

循证指南：儿童及成人惊厥性癫痫持续状态(CSE)的治疗 ——来自美国癫痫学会指南委员会的一份报告

Tracy Glauser, MD,¹ Shlomo Shinnar, MD, PhD,² David Gloss, MD,³ Brian Alldredge, PharmD,⁴ Ravindra Arya, MD, DM,¹ Jacquelyn Bainbridge, PharmD,⁵ Mary Bare, MSPH, RN,¹ Thomas Bleck, MD,⁶ W. Edwin Dodson, MD,⁷ Lisa Garrity, PharmD,⁸ Andy Jagoda, MD,⁹ Daniel Lowenstein, MD,¹⁰ John Pellock, MD,¹¹ James Rivielo, MD,¹² Edward Sloan, MD, MPH,¹³ David M. Treiman, MD¹⁴

¹Division of Neurology, Comprehensive Epilepsy Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH

²Departments of Neurology, Pediatrics, and Epidemiology and Population Health, and the Comprehensive Epilepsy Management Center, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY

³CAMC Neurology Group, Charleston, WV

⁴School of Pharmacy, University of California, San Francisco, CA

⁵Department of Clinical Pharmacy, University of Colorado, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Aurora, CO

⁶Departments of Neurological Sciences, Neurosurgery, Medicine, and Anesthesiology, Rush University Medical Center, Chicago, IL

⁷Departments of Neurology and Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO

⁸Division of Pharmacy, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH

⁹Department of Emergency Medicine, Mount Sinai Hospital, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

¹⁰Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA

¹¹Division of Pediatric Neurology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA

¹²NYU Comprehensive Epilepsy Center, New York, NY

¹³Department of Emergency Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL

¹⁴Division of Neurology, Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ

Address correspondence to Tracy Glauser, MD, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Division of Neurology, MLC 2015, 3333 Burnet Ave., Cincinnati, OH 45229-3026.

E-mail: tracy.glauser@cchmc.org

摘要：

早期惊厥性癫痫持续状态（CSE）的最佳药物治疗方案目前尚不明确。**目的：**通过分析儿童及成人CSE患者抗惊厥治疗的效力、耐受性以及安全性数据，从而得出一个循证治疗流程。**资料来源：**通过检索MEDLINE、Embase、Current Contents及Cochrane上相关参考文献进行系统的文献综述。**研究选择：**关于癫痫发作超过5分钟的抗惊厥治疗的随机对照试验（RCT）。**数据提取：**用预先设定的标准来评估这些研究，然后提取相关结果从而得出结论、建议以及循证治疗指南。**结果：**共对38项随机对照试验（RCT）进行了评估，仅有4项研究被认为具有关于效力的I级证据，另外2项试验为II级，而剩下的32项则为III级。在成人CSE患者中，肌注（IM）咪达唑仑，静注（IV）劳拉西泮、地西泮或苯巴比妥已被确认为有效的初始治疗方案（A级），对于那些尚未建立静脉通道的患者而言，IM咪达唑仑优于IV劳拉西泮（A级）。对于癫痫发作超过5分钟儿童患者，IV劳拉西泮或地西泮能有效终止发作（A级），而经直肠给予地西泮、IM咪达唑仑，经鼻给予咪达唑仑或含服咪达唑仑也很可能有效（B级）。在成人及儿童SE患者中，IV劳拉西泮或地西泮在疗效方面无显著性差异（A级）。心肺症状是成人CSE患者静脉给予抗惊厥药物的最常见不良反应（A级），相比给予安慰剂治疗的CSE患者而言，给予苯二氮䓬类药物的患者出现呼吸抑制的概率较小，由此可见，CSE患者如不治疗将更容易出现呼吸问题（A级）。考虑到耐受性的关系，当磷苯妥英和苯妥英两者皆有时，首选磷苯妥英，但苯妥英也是一种可取的替代方案（A级）。在成人患者中，相比一线治疗而言，二线治疗疗效较差，而三线治疗的疗效则更进一步地减弱（A级），而在儿童患者中，二线治疗同样疗效较差，但尚无相关数据证明三线治疗的疗效（C级）。综合这些证据，从而形成一个治疗流程图。结论：虽然缺乏良好设计的RCT，但我们还是可以得出临床实用的结论，并且制定了不同年龄段（婴儿到成人）CSE的综合治疗方案。未来仍需多中心、多种族的努力，设计、实施并分析更多的RCT以解答本指南中提出的很多突出的临床相关问题。



序言：

传统定义认为持续时间小于5分钟的癫痫发作为短暂发作，而持续5-30分钟的则为长程发作，癫痫持续状态（SE）是指癫痫发作持续30分钟以上或在两次发作间期意识未完全恢复^[1]。30分钟是根据可能导致永久性神经损伤的CSE的持续时间而界定的^[2]。由于大部分癫痫发作是短暂的，一旦发作时间超过5分钟，则很有可能将会持续较长时间^[3]，为了减少发作达到30分钟的风险以及避免不必要的干预对短暂/自限性的癫痫发作造成的不良后果，因此在拟定SE治疗方案时选择以5分钟为界点^[2,4]。本指南遵循这一约定，并且出于治疗的目的，所用术语SE包括长程癫痫发作以及传统定义上的SE。

SE有以下几种表现形式：1）CSE，是指全面性强直阵挛性（GTC）癫痫反复发作且每次发作间期神经功能持续不能恢复到正常基线；2）非惊厥性癫痫持续状态，表现为癫痫发作后持续的或波动的“癫痫朦胧”状态；3）反复的部分性癫痫发作，表现为不伴意识障碍的局灶性运动体征，局灶性感觉症状或局部的功能受损（如失语），称为部分性SE。

在美国，每年约有50000到150000人发生SE^[5-7]，估计儿童患者的死亡率约在3%以上，而在成人患者中则高达30%^[5,6,8]。恰当且及时的治疗有助于降低SE的致残率和致死率，因此治疗目标是要快速终止癫痫的临床及临床下发作^[9]。总的来讲，癫痫的病因、SE的持续时间以及患者的年龄与预后最密切相关^[10-12]。目前已被神经科及非神经科专家普遍认可及常规实施的治疗原则包括基本的重症监护以及急救措施，如呼吸支持、维持血压、打开静脉通道以及识别并治疗潜在的可能病因。尽管我们已经认识到将SE视为危重急症的必要性，但目前治疗的目标以及药物治疗的方法仍然相差甚大。不幸的是，患者仍然因为各种原因而接受着不恰当的治疗，比如以减少而非终止癫痫的发作作为治疗目标，采用低效方案如镇静剂和麻醉药，或者未给予足够剂量的抗惊厥药物等等。

1993年，美国癫痫基金会要求其专业顾问委员会成立一个专家工作组来制定CSE的治疗方案以及能体现当前最好的医疗管理的相关宣教材料。随后的共识意见为医师们提供了统一且合理的方案^[2]。在过去的20多年里，又相继出现了一些新的药物疗法和新的临床试验数据，直接关系到这种最可怕的癫痫发作形式的治疗方案。有了这些以循证为基础而不是以共识为基础的指导意见后，癫痫基金会和美国癫痫学会分别于2004年和2012年开始重新评估现有的医学文献，从而制定新的指南。我们团队代表癫痫基金会着手撰写本指南，并在美国癫痫学会的支持下完成了任务。

本指南的目的以及相关术语的定义

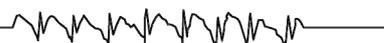
本指南的目的在于提供关于CSE治疗的效力、安全性和耐受性问题的循证医学回答，并将其综合成一个治疗流程。由于CSE是最常见的SE类型，且伴随较高的致残率和致死率，因此本指南着重介绍CSE。抗惊厥药物的“效力”是指该药物能够终止CSE的能力，“耐受性”包括抗惊厥药物相关的副作用的“发生率、严重程度和影响”^[13,14]，“有效性”包括抗惊厥药物的“效力”及“耐受性”，“安全性”是指危及生命的不良事件。

本指南的推荐是为了帮助世界各地的临床医生了解目前有关于SE患者治疗的证据，为临床医生、医院、卫生部门及供应商所用。我们认为该指南需经过一定的地方审查和调整，以便其适用于当地的社会和经济环境，这个过程中任何调整后的指南均应有其归属地，这对指南的有效实施是必要的，并且有助于改善CSE的治疗结局。

本指南的范围

本指南将讨论有关于CSE治疗的相关证据。出于指南的目的，仅考虑那些纳入对象为癫痫持续超过5分钟患者的研究。由于这些研究既有关于成人的也有关于儿童的，所以该指南的分析主要分为成人和儿童两个年龄群体而呈现。该指南的治疗流程没有年龄特异性，主要是因为从婴儿到成人期间，长程癫痫发作和SE的病理生理机制以及抗惊厥药对神经元受体的作用是一样的，这可以让所有患者都有一个统一的标准（除了新生儿之外）。

本指南未解决以下问题：各种SE定义的优点，难治性SE的治疗，新生儿SE的治疗，后续的慢性抗惊厥治疗，特殊病因的治疗（如脑型疟疾），不同诊断性检查对SE患者的作用（如EEG、CT、MRI），癫痫外科、神经调控以及生酮饮食对SE患者治疗的作用。美国神经病学学会对于儿童SE的诊断评估有相关的实践参数^[15]。



由于抗惊厥药物成本的差异性，该指南难以具体阐述成本效益问题或进行相关的经济学分析。但是，药物成本及可得性是公认的影响初始抗惊厥治疗方案选择的实践参数。本指南不应理解为刚性要求，相反，治疗方案的选择最终应综合考虑患者的个体化临床资料以及不同治疗方案在当地的可得性和成本可行性。

方法

本指南中循证医学部分所用的方法是根据美国神经病学学会 (<http://www.aan.com/Guidelines/>) 和国际抗癫痫联盟要求的指南制定要素而定的，在检索进行之前，方法已经确立。文献检索主要包括MEDLINE和Current Contents上发表于1940年1月至2014年9月期间的相关文章。此外，还对Cochrane图书馆（系统评价数据库、对照试验登记中心、方法学登记处、效应评价摘要数据库、卫生技术评估数据库、NHS经济评估数据库）进行系统检索（截至2015年4月）。纳入的可能相关的研究应包含词条“癫痫持续状态”，研究主要验证抗惊厥药物效力、安全性、耐受性或使用模式，研究类型包括随机对照研究、队列研究、病例对照研究、观察性研究、病例系列、meta分析或系统评价。所有语言的相关研究均被纳入，不限性别和年龄，但研究对象仅限于人体。只以摘要形式发表的研究不被纳入。如果研究与抗惊厥药物的非癫痫用途有关或重点是抗惊厥药物的基础机制，则会在进一步分析后被剔除。

从通过这种检索方法所得的每一项可能相关的研究中提取特定数据，列于证据表格中以供进一步分析。文献回顾专家小组由在SE和抗惊厥治疗方面有经验的神经科医生、神经科护士、急诊医生、临床药师、方法学家和神经重症监护医生组成。根据表1所列的标准评估可能相关的研究的证据等级，指南的结论和推荐建立在表2所列标准的基础之上。这些表格综合了美国医疗保健和政策研究机构^[16]和美国神经病学分会评分系统^[17]的标准。但是由于在进行SE临床试验过程中遇到的伦理和逻辑上的困难，我们对评分系统做了2处主要的修改：1）试验药物和对照药物之间10%的非劣效性界值认为在临床上适合做非劣效性分析而非优效性研究（表1）。2）由于在SE患者中进行随机对照双盲试验较为困难，因此相比其他神经系统疾病而言，本指南中达到A级或B级推荐所需的I类或II类研究相对较少（表2）。

表1.文章的等级

I类：在代表性人群中进行的结果盲法评价的前瞻性临床RCT，并符合以下要求：
a. 设定的主要结果不超过2个
b. 分配隐藏
c. 明确规定的排除/纳入标准
d. 呈现相关的基线特征，并且各治疗组间大致相当或差异经统计学调整后合理
e. 退出研究的例数合理（至少80%的纳入对象能完成研究），退出例数尽可能少，从而减少潜在的偏倚
f. 在优效性研究设计中以优效性显示，在非劣效性研究设计中以10%作为界值显示非劣效性
II类：结果盲法评价的前瞻性临床RCT，但不符合a-e标准中的1~2条（相见I类），或者是在代表性人群中进行的结局盲法评价的前瞻性匹配队列研究并满足a-e标准
III类：在代表性人群中进行的其他对照试验，结果独立评价或分别采用客观的结果测量
IV类：证据来源于非对照试验、病例系列、病例报告或专家述评



数据分析主要讨论解决了关于成人或儿童癫痫发作持续5分钟以上的5个问题：

Q1.对于初始及后续的治疗，哪种抗惊厥药是有效的？

Q2.哪些不良事件与给予抗惊厥药有关？

Q3.最有效的苯二氮草类药物是哪种？

Q4.静注磷苯妥英是否比苯妥英更有效？

Q5.什么时候抗惊厥药的效力明显下降（即在经过多少不同的抗惊厥药治疗后成为难治性SE）？

完成后的循证指南及流程图要经过美国癫痫学会指南委员会（其成员并不是写作组的成员）的审查和批准，此外，还要经过临床工作委员会的审查、综合评价及批准。学会和委员会批准后，本指南将呈交给美国癫痫学会理事会，经再次审查、评价及修订，得到批准后方可投稿发表。

表2.文章等级到结论和推荐的转化

证据到推荐的转化	结论和推荐
A 级	
至少 1 项 I 类研究或 2 项一致的 II 类研究	结论，A 级： 在特定人群的给定条件下确认为有效的、无效的或有害的 推荐： 应该做或者应该不做
B 级	
至少 1 项 II 类研究或 3 项一致的 III 类研究	结论，B 级： 在特定人群的给定条件下很可能是有效的、无效的或有害的 推荐： 应该考虑或者应该不考虑
C 级	
至少 2 项一致的 III 类研究	结论，C 级： 在特定人群的给定条件下可能是有效的、无效的或有害的 推荐： 可以考虑或可以不考虑
U 级	
缺乏符合 A、B、C 级要求的研究	结论，U 级： 当前尚无充分证据，治疗方案是未经证实的 推荐： 无

结果

Meta 分析/系统评价文章鉴定

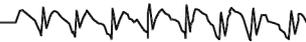
通过 4 个检索策略得出以下结果（所有检索的时间框均为 1940 年 1 月 1 日至 2014 年 9 月 30 日）。

检索 Pubmed 所用词条：

- 1) 检索—status epilepticus, 限制—humans (n = 6953);
- 2) 检索—status epilepticus, 限制—humans, clinical trial, randomized controlled trial (n = 210);
- 3) 检索—status epilepticus AND ((clinical [Title/Abstract]AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms]OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]); 限制—humans (n = 3101);
- 4) 检索—status epilepticus 和 systematic[sb]; 限制—humans (n = 159)。

其他数据库也采用类似的检索方式。

这些计算机检索持续至 2014 年 10 月 9 日，然后回顾检索所得的研究的相关性，纳入研究的参考文



献列表也将被回顾以防遗漏之前检索未被识别的其他相关研究。经鉴定，最终有 38 项 RCT 相关。通过检索 Cochrane 图书馆得到 4 篇额外的已经完成并发表的相关 Meta 分析^[18-21]。制药公司提供了所需的 3 项 RCT 的额外信息。

Q1.对于初始及后续的治疗，哪种抗惊厥药是有效的？

成人研究

9 项 RCT (3 项 I 类^[22-24], 1 项 II 类^[25], 5 项 III 类^[26-30]) 讨论了初始治疗的效力。

1998 年的退伍军人事务部癫痫持续状态研究是一项多中心对照研究，比较了成人 SE (包括明显的和不易察觉的) 患者中 4 种不同的静脉治疗方案：劳拉西泮 (0.1 mg/kg)，地西泮 (0.15 mg/kg) 后联合苯妥英 (18 mg/kg)，苯巴比妥 (18 mg/kg) 以及单用苯妥英 (18 mg/kg)^[22]。明显的 SE 是指持续 10 分钟以上的 GTC 发作，或至少 2 次 GTC 发作，发作间期意识未完全恢复。注射开始后 20 分钟内 SE 终止且在前 60 分钟内不再复发，则认为治疗是成功的。总共有 570 例患者被随机分配到劳拉西泮组 (n = 146)，地西泮联合苯妥英组 (n = 146)，苯巴比妥组 (n = 133) 和苯妥英组 (n = 145)。在主要结果变量存在整体差异 (p = 0.02) 的明显的 SE 患者中发现了不同抗惊厥药之间效力的差异。只有 1 项头对头比较满足预先设定的统计学差异：劳拉西泮优于苯妥英 (p = 0.001)，而在意向性治疗 (ITT) 分析中则无差异^[22]。

第二项关于成人 SE 患者 (大于 18 岁) 的 I 类研究是由院外护理人员主导的^[23]。在这项 2001 年的研究中，患者在救护车上即随机接受 IV 2mg 劳拉西泮或 IV 5mg 地西泮或 IV 安慰剂治疗。如给药 4 分钟后发作仍持续，则可以根据研究方案给予重复剂量 (最大剂量分别为劳拉西泮 4mg，地西泮 10mg)。在这项研究中，SE 是指持续或反复的癫痫发作超过 5 分钟并且意识状态未恢复。总共 205 例患者被随机分组 (劳拉西泮组，n=66；地西泮组，n=68；安慰剂组，n=71)，如果 SE 在到达急诊室时已被终止，则认为治疗是成功的。结果显示劳拉西泮组和地西泮组均优于安慰剂组：劳拉西泮 (59.1%) > 安慰剂 (21.1%) (OR: 4.8; 95% CI: 1.9-13.0)，地西泮 (42.6%) > 安慰剂 (21.1%) (OR: 2.3; 95% CI: 1.0-5.9)^[23]。

第三项 I 类研究，即 2012 年的 RAMPART 试验，是一项比较成人及儿童 SE 患者 IM 咪达唑仑 (试验药物) 和 IV 劳拉西泮 (对照药物) 的多中心、双盲随机非劣效性对照试验^[24]。标准化剂量是 IM 咪达唑仑 10mg (体重 13-40kg 的儿童患者为 5mg) 或 IV 劳拉西泮 4mg (体重 13-40kg 的儿童患者为 2mg)。SE 是指惊厥持续超过 5 分钟且直到护理人员到场时发作仍在继续。到达急诊室时无需额外的治疗癫痫发作即已停止则可认为治疗的成功，预设的非劣效性界限为 10%。总共有 893 名受试者 (其中年龄 ≥ 21 岁者 748 名) 被随机分配到 IM 咪达唑仑组 (n = 448) 和 IV 劳拉西泮组 (n = 445)。IM 咪达唑仑组中有 73% 的受试者达到主要疗效终点，而 IV 劳拉西泮组则为 63%，两组之间的绝对差为 10% (95% CI: 4.0-16.1)，不仅满足了预先设定的非劣效性要求，而且在尚未建立静脉通道的患者中通过符合方案分析和 ITT 分析均显示了咪达唑仑的优势^[24]。

一项 1983 年的 II 类研究比较了成人 CSE (定义为 1 小时内 ≥ 3 次 GTC 发作或 ≥ 2 次快速连续的 GTC 发作)、失神性 SE 和复杂部分性癫痫持续状态患者 IV 劳拉西泮 4mg 和 IV 地西泮 10mg 的疗效^[25]。给药 10 分钟后如患者癫痫发作仍持续，则可以再次给药。所有患者在 30 分钟后均给予苯妥英。总共 70 例患者被随机分配到劳拉西泮组 (n = 37) 和地西泮组 (n = 33)^[25]。在劳拉西泮组中，78% 的受试者在首剂药物治疗后即治疗成功，在第二剂药物治疗后成功的比例为 89%；而地西泮组中，首剂治疗成功的比例为 58%，第二剂后则为 76%。不管是在首剂治疗后还是第二剂治疗后，该研究均未发现劳拉西泮和地西泮在终止癫痫发作上的作用有统计学差异。

5 项开放性的 III 类初始治疗 RCT 在病人数为 9 至 41 例的队列中验证了 IV 丙戊酸 (n=2)^[26,27]，IV 苯妥英 (n=2)^[26,27]，IV 苯巴比妥 (n=1)^[28]，IV 地西泮和苯妥英 (n=1)^[29]，IV 左乙拉西坦 (n=1)^[30]，直肠给予地西泮 (n=1)^[28] 以及 IV 劳拉西泮 (n=1)^[30] 的效力 (n 为研究数目)。其中 1 项研究显示丙戊酸相比苯妥英具有更高的效力 (丙戊酸 66% vs 苯妥英 42%，p=0.046)^[27]，而在另一项研究中两者的效力则相似 (丙戊酸 87.8% vs 苯妥英 88%)^[26]。

2 项 III 类 RCT^[31,32] 研究了成人患者初始使用苯二氮草类药物治疗失败后二线治疗的效力。其中 1 项研究提示 IV 丙戊酸和 IV 苯妥英效力相当 (88% vs 84%)^[31]，另一项研究提示 IV 丙戊酸与持续 IV 地西泮也具有类似效力 (56% vs 50%)^[32]。

在退伍军人事务部癫痫持续研究中，如初始治疗失败，每组将再次进行盲法治疗^[22]，初始劳拉西泮



治疗后予 IV 苯妥英，苯巴比妥后予苯妥英，苯妥英后予劳拉西泮，而地西泮联合苯妥英后则予劳拉西泮^[22]。当初始治疗和二线治疗合在一起进行评估时，4 个治疗组间的效力没有差异^[33]。

综上，做出以下结论。在成人患者中，确认 IM 咪达唑仑、IV 劳拉西泮、IV 地西泮（单用或联用苯妥英）以及 IV 苯巴比妥对于终止持续 5 分钟以上的癫痫发作是有效的（A 级）。对于尚未开通静脉通道的成人 CSE 患者而言，IM 咪达唑仑比 IV 劳拉西泮具有更好的疗效（A 级）。对于终止持续 10 分钟以上的癫痫发作而言，IV 劳拉西泮比 IV 苯妥英更有效（A 级）。IV 劳拉西泮后予 IV 苯妥英，IV 地西泮加苯妥英后予 IV 劳拉西泮，以及 IV 苯巴比妥后予 IV 苯妥英这三种方案之间的效力没有差异（A 级）。作为初始苯二氮䓬类药物失败后的二线治疗方案，IV 丙戊酸和 IV 苯妥英及持续 IV 地西泮具有类似的效力（C 级）。不管是初始治疗还是二线治疗，目前均尚无充分证据表明左乙拉西坦在成人患者中的疗效（U 级）。

儿童研究

一共有 26 项 RCT（其中 2 项 I 类研究^[24, 34]，24 项 III 类研究^[27, 30, 35-56]）验证了初始治疗的效力。其中 25 项 RCT 研究（2 项 I 类，23 项 III 类）中，苯二氮䓬类占了其中一种或两种试验药物。在一项 I 类研究中^[34]，共纳入 273 例儿童患者（年龄为 3 个月到 18 岁），将其随机分配到地西泮组（0.2 mg/kg，最大剂量 8 mg）和劳拉西泮组（0.1 mg/kg，最大剂量 4 mg），假如给药 5 分钟后癫痫发作仍持续，则可以再次给药，剂量为初始剂量的一半，如再次给药 7 分钟后癫痫发作仍未终止，则给予磷苯妥英。结果显示 IV 地西泮（101/140，72.1%）和 IV 劳拉西泮（97/133，72.9%）在 10 分钟内终止 SE 并在 30 分钟内无复发这个主要疗效结局上无明显差异（绝对差为 0.8%，95% CI: -11.4–9.8%）。

该研究的结论认为，对于儿童 SE 患者的初始治疗，目前尚无证据表明劳拉西泮优于地西泮。

第二项 I 类研究即 RAMPART 试验^[24]，纳入了 120 例儿童患者并将其随机分配到 IM 咪达唑仑组（n=60）和 IV 劳拉西泮组（n=60）。结果显示 IM 咪达唑仑（68.3%）和 IV 劳拉西泮（71.7%）在效力上无统计学差异，但是由于纳入研究的儿童例数相对较少，使得置信区间较宽，结论缺乏说服力^[57]。

关于苯二氮䓬类药物的 III 类 RCT 包括地西泮（n=20），咪达唑仑（n=16）和劳拉西泮（n=6）。不同的给药途径包括 IV（n=13），经直肠给药（n=10），经鼻腔给药（n=9），含服（n=6），IM（n=3）以及舌下含服（n=1）（n 为研究数目）。研究规模从 24 例患者到 436 例不等。尽管以上所有研究均为前瞻性、随机性的，但由于医生的治疗分配和结局评价均未设盲（即结局评价者对治疗分配是知情的），所以这些研究均归为 III 类。

一项 III 类研究比较了 IV 或经直肠给予劳拉西泮（0.05–0.1 mg/kg）和地西泮（0.3–0.4 mg/kg）对那些被送到急诊室时仍有惊厥持续发作的儿童患者的治疗效果。两种治疗方案对终止入院时的初次发作和入院后 24 小时内癫痫总发作次数的作用没有差异。但是，劳拉西泮组的患者相对较少需要用多倍剂量的药物（劳拉西泮 8/33 vs 地西泮 25/53； $p < 0.05$ ）或额外的抗惊厥药（劳拉西泮 1/33 vs 地西泮 17/53； $p < 0.01$ ）来控制癫痫发作^[35]。

另一项 III 类研究比较了 178 例被送到急诊室的儿童 CSE 患者中 IV 劳拉西泮（0.1 mg/kg）和 IV 地西泮（0.2 mg/kg）联合 IV 苯妥英（18 mg/kg）的作用。所有受试者均在 10 分钟内终止癫痫发作，并且 18 小时内无复发。两组在终止癫痫所需的时间和所需药物的额外剂量上没有显著差异^[49]。

2 项研究验证了经鼻腔给予劳拉西泮的作用。其中一项纳入了被送到急诊室时仍有癫痫发作的 6-14 岁儿童患者，将 IV 劳拉西泮和经鼻腔给予劳拉西泮进行了比较（剂量均为 0.1 mg/kg，最大剂量为 4 mg）^[52]。结果显示 IV 劳拉西泮（56/70，80%）和经鼻腔给予劳拉西泮（59/71，83.1%）在 10 分钟内终止癫痫临床发作的作用没有差异。研究结论认为经鼻腔给予劳拉西泮并不优于 IV 劳拉西泮^[52]。另一项 III 类研究将经鼻腔给予劳拉西泮（0.1 mg/kg）和 IM 副醛（0.2 mL/kg）进行了比较，研究对象为 160 名被送至急诊室的 CSE 儿童。在给药后 10 分钟内终止癫痫发作这个主要疗效结局上，经鼻腔给予劳拉西泮和 IM 副醛无统计学差异（经鼻腔给予劳拉西泮 75%；IM 副醛 61%； $p = 0.06$ ），两者在终止癫痫所需时间以及给药后两小时内复发比例上也没有统计学差异。该研究发现副醛治疗组的患者可能更需要两次以上的而外抗惊厥药物剂量（经鼻腔给予劳拉西泮，10%；IM 副醛，26%； $p = 0.007$ ）^[44]。

在一项 III 类 RCT 中比较了惊厥发作持续 5 分钟以上的儿童患者（5 个月到 10 岁）舌下含服劳拉西泮（0.1 mg/kg）和经直肠给予地西泮（0.5 mg/kg）的作用^[54]。该研究在撒哈拉以南非洲的 9 家医院进行，共纳入了 436 例儿童。结果显示舌下含服劳拉西泮在 10 分钟内终止癫痫发作的效力明显低于经直肠给予地西泮（131/234，56% vs 160/202，79%； $p < 0.001$ ）^[54]。



16 项 III 类研究将咪达唑仑和地西洋进行了比较，其中 5 项研究将含服咪达唑仑与经直肠给予地西洋作比较^[40-42,47,50]。在一项研究中，177 名儿童患者共经历了 219 次单独发作，不管是所有发作均考虑在内还是仅考虑初次发作，含服咪达唑仑均比经直肠给予地西洋更有效（56% vs 27%）^[42]。其中规模最大的一项研究是在乌干达进行的，该研究共纳入了 330 例儿童患者，研究发现相比经直肠给予地西洋而言，含服咪达唑仑的治疗失败率（给药后 10 分钟癫痫仍持续发作或者在 1 小时内复发则认为治疗失败）更低（43% vs 30.3%； $p = 0.016$ ）。在没有疟疾的患者亚组中，含服咪达唑仑更优于经直肠给予地西洋（治疗失败率 26.2% vs 55.9%； $p = 0.002$ ）^[47]。在另一项 RCT 中，共纳入 98 例儿童患者（年龄为 3 个月到 12 岁），结果显示，含服咪达唑仑相比经直肠给予地西洋而言，更能在给药 5 分钟后控制癫痫发作（49/49，100%，vs 40/49，82%； $p < 0.001$ ），治疗开始时间更短（中位时间：2 分钟 vs 3 分钟； $p < 0.001$ ），以及药物效应时间更短（中位时间：4 分钟 vs 5 分钟； $p < 0.001$ ）^[50]。另外两项规模相对较小的研究（研究对象分别为 79 例和 43 例）中，含服咪达唑仑和经直肠给予地西洋的效力没有差异^[40,41]。

4 项 III 类研究^[38,39,46,53]比较了经鼻腔给予咪达唑仑和 IV 地西洋。其中一项关于儿童长程热性惊厥的研究显示，经鼻腔给予咪达唑仑的给药时间更快（ $p < 0.001$ ），但是对于给药后至癫痫发作停止的时间而言，则是 IV 地西洋更短（ $p < 0.001$ ）（38）。第二项研究发现，相比经鼻腔给予咪达唑仑而言，IV 地西洋给药后能更快地达到癫痫控制（ $p < 0.007$ ）^[39]。第三项研究也同样地发现，对于给药时间而言，经鼻腔给予咪达唑仑明显快于 IV 地西洋（ $p < 0.001$ ），而对于给药后到发作停止的平均时间而言，经鼻腔给予咪达唑仑则相对较慢（ $p < 0.001$ ），但是总的来讲，对于从到达医院到癫痫发作停止这段时间而言，则又是经鼻腔给予咪达唑仑更快（ $p < 0.001$ ）^[46]。最后一项研究是一项纳入了 60 名儿童患者（年龄为 2 个月到 15 岁）的 RCT，研究对象被等分为经鼻腔给予咪达唑仑组（0.2 mg/kg）和 IV 地西洋组（0.3 mg/kg），结果发现，相比 IV 地西洋而言，经鼻腔给予咪达唑仑能更快地控制癫痫发作（ 3.16 ± 1.24 分钟 vs 6.42 ± 2.59 分钟； $p < 0.001$ ），但这个时间包括了建立静脉通道所需的时间^[53]。

有 3 项研究验证了经鼻腔给予咪达唑仑和经直肠给予地西洋的效力^[37,45,51]。其中一项研究主要比较了经鼻腔给予咪达唑仑（0.2 mg/kg，最大剂量 10 mg）和经直肠给予地西洋（0.3 ~ 0.5 mg/kg，最大剂量 20 mg）对于院前发作的持续超过 5 分钟的癫痫患者的作用，一共有 92 例儿童患者接受了研究药物，结果显示两种治疗方案给药后到终止癫痫发作的时间没有差异^[51]。另外一项研究纳入了 46 例共经历了 188 次癫痫发作的儿童患者，比较了经鼻腔给予咪达唑仑 0.3 mg/kg（92 次发作）和经直肠给予地西洋 0.2 mg/kg（96 次发作）两种方案在给药 10 分钟后终止癫痫发作的情况，经鼻腔给予咪达唑仑能更快地终止癫痫发作（ 116.7 ± 126.9 秒 vs 178.6 ± 179.5 秒； $p = 0.005$ ），并且相比经直肠给予地西洋而言，经鼻腔给予咪达唑仑有达到更高成功率趋势（89/92，96.7% vs 85/96，88.5%； $p = 0.060$ ）^[45]。第三项样本数相对较少的试验（ $n=45$ ）发现经鼻腔给予咪达唑仑比经直肠给予地西洋更有效（87% vs 60%； $p < 0.05$ ）^[37]。

有 3 项 III 类研究将 IM 咪达唑仑与 IV 地西洋进行了比较，这 3 项研究均表明了 IM 咪达唑仑能更快地终止癫痫发作，但是总体疗效没有显著性差异^[36,43,55]。

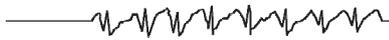
有一项研究比较了含服咪达唑仑 0.2 mg/kg 和 IV 地西洋 0.3 mg/kg，两者的总体效力（指给药后 5 分钟内完全终止癫痫发作）没有显著性差异^[48]。含服咪达唑仑组从在急诊室诊断为癫痫到终止癫痫发作的时间更短（分别为 2.39 分钟和 2.98 分钟），可能主要是因为治疗开始比较迅速^[48]。

一项 III 类 RCT 纳入了惊厥性或不能确认是否为惊厥性的 SE 患儿，比较了 IV 劳拉西泮（2~4 分钟内 0.1 mg/kg）与 IV 左乙拉西坦（15 分钟内 20 mg/kg），两者作为初始治疗获得的成功率类似（劳拉西泮 29/38，76.3% vs 左乙拉西坦 31/41，75.6%）^[30]。

在另一项 RCT 中，入院时有惊厥性癫痫发作的儿童中有 16 例接受了 IV 丙戊酸（20 mg/kg）联合地西洋（0.3 mg/kg）治疗，其余 17 例予 IV 苯妥英（20 mg/kg）联合地西洋（0.3 mg/kg）治疗，结果显示两组的疗效结局无差异^[56]。

唯一一项没有涉及苯二氮草类药物的儿童 III 类 RCT 则比较了 IV 苯妥英（ $n=33$ ）和 IV 丙戊酸（ $n=35$ ）的作用，总的来讲，丙戊酸比苯妥英具有更高的效力（丙戊酸 66% vs 苯妥英 42%， $p=0.046$ ），但是由于两组分别只有 23%和 12%的受试者年龄小于 15 岁，结果没有根据这个比例的不同而进行统计学调整^[27]。

有两项 RCT（其中 1 项 II 类^[58]，1 项 III 类^[31]）讨论了儿童患者初始予苯二氮草类治疗失败后二线治疗的效力。其中的一项 II 类研究比较了 IV 地西洋（0.2 mg/kg）后 5 分钟仍无法控制癫痫发作的 3 到 16



岁患儿 IV 丙戊酸 (20 mg/kg, n = 30) 和 IV 苯巴比妥 (20 mg/kg, n = 30) 的作用, 结果显示两者的效力无明显差异 (丙戊酸 27/30, 90% vs 苯巴比妥 23/30, 77%; $p = 0.189$)^[58]。另一项研究同时纳入了成人和儿童患者, 发现那些对于 IV 地西洋 (0.2 mg/kg) 治疗没有反应的患者给予 IV 丙戊酸和 IV 苯妥英治疗的效力相似 (88% vs 84%)^[31]。

综上, 做出以下结论。在儿童患者中 IV 劳拉西洋和 IV 地西洋已被确认对于终止发作持续超过 5 分钟的癫痫有效 (A 级)。经直肠给予地西洋、IM 咪达唑仑、经鼻腔给予咪达唑仑以及含服咪达唑仑对于终止持续 5 分钟以上的癫痫发作是很可能有效的 (B 级)。而经鼻腔给予、舌下含服或经直肠给予劳拉西洋, 以及丙戊酸、左乙拉西坦、苯巴比妥、苯妥英作为儿童患者初始治疗的证据尚不足 (U 级)。IV 丙戊酸与 IV 苯巴比妥同作为苯二氮草类治疗失败后的二线治疗, 两者效力类似, 但是丙戊酸具有更好的耐受性 (B 级)。目前尚无证据证实苯妥英和左乙拉西坦作为苯二氮草类治疗失败后二线治疗的疗效 (U 级)。

Q2. 哪些不良事件与给予抗惊厥药有关?

成人研究

3 项 I 类研究^[22-24]及 1 项 II 类研究^[25]呈现了有关于 IV 劳拉西洋和地西洋治疗引起的需要紧急治疗的不良事件的最好证据。1998 年的一项 I 类研究即退伍军人事务部癫痫持续状态研究显示劳拉西洋、地西洋、苯巴比妥和苯妥英的不良事件发生率无明显差异^[22]。在 97 例明显 SE 的患者中, 劳拉西洋相关的需要紧急治疗的不良事件主要为通气不足 (10.3%), 低血压 (25.8%) 和心律失常 (7.2%)。这个发生率与 95 例予地西洋治疗的明显 SE 患者中不良事件发生率类似: 通气不足 (16.8%), 低血压 (31.6%) 以及心律失常 (2.1%)。而在苯巴比妥治疗组和苯妥英治疗组中, 这些心肺并发症的发生率也类似, 通气不足、低血压、心律失常的发生率分别为 13.2% 和 9.9%、34.1% 和 27%、3.3% 和 6.9%^[22]。

在 2001 年一项关于院前 SE 的 RCT 中, 有 10.6% 的接受 IV 劳拉西洋治疗的患者出现了需要紧急治疗的不良事件 (低血压、心律失常、呼吸暂停)。类似地, 接受 IV 地西洋治疗的患者有 10.3% 出现了低血压、心率失常或需要呼吸干预的不良事件。这些需要紧急治疗的不良事件发生率均低于给予安慰剂治疗的 SE 患者 (22.5%, $p = 0.08$)^[23]。

2012 年的一项 I 类研究即 RAMPART 试验比较了 IM 咪达唑仑和 IV 劳拉西洋相关的需要紧急治疗的不良事件^[24], 其中 IM 咪达唑仑组的发生率为 26.7%, 而 IV 劳拉西洋组的发生率为 30.6%。最常见的需要紧急治疗的不良事件为意识水平下降 (IM 咪达唑仑 9.5% vs IV 劳拉西洋 8.8%) 和呼吸抑制 (IM 咪达唑仑 6.4% vs IV 劳拉西洋 10%), 而低血压在整个受试者群体中的发生率仅为 1.2%^[24]。

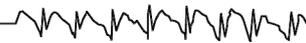
1983 年的一项 II 类研究在成人 CSE (是指 1 小时内 ≥ 3 次 GTC 发作或 ≥ 2 次快速连续的 GTC 发作)、失神性 SE 和复杂部分性 SE 患者中比较了劳拉西洋 4mg 和地西洋 10mg^[25]。给药 10 分钟后如患者癫痫发作仍持续, 则可以再次给药。所有患者在 30 分钟后均给予苯妥英。总共 70 例患者被随机分配到劳拉西洋组 (n = 37) 和地西洋组 (n = 33)。在这项对比试验中, 劳拉西洋组和地西洋组分别有 12% 和 13% 的患者出现了需要紧急治疗的不良事件, 包括呼吸抑制、呼吸停止、低血压和镇静状态, 前三者仅发生于有严重疾病的患者中^[25]。

综上, 做出如下结论。心肺症状是成人 SE 患者 IV 抗惊厥药物治疗后遇到的最常见的需要紧急治疗的不良事件 (A 级)。相比用安慰剂治疗的 SE 患者而言, 用苯二氮草类药物治疗的患者呼吸抑制的发生率较低 (A 级), 提示了 SE 患者的呼吸问题主要是由于未治疗的后果。心肺不良事件在成人 SE 予苯二氮草类药物或予苯巴比妥治疗的患者中的发生率无明显差异 (A 级)。

儿童研究

唯一一项纯儿童的 I 类研究^[34]提供了有关于儿童 CSE 患者 IV 劳拉西洋和 IV 地西洋相关不良事件的最好证据。两组中需要辅助通气的比例没有差异 (劳拉西洋 17.6% vs 地西洋 16%, 绝对风险差异为 1.6%, 95%CI: -9.9-6.8%), 并且吸入性肺炎的发生率也没有差异 (每组各发生 2 例), 而对于镇静状态的发生率而言, 劳拉西洋组高于地西洋组 (99/148, 66.9% vs 81/162, 50%, 绝对风险差异为 16.9%, 95%CI: 6.1-27.7%)^[34]。

有 3 项 III 类研究也在 IV 苯二氮草类药物治疗的患者中证实了相似的呼吸抑制的发生率^[35,49,55]。其中一项 III 类研究显示接受 IV 地西洋和劳拉西洋治疗的患者中分别有 21% 和 4% 出现了呼吸抑制 (是指呼吸费力、呼吸频率下降或需要面罩吸氧)^[35]。在另一项 III 类研究中, 4.4% 的接受 IV 劳拉西洋治疗的患儿



出现了呼吸抑制，IV 地西洋联合苯妥英的发生率则为 5.6%，但是每组中均无受试者需要机械通气^[49]。

有 5 项 III 类研究报道了儿童患者经直肠给予地西洋后呼吸抑制的发生率，介于 1.2%~6.4% 之间^[35,41,42,45,47]，然而另外 2 项 III 类研究^[37,40]及 2 项关于急性反复癫痫发作的 I 类研究^[59,60]并未发现经直肠给予地西洋的患儿发生呼吸抑制问题，另外还有一项研究中 6 名经直肠给予地西洋的患儿也均未发生呼吸抑制^[35]。如上所述，在两项包括成人与儿童在内的 I 类研究中，嗜睡是经直肠给予地西洋后出现的最常见的不良事件^[59,60]。

有两项 III 类研究报道了含服咪达唑仑后呼吸抑制的发生率^[42,47]，与另外两项 III 类研究不同，后者未报道儿童含服咪达唑仑相关的呼吸抑制的发生^[40,41]。呼吸抑制是指血氧饱和度下降、呼吸频率下降或呼吸费力需要辅助通气，如^[42,47]这两项研究报道，其发生率分别为 1.2% 和 4.6%。其他一些关于 IM 或经鼻腔给予咪达唑仑的研究中有两项 III 类研究报道了明显的呼吸抑制问题^[36-39,43,45,46,53]。另外两项研究的 IM 咪达唑仑治疗组中分别有 6.25% 和 2% 的儿童患者发生呼吸衰竭而需要人工通气^[51,55]。

有两项 III 类研究涉及到了经鼻腔给予劳拉西洋，其中一项研究纳入了 80 名儿童，发现有 15 例患者（18.8%）出现了收缩压下降 ≥ 5 mm Hg，有 12 例患者（15%）舒张压下降 ≥ 5 mm Hg，而仅有 2 例患者（2.5%）出现了氧饱和度下降（ $\leq 92\%$ ）^[44]。在另一项纳入 71 例儿童患者的研究中，没有出现明显的低血压，并且仅有 1 例患儿（1.4%）需要辅助通气^[52]。

综上做出以下结论。呼吸抑制是儿童 SE 患者中使用抗惊厥药物相关的最常见的需要紧急治疗的不良事件（A 级）。就呼吸抑制的发生率而言，通过任何途径给予的咪达唑仑、劳拉西洋和地西洋之间很可能没有明显差异（B 级）。SE 患者中给予苯二氮草类药物相关的不良事件包括呼吸抑制，在儿童中的报道相比成人较少（B 级）。

Q3. 最有效的苯二氮草类药物是哪种？

成人研究

在一项院前进行的 SEI 类研究中^[23]，给予劳拉西洋治疗的患者 SE 终止率高于地西洋，但是两者差异没有显著性（OR: 1.9; 95%CI: 0.8~4.4），研究的样本量可以发现有效药物和安慰剂之间的差别，但是不能发现两种有效药物之间的差别^[23]。另一项劳拉西洋和地西洋的对比试验^[25]显示，不管是第一次注射或第二次注射，两治疗组间控制癫痫发作的比例均无差异（第一次注射：劳拉西洋 78% vs 地西洋 58%，无显著性差异；第二次注射：劳拉西洋 89% vs 地西洋 78%，无显著性差异），两者在起效时间上也没有明显差异（中位时间：劳拉西洋 3 分钟 vs 地西洋 2 分钟）^[25]。

RAMPART 试验是一项 I 类研究^[24]，报道了 IM 咪达唑仑组和 IV 劳拉西洋组的癫痫控制率分别为 73% 和 63%，绝对差为 10%（95% CI: 4.0~16.1; $p < 0.001$ ），符合预先设定的非劣效性要求，并且通过符合方案和 ITT 分析显示了其优效性。就治疗起效到惊厥发作停止的中位时间而言，IV 劳拉西洋（1.6 分钟）比 IM 咪达唑仑（3.3 分钟）短，但这个时间优势被 IM 咪达唑仑更快的给药方式所抵消（IV 劳拉西洋 4.8 分钟 vs IM 咪达唑仑 1.2 分钟）^[24]。

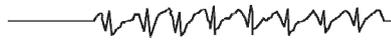
在 3 项 I 类和 II 类成人 SE 的研究中，劳拉西洋和地西洋治疗相关的需要紧急治疗的不良事件发生率没有明显差异^[22,23,25]，并且在另一项研究中，也未发现 IM 咪达唑仑和 IV 劳拉西洋之间需要紧急治疗的不良事件发生率的差异^[24]。药代动力学证据显示劳拉西洋相比地西洋而言，有更长的作用持续时间（不是指更长的半衰期）^[61]。

综上做出以下结论。对于尚未建立静脉通道的成人 SE 患者而言，IM 咪达唑仑已被确认为比 IV 劳拉西洋更有效（A 级），而劳拉西洋和地西洋对于成人 SE 患者的有效性无明显差异（A 级）。

儿童研究

如 Q1 中具体所述，一项 I 类研究纳入了 273 例儿童并将其随机分配到 IV 地西洋组和 IV 劳拉西洋组^[34]，两者的效力相似（地西洋 101/140, 72.1% vs 劳拉西洋 97/133, 72.9%）。如 Q2 具体所述，两种治疗方案的副作用也基本类似^[34]。

一项对于 6 项儿童 III 类研究^[36,38-40,42,47]的 Meta 分析显示非 IV（IM/经鼻腔给药/含服）咪达唑仑相比地西洋（IV/经直肠给药）能更有效地控制癫痫发作（RR 为 1.52, 95%CI: 1.27-1.82），且两者呼吸系统并发症的发生率类似（RR 为 1.49, 95%CI: 0.25-8.72）^[62]。两项研究^[38,46]显示，相比 IV 地西洋而言，经鼻腔给予咪达唑仑能更快地终止癫痫发作，而另一项研究^[39]的结果则相反。将经鼻腔给予咪达唑仑和经



直肠给予地西洋相比较，前者对于终止癫痫发作更加有效^[37]，并且有研究证实其能更快地终止癫痫发作^[45]。两项研究均显示，IM 咪达唑仑和 IV 地西洋相比能更快地终止癫痫发作^[36,43]。

仅有一项研究发现含服咪达唑仑比经直肠给予地西洋能更快地终止癫痫发作^[42]。

一项研究比较了劳拉西洋和地西洋，发现两者从治疗开始到癫痫发作停止的时间没有明显差异，但同时还发现，使用劳拉西洋治疗的患者相对较少地需要用多倍剂量药物（劳拉西洋 8/33 vs 地西洋 25/53； $p < 0.05$ ）或额外的抗惊厥药物（劳拉西洋 1/33 vs 地西洋 17/53； $p < 0.01$ ）来控制癫痫发作^[35]。

综上做出以下结论。在儿童 SE 患者中，IV 劳拉西洋和 IV 地西洋已被证实在疗效上无明显差异（A 级），非 IV 给药的咪达唑仑（IM/经鼻腔给药/含服）很可能比地西洋（IV/经直肠给药）更有效（B 级）。

Q4. 静注磷苯妥英是否比苯妥英更有效？

3 项 III 类 RCT 比较了 IV 磷苯妥英和 IV 苯妥英的耐受性^[63]，该研究在需要使用苯妥英的患者中进行，将受试者随机、双盲地给予单次剂量的磷苯妥英（ $n=39$ ，12.7 mg/kg，苯妥英当量[PE]82mg/分钟[范围为 40~103mgPE/分钟]）和苯妥英（ $n=13$ ，11.3 mg/kg，42.4 mg/min）。相比苯妥英而言，未发现磷苯妥英相关的明显的心律失常，心率、呼吸及血压改变^[63]。第二项研究的纳入对象是需要予苯妥英负荷剂量并且 3-14 天的维持治疗的患者，这项随机双盲 III 类研究比较了磷苯妥英（ $n=88$ ，15.3 mg/kg，37 mg PE/min）和苯妥英（ $n=28$ ，15.0 mg/kg，33 mg/min），发现苯妥英更容易出现注射部位疼痛（17% vs 2%）^[63]。第三项研究也是一项单次剂量的随机双盲 III 类研究，比较了磷苯妥英（ $n=90$ ，150 mg PE/min）和苯妥英（ $n=22$ ，50 mg/min）的耐受性^[63]。相比磷苯妥英而言，输注苯妥英需要更慢并且更容易中断；输注苯妥英的患者有 63.6% 会出现注射部位的疼痛；而输注磷苯妥英的患者则有 48.6% 会出现瘙痒；输注磷苯妥英平均血压下降 13.7 mm Hg，而苯妥英则下降 5.9 mm Hg。

综上做出以下结论。目前尚无充分证据比较苯妥英和磷苯妥英的效力（U 级），相比苯妥英而言，磷苯妥英耐受更好（B 级）。当两者皆可时，考虑到耐受性的关系，首选磷苯妥英，但苯妥英也是一种可以接受的替代方案（B 级）。

Q5. 什么时候抗惊厥药的效力明显下降（即在经过多少不同的抗惊厥药治疗后成为难治性 SE）？

仅有一项 I 类 RCT（退伍军人事务部癫痫持续状态研究）^[22]对这个问题提供了明确的数据。治疗成功定义为注射开始后 20 分钟内 SE 终止且在前 60 分钟内不再复发。在这项四组双盲 RCT 中，为了保持盲法，当第一次给予抗惊厥药物治疗失败后，患者将被再次随机化分配到另一个治疗组；如第二次治疗仍失败，又会被随机分配到另一个治疗组。在明显的 SE 成人患者中，第一次给药治疗的总体成功率为 55.5%。假如第一种研究药物治疗失败了，则第二种研究药物还能在此基础上增加 7.0%（占总受试者的比例）的成功率；而第三种研究药物则只能再增加 2.3% 的成功率。最终有 23.2% 的患者需要使用“非研究”治疗来终止 SE，有 11.7% 的患者在 12 小时内对所有药物都无效。在该研究中，如患者对劳拉西洋和苯妥英无效，在对苯巴比妥有效的比例仅为 2.1%（D. Treiman，口头交流）。

关于初始苯二氮草类治疗失败后的成人及儿童患者二线治疗的效力，其他有三项 RCT^[31,32,58]则报道了更高的效力，但是，在这些研究中，初始治疗不分不属于 RCT 的内容且未采用盲法。对于二线治疗，其中的一项 II 类 RCT 报道的治疗成功率为 77%~90%（占初始治疗失败人数的比例），而另两项 III 类 RCT 报道的则为 50%~88%。

综上做出以下结论。在成人患者中，二线抗惊厥药物治疗方案相比一线“标准”方案的疗效更差，而三线抗惊厥药物治疗方案则更进一步地比一线“标准”方案差（A 级）。在儿童患者中，二线抗惊厥治疗方案疗效也较一线方案差，但是目前尚无证据证实三线方案的疗效（C 级）。

推荐及流程图

基于以上问题的循证回答，做出以下关于 CSE 的治疗流程图（图 1）。如前所述，临床研究常被人为地分为成人或儿童，只有三项研究^[24,27,30]两者均包含。由于从婴儿到成人期间，长程癫痫发作/SE 的病理生理机制以及抗惊厥药对神经元受体的作用是一样的，因此本指南的治疗流程没有年龄特异性，这使得所有患者都有一个统一的标准（除了新生儿之外）。

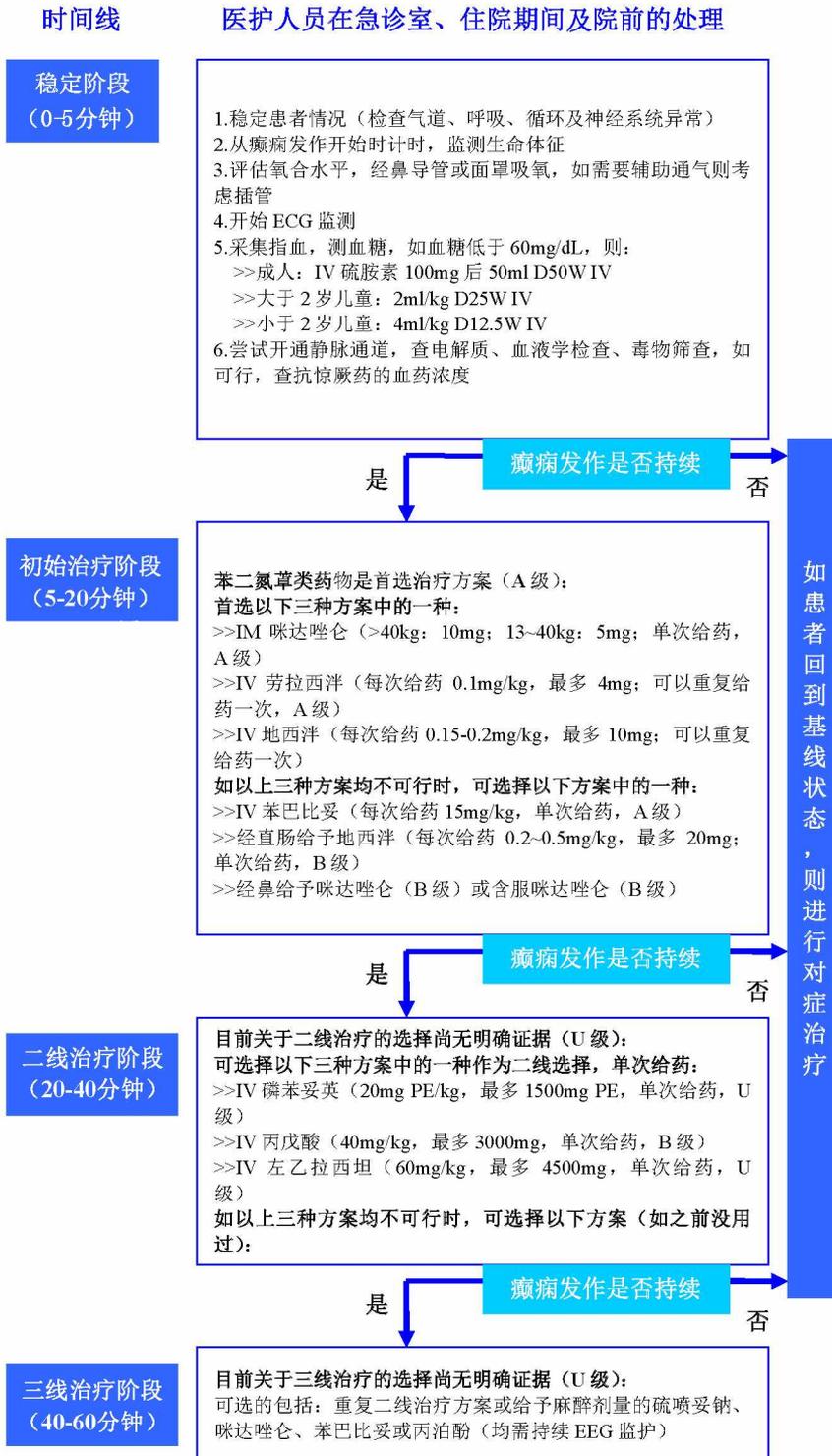


图 1.SE 的治疗流程图

免责声明: 该临床治疗流程图/指南致力于给临床医生提供关于 SE 患者评估和治疗的分析框架, 并非确立社区护理标准或取代临床医生自身的医学判断或确立针对所有患者的治疗方案。该临床治疗流程图/指南中考虑的临床情况并非适用于所有患者, 当中未提及的其他治疗方案也可能是合理的。



该治疗流程图的起始部分为稳定阶段（0-5 分钟），包括对于癫痫发作的标准化初步急救。当癫痫发作持续超过 5 分钟，需要启动初始治疗阶段，并且无论初始治疗是否有效，均应在 20 分钟内结束此阶段。已有充分证据证实苯二氮䓬类药物（尤其是 IM 咪达唑仑，IV 劳拉西泮，IV 地西泮）的效力、安全性及耐受性（A 级，4 项 I 类 RCT），故其为推荐的初始治疗选择。尽管 IV 苯巴比妥也已被确认为作为初始治疗是有效且耐受良好的（A 级，1 项 I 类 RCT），但是由于相比以上三种苯二氮䓬类药物而言，它的给药速度较慢，因此 IV 苯巴比妥作为初始治疗的备选，而非首选药物。对于院前处理或当三种一线苯二氮䓬类药物不可用时，经直肠给予地西泮，经鼻给予咪达唑仑或含服咪达唑仑也是初始治疗不错的选择（B 级）。初始治疗应该单次给予足剂量，而不是分开多次小剂量给药。除了 IV 劳拉西泮或地西泮可以重复给予一次足剂量外，其他初始治疗方案均不能二次给药（A 级，2 项 I 类、1 项 II 类 RCT）。初始治疗阶段所列的剂量一般为 I 类研究中所用的剂量，一些意见一致的指南所列的药量可能会有细微差别，比如苯巴比妥通常的推荐剂量为 20 mg/kg^[2]。

当癫痫发作持续超过 20 分钟时，应启动二线治疗阶段，并且无论二线治疗是否有效，均应在 40 分钟内结束此阶段。磷苯妥英（U 级）、丙戊酸（B 级，1 项 II 类研究）以及左乙拉西坦（U 级）均是合理的选择。目前尚无明确证据表明这些药物中的任何一种优于其余的几种。目前正在进行的 ESETT 研究（Established Status Epilepticus Treatment Trial）应该能在未来几年内提供答案^[64]。考虑到不良事件的关系，当以上三种推荐的治疗方案不可用时，IV 苯巴比妥也不失为一种合理的二线治疗备选方案（B 级，1 项 II 类研究）。

当癫痫发作持续超过 40 分钟时，应启动三线治疗阶段。对于此阶段的治疗，目前尚无明确证据提供指导意见（U 级）。相比初始治疗而言，二线治疗的疗效更差（成人——A 级，1 项 I 类 RCT；儿童——C 级，2 项 III 类 RCT），而三线治疗的疗效则进一步减弱（成人——A 级，1 项 I 类 RCT；儿童——U 级）。因此，当二线治疗不能终止癫痫发作时，应考虑重复二线治疗方案或使用麻醉剂量的硫喷妥钠、咪达唑仑、苯巴比妥或丙泊酚（均需持续 EEG 监护）。根据患者的病因或者癫痫发作的严重程度，特别是对于有基础疾病或者重症监护室的患者，第二阶段可以较快地结束或直接跳过进入到第三阶段。尽管其他指南有提及到关于难治性 SE 的循证治疗^[65]，但本指南未涉及。

未来的方向

对于 CSE 未来的治疗方案，关键是需要有更多的证据证实其他经静脉给予的抗惊厥药的作用。已有 III 类研究证实了丙戊酸作为一线治疗^[26,27]，二线治疗^[31,32]和难治性 SE 治疗^[66]的效力和安全性。目前尚仅有回顾性研究^[67-72]提供了关于左乙拉西坦和拉考沙胺的治疗依据。相比苯巴比妥而言，磷苯妥英具有良好的药代动力学特征及较少的不良事件，将来有待更多的对比试验以证实其在二线治疗中的作用，这对于改进 CSE 的治疗方案至关重要。目前正在进行的由美国国家神经疾病和卒中研究院资助的 ESETT 试验比较了成人及儿童 CSE 患者初始苯二氮䓬类药物治疗无效后予 IV 磷苯妥英、左乙拉西坦或丙戊酸的作用。ESETT 设计为 I 类 RCT，致力于得出苯二氮䓬类抵抗的 SE 患者的最佳二线治疗方案^[64]。

参考文献

1. Glauser TA. Designing practical evidence-based treatment plans for children with prolonged seizures and status epilepticus. *J Child Neurol* 2007;22(suppl 5):38S-46S.
2. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-859.
3. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001;49:659-664.
4. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review. *Epilepsia* 2007;48:1652-1663.
5. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-1035.
6. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 2002;58:1070-1076.
7. Hauser WA. Status epilepticus: Epidemiologic considerations. *Neurology* 1990;40:9-13.
8. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989;83:323-331.



9. Jagoda A, Riggio S. Refractory status epilepticus in adults. *Ann Emerg Med* 1993;22:1337–1348.
10. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology* 2002;58:537–541.
11. DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 1992;33(suppl 4):S15–S25.
12. Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: A review. *Epilepsy Res* 2011;93:1–10.
13. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:799–803.
14. Chadwick D. Monotherapy clinical trials of new antiepileptic drugs: Design, indications, and controversies. *Epilepsia* 1997;38(suppl 9):S16–S20.
15. Rivielo JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, Morton LD, Phillips S, Sloan E, Shinnar S; American Academy of Neurology Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006;67:1542–1550.
16. Agency for Healthcare Policy and Research UDOHaHS. Acute pain management: Operative or medical procedures and trauma. In: *Clinical Practice Guideline No 1*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Policy and Research, 1993:107.
17. Edlund W, Gronseth G, So Y, Franklin G; for the Quality Standards Subcommittee (QSS) and the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee (TTA). American Academy of Neurology Clinical Practice Guideline Process Manual. St. Paul, MN: American Academy of Neurology, 2004.
18. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD003723. doi:10.1002/14651858.CD003723.pub3.
19. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD001905. doi:10.1002/14651858.CD001905.pub2.
20. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Oct 19;(4):CD003723 PMID:16235337.
21. Appleton R, Martland T, Phillips B. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001905. PMID:12519562
22. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792–798.
23. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O’Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631–637.
24. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591–600.
25. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249:1452–1454.
26. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, Lampl Y. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008;118:296–300.
27. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006;67:340–342.
28. Remy C, Jourdil N, Villemain D, Favel P, Genton P. Intrarectal diazepam in epileptic adults. *Epilepsia* 1992;33:353–358.
29. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: A prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988;38:202–207.
30. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: A randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012;259:645–648.
31. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007;16:527–532.
32. Chen WB, Gao R, Su YY, Zhao JW, Zhang YZ, Wang L, Ren Y, Fan CQ. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: A pilot study. *Eur J Neurol* 2011;18:1391–1396.
33. Treiman DM, Walton N, Collins JF, Point P. Treatment of status epilepticus if first drug fails. *Epilepsia* 1999;40:153–156.
34. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, Gonzalez V, Lichenstein R, Stanley R, Brousseau DC, Grubenhoff J, Zemek R, Johnson DW, Clemons TE, Baren J; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1652–1660.
35. Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:682–688.
36. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:92–94.
37. Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, Akgün D. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: Prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002;17:123–126.
38. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for

- treating febrile seizures in children: Prospective randomised study. *BMJ* 2000;321:83–86.
39. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004;5:253–255.
 40. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: A randomised trial. *Lancet* 1999;353:623–626.
 41. Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gurer YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:771–776.
 42. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:205–210.
 43. Shah I, Deshmukh CT. Intramuscular midazolam vs intravenous diazepam for acute seizures. *Indian J Pediatr* 2005;72:667–670.
 44. Ahmad S, Ellis JC, Kamwendo H, Molyneux E. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: An open randomised trial. *Lancet* 2006;367:1591–1597.
 45. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006;34:355–359.
 46. Mittal P, Manohar R, Rawat AK. Comparative study of intranasal midazolam and intravenous diazepam sedation for procedures and seizures. *Indian J Pediatr* 2006;73:975–978.
 47. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: A randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008;121:e58–64. doi:10.1542/peds.2007-0930.
 48. Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: A randomized controlled trial. *Brain Dev* 2009;31:744–749.
 49. Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: A randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:162–168.
 50. Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, Mirzaei M, Kompani F. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:434–438.
 51. Holsti M, Dudley N, Schunk J, Adelgais K, Greenberg R, Olsen C, Healy A, Firth S, Filloux F. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:747–753.
 52. Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, Kalra V. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: A randomized open-label study. *Epilepsia* 2011;52:788–793.
 53. Javadzadeh M, Sheibani K, Hashemieh M, Saneifard H. Intranasal midazolam compared with intravenous diazepam in patients suffering from acute seizure: A randomized clinical trial. *Iranian J Pediatr* 2012;22:1–8.
 54. Malu CK, Kahamba DM, Walker TD, Mukampunga C, Musalu EM, Kokolomani J, Mayamba RM, Wilmshurst JM, Dubru JM, Misson JP. Efficacy of sublingual lorazepam versus intrarectal diazepam for prolonged convulsions in Sub-Saharan Africa. *J Child Neurol* 2013;29:895–902.
 55. Portela JL, Garcia PC, Piva JP, Barcelos A, Bruno F, Branco R, Tasker RC. Intramuscular midazolam versus intravenous diazepam for treatment of seizures in the pediatric emergency department: A randomized clinical trial. *Med Intensiva* 2014;39:160–166.
 56. Rai A, Aggarwal A, Mittal H, Sharma S. Comparative efficacy and safety of intravenous valproate and phenytoin in children. *Pediatr Neurol* 2011;45:300–304.
 57. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, Lewandowski C, Silbergleit R; Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network Investigators. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia* 2015;56:254–262.
 58. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: A randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:536–541.
 59. Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: A randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology* 1998;51:1274–1282.
 60. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, Matsuo F, Sharp GB, Conry JA, Bergen DC, Bell WE. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998;338:1869–1875.
 61. Cloyd J. Pharmacologic considerations in the treatment of repetitive or prolonged seizures. *J Child Neurol* 2007;22(suppl 5):47S–52S.
 62. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: A meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010;17:575–582.
 63. DeToledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and phenytoin in patients with status epilepticus: Improved tolerability versus increased costs. *Drug Saf* 2000;22:459–466.
 64. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, Fountain N, Jones E, Lowenstein D, Shinnar S, Silbergleit R, Treiman D, Trinka E, Kapur J. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia* 2013;54(suppl 6):89–92.
 65. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17:3–23.
 66. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status



- epilepticus in children: A randomized controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22:1191–1197.
67. Abend NS, Monk HM, Licht DJ, Dlugos DJ. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:505–510.
 68. Aiguabella M, Falip M, Villanueva V, de la Peña P, Molins A, Garcia-Morales I, Saiz RA, Pardo J, Tortosa D, Sansa G, Miró J. Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: A multicentric observational study. *Seizure* 2011;20:60–64.
 69. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: Comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011;52:1292–1296.
 70. Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, Melvin JJ, Cruz M, Legido A, Kothare SV. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008;38:177–180.
 71. Ruegg S, Hunziker P, Marsch S, Schindler C. Association of environmental factors with the onset of status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2008;12:66–73.
 72. Santamarina E, Toledo M, Sueiras M, Raspall M, Ailouti N, Lainez E, Porta I, De Gracia R, Quintana M, Alvarez-Sabín J, Salas-Puig J. Usefulness of intravenous lacosamide in status epilepticus. *J Neurol* 2013;260:3122–3128.

浙江省绍兴市人民医院杜焯翻译，上海交通大学徐秋栋编辑排版，医脉通卢静洁审核

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，

平等协作的国际指南翻译组织。

如果您想了解我们正在做的事情，

或者加入我们，欢迎点击以下链接：

<http://group.medlive.cn/topic/92419>