

“新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识”解读

刘智胜 孙丹 秦炯

临床研究发现约半数新诊断癫痫患儿经第 1 种抗癫痫药治疗后可达到无发作^[1-2],而对于新诊断癫痫患儿的规范治疗尤为重要。为了提高我国儿童癫痫的规范用药管理水平,由中华医学会儿科学分会神经学组牵头制定完成的“新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识”归纳了儿童癫痫方面专家的临床用药经验,将对我国常见新诊断儿童癫痫发作类型和癫痫综合征的初始单药治疗选择用药提供帮助,现对其解读如下。

一、关于专家意见调查问卷的编制与实施

新诊断儿童癫痫初始单药治疗专家意见调查问卷的编制参考 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^[3],列出了目前易于调查的 22 种儿童癫痫发作类型和癫痫综合征,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(VGB),奥卡西平(OXC),苯巴比妥(PB),苯妥英(PHT),丙戊酸(VPA),卡马西平(CBZ),拉莫三嗪(LTG),氯硝西洋(CZP),托吡酯(TPM),硝西洋(NZP),乙琥胺(ESM),左乙拉西坦(LEV),唑尼沙胺(ZNS),促肾上腺皮质激素(ACTH)和泼尼松等。问卷调查新诊断儿童癫痫常见发作类型及癫痫综合征的抗癫痫药单药选择,未涉及联合用药或非药物治疗,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。这里的“新诊断儿童癫痫”^[4]是指临床发作表现结合脑电图检查于 12 个月以内诊断的癫痫患儿(年龄 1 个月至 18 岁),从未进行过中西医抗癫痫药治疗者。问卷调查采用德尔菲法(Delphi Method)^[5],即专家函询调查法,通过实名制形式发

送电子邮件,分发与回收调查问卷。药物评分标准采用改良的 5 级评分制,5 分:非常合适(量化百分比为 >80%),为最佳选择药物;4 分:通常合适(量化百分比为 60%~80%),为经常选择药物;3 分:可以使用(量化百分比为 >40%~60%),为有时选择药物;2 分:通常不合适(量化百分比为 >20%~40%),很少使用或仅在特殊情况下使用;1 分:非常不合适(量化百分比为 ≤20%),不可以使用药物。由中华医学会儿科学分会神经学组负责独立完成问卷调查,无医药公司等相关厂家赞助支持。

共发出电子版调查问卷 58 份,回复调查问卷 55 份,其中 2 份问卷的空项超过一半以上,视为无效问卷,有效调查问卷为 53 份(91.38%)。在回复有效调查问卷的 53 名专家中,男 22 名(41.5%),女 31 名(58.5%);年龄 42~80 岁,平均(55±8)岁;学历方面,本科 20 名(37.74%),硕士 12 名(22.64%),博士 21 名(39.62%);从事小儿神经专业工作时间为 8~54 年,平均(24±9)年;每周诊治儿童癫痫患者 7~200 例(中位数 96 例),专家所在单位均有常规脑电图和视频脑电图检查设备,94.34%(50/53)的专家所在单位能够开展抗癫痫药血药浓度检测,73.58%(39/53)的专家所在单位能够进行基因检测。53 名专家均来自三甲医院,分布在 26 个省、市、自治区,包括北京市 11 名,上海市、广东省各 4 名,河南省、山东省各 3 名,重庆市、湖南省、湖北省、四川省、浙江省、陕西省和辽宁省各 2 名,天津市、广西壮族自治区、贵州省、福建省、江西省、江苏省、安徽省、山西省、河北省、吉林省、黑龙江省、宁夏回族自治区、青海省和新疆维吾尔自治区各 1 名。评价计算 22 种不同儿童癫痫发作类型或癫痫综合征各选项药物评分的均数、标准差及 95% 可信区间(95% CI)。根据 95% CI 区分一线、二线及不推荐药物。一线药物:95% CI 下限 ≥3.5 分;二线药物:95% CI 上限 <3.5 分,下限 ≥2 分;不推荐药物:95% CI 上限 <2 分。超过 50% 的专家选择最高分值“非常合适(5 分)”时,认为此药物为首选药物^[6-8]。由此可见,这里的首选药物是指最优选择

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.10.006

基金项目:国家科技支撑计划项目(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项目(武科计 2014-160 号)

作者单位:430016 武汉市儿童医院神经内科(刘智胜、孙丹);北京大学人民医院儿科(秦炯)

通信作者:秦炯,100044, Email: qinjiong@263.com;刘智胜, Email: liuzsc@126.com

药物;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。

二、关于新诊断全面性发作癫痫患儿的初始单药治疗选择推荐

本共识显示,包括全面强直-阵挛发作、强直发作、阵挛发作、肌阵挛发作和失张力发作这五种常见新诊断全面性发作癫痫患儿的初始单药首选药物均为 VPA。失神发作的初始单药首选药物为 VPA 和 ESM,但专家对二者选择最高分值“非常合适(5分)”的评分比例 VPA 明显高于 ESM,前者为 100.0%,后者为 81.4%,提示我国专家倾向于选择使用 VPA 比 ESM 要多。而 2010 年 Glauser 等^[9]完成的一项随机双盲对照研究中,认为 VPA 与 ESM 对失神发作治疗有效率分别为 58% 和 53%,差异无统计学意义。2013 年 ILAE 更新的抗癫痫药单药治疗循证指南中提出^[10],VPA 和 ESM 有 A 级证据证明其对于新诊断的或未治疗的儿童失神发作均有较好疗效与耐受性。另有一项随机双盲对照试验研究结果显示,与 VPA 和 LTG 相比较,ESM 是新诊断失神发作癫痫患儿的优选首选药物^[11]。由此可见,我国专家对失神发作首选药物选择 ESM 的“非常合适”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。全面强直-阵挛发作的一线药物除 VPA 外,还有 LEV 和 LTG。强直发作的一线药物选择强度依次为 VPA、LEV 和 LTG。阵挛发作的一线药物为 VPA 和 LEV。肌阵挛发作的一线药物选择强度依次为 VPA、LEV 和 TPM,不推荐药物为 PB、ESM、PHT、VGB、OXC 和 CBZ,且 OXC 和 CBZ 可能加重肌阵挛发作。失张力发作的一线药物只有 VPA,二线药物选择强度依次为 TPM、LEV、LTG、CZP、NZZ 和 ZNS。失神发作的一线药物为 VPA、ESM 和 LTG。

三、关于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推荐

本共识中,新诊断局灶性发作癫痫患儿的初始单药首选药物为 OXC 和 CBZ,专家选择比例有一定差距,分别是 98.1% 和 81.1%,提示其初始单药选择中 OXC 更优于 CBZ,与国外的系统综述结果类似^[12]。此结果与 2013 年 ILAE 更新的抗癫痫药单药治疗循证指南基本一致^[10],对于新诊断的和未治疗的儿童局灶起源的癫痫发作者,OXC 被证实为 A 级证据的初始单药治疗首选药物。局灶性发作的

一线药物选择强度依次为 OXC、CBZ、LEV、VPA 和 LTG;如首选和一线药物无效或耐受性差者,可选择以下二线药物:TPM、ZNS、PB 和 PHT;不推荐药物包括 CZP、VGB、NZZ 和 ESM。在局灶性继发全面性发作患儿中,首选和一线药物的选择与局灶性发作相同,除 ESM 为不推荐药物外,其余均可作为二线药物。需要说明的是,CBZ 等芳香族抗癫痫药服用初期,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地区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,以防范严重皮疹发生^[13-15]。用于癫痫性痉挛的初始单药首选药物为 VPA,一线药物选择强度依次为 VPA、TPM 和 VGB。对于多种类型发作或发作类型难以分型者,初始单药治疗可选用 VPA 作为首选药物,一线药物包括 VPA、LEV 和 TPM。多种类型发作癫痫患儿的二线药物选择强度依次为 LTG、CZP、ZNS、NZZ 和 PB,发作类型难以分型者的二线药物选择强度依次为 LTG、CZP、PB、ZNS、NZZ 和 OXC。

四、关于新诊断常见儿童癫痫综合征的初始单药治疗选择推荐

本共识中,儿童失神癫痫的首选和一线药物与失神发作类同,初始单药首选药物为 VPA 和 ESM;一线药物除 VPA 和 ESM 外,还有 LTG。作为单药治疗伴中央颞区棘波的良性癫痫(BECT)时,60.4% 的专家选择 OXC 作为初始首选药物,而一线药物的选择强度依次为 OXC、LEV、VPA 和 CBZ。最新系统综述文献也显示 LEV 是 BECT 的优选一线药物^[16]。ACTH、皮质类固醇(泼尼松、泼尼松龙等)等激素可用于治疗婴儿痉挛,本共识中 84.9% 的专家选择 ACTH 作为婴儿痉挛的初始单药首选药物,与 2010 年美国婴儿痉挛专家共识类似^[17]。近年发现口服高剂量皮质类固醇与静注低剂量 ACTH 治疗婴儿痉挛的疗效相当^[18],有研究应用高剂量泼尼松龙 40 mg 或 60 mg/d[相当于 4~8 mg/(kg·d)]口服治疗婴儿痉挛的有效率为 63%^[19],但常规剂量泼尼松龙和泼尼松[2 mg/(kg·d)]口服治疗婴儿痉挛的疗效仍明显低于 ACTH。因此,在国内 ACTH 药源有限的情况下,可以尝试口服高剂量皮质类固醇治疗婴儿痉挛患儿。对伴有结节性硬化症(TSC)的婴儿痉挛患儿,本共识认为 VGB 和 ACTH 均可作为初始单药首选药物,但选择的比例分别为 75.5% 和 52.8%,VGB 的专家评分比例明显高于 ACTH,提示 VGB 是伴有 TSC 的婴儿痉挛患儿优选首选药

物,与国外专家观点相似^[17]。另有 84.9% 的专家选择 VPA 作为青少年肌阵挛癫痫 (JME) 的初始单药首选药物,一线药物除 VPA 外,还可选择 LEV,而二线药物的选择强度依次为 TPM、CZP、LTG、NZZ 和 ZNS。本共识中超过半数以上的专家选择 VPA 作为 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS)、Doose 综合征、Landau-Kleffner 综合征 (LKS) 和伴慢波睡眠期持续棘慢波的癫痫性脑病 (CSWS) 的初始单药首选药物,也是 Doose 综合征唯一的一线药物。LGS 和 CSWS 患儿的一线药物除 VPA 外,还可选择 LEV,TPM 和泼尼松亦可分别作为 LGS 和 LKS 的一线药物。而 Ohtahara 综合征和 Dravet 综合征均无首选药物,二者的一线药物是 VPA 和 TPM,Dravet 综合征也可选择 LEV 作为一线药物使用。Dravet 综合征的二线药物包括 CZP、NZZ 和 ZNS;不推荐药物中的 OXC、CBZ、LTG 等药物,系抑制钠离子通道活性的抗癫痫药,可以使 Dravet 综合征患儿的发作加重^[20]。

需要特别说明的是,本共识中诸多发作类型及癫痫综合征的初始单药首选药物为 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^[13,21],必要时选用一线药物中的其他药物。另外,参加本共识问卷调查的专家来自全国 26 个省、市、自治区的三甲医院,对这 53 位小儿癫痫病学专家的临床实践经验进行客观合理的统计分析,所得研究结果具有广泛的地域代表性与实践指导性,可为我国广大小儿神经科及相关专业医生治疗儿童癫痫提供借鉴与参考。但本共识的编制是根据各位专家所掌握的儿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,旨在更加客观、科学的收集调研数据。本共识为第一阶段儿童癫痫专家的问卷调查结果,只涉及新诊断儿童癫痫的初始单药治疗选择;对于初始单药治疗失败后的转换单药或联合用药,以及非药物治疗(生酮饮食、手术治疗等)如何选择实施,将是下一阶段需要推进的儿童癫痫专家问卷调查工作。

参 考 文 献

- [1] Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2003, 107(3):165-175.
- [2] Marson AG, Al-Khamsi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for

generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9566):1016-1026.

- [3] 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.
- [4] Abimbola S, Martiniuk AL, Hackett ML, et al. Early predictors of remission in newly diagnosed epilepsy: a systematic approach to reviewing prognostic factor studies[J]. *Neurol Res*, 2014, 36(1):1-12.
- [5] Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies[J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(4):401-409.
- [6] 中华医学会儿科学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1):56-65.
- [7] Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005[J]. *J Child Neurol*, 2005, 20 Suppl 1:S1-56.
- [8] Wheless JW, Clarke DF, Alexis Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007[J]. *Epileptic Disord*, 2007, 9(4):353-412.
- [9] Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9):790-799.
- [10] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3):551-563.
- [11] 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.
- [12] Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(4):273-286.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Weijenberg A, Brouwer OF, Callenbach PM. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: a systematic review[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(5):371-382.
- [17] Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(10):2175-2189.
- [18] Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the treatment of infantile spasms: a systematic review[J]. *J Child Neurol*, 2012, 27(10):1284-1288.
- [19] Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose ACTH[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1):103-107.
- [20] Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome-from epileptic encephalopathy to channelopathy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7):979-984.
- [21] 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:2015-08-06)

(本文编辑:李伟)