

新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识

中华医学会儿科学分会神经学组

癫痫是儿童常见的神经系统疾患之一,口服抗癫痫药是大部分癫痫患儿的主要治疗方法,药物治疗原则是根据癫痫发作类型和癫痫综合征分类而规范选用合适药物^[1-2]。儿童癫痫长程管理理念是注重诊疗的全过程,其中初始选药治疗至关重要,应兼顾抗癫痫药的疗效和安全性,以提高长期治疗保留率^[3]。为了提高我国儿童癫痫的规范用药水平,由中华医学会儿科学分会神经学组牵头组织全国 26 个省、市、自治区的 50 余名三甲医院儿童癫痫专家,制定了本共识。参考 2010 年国际抗癫痫联盟(ILAE)对发作和癫痫分类架构术语的修订建议^[4],问卷调查涵盖 22 种常见儿童癫痫发作类型或癫痫综合征;涉及 13 种抗癫痫药(按汉语拼音首字母顺序排列)和少数特殊治疗药物,包括氨己烯酸(vigabatrin, VGB)、奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)、苯巴比妥(phenobarbital, PB)、苯妥英(phenytoin, PHT)、丙戊酸(valproate, VPA)、卡马西平(carbamazepine, CBZ)、拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)、氯硝西洋(clonazepam, CZP)、托吡酯(topiramate, TPM)、硝西洋(nitrazepam, NZP)、乙琥胺(ethosuximide, ESM)、左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)、唑尼沙胺(zonisamide, ZNS)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和泼尼松等。

一、新诊断全面性发作癫痫患儿的初始单药治疗选择

VPA 是全面强直-阵挛发作、强直发作、阵挛发作、肌阵挛发作和失张力发作这 5 种发作类型唯一的初始单药首选药物。失神发作的初始单药首选药物为 VPA 和 ESM。全面强直-阵挛发作、强直发作和阵挛发作的一线药物为 VPA 和 LEV;LTG 亦可作

为全面强直-阵挛发作和强直发作的一线药物选择。失张力发作的首选与一线药物均为 VPA。肌阵挛发作的一线药物为 VPA、LEV 和 TPM。失神发作的一线药物为 VPA、ESM 和 LTG。表 1 列举了这 6 种全面性发作癫痫患儿初始单药治疗选择,其中抗癫痫药排序选择强度依次递减。

二、新诊断局灶性和特殊发作类型癫痫患儿的初始单药治疗选择

新诊断局灶性发作和局灶性发作继发全面性发作癫痫患儿中,初始单药首选药物均为 OXC 与 CBZ,其一线药物为 OXC、CBZ、LEV、VPA 和 LTG。癫痫性痉挛、多种类型发作(指不能诊断为任何癫痫综合征的多种发作类型共同存在者)和难以分型发作(指不能区分出局灶性发作、全面性发作或癫痫性痉挛的其他发作者)癫痫患儿的初始单药首选药物均为 VPA,它们的一线药物为 VPA 和 TPM;癫痫性痉挛的一线药物还有 VGB,多种类型发作和难以分型发作的一线药物还有 LEV。表 2 中列举了这几种发作类型癫痫患儿的药物选择,选择强度依次递减。

三、新诊断常见儿童癫痫综合征的初始单药治疗选择

Lennox-Gastaut 综合征、Doose 综合征、Landau-Kleffner 综合征、伴慢波睡眠期持续棘慢波的癫痫性脑病和青少年肌阵挛癫痫均可选择 VPA 作为初始单药首选药物,除 Doose 综合征的一线药物仅为 VPA 外,其他几种癫痫综合征可选择的一线药物为 VPA 和 LEV。此外,TPM 和泼尼松还可分别作为 Lennox-Gastaut 综合征和 Landau-Kleffner 综合征的一线药物。儿童失神癫痫的初始单药首选药物为 VPA 和 ESM,一线药物为 VPA、ESM 和 LTG。伴中央颞区棘波的良性癫痫初始单药首选药物为 OXC,一线药物有 OXC、LEV、VPA 和 CBZ。婴儿痉挛的初始单药首选药物为 ACTH,一线药物为 ACTH、TPM、泼尼松、VGB 和 VPA。而伴有结节性硬化症的婴儿痉挛初始单药首选药物为 VGB 和 ACTH,一线药物为 VGB、ACTH、TPM 和 VPA。Ohtahara 综合征

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.10.005

基金项目:国家科技支撑计划(2012BAI03B00);武汉市科技创新平台——儿童神经疾病临床医学研究中心资助(武科计 2014-160 号)

通信作者:秦炯,100044 北京大学人民医院儿科,Email: qinjiong@263.net;刘智胜,430016 武汉市儿童医院神经内科,Email: liuzhs@126.com

表 1 新诊断全面性发作癫痫患儿的初始单药治疗选择

全面性发作	首选药物(% ^a)	一线药物	二线药物	不推荐药物
强直-阵挛发作	VPA(86.8)	VPA, LEV, LTG	TPM, OXC, PB, ZNS, CBZ, CZP, PHT, NZP	VGB, ESM
强直发作	VPA(79.2)	VPA, LEV, LTG	TPM, ZNS, PB, CZP, NZP	OXC, PHT, CBZ, VGB, ESM
阵挛发作	VPA(81.1)	VPA, LEV	TPM, LTG, ZNS, PB, CZP, OXC, NZP	PHT, CBZ, VGB, ESM
肌阵挛发作	VPA(81.1)	VPA, LEV, TPM	CZP, NZP, LTG, ZNS	PB, ESM, PHT, VGB, OXC, CBZ
失张力发作	VPA(73.6)	VPA	TPM, LEV, LTG, CZP, NZP, ZNS	PB, PHT, VGB, ESM, CBZ, OXC
失神发作	VPA(100.0), ESM(81.4)	VPA, ESM, LTG	CZP, LEV, TPM, NZP	ZNS, PB, PHT, VGB, CBZ, OXC

注:VPA:丙戊酸,LEV:左乙拉西坦,LTG:拉莫三嗪,TPM:托吡酯,OXC:奥卡西平,PB:苯巴比妥,ZNS:唑尼沙胺,CBZ:卡马西平,CZP:氯硝西洋,PHT:苯妥英,NZP:硝西洋,VGB:氨己烯酸,ESM:乙琥胺;^a 括号中的百分数是指选择最高分值“非常合适(5分)”的专家评分比例;一线、二线药物所列的抗癫痫药排序,其选择强度依次递减

表 2 新诊断局灶性和特殊发作类型癫痫患儿的初始单药治疗选择

局灶性和特殊发作	首选药物(% ^a)	一线药物	二线药物	不推荐药物
局灶性发作	OXC(98.1),CBZ(81.1)	OXC, CBZ, LEV, VPA, LTG	TPM, ZNS, PB, PHT	CZP, VGB, NZP, ESM
局灶性继发全面性发作	OXC(88.7),CBZ(62.3)	OXC, CBZ, VPA, LEV, LTG	TPM, ZNS, PB, PHT, CZP, NZP, VGB	ESM
癫痫性痉挛	VPA(54.7)	VPA, TPM, VGB	CZP, LEV, NZP, LTG, ZNS	PB, PHT, OXC, CBZ, ESM
多种类型发作	VPA(77.4)	VPA, TPM, LEV	LTG, CZP, ZNS, NZP, PB	OXC, CBZ, VGB, PHT, ESM
难以分型发作	VPA(73.6)	VPA, LEV, TPM	LTG, CZP, PB, ZNS, NZP, OXC	CBZ, VGB, PHT, ESM

注:OXC:奥卡西平,CBZ:卡马西平,LEV:左乙拉西坦,VPA:丙戊酸,LTG:拉莫三嗪,TPM:托吡酯,ZNS:唑尼沙胺,PB:苯巴比妥,PHT:苯妥英,CZP:氯硝西洋,VGB:氨己烯酸,NZP:硝西洋,ESM:乙琥胺;^a 括号中的百分数是指选择最高分值“非常合适(5分)”的专家评分比例;一线、二线药物所列的抗癫痫药排序,其选择强度依次递减

和 Dravet 综合征没有推荐合适的初始单药首选药物,二者的一线药物为 VPA 和 TPM;Dravet 综合征还可选择 LEV 作为一线药物。表 3 列举了 11 种儿童癫痫综合征的二线药物排序,选择强度依次递减;亦列举了不推荐选择的药物。

四、几点说明

儿童癫痫治疗强调的是个体化用药,在儿童癫痫临床治疗过程中还应注意以下问题。

1. 本共识首选药物是指最优选择药物,系超过半数以上专家选择最高分值“非常合适(5分)”时的用药选择;而一线、二线和不推荐药物的判定是根据统计学分析 95% 可信区间(95% CI)区分的,一线药物是指第一类可供选择的常用药物;二线药物是指排在一线药物之后的替补选择药物;不推荐药物是指通常不适合选用,但不是绝对不可以使用的药物。

2. 国外对新诊断癫痫失神发作的首选药物为 ESM 和 VPA,甚至 ESM 更优于 VPA^[5];而本共识中对新诊断儿童失神癫痫和失神发作首选药物选用 ESM 的评分比例低于 VPA 的原因,在于国内缺乏 ESM 药源,对该药的使用经验不多。

3. 服用 CBZ 等芳香族抗癫痫药初期,可能出现 Stevens-Johnson 综合征等严重皮肤不良反应,其发生在中国及东南亚人群与人白细胞抗原(HLA)-B*1502 基因易感有关;建议服药期间进行 HLA-B*1502 基因预筛查,以防严重皮疹发生^[3,6-7]。

4. 诸多发作类型及癫痫综合征的首选药物均为 VPA,但对于青春期或育龄期女性癫痫患儿,应考虑其可能对体重、月经周期、胚胎致畸风险等因素综合评估选择^[3,8],必要时选用一线药物中的其他药物。

5. 本共识的制定是根据各位专家所掌握的儿

表 3 新诊断常见儿童癫痫综合征的初始单药治疗选择

癫痫综合征	首选药物(% ^a)	一线药物	二线药物	不推荐药物
儿童失神癫痫	VPA(96.2),ESM(66.0)	VPA, ESM, LTG	LEV, CZP, TPM	ZNS, NZP, PB, VGB, PHT, ACTH, 泼尼松, OXC, CBZ
伴中央颞区棘波的良性癫痫	OXC(60.4)	OXC, LEV, VPA, CBZ	LTG, TPM, ZNS, PB, CZP	NZP, PHT, VGB, ACTH, 泼尼松, ESM
Ohtahara 综合征		VPA, TPM	LEV, CZP, ACTH, NZP, 泼尼松, ZNS, PB, LTG	VGB, OXC, CBZ, PHT, ESM
婴儿痉挛	ACTH(84.9)	ACTH, TPM, 泼尼松, VGB, VPA	CZP, LEV, NZP, LTG, ZNS	PB, PHT, OXC, CBZ, ESM
结节性硬化症伴婴儿痉挛	VGB(75.5),ACTH(52.8)	VGB, ACTH, TPM, VPA	泼尼松, CZP, LEV, NZP, ZNS, LTG	PB, PHT, OXC, CBZ, ESM
Dravet 综合征		VPA, LEV, TPM	CZP, NZP, ZNS	PB, 泼尼松, ACTH, VGB, OXC, ESM, CBZ, PHT, LTG
Lennox-Gastaut 综合征	VPA(77.4)	VPA, TPM, LEV	LTG, CZP, NZP, ZNS	PB, VGB, OXC, 泼尼松, ACTH, PHT, CBZ, ESM
Doose 综合征	VPA(75.5)	VPA	TPM, LEV, LTG, CZP, NZP, ZNS, ACTH, 泼尼松	PB, ESM, VGB, PHT, OXC
Landau-Kleffner 综合征	VPA(69.8)	VPA, LEV, 泼尼松	ACTH, CZP, TPM, LTG, NZP	ZNS, OXC, PB, VGB, CBZ, ESM, PHT
伴慢波睡眠期持续棘慢波的癫痫性脑病	VPA(66.0)	VPA, LEV	TPM, CZP, 泼尼松, LTG, ACTH, NZP, ZNS	PB, OXC, VGB, PHT, ESM, CBZ
青少年肌阵挛癫痫	VPA(84.9)	VPA, LEV	TPM, CZP, LTG, NZP, ZNS	PB, ESM, PHT, ACTH, 泼尼松, VGB, OXC

注:VPA:丙戊酸,ESM:乙琥胺,LTG:拉莫三嗪,LEV:左乙拉西坦,CZP:氯硝西泮,TPM:托吡酯,ZNS:唑尼沙胺,NZP:硝西泮,PB:苯巴比妥,VGB:氨己烯酸,PHT:苯妥英,ACTH:促肾上腺皮质激素,OXC:奥卡西平,CBZ:卡马西平;^a 括号中的百分数是指选择最高分值“非常合适(5分)”的专家评分比例;一线、二线药物所列的药物排序,其选择强度依次递减

童癫痫用药知识的理论调查结果,未考虑各自所在医院有无药物销售的实际情况,则可能存在临床实际用药的药物可及性问题。本共识只涉及新诊断儿童癫痫的初始单药治疗选择,未涉及联合用药或非药物治疗(生酮饮食、手术治疗等),亦不涉及新生儿癫痫和癫痫持续状态等特殊类型癫痫用药选择。

6. 本共识的制定由中华医学会儿科学分会神经学组负责独立完成,无医药公司等相关厂家赞助支持,不存在利益冲突问题。

志谢 专家共识的制定得到中国抗癫痫协会的支持与指导,问卷调查表的编制与数据统计分析得到武汉市妇女儿童医疗保健中心统计专家姚聪和北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系詹思延教授的支持与帮助

(刘智胜 秦炯 王艺 孙若鹏 蒋莉 姜玉武
林庆 蔡方成 孙丹 执笔)

参加共识制定的专家(按单位和姓氏拼音排序):安徽医科大学第一附属医院(唐久来);北京大学第一医院(韩颖、姜玉武、林庆、刘晓燕、杨志仙、张月华);北京大学人民医院(秦炯);首都医科大学附属北京儿童医院(方方、吕俊兰);重庆医科大学附属儿童医院

(蔡方成、蒋莉);复旦大学附属儿科医院(孙道开、王艺、周水珍);福建医科大学附属协和医院(陈燕惠);广东省人民医院(翟琼香);广西医科大学一附院(韩蕴丽);广州市妇女儿童医疗中心(梁惠慈、麦坚凝);遵义医学院附院(束晓梅);哈尔滨市儿童医院(王威);杭州市儿童医院(李光乾);河北省儿童医院(施荣富);河南省人民医院(高丽);湖南省儿童医院(张洁);湖北医药学院附属太和医院(王大斌);吉林大学一附院(梁东);江西省儿童医院(钟建民);解放军总医院(邹丽萍);宁夏医科大学总医院(卞广波);青岛市妇女儿童医院(侯梅);青海省妇幼保健院(王守磊);山东大学齐鲁医院(孙若鹏、王纪文);山西省儿童医院(韩虹);上海儿童医学中心(王治平);上海交通大学医学院附属新华医院(吴洁);深圳市儿童医院(廖建湘);首都儿科研究所附属儿童医院(王立文);四川大学华西二院(罗蓉、钟佑泉);苏州大学附属儿童医院(李岩);天津儿童医院(张玉琴);卫生部中日友好医院(周忠蜀);武汉市儿童医院(刘智胜);乌鲁木齐儿童医院(陈曦);西安交通大学医学院第二附属医院(黄绍平、杨琳);新乡医学院(郭学鹏);新乡医学院三附院(王家勤);中国医科大学附属盛京医院(王华、张俊梅);中南大学湘雅医院(尹飞);浙江大学附属儿童医院(高峰)

参 考 文 献

- [1] Tolaymat A, Nayak A, Geyer JD, et al. Diagnosis and management of childhood epilepsy[J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2015, 45(1):3-17.

- [2] Glauser TA, Loddenkemper T. Management of childhood epilepsy [J]. Continuum (Minneapolis), 2013, 19(3 Epilepsy): 656-681.
- [3] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童癫痫长程管理专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(9):699-703.
- [4] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009[J]. Epilepsia, 2010, 51(4):676-685.
- [5] Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months [J]. Epilepsia, 2013, 54(1):141-155.
- [6] 何学莲, 刘智胜. 抗癫痫药物所致严重皮肤不良反应基因学研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(12):906-908.
- [7] Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkruea R, et al. Relationship between the HLA-B * 1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Dermatol, 2013, 149(9):1025-1032.
- [8] Vajda FJ. Effect of anti-epileptic drug therapy on the unborn child [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(5):716-721.

(收稿日期:2015-07-16)

(本文编辑:李伟)

· 作者须知 ·

关于中华医学会系列杂志投稿网址的声明

为维护广大读者和作者的权益以及中华医学会系列杂志的声誉,防止非法网站假冒我方网站诱导作者投稿、并通过骗取相关费用非法获利,现将中华医学会系列杂志稿件管理系统网址公布如下,请广大作者加以甄别。

1. “稿件远程管理系统”网址

中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)首页的“业务中心”栏目、中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页的“稿件远程管理系统”以及各中华医学会系列杂志官方网站接受投稿。作者可随时查阅到稿件处理情况。

2. 编辑部信息获取

登录中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页,在《中华医学会系列杂志一览表》中可查阅系列杂志名称、编辑部地址、联系电话等信息。

3. 费用支付

中华医学会系列杂志视杂志具体情况,按照有关规定,酌情收取稿件处理费和版面费。稿件处理费作者在投稿时支付;版面费为该稿件通过专家审稿并决定刊用后才收取。

欢迎投稿,并与编辑部联系。

特此声明。

参考文献中电子文献的著录格式

1. 通用格式:

作者名(前3名, et al.). 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径。

请注意,电子期刊须标注“[文献类型标志/文献载体标志]”、“获取和访问的路径”。

2. 电子文献载体和文献类型标志:

请参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》的要求,电子文献载体类型标志如下:磁带 MT,磁盘 DK,光盘 CD,联机网络 OL。文献类型标志如下:普通图书 M,会议录 C,汇编 G,报纸 N,期刊 J,学位论文 D,报告 R,标准 S,专利 P,数据库 DB,计算机程序 CP,电子公告 EB。其中会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集;专著、论文集当中析

出的文献,著录为[A],其他未说明文献类型的著录为[Z]。

3. 具体示例:

- [1] 莫少强. 数字式中文全文文献格式的设计与研究[J/OJ]. 情报学报, 1999, 18(4): 1-6 [2001-07-08]. <http://periodical.wanfangdata.com.cn/periodical/qbxb/qbxb99/qbxb9904/990407.htm>.
- [2] Who's Certified[DB/OL]. Evanston(IL):The American Board of Medical Specialists, 2000[2001-05-08]. <http://www.abms.org/newsearch.asp>.
- [3] 萧钰. 出版业信息化迈入快车道[EB/OL]. (2001-12-19) [2002-04-15]. <http://www.creder.com/news/0112190019.htm>.
- [4] Scitor Corporation. Project scheduler[CP/DK]. Sunnyvale, Calif: Scitor Corporation, c1983.
- [5] 陈彪. 帕金森病[M/CD]//贾建平,张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京:中华医学电子音像出版社,2005.