎。

7. 尽管健康受试者口服康替唑胺片 14 d，粪便培养未见细菌交替，但考虑到结核病的长期治疗，仍应警惕二重感染。

8. 目前康替唑胺尚未完成在儿童患者中的临床有效性和安全性评价，尽管有儿童病例的临床报告，但在儿童患者中应用康替唑胺时，应权衡利弊。

9. 目前尚未在妊娠妇女、哺乳期妇女进行研究，动物实验表明康替唑胺可通过怀孕大鼠的胎盘屏障，分泌至哺乳期大鼠的乳汁中，建议育龄期妇女或其伴侣在服用本品期间应避孕，慎用于哺乳期妇女，如需使用，应暂停哺乳。

10. 在康替唑胺治疗期间，应按照规定定期检查痰涂片和痰培养，监测抗结核药物的药物敏感性试验结果，定期复查胸部 X 线摄片或胸部 CT。

最后，需要注意的是，本专家共识是基于现有临床研究证据与专家经验的基础上完成的。由于康替唑胺在中国首发上市，其抗结核长期使用及用药方案的有效性和安全性正在不断被临床验证过程中，需要各学科专家进一步协作，探索抗结核治疗的创新中国方案，探寻适宜的治疗剂量与疗程，以期为全球抗结核临床实践提供最佳的循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔者：聂文娟 初乃惠

编写组成员（排名不分先后）：初乃惠、聂文娟、陆宇、马丽萍、王隼、李雪莲、荆玮、王宇津（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）；张文宏、孙峰、任燕飞、刘人羽、黄菊（复旦大学附属华山医院/国家传染病医学中心）；谢周华、林艳荣、朱庆东（南宁市第四人民医院）；李绍先、泮仕广（烟台市奇山医院）；陈晓红（福州肺科医院）；杜鹃（武汉市肺科医院）；邓国防（深圳市第三人民医院）；沙巍、范琳、顾瑾（上海市肺科医院）；刘爱梅（广西壮族自治区胸科医院）；金龙（黑龙江省传染病防治院）；李志惠、崔丹（河北省胸科医院）；邝浩斌（广州市胸科医院）；陈裕、梁瑞霞（河南省胸科医院）；党丽云（西安市胸科医院）；张侠、张向荣（南京市第二医院）；王华（安徽省胸科医院）；邱超（佳木斯市肿瘤结核医院）；杨坤云、易恒仲（湖南省胸科医院）；吴雪琼、梁建琴（中国人民解放军总医院第八医学中心）；韩文革（潍坊市第二人民医院）；刘玉峰（青岛市胸科医院）；邓爱花（江西省胸科医院）；裴异（长沙市中心医院）；如克亚木 阿不都沙拉木（新疆维吾尔自治区传染病医院）；侯志丽（天津市海河医院）；吴桂辉（成都市公共卫生临床医疗中心）；熊瑜（山东省公共卫生临床中心）；林明贵（清华大学附属北京清华长庚医院）；崔俊伟（新乡医学院第一附属医院）；张凡（呼伦贝尔市传染病医院）

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization, 2024.
- [2] 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). 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(11): 1085-1102. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20230809-00062.
- [3] 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, 中国防痨协会, 《中国防痨杂志》编辑委员会. 耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021年版). 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 859-866. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.002.
- [4] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [5] Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N Engl J Med, 2020, 382(10): 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
- [6] Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
- [7] 康替唑胺片(优喜泰®)说明书. 2023年版. 浙江华海药业股份有限公司.
- [8] Gordeev MF, Yuan ZY. New potent antibacterial oxazolidinone (MRX-I) with an improved class safety profile. J Med Chem, 2014, 57(11): 4487-4497. doi: 10.1021/jm401931e.
- [9] Song T, Lee M, Jeon HS, et al. Linezolid Trough Concentrations Correlate with Mitochondrial Toxicity-Related Adverse Events in the Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. EBioMedicine, 2015, 2(11): 1627-1633. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.051.
- [10] Wright A, Deane-Alder K, Marschall E, et al. Characterization of the Core Ribosomal Binding Region for the Oxazolidone Family of Antibiotics Using Cryo-EM. ACS Pharmacol Transl Sci, 2020, 3(3): 425-432. doi: 10.1021/acsptsci.0c00041.
- [11] An H, Sun W, Liu X, et al. *In vitro* activities of contezolid (MRX-I) against drug-sensitive and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Microbiol Spectr, 2023, 11(5): e0462722. doi: 10.1128/spectrum.04627-22.
- [12] Wang C, Wang G, Huo F, et al. Novel oxazolidinones harbor potent *in vitro* activity against the clinical isolates of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1067516. doi: 10.3389/fmed.2022.1067516.
- [13] Shoen C, DeStefano M, Hafkin B, et al. *In Vitro* and *In Vivo* Activities of Conteazolid (MRX-I) against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(8): e00493-18. doi: 10.1128/AAC.00493-18.

- [14] Almeida D, Li S-Y, Lee J, et al. Contezolid can replace linezolid in a novel combination with bedaquiline and pretomanid in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(12): e0078923. doi: 10.1128/aac.00789-23.
- [15] 袁红, 王星海, 张菁. 唑烷酮类抗耐药菌新药——康替唑胺. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(6): 765-772. doi: 10.16718/j.1009-7708.2021.06.027.
- [16] Jiang G, Liu R, Ge Q, et al. Contezolid demonstrated equivalent efficacy to linezolid in tuberculosis treatment in an early bactericidal activity study//ESCMID Global. *ESCMID Global*, 2024: 0625.
- [17] Wang J, Nie W, Ma L, et al. Clinical Utility of Contezolid-Containing Regimens in 25 Cases of Linezolid-Intolerable Tuberculosis Patients. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 6237-6245. doi: 10.2147/IDR.S425743.
- [18] 聂文娟, 孙峰, 王雪钰, 等. 含新药口服短程方案治疗利福平耐药肺结核患者的多中心随机对照临床试验. *中国防痨杂志*, 2024, 46(11): 1313-1319. doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240281.
- [19] 燕娜, 王庆枫, 王隽, 等. 包含康替唑胺的全新口服化学治疗方案治疗广泛耐药肺结核 1 例. *中华传染病杂志*, 2023, 41(8): 529-531. doi: 10.3760/cma.j.cn311365-20230301-00059.
- [20] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版). *中国防痨杂志*, 2019, 41(10): 1025-1073. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [21] Wang J, Ma L. Tuberculosis patients with special clinical conditions treated with contezolid: three case reports and a literature review. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1265923. doi: 10.3389/fmed.2023.1265923.
- [22] Li J, Yu Z, Jiang Y, et al. Rare tuberculosis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation successfully treated with contezolid—a typical case report and literature review. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1258561. doi: 10.3389/fcimb.2023.1258561.
- [23] Fu W, Deng ZW, Wang P, et al. A complex case study: coexistence of multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis, HBV-related liver failure, and disseminated cryptococcal infection in an AIDS patient. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 533. doi: 10.1186/s12879-024-09431-9.
- [24] Guo W, Hu M, Xu N, et al. Concentration of contezolid in cerebrospinal fluid and serum in a patient with tuberculous meningoencephalitis: A case report. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 62(2): 106875. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106875.
- [25] Xu Z, Zhang J, Guan T, et al. Case report: Successful treatment with contezolid in a patient with tuberculous meningitis who was intolerant to linezolid. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1224179. doi: 10.3389/fmed.2023.1224179.

- [26] Kang Y, Ge C, Zhang H, et al. Compassionate Use of Contezolid for the Treatment of Tuberculous Pleurisy in a Patient with a Leadless Pacemaker. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 4467-4470. doi: 10.2147/IDR.S373082.
- [27] Liu W, Yang L, Qin H, et al. Successful Treatment of Intractable Tuberculous Peritonitis in a Woman with Chronic Kidney Allograft Dysfunction Using Contezolid Containing Regimen. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 2713-2718. doi: 10.2147/IDR.S465350.
- [28] 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. *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.
- [29] 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). *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(10): 988-995. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20220320-00220.
- [30] 那鹏, 刘婷婷, 袁亚平, 等. 康替唑胺与利奈唑胺对 70 岁以上重症院内获得性肺炎患者的疗效比较. *解放军医学院学报*, 2024, 45(3): 239-244, 251. doi:10.12435/j.issn.2095-5227.2024.001.
- [31] Shi S, Feng B, Li D, et al. Treatment of Tuberculous Pleurisy With Contezolid in a Child With Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency: The First Case Report. *Pediatr Infect Dis J*, 2024, 43(9): 869-871. doi: 10.1097/INF.0000000000004369.

(收稿日期: 2024-11-04)

(本文编辑: 李敬文)