

儿童抗结核一线治疗推荐

Nicola Principi¹ · Luisa Galli² · Laura Lancella³ · Marina Tadolini⁴ ·

Giovanni Battista Migliori⁵ · Alberto Villani³ · Susanna Esposito¹ ·

意大利儿科 TB 研究组

Springer 国际发布, 瑞典 2015

翻译: 吉林省结核病医院 于英杰

摘要

本文描述了一个科学家组织关于儿科结核 (TB) 一线治疗的推荐。肺 TB 的治疗应基于现存的肺实质受累和抗生素耐药风险。肺外 TB 的治疗基于严重肺 TB 治疗方案。注射皮质类固醇仅推荐用于粟粒 TB、结核性脑膜炎和结核性心包炎。使用维生素 B6 的适应症是哺乳期儿童、严重营养不良状况, 或伴有维生素缺乏高风险的疾病。一旦开始治疗, 应对儿童 TB 患者仔细随访以便评估其依从性、治疗效果、改变治疗的需要, 以及是否存在与药物有关的不良反应。基层保健儿科专家可以支持参考中心机构提供家庭健康教育, 提高治疗依从性。

主要观点

- 儿童 TB 一线治疗方法基于特殊临床情况和抗生素耐药风险。
- 儿童 TB 治疗方案复杂, 实际上许多可能有效的药物未批准用于儿童。
- 一旦开始治疗, 应仔细随访 TB 患儿以便评估其依从性、治疗效果、是否需要调整治疗、是否存在与药物有关的不良反应

初级保健儿科医师可以支持参考中心提供家庭健康教育, 提高治疗依从性。

1 介绍

结核病 (TB) 是全球范围的感染性疾病, 因其死亡的人数高居全世界第二位。2013 年全球报告约 9 百万结核病例, 其中约 55 万为 15 岁以下儿童 (占全部病例的 6%), TB 病造成大约 8000 名 HIV 阴性儿童死亡 (范围 64000-97000) [1, 2]。然而, 世界卫生组织 (WHO) 在对 22 个高负担国家的回顾性精确模型研究的最新结果表明, 因为以上数字基于公布的病例, 统计学上被低估了 [3]。

儿童 TB 治疗方案复杂, 实际上许多有可能有用的药物未被批准用于儿科, 也没有对一岁以内婴儿使用的适当构想 [4]。

本文描述了一个科学家组织关于儿科 TB 一线治疗的推荐。人类免疫缺陷病毒 (HIV) 共同感染的影响和其他免疫缺陷的情况, 以及耐药 TB 的治疗和管理在其他两篇文章中评估。

2 方法

基于国家健康学院和意大利国家项目指南使用共识讨论方法 [5, 6] (表 1), 通过联机医学文献分析和检索系统的系统回顾以及考克兰数据库从起始到 2014 年 12 月 31 日止的系统回顾, 确定了相关的英文出版物。搜索主题是“儿童或小儿科的和治疗或疗法或抗结核药物

和英文”。工作组同意 TB 治疗管理的一系列相关临床问题（涉及耐药 TB 的文章本文未予评估）。

评估程序的证据关注 0~18 岁患者，并包括部分特殊指向研究和选择方向的正式系统研究，临床推荐来自最新的国际指南，对有争议的项目进行了精确的对比回顾。每个项目的所有数据进入证据表格。使用苏格兰大学间指引网络方法清单，经培训人员显著提高了文献获取[7]，参考文献的材料和准备的草稿发给所有评委会成员。已出版的证据提高各种会议上讨论，当证据不能提供一致的和清楚的推荐，则使用德菲尔方法达成一致[7]。最后的文本在这些讨论的基础上修正，同通过 E-mail 递交给每个共识讨论参与者进行最后的批准。

表 1 证据质量和推荐强度

证据质量

- I 证据来自超过一个适当的设计、随机的、控制研究和/或随机研究的系统回顾
- II 证据来自一个适当的设计、随机的、控制研究
- III 证据来自队列研究或他们的数据分析
- IV 证据来自回顾性病例控制研究或他们的数据分析
- V 证据来自系列病例没有试验对照组
- VI 证据来自受尊敬作者基于临床经验的观点

推荐强度

- A 委员会强烈支持的推荐
- B 委员会中等支持的推荐
- C 委员会少量支持的推荐

指定的临床医生和循证医学专家，以及多人参加的科学社团，包括普通儿科、儿童感染性疾病、新生儿学、传染病学、药学和方法学领域的专家组成多学科委员会。委员会由意大利儿童感染性疾病团体（SITIP）协调。没有委员会成员宣布涉及指南主题内容的冲突。委员会在三个场所会面，但许多有关文本开发的磋商，通过电子邮件或电话进行。

3. 什么是儿童肺结核（TB）的基本治疗？

除了确定和可疑的耐药 TB，结核性肺炎和所有其他临床表现的结核治疗基于四种药物：异烟肼、利福平、比嗪酰胺和乙胺丁醇[8-10]。通常异烟肼和利福平联合用药，根据其他临床情况增加其他药物。多种药物连用的目的是尽可能杀灭治病微生物，并且避免出现耐药，而耐药是复发和治疗失败的主要原因。

杀菌药物（特别是异烟肼）能杀灭快速繁殖的细菌，用于疾病的急性期并使病人马上获益，然而抑菌药物（特别是比嗪酰胺）主要作用于低代谢阶段的杆菌完成传染病的灭菌，对防止耐药和复发作用可靠。根据机制和活动的不同策略，联合用药有效地降低了细菌选择的和耐药的发生。

用于儿科肺 TB 的疗法因（a）疾病的严重程度；（b）是否代表 TB 初次或后续治疗；和（c）病人是否辣子耐药结核的高流行或低流行地区的不同而不同。

为确定最合适的治疗，肺 TB 的初始特征描述是基本的[8-10]，治疗应尽快尽早开始，甚至当面对一些有足够证据的疑似病例时。累及有限肺实质、诊断为轻症，且居住在耐药结核低流行区的病例，治疗保罗异烟肼、利福平、比嗪酰胺 2 个月（强化期），继以异烟肼和利福平 4 个月（维持期）[8-10]。

肺结核重症或有耐药高风险的轻症病例，强化期在其他三种药物基础上需要增加乙胺丁醇[8-10]。使用四种药物的原因是推测细菌载量更多，必须尽快消灭分支杆菌的缓慢复制。然而，和轻症病例一样，维持期仅需两种药物（异烟肼和利福平）4个月，起复发率和治愈率与4-7个月的维持治疗无差异[4, 8-10]。

同样的方案可用于所有年龄段，包括那些曾因无法监测其毒性而不能给与乙胺丁醇的9岁以下儿童[2, 11]。然而这种限制不复存在，现已证实，在推荐剂量下（20mg/kg/d）和有限的时间内，发生视神经炎（最严重的不良反应）的风险几乎为零，因此推荐此方案用于病人的初始治疗。

过去曾经有说法：不管疾病的严重程度如何，维持期用药每周三次优于每天一次，前提是及时调整剂量和严密监测其依从性[12]。然而，监测困难和实际上存在的漏服药物在治疗连续性上影响使许多作者排除了在儿科使用的可能性。表2 儿童肺TB治疗方案概括。

表2 儿童肺TB治疗方案概括

肺TB	强化期	维持期
涂片阴性肺TB和胸内淋巴TB	异烟肼+利福平+吡嗪酰胺 2个月	异烟肼+利福平 4个月
涂片阴性肺TB但出于HIV高流行区或异烟肼耐药高流行区	异烟肼+利福平+比嗪酰胺+乙胺丁醇 2个月	异烟肼+利福平 4个月
广泛肺TB和涂片阳性肺TB	异烟肼+利福平+比嗪酰胺+乙胺丁醇 2个月	异烟肼+利福平 4个月

4 一线抗结核药物的儿科剂量是什么？

用于结核一线治疗的儿科剂量曾参照成人剂量，但是许多药代动力学研究显示每公斤体重同样的剂量在儿童和成人会出现非常不同的血和组织药物浓度，在儿童中更低，尤其是一岁以内的小儿[4, 8, 10, 13, 14]。这样则因不能有效杀灭感染病原体而增加了治疗风险。WHO最近修正了推荐剂量：儿科异烟肼剂量加倍，增加了利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇的剂量，并使它们出于安全和可耐受的剂量范围（表3）。

表3 一线抗结核药物的儿科剂量

抗生素	每千克体重每日剂量 (mg) (范围)	每日极量	每日给药次数
异烟肼	10 (10-15)	300	1
利福平	15 (10-20)	600	1
比嗪酰胺	35 (30-40)	1500	1
乙胺丁醇	20 (15-25)	1600	1

然而，尽管有这些改变，有两个原因令处方以合适的儿童剂量始终是个难题。首先没有单独比嗪酰胺或单独乙胺丁醇的混悬制剂[4, 8, 11]，这意味着，没有合适的片剂形式或家用处方用于太小而无法吞咽药片的儿童，不论发生何种情况，尤其是片剂方面，必然导致给药

剂量难以达到。这种状况实际存在更多困难，尤其在小婴儿患者中，有利的治疗反应通常导致体重快速增加，因此剂量需要频繁调整，因为缺乏合适剂型，这种调整非常困难。另一种情况是，为了鼓励成人患者的依从性，一些药片包含了两种或多种一线药物，而这种浓度并不适用于儿童。举例说明，市售片剂剂型包含利福平和异烟肼，浓度比例为 2:1，而推荐的儿童剂量比例为 1.5:1。这意味着必须给与异烟肼补充剂量，并导致实际最终给予的剂量与处方剂量不同的更多风险。为了克服这些限制，WHO 提出强化期理想治疗应包含易分散片剂，含异烟肼 250mg，利福平 250mg，比嗪酰胺 400mg 和乙胺丁醇 250mg[8]。更温和的方式，可用的处方为异烟肼 150mg，利福平 250mg 和比嗪酰胺 400mg，而包含两种原料利福平 250mg 和异烟肼 150mg 的剂型可用于维持期治疗。有趣的是，以芒果、草莓、树莓口味的心的，包含利福平 75mg+异烟肼 50mg+吡嗪酰胺 150mg 或利福平 75mg+异烟肼 50mg 的新的复合剂型已经由 TB 联盟开发并将投放市场[15]。

所有这些数据表明与成人正常剂量相比，一线抗 TB 儿科处方必须被更加频繁和仔细地检查。

5 怎样治疗儿童肺外 TB (EPTB) ?

因缺乏基于药物联合剂量的特殊疾病研究，肺外 TB 的治疗与严重肺 TB 相似，至少部分相似。除结核性淋巴结炎使用异烟肼、利福平和比嗪酰胺外，推荐方案是前 2 个月使用 4 种药物（异烟肼、利福平、比嗪酰胺和乙胺丁醇），后 4 个月使用 2 种药物异烟肼和利福平维持[9]。在结核性脑膜炎 (TBM) 病例中，处方的时候应考虑血脑屏障对药物的限制，为了药物达到感染部位应维持治疗 9-12 个月[2, 12, 16]。监狱冠以儿童 TBM 很少有充分管理的研究，专家组的官方推荐更多是基于专家的判断而不是临床研究的结果[2, 12, 16]。但是，在任一病例中，疾病的严重性常需要初始治疗给予 4 种药物（表 4）。异烟肼、利福平、比嗪酰胺仍是首选药物[16, 17]，其中异烟肼因其抗菌活性，能以治疗肺 TB 同样剂量在最小抑制浓度之上通过血脑屏障而疗效最好[11, 16]。与之相比，利福平进入脑脊液 (CSF) 的浓度不足血浆的 10%。已经发现在给予 10mg/kg/d（肺 TB 治疗最小推荐剂量）时，脑脊液浓度 < 1 μg/mL，这通常不足以杀灭细菌[11, 12]。因此，推荐 < 10kg 体重的儿童采用最大推荐剂量，10-20kg 体重的儿童至少 15mg/kg。吡嗪酰胺能达到良好的 CSF 浓度，因此剂量可以与重症肺 TB 相同，推荐最大剂量可用于最小年龄儿童病例中[11, 12]。

第四种抗生素通常是乙胺丁醇[10-12, 16]，这种药物通过血脑屏障有限，杀菌作用低微，不能对 CSF 杀菌起更大作用，然而，它对同时应用抗 TB 药物减少耐药出现的风险有潜在的影响。

在发生脑积水的病例中，首先手术脑室外引流，并且脑室腹膜分流为药物治疗外所必需[12]。

6 什么时候用类固醇?

TB 通常伴随强烈的免疫反应以对抗结核分枝杆菌，着可能本身导致严重炎症过程的发生，因其明显的组织损伤，使疾病预后更差[12]。这是联合抗生素治疗使用具有强力抗炎活性的皮质类固醇治疗的基本原理。然而，尽管这些药物临床广泛使用于所有类型的 TB，只有某种（和压倒性的成人）数据涉及它们在结核性心包炎和粟粒 TB 中的有效性[8]。只有一个充分控制的研究显示其在支气管内 TB 的有效性[8]，然而只有非对照研究或临床病例研究报告过类固醇用于胸内淋巴结炎导致显著的气管压缩或纵膈的症状，结核瘤伴神经学表现，

和粟粒 TB 更严重的形式[8]。其他形式 TB（尤其是肺炎和周围淋巴结炎）不考虑推荐使用类固醇[8]。

表 4 儿童结核性脑膜炎（TBM）的抗菌药物推荐

药物	英国感染学会[17]	美国胸科学会, CDC, 美国传染病学会[18]	WHO[10]
异烟肼	10-20mg/kg/d（最大 500mg）12 个月	10-15mg/kg/d（最大 300mg）12 个月	10-15mg/kg/d（最大 300mg）12 个月
利福平	10-20mg/kg/d（最大 600mg）12 个月	10-20mg/kg/d（最大 600mg）9-12 个月	10-20mg/kg/d（最大 600mg）12 个月
比嗪酰胺	30-35mg/kg/d（最大 2g）2 个月	15-30mg/kg/d（最大 2g）2 个月	30-34mg/kg/d（最大 2g）2 个月
乙胺丁醇	15-20mg/kg/d（最大 1g）2 个月	15-20mg/kg/d（最大 1g）2 个月	15-25mg/kg/d（最大 1g）2 个月

人们曾尝试不同组合但因缺乏对比研究尚不清楚哪里皮质类固醇方案会带来最佳效果。基于可得到的数据，可能建议处方口服类固醇高剂量 3-4 周，随后在 1-4 周内逐渐减量到停用[12]（表 5）。在给予高剂量的时候，要仔细监测其副作用，临床症状允许时立即减量。

表 5 结核性脑膜炎和心包炎类固醇治疗

皮质类固醇	剂量	疗程
强的松	2mg/kg/d 口服	全量 2 周+1-2 周逐渐减量直至停药
氢化泼尼松	4mg/kg/d 口服	全量 4 周+4 周逐渐减量至停药
地塞米松	8mg/kg/d 口服（<25kg 儿童） 12mg/kg/d 口服（>25kg 儿童）	全量 3 周+3 周逐渐减量直至停药

7 儿童抗结核治疗时应该给予维生素 B6 吗？

有两种维生素可以考虑用于特殊情况：维生素 B6 和维生素 D[19]。可能需要维生素 B6 补充剂是犹豫异烟肼，一种 TB 治疗的关键药物，它能与维生素 B6 结合而降低其循环水平[20, 21]。维生素 B6 的本质是合成神经突触传到物质，其缺乏可导致外周神经炎、共济失调和感觉异常；然而，诸多研究显示与异烟肼相关的神经学问题在儿童中极少发生，即使血维生素水平远低于正常，尤其是使用最大剂量异烟肼时[19]。因此，每日补充 5-10mg 维生素 B6 仅推荐用于哺乳期婴儿或那些可疑严重营养问题或包括 HIV 感染的潜在疾病。

推荐使用维生素 D 是因为要促进常规骨新陈代谢，它也可疑调节和获得免疫，低血维生素 D 水平已知增加各种感染性疾病包括呼吸道疾病风险[22]。鉴于低维生素 D 水平已在儿童 TB 中发现[23]，已经由研究针对处以维生素 D 是否促进和治疗和减少治疗失败和复发。然而，少量的儿科研究存在冲突：一些数据支持上述意见而另一些数据则指出补充剂总体有害[24]。成人研究显示维生素 D 疗法纠正维生素 D 缺乏安全，但不能促进肺 TB 病人痰培养阴转和临床症状改善[25, 26]。评估维生素 D 在治疗 TB 中的可能作用的困难性是实际上仍不清楚什么样的较低水平在个体被考虑是正常的，为达到符合儿童年龄和种族特征明显适当的维

生素浓度应给予多少补充剂量。因此在进一步研究完成之前，不推荐给予系统的维生素 D 补充。

8 使用一线抗结核药物与哪些副反应相关？

用于治疗 TB 的一线抗生素毒性在儿童中比成人少见（尤其是小于一岁的婴儿）[8, 9] 有许多原因。主要原因是这些抗生素部分或完全经肝脏代谢而幼年肝脏机能比成年后有效的多。这意味着，如果儿童和成人按每公斤体重给予同样剂量，血和组织抗生素水平前者更低一些，这导致即使以减低效力为代价毒性更低。然而这不是唯一的因素，目前显示 WHO 最近推荐儿童使用比前期处方更高剂量以克服治疗效果风险而不显著增加毒性风险 [8]。

其他条件因素是儿童较少遭受伴随肝病，而且儿童 TB 通常不那么严重而需要较不复杂的治疗 [8]。已经显示因其他原因有肝病的个体比 TB 副作用更少，患有特别严重的 TB 则因每样药使用最大的剂量而使用更大量的药。

然而所有一线抗 TB 药物都可增加副作用 [8]，而且因为连用很难确定发生的症状是哪种药物的反应，尤其是当临床表现可能由一种以上药物引起时。例如肝损害（一线抗生素最常见的副反应）可能由于异烟肼、利福平或吡嗪酰胺，尽管它更可能由于异烟肼 [27, 28]。有关异烟肼肝毒性的数据大部分来自单独使用异烟肼治疗潜伏结核感染的个体，显示药物相关肝损害风险本质上低，首先，在没有更严重的情况下，主要是没有其他临床表现的转氨酶升高。这样的升高见于 5%-10% 治疗中的病人，在青春期病人和接受最大剂量药物的病人中更常见 [27, 28]。在任一病例中，肝酶罕见超过正常最高值 5 倍，即使不改变治疗，也经常自己降到正常，而且黄疸或肝脏功能不全表现极少发生 [27, 28]。消除异烟肼的影响的物质是 N-乙酰转移酶 2 (NAT2) 基因型，个体可能是纯合子慢、杂合子快，或纯合子快，乙酰化异烟肼 [29]。NAT2 的慢乙酰化状态是药物相关肝炎显著的敏感性危险因素，而且慢乙酰化比快乙酰化更倾向于发生严重的肝毒性 [39, 30]，据报道，利福平和吡嗪酰胺造成的肝损比异烟肼少得多。表现也主要为转氨酶水平升高，并且在治疗期间趋向自行下降 [8]。唐纳德强调 WHO 最近推荐高剂量使用异烟肼，利福平和吡嗪酰胺并不能明显增加儿童 TB 患者的肝毒性 [28]。

由于异烟肼另一种相关的副反应是神经炎，许多周围神经炎继发于维生素 B6 的缺乏，由于抗生素与维生素的结合随后抑制其功能 [20, 21]。因为维生素 B6 是神经递质合成突触的要素，缺乏可导致周围神经炎，共济失调和感觉异常。这些改变为剂量依赖，但很少出现于儿童。所有研究显示，除了营养缺乏的病例，或处于哺乳期或存在其他导致维生素缺乏的疾病即使剂量达 15mg/kg/d 也不会增加临床问题 [19]。

使用利福平激发过敏反应非常罕见，临床重要性不高 [19]，在间歇用药和大剂量用药中更易出现。

乙胺丁醇导致的副作用主要是视神经炎，这是一种严重的疾病，如果早期诊断则可幸运的逆转 [12]。然而当检查检眼镜时，不合作的儿童往往表现正常，并且药物毒性表现为视敏度缺乏，颜色觉受损和视野缺损这些在一岁以内婴儿中无法鉴别。发生改变的频度依赖于治疗期间使用的剂量，但是即使在两个月强化期使用推荐剂量的最大量指明风险可用的儿科数据极低 [10]。即使剂量为 15-25mg/kg/d，风险仍少于 1/1000。然而，最近一个由法国引导的回顾性研究显示使用乙胺丁醇相关的视功能改变发生在儿童并不罕见，极大可能被低估 [31]。基于这些研究，作者建议当幼儿使用乙胺丁醇治疗时，使用视觉诱发潜能系统严密监测 [31]。

链霉素和氨基糖苷类通常可增加耳毒性和肾损害 [10]，并且因他们必须胃肠外用和副

反应很难用于儿童。在氨基糖苷类使用期间，降低毒性和最优治疗的关键策略是治疗药物监测。

表 6 概括了一线抗 TB 药物的主要副作用。

表 6 与一线抗 TB 药物现骨干的主要副作用

抗生素	副作用
异烟肼	肝毒性（5%–10%发生转氨酶增高；罕见黄疸） 外周神经病（例外的） 精神病（例外的） 皮疹（例外的）
利福平	肝毒性（很罕见） 过敏表现（发热、皮疹、类流感症状、嗜酸性粒细胞增高，和例外的溶血性贫血、血红蛋白尿和肾损害伴急性功能不全）（极罕见）
比嗪酰胺	肝毒性（罕见）
乙胺丁醇	视神经炎（罕见）
氨基糖苷类（链霉素、卡那霉素、阿米卡星）	肾功能不全、耳聋（控制剂量罕见发生）

9 儿童怎样接受一线抗 TB 药物监测？

开始治疗之后，TB 症状（发热，咳嗽，食欲不振和体重降低）在 2–4 周内逐渐减轻和消失[9, 10]。严重肺 TB 和累及中枢神经系统和骨骼系统的肺外 TB 需要很长时间响应治疗[9, 10]。尽管很好的管理治疗，并且能完全服从推荐，确定为 TB 的患儿持续存在症状应考虑未治疗失败，应申请使用二线和三线药物[9, 10]。

临床管理依据 TB 类型和它的严重程度。轻度肺 TB 不需要严格的监督，可以在开始治疗两周后随访，如果治疗过程顺利，随访可在强化期结束和维持期每两个月一次进行[9, 10]。每次检查包含以下内容：一项症状评估，病人一般状况分析，包括测量体重，直视给药的依从性，根据体重变化改变剂量的可能性，潜在药物副作用分析，如果发生副作用可能改变的药物种类。

开放型 TB 的质量效果在开始治疗后 2–4 周和强化期结束时进行通过痰和抽吸胃液检查微生物学评估[9, 10]。

如果治疗过程良好，轻度肺 TB 并不需要经常进行放射学检查[9, 10]，但在治疗结束时，需要检查以确定完成治疗。在重症病例中，则根据病型定期检查[9, 10]。

那些转氨酶未拆过正常值高限 5 倍的无症状患儿无需采取措施，有症状的患儿，在转氨酶超过 3 倍正常值高限时开始[32]。这两种情况的干预包括停止所有之前所应用的肝毒性药物（异烟肼、利福平、比嗪酰胺）。所有肝炎表现消失之前不再开始使用他们是明智的（表现：黄疸、酶升高），然后依次给予可能导致肝毒性的抗生素以查证每种药物的容忍度[32]。

使用异烟肼治疗的患者出现外周神经炎时可处以维生素 B6[20, 21]。

如果使用乙胺丁醇的儿童出现视力问题应停药，如果他/她能合作，应安排视光学检查（检眼镜）[31]。

10 如何监测治疗依从性，多长时间一次？

治疗 TB 的依从性是基本的，不仅为了保证患者治疗，也为了防止感染传播和细菌耐药发生[33, 34]。长期的治疗可能发生副作用，药物治疗保证感染或疾病好转重要性的理解的有限性，到临床反应的难度，执行随访检查或和保健人员建立确定的关系都是影响依从性的负向因素，这解释了为什么全世界健康工作者都对引进针对于验证患者在计划治疗期按处方服药的控制系统有兴趣[33, 34]。最受推崇的系统是直接查证病人何时服药且吃了什么剂量。WHO 指出，直视下治疗(DOT)是最合适的手段，并已纳入到全球控制 TB 公共健康项目[33, 34]。尽管采取不同手段实施，DOT 方法需要患者在强化期和维持期内至少一次在保健人员观察下服用他们的处方药。工作人员检查药物是否被正确服用，纠正其中的错误，确定患者及其监护人已经明白。为了完成系统工作，对可选择的药物时常检查，对治疗状态持续监测，以确定任何治疗中止及其原因。

然而许多研究的设计目的是查证此方法的真实影响，结果没有发现任何有意义的优势[32]，建议开始治疗前应采取更多措施针对增加依从性。其中一些措施直接针对病人，包括 (a) 患儿及其父母教育项目，主要设计用于解释问题和抗 TB 治疗困难的细节，特别专注于最佳治疗和治疗成功之间的绝对相关；(b) 电话邮件和电子邮件提醒预约参考中心随访检查和查证治疗依从性；(c) 使用经济激励鼓励复查，包括报销旅费；和 (d) 当没有确定依从性和其他方法证实无效时需住院治疗。其他措施是指导保健人员和本质上包含设计用于强化他们的动机和鼓励对病人采用更适当的方法确定其完善和改正有关 TB 治疗信息以及严格依从处方需要的教育项目。

药理学措施包括简化治疗（尽管这种方法在儿科人群，尤其是 HIV 感染者中被阻止），处方医师直接管理抗生素发放，定期尿检用以检查药物存在[32]。为增加患儿及其父母治疗 TB 的兴趣进行的激励在许多国家行不通，包括意大利，而住院因许多禁忌和负担必须考虑为一个极端的选项，因此仅用于一切别的方法失败或因社会经济原因注定失败的病例。

至于药理学改变相关，推荐每周两次给药十分有争议，因漏服一次相当于毁了半周的治疗，而每日一次的固定合剂看起来更实际。分析尿液药物成分也有问题，因为除了非常接近和只可在利福平和异烟肼病例中进行之外，因发现异烟肼需要使用氰化钾甚至十分危险[12]，这仅是定性并且不易操作。

作为结论，尽管重要，甚至在直接监督服药的情况下，抗 TB 治疗方案的完美依从性很难达到。然而，信息的添加和敏化作用（促进感受性）项目使患者和保健人员越来越意识到问题，而系统的活化促进了医学中心和使用者的关系，可促成更多接纳。

11 初级保健儿科专家的角色是什么？

家庭需要积极的影响（患者是否足够大）意味着强化教育活动不仅由照顾结核患儿的保健人员承担，也需要一般儿科从业者（GP）或初级保健儿科专家的支持。治疗效果和医师督导监测和家庭教育水平严密相关。而他们愿意遵从医嘱，初级保健儿科专家和 GP 可以扮演直接检视治疗依从性的角色，如果与家庭关系良好，这可能比把责任推给参考中心更有效果。

12 总结

在分析了已出版的证据和他们自己临床经验的基础上，专家组得出以下结论：

- 诊断为累及有限实质（轻型），病人居住在耐药第一流行区的肺结核治疗基于给予利福平、异烟肼和吡嗪酰胺 2 个月（强化期），之后治疗为异烟肼和利福平 4 个月（维持期）[I -A]。

- 对于肺广泛受损（重型）病例或病人居住在耐药高流行区的轻型病例，前 2 个月治疗除上述 3 种药物外，还要加入乙胺丁醇，之后的维持期同样为异烟肼和利福平 4 个月 [I -A]。
- 儿科抗 TB 治疗处方剂量需根据每公斤体重，考虑到儿童体重增加，应定期检查并调整 [I -A]。
- 除 TBM（结核性脑膜炎）外，EPTB 的治疗基于用于重症肺 TB 的 3 或 4 种药物方案（异烟肼、利福平、吡嗪酰胺±乙胺丁醇）2 个月继之 2 种药物（异烟肼和利福平）4 个月 [I -A]。
- 对于 TBM，推荐治疗方案为 4 种药物 2 个月（异烟肼、利福平，吡嗪酰胺和乙胺丁醇），继以异烟肼和利福平 9-12 个月 [III-A]。外科首次脑室外引流和脑室腹膜分流可用于选择后的病例 [v -B]。
- 皮质类固醇仅推荐用于粟粒 TB、TBM 和结核性胸膜炎 [v -b]。他们在其他临床类型的 TB 中无用，包括肺炎和胸膜炎 [v -B]。当给予皮质类固醇时，需仔细监测副作用。当临床症状好转时立即减量 [v -B]。
- 儿童 TB 不需要补充维生素 [v -B]。维生素 B6 可用于使用异烟肼治疗的哺乳期婴儿，严重营养不良病例或伴有 HIV 感染存在高维生素缺乏风险的其他疾病 [v -B]。
- 所有一线抗 TB 药物都可发生副反应，其中肝毒性最常见 [I -A]。
- 一旦开始治疗，儿童 TB 病人应仔细随访以评估依从性治疗反应，改变治疗的需要，以及药物相关副作用的存在 [III-A]。
- 依从性应由陪伴儿童的临床工作人员直接观察，以检查治疗方法被执行，核实推荐处方是否被准确遵从 [III-A]。此外，处方药物的活性应时常检查，治疗状态持续监测以便能分辨任何执行错误或治疗中止 [v -B]。
- 初级保健儿科抓夹可以支持参考中心用以促进家庭健康教育和鼓励治疗依从性 [v -B]，他们也可以直接观察监督药物按处方服用 [VI-B]。

鸣谢

本项目资金支持来自意大利卫生部（Bando Giovani Ricercatori 2009）。没有任何作者宣布利益冲突。

意大利儿科 TB 研究组也包括 Samantha Bosis, Claudia Tagliabue, Laura Senatore, Beatrice Ascolese（儿科高级 ICU, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 米兰, 意大利）; Laura Cursi, Annalisa Grandin, Caterina Marabotto（德国儿科和儿童传染病单位, IRCCS Bambino Gesù Hospital, 罗马, 意大利）; Maurizio de Martino, Elena Chiappini, Carlotta Montagnani, Daniele Ciofi, Filippo Festini, Martina Anziati, Sabrina Becciani, Giulia Remaschi, Sara Sollai, Chiara Tersigni, Elisabetta Venturini（佛罗伦撒大学梅耶医院儿科中心, 佛罗伦撒, 意大利）; Alfredo Guarino, Andrea Lo Vecchio, Riccardo Scotto（那不勒斯费德里克 II 大学转运医学中心儿科部, 那不勒斯, 意大利）; Filippo Bernardi（博洛尼亚大学儿科急诊单位, 博洛尼亚, 意大利）; Elisa Bertazzoni（维罗纳大学药学单位, 维罗纳, 意大利）; Francesco Blasi（肺病单位, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 米兰, 意大利）; Marialuisa Bocchino, Luca Assante（肺病单位, 那不勒斯费德里克 II 大学, 那不勒斯, 意大利）; Elio Castagnola, Giuseppe Losurdo（感染性疾病单位, IRCCS Giannina Gaslini, 热那亚, 意大利）; Luigi Codecasa（结核病参考中心, 伦巴第地区, 米兰, 意大利）; Giuseppe Di Mauro（初级儿科保健专家, 卡塞塔, 意大利）; Marino Faccini（米兰 ASL 预防部门, 米兰, 意大利）; Clara Gabiano, Silvia Garazzino, Daniele Le Serre, Irene Raffaldi（儿童传染病单位, 都灵大学玛格丽塔女王医院, 都灵, 意大利）; Gianluigi Marseglia, Amelia Mascolo

(儿科临床, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, 帕维亚, 意大利); Amelia Di Comite, Mauro Stronati (新生儿学和新生儿重症监护单位, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, 帕维亚, 意大利); Lia D'Ambrosio, Rosella Centis (世界卫生组织结核和肺疾病合作中心 S. Maugeri 基金会, 关怀和研究学会, 特拉达泰, 意大利); Daniela Cirillo, Enrico Tortoli (微生物单位, IRCCS San Raffaele Hospital, 米兰, 意大利); Angela Pasinato (初级儿科保健专家, 维琴察, 意大利); Cristina Russo (微生物单位, IRCCS Bambino Gesù Hospital, 罗马, 意大利); Franco Scaglione (药学部门, Università degli Studi di Milano, 米兰, 意大利); Elisabetta Scala (MOIGE 协会, 罗马, 意大利); Paolo Toma (放射学单位, IRCCS Bambino Gesù Hospital, 罗马, 意大利)。

涉及意大利儿科 TB 研究组的科学团体: Società Italiana di Neonatologia (SIN), represented by Amelia Di Comite and Mauro Stronati; Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP), represented by Susanna Esposito, Maurizio de Martino, Luisa Galli, Alfredo Guarino, Laura Lancella, Andrea Lo Vecchio, Nicola Principi, Samantha Bosis, Elio Castagnola, Clara Gabiano, Silvia Garazzino, Giuseppe Losurdo, Carlotta Montagnani, Martina Anziati, Beatrice Ascolese, Sabrina Becciani, Laura Cursi, Annalisa Grandin, Daniele Le Serre, Caterina Marabotto, Irene Raffaldi, Giulia Remaschi, Riccardo Scotto, Laura Senatore, Sara Sollai, Claudia Tagliabue, Chiara Tersigni and Elisabetta Venturini; Società Italiana di Pediatria (SIP), represented by Alberto Villani, Cristina Russo and Paolo Toma; Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), represented by Filippo Bernardi; Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica (SIAIP) represented by Gianluigi Marseglia and Amelia Mascolo; Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS), represented by Giuseppe Di Mauro and Elena Chiappini; Società Italiana per le Cure primarie Pediatriche (SiCUPP), represented by Angela Pasinato; Società Italiana di Malattie Respiratorie (SIMER), represented by Francesco Blasi, Marialuisa Bocchino and Luca Assante; Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), represented by Luigi Codecasa; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), represented by Alberto Matteelli; Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), represented by Enrico Tortoli; Società Italiana di Chemioterapia (SIC), represented by Elisa Bertazzoni; Società Italiana di Farmacologia (SIF), represented by Francesco Scaglione; STOP TB, represented by Daniela Cirillo, Marino Faccini, Giovanni Battista Migliori, Rosella Centis and Marina Tadolini; Società Italiana di Scienze Infermieristiche Pediatriche (SISIP), represented by Filippo Festini and Daniele Cioffi; MOIGE, represented by Elisabetta Scala.

参考文献

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2014. Geneva: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014. Available at <http://www.who.int/tb/publications/globalreport/en/>. Accessed 16 Aug 2015.
2. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2010. Available at <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>. Accessed 15 Aug 2015.
3. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e453–9.
4. Piccini P, Chiappini E, Tortoli E, de Martino M, Galli L. Clinical peculiarities of tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2014;14(Suppl1):S4.
5. Guidelines for the planning and management of NIH Consensus Development Conferences Online Bethesda (MD): National Institutes of Health, Office of the Director, Office of Medical Applications of Research; 1993. Updated October 2001.

6. Il Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG). Methodological handbook-how to produce, disseminate and update clinical practice recommendations. Available at http://www.pnlg.it/en_method. Accessed 30 Dec 2014.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Available at <http://www.sign.ac.uk/>. Accessed 30 Dec 2014.
8. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12:22–6.
9. Report of the Committee on infectious diseases, Red Book 2009, 28th edn. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009:680–701.
10. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014. Available at http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/. Accessed 16 Aug 2015.
11. Thee S, Detjen A, Quarcio D, Wahn U, Magdorf K. Ethambutol in paediatric tuberculosis: aspects of ethambutol serum concentration, efficacy and toxicity in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:965–71.
12. Principi N, Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. *Tuberculosis*. 2012;92:377–83.
13. Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesselning AC, Rosenkranz B, Roll S, Magdorf K, Schaaf HS. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5560–7.
14. Verhagen LM, Lopez D, Hermans PW, Warris A, de Groot R, Garcia JF, de Waard JH, Aarnoutse RE. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in Venezuelan children younger than 16 years of age: supportive evidence for the implementation of revised WHO dosing recommendations. *Trop Med Int Health*. 2012;17:1449–56.
15. McKenna L. Momentum in the pediatric tuberculosis treatment pipeline. Available at <http://i-base.info/htb/28481>. Accessed 28 Oct 2015.
16. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, White NJ, Parry CM, Farrar JJ. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet*. 2002;360:1287–92.
17. British Thoracic Society. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Available at <http://www.nice.org.uk/guidance/CG117>. Accessed 16 Aug 2015.
18. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1169–227.
19. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S. Tuberculosis in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5:e2013064.
20. Mathur GP, Mathur S, Rastogi S. Should we ban B6 supplementation of INH therapy in childhood tuberculosis? *Indian J Pediatr*. 1993;60:717–9.
21. Mbala L, Matendo R, Nkailu R. Is vitamin B6 supplementation of isoniazid therapy useful in childhood tuberculosis. *Trop Doct*. 1998;28:103–4.
22. Koh WJ, Chang B, Jeong BH, Jeon K, Kim SY, Lee NY, Ki CS, Kwon OJ. Increasing recovery of nontuberculous Mycobacteria from respiratory specimens over a 10-year period in a tertiary referral hospital in South Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;75:199–204.
23. Gray K, Wood N, Gunasekera H, Sheikh M, Hazelton B, Barzi F, Isaacs D. Vitamin D and tuberculosis

- status in refugee children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:521–3.
24. Venturini E, Facchini L, Martinez-Alier N, Novelli V, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Vitamin D and tuberculosis: a multicenter study in children. *BMC Infect Dis.* 2014;11(14):652.
25. Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, Hebbar G, Easley KA, Shenvi N, Kempker RR, Frediani JK, Mirtskhulava V, Alvarez JA, Lomtadze N, Vashakidze L, Hao L, Del Rio C, Tangpricha V, Blumberg HM, Ziegler TR. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102(5):1059–69.
26. Daley P, Jagannathan V, John KR, Sarojini J, Latha A, Vieth R, Suzana S, Jeyaseelan L, Christopher DJ, Smieja M, Mathai D. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:528–34.
27. Wu XR, Yin QQ, Jiao AX, Xu BP, Sun L, Jiao WW, Xiao J, Miao Q, Shen C, Liu F, Shen D, Shen A. Pediatric tuberculosis at Beijing Children’s Hospital: 2002–2010. *Pediatrics.* 2012;130:e1433–40.
28. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatr Rep.* 2011;3:e16.
29. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, Chang FY, Lee SD. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 2002;35:883–9.
30. Wang PY, Xie SY, Hao Q, Zhang C, Jiang BF. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:589–95.
31. Levy M, Rigaudie `re F, de Lauzanne A, Koehl B, Melki I, Lorrot M, Faye A. Ethambutol-related impaired visual function in children less than 5 years of age treated for a mycobacterial infection: diagnosis and evolution. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:346–50.
32. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 29th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2012.p. 736–59.
33. Al-Dossary FS, Ong LT, Correa AG, Starke JR. Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:91–7.
34. Menon PR, Lodha R, Sivanandan S, Kabra SK. Intermittent or daily short course chemotherapy for tuberculosis in children: meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian Pediatr.* 2010;47:67–73.