

· 指南解读 ·

新生儿癫痫发作的治疗:指南和基于共识的建议——ILAE 新生儿癫痫发作工作组特别报告(2023)解读

杨蛟¹ 张鹏² 李龙¹ 程国强²

¹北京儿童医院新疆医院 新疆维吾尔自治区儿童医院新生儿科,乌鲁木齐 830001;²复旦大学附属儿科医院新生儿科,上海 201102

通信作者:程国强,Email:gqcheng_cm@fudan.edu.cn

【摘要】 癫痫发作是新生儿常见危重症,治疗方法存在很大差异。2023 年 9 月,国际抗癫痫联盟(ILAE)新生儿癫痫发作工作组发布了“新生儿癫痫发作的治疗:指南和基于共识的建议——ILAE 新生儿癫痫发作工作组特别报告”,本文通过与世界卫生组织(WHO)及 ILAE 等 2011 年制订的新生儿癫痫发作指南、我国新生儿惊厥临床管理专家共识(2022)比较,对该建议进行解读,以帮助国内医务人员更好地理解并遵循建议,优化新生儿癫痫发作的治疗。

基金项目:新疆维吾尔自治区科技援疆项目计划(指令性)(2021E02065)

Interpretation of treatment of seizures in the neonate: guidelines and consensus-based recommendations-special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures(2023)

Yang Jiao¹, Zhang Peng², Li Long¹, Cheng Guoqiang²

¹Department of Neonatology, Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Hospital of Beijing Children's Hospital, Urumqi 830001, China; ²Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Cheng Guoqiang, Email: gqcheng_cm@fudan.edu.cn

癫痫发作是新生儿期最常见的神经系统急症,新生儿癫痫发作的管理在临床实践中存在很大差异。2011 年由世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)和国际癫痫病友会(International Bureau of Epilepsy, IBE)发布关于新生儿癫痫发作管理的国际指南(以下简称 WHO-ILAE 指南),纳入了 2008 年以前的文章^[1]。近 15 年来有关新生儿癫痫发作管理的新证据不断发表,为此 ILAE 于 2023 年发布了“新生儿癫痫发作的治疗:指南和基于共识的建议——ILAE 新生儿癫痫发作工作组特别报告”[以下简称 ILAE 建议(2023)]^[2],为了便于国内同行了解相关内容,指导

我国新生儿癫痫发作的管理,现进行解读。

由于大多数新生儿癫痫发作无临床表现(仅脑电图表现为电发作),且临床上很难鉴别癫痫发作和其他异常运动。此外,抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASM)治疗可能导致电-临床解耦联,即临床发作停止而电发作持续存在,因此新生儿癫痫发作的诊断需要脑电图监测^[3]。多个临床实践指南和共识推荐使用视频脑电图监测新生儿癫痫发作^[4]。如果不进行脑电图监测,以癫痫发作作为结局指标的临床干预研究的准确性和有效性存在偏差,可能包括非癫痫发作事件的过度治疗、低估癫痫发作负荷以及不能评估电发作是否停止^[4]。仅通过临床诊断的癫痫发作不应给予 ASM,相关研究也不

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231210-00421

收稿日期 2023-12-10 本文编辑 李伟

引用本文:杨蛟,张鹏,李龙,等.新生儿癫痫发作的治疗:指南和基于共识的建议——ILAE 新生儿癫痫发作工作组特别报告(2023)解读[J].中华儿科杂志,2024,62(5):412-415. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231210-00421.



中华医学出版社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



应用于制订临床指南或建议,因此,ILAE 建议(2023)的文献仅纳入有脑电图证实癫痫发作的研究^[2],对新生儿癫痫发作的管理更具有指导意义。

一、ILAE 建议(2023)回答的问题和适用对象

新生儿癫痫发作临床管理涉及诊断、急诊管理、抗癫痫发作的治疗以及随访^[5]。ILAE 建议主要针对以下 6 个与新生儿癫痫发作管理相关的优先问题:(1)一线 ASM;(2)二线 ASM;(3)ASM 治疗持续时间;(4)亚低温治疗对缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)患儿癫痫发作负荷的影响;(5)电发作治疗对预后的影响;(6)吡哆醇的使用。适用对象为管理新生儿癫痫发作的临床医师,包括新生儿科医师、儿科神经专业医师,儿科医生和药师。关于新生儿癫痫发作急性期管理的建议,包括识别和治疗癫痫发作以外的其他可纠正病因(如低血糖、低钠血症)不属于 ILAE 建议(2023)范围,这部分内容可参考 2011 版 WHO-ILAE 指南和中华医学会儿科学分会新生儿学组制订的新生儿惊厥临床管理专家共识(2022 版)^[5]。

二、一线 ASM 选择

推荐 1:对于需要药物治疗的新生儿癫痫发作,苯巴比妥应作为一线 ASM。证据等级:低至中等。推荐强度:中等。

无论病因(包括 HIE、卒中和出血),苯巴比妥均应作为癫痫发作的一线治疗(专家意见一致性程度高)。如果家族史提示导致癫痫发作的可能原因是离子通道病,苯妥英钠或卡马西平(钠离子通道阻滞剂)可作为一线用药(专家意见一致性程度高)。

目前关于新生儿癫痫发作一线治疗药物选择的随机对照研究仍较少,尽管 ILAE 建议(2023)纳入了 11 项研究,但仅有 2 篇随机对照研究。ILAE 建议未纳入最新发表的 2 篇文献,一篇文献未进行脑电图监测,另一篇在发展中国家进行的研究纳入了出生胎龄 28~36⁺周的早产儿,提示左乙拉西坦作为一线 ASM 疗效与苯巴比妥相当,不良反应较少^[6]。目前用于新生儿癫痫发作一线治疗的药物研究主要集中于苯巴比妥、苯妥英和左乙拉西坦。苯巴比妥和苯妥英钠作为一线治疗的效果差异无统计学意义($RR=0.97$, 95% CI 0.54~1.72),比左乙拉西坦更有效($RR=0.35$, 95% CI 0.22~0.56)。苯妥英钠治疗窗窄,吸收率个体差异较大导致血清浓度不稳定、药代动力学较为复杂,且具有心脏毒性。左乙拉西坦在新生儿应用的药代动力学及其安全性仍需要更多的随机临床对照研究评估。已经发表的研究结合专家意见仍推荐苯巴比妥作为

控制新生儿癫痫发作的一线药物。

新生儿癫痫发作的病因较为复杂,很难根据临床发作形式和脑电图明确病因^[7]。新生儿癫痫发作更多为急性诱发性,癫痫发作负荷与病因有关,多数患儿针对病因的治疗可使癫痫发作缓解或停止^[8]。为避免延误抗癫痫发作的治疗,ILAE 建议(2023)认为不管癫痫发作的可能病因(HIE、卒中、出血),苯巴比妥均应作为一线 ASM,尽快启动抗癫痫发作治疗。随着分子诊断技术的发展,遗传因素导致的癫痫和(或)癫痫综合征得到明确诊断,多数对苯巴比妥治疗无效。离子通道病导致癫痫发作的个体化治疗多为病例报道^[9],大多数专家组成员认为如果因阳性家族史诊断为自限性家族性新生儿癫痫,苯妥英钠或卡马西平(钠离子通道阻滞剂)应作为 ASM 的一线治疗,这是 ILAE 建议(2023)与既往指南的不同,但在无阳性家族史的情况下,苯巴比妥应作为 ASM 的一线治疗,以避免治疗延迟。值得注意的是,在新生儿期发病的罕见通道病(即功能丧失型 SCN1A 基因变异相关癫痫)中,钠通道阻滞剂的治疗反应可能使癫痫发作频率增加,在这种情况下,如果为已知的功能丧失型致病变异,应停用或避免使用钠通道阻滞剂。

三、二线 ASM 选择

推荐 2:一线 ASM 治疗无效者,苯妥英钠或左乙拉西坦可作为大多数病因(HIE、卒中和出血)癫痫发作的二线 ASM 治疗方案。其他可选择的药物包括咪达唑仑或利多卡因。证据等级:较低。推荐强度:中等。

如果临床或依据脑电图特征怀疑离子通道病是癫痫发作的病因,钠通道阻滞剂可作为 ASM 的二线药物。根据新生儿的临床状态、药物的可及性以及药物浓度的监测,可选择苯妥英钠或卡马西平(专家意见一致性程度高)。对于合并心脏疾病的新生儿,左乙拉西坦可作为 ASM 的二线药物(专家意见一致性程度中等)。

一线 ASM 治疗无效的癫痫发作需要给予二线 ASM。ILAE 建议(2023)纳入的 22 项研究评估了左乙拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、咪达唑仑、利多卡因、氯硝西泮、布美他尼、托吡酯、三聚甲醛、地西泮和卡马西平作为二线 ASM 的疗效和安全性。纳入的研究均未设置安慰剂对照研究,研究方法包括结局指标存在很大差异,疗效也有很大差异。

尽管 3 项随机对照试验研究评估了苯妥英、咪达唑仑、左乙拉西坦和(或)利多卡因作为二线 ASM



的疗效无差异。但样本量均较小,多数研究未提及不良事件,仅少数研究表明未观察到不良事件。由于二线 ASM 的证据质量水平很低,纳入的患儿数量非常少,专家组建议苯妥英钠、左乙拉西坦、咪达唑仑或利多卡因可作 ASM 二线治疗,但优先选用哪种药物作为最佳治疗方案未达成一致。与咪达唑仑或利多卡因相比,更多专家选择苯妥英钠和左乙拉西坦。根据临床或脑电图特征怀疑离子通道病的新生儿,苯妥英钠或卡马西平(钠通道阻滞剂)可能是首选。

与既往指南一样,ILAE 建议(2023)中 ASM 二线治疗的选择仍不明确,有些重要的注意事项也未讨论,但 ILAE 建议(2023)进一步明确了如果临床和(或)典型脑电图特征提示离子通道病如自限性新生儿癫痫或 KCNQ2 基因相关癫痫,则钠通道阻滞剂可能是 ASM 的二线治疗药物。其次,对于有心脏疾病的新生儿,左乙拉西坦可作为 ASM 的二线治疗药物。再次,临床特征或脑电图特征提示维生素 B₆ 依赖性癫痫的新生儿及在未确定病因的情况下,二线 ASM 治疗无效时,可以尝试吡哆醇治疗。如果在吡哆醇治疗失败后仍怀疑有维生素 B₆ 依赖性癫痫,可考虑进行 5'-磷酸吡哆醛(pyridoxal phosphate, PLP)治疗。新的 ASM 如奥卡西平,布瓦西坦和拉考沙胺在新生儿应用经验较少,缺少疗效或安全性的相关研究,目前不推荐使用。

四、何时停用 ASM

推荐 3: 在无新生儿癫痫发作证据的情况下,急性诱发性癫痫发作(电-临床或电发作)停止后,无论磁共振成像或脑电图结果如何,出院前均应停用 ASM(专家意见一致程度高)。

动物实验研究证实 ASM 特别是苯巴比妥可导致神经元凋亡,癫痫发作负荷与不良神经发育结局有关。何时停用 ASM 治疗是临床医生和家属关注的重点^[10]。ILAE 建议(2023)纳入的 3 项研究(2 项回顾性研究和 1 项前瞻性观察性研究)提示出院前停药或出院后继续服用 ASM(多数为苯巴比妥)的患儿发生发育迟缓、癫痫发作复发、继发性癫痫或神经功能障碍的风险无差异,有研究也得出同样结果^[11]。由于苯巴比妥潜在的不良反应,应确保只在必要时使用,并且尽可能缩短治疗时间。若新生儿急性诱发性癫痫发作治疗有效,苯巴比妥应尽可能缩短用药时间并尽早停用。大多数专家同意如新生儿无癫痫发作的证据,无论是否存在磁共振成像异常或脑电图背景电活动异常,急性诱发性癫痫发

作(电-临床或者电发作)停止后,均应在出院前停止 ASM。何时停止新生儿 ASM 仍缺乏循证医学依据,关于新生儿癫痫发作 ASM 治疗的持续时间需要更多的研究提供证据支持。

五、亚低温治疗足月儿 HIE 对癫痫发作负荷的影响

推荐 4: 亚低温治疗可降低足月 HIE 患儿的癫痫发作负荷,但是否可作为特异性癫痫发作的治疗需要进一步评估。证据等级:弱(专家意见一致程度高)。

足月儿 HIE 癫痫发作的风险较高,研究证实癫痫发作负荷较重的患儿神经发育不良风险更高。低温治疗已经证实可显著改善中重度 HIE 的远期神经发育结局^[12]。尽管尚缺乏随机对照研究评估低温治疗 HIE 对癫痫发作负荷的影响,但 9 项研究(6 项前瞻性观察研究和 3 项回顾性试验)中有 7 项研究提示足月儿 HIE 低温治疗可降低癫痫发作负荷、癫痫发作频率和进展为癫痫持续状态的风险;2 项研究发现不能降低癫痫持续状态发生的风险。大多数专家组成员同意亚低温治疗可降低 HIE 患儿的癫痫发作负荷,但是否可作为特异性癫痫发作治疗需要更多的证据,有待于进一步评估。目前足月儿 HIE 亚低温治疗已经作为常规治疗,对于符合亚低温治疗指南的足月儿 HIE 应尽早启动亚低温治疗。

六、癫痫发作负荷与预后关系

推荐 5: 治疗新生儿癫痫发作(包括单纯电发作)、降低癫痫发作负荷可能与改善远期结局(神经发育、继发性癫痫减少)相关(专家意见一致性程度中等)。

新生儿癫痫发作的治疗旨在控制癫痫发作,改善远期神经发育结局。癫痫发作的远期神经发育结局与病因和癫痫发作负荷有关^[8, 13]。对足月儿 HIE 的研究发现较高的癫痫发作负荷与较差的神经发育结局有关,但统计学功效不足以评估结局。虽然低温治疗可以降低 HIE 新生儿的癫痫发作负荷。但低温治疗作为癫痫发作的非药物治疗对预后的影响无法评估。其他研究也提示较高的癫痫发作负荷与不良结局相关,但这些研究主要关注新生儿癫痫发作负荷与结局之间的关联,而不是减少癫痫发作负荷对结局的影响。有研究比较应用目前的 ASM 治疗电临床发作和单纯电发作并不能改善 2 岁时患儿病死率和不良神经预后的发生率^[14]。依据现有证据仍无法确定减少癫痫发作负荷是否与结局改善相关。多数专家组成员同意癫痫发作的治疗(电-临床和电发作)可能与较好的神经发育结局相关,可降低日后发生癫痫的风险。



七、吡哆醇和 5'-PLP 的应用

推荐 6: 临床或脑电图特征提示维生素 B₆ 依赖性癫痫的新生儿, 或者 2 种 ASM 治疗无效的癫痫发作新生儿, 可尝试在 ASM 基础上加用吡哆醇(试验)(专家意见一致性程度较高)。

PLP 是维生素 B₆ 在脑内的唯一活性形式, 参与氨基丁酸和甘氨酸等神经递质的合成。任何干扰维生素 B₆ 代谢的原因均可能导致维生素 B₆ 相关性癫痫, 主要包括维生素 B₆ 依赖性和维生素 B₆ 反应性癫痫^[15], ILAE 建议(2023)纳入的文献(均为回顾性研究)主要描述了维生素 B₆ 相关性癫痫的症状学, 观察了吡哆醇和 PLP 治疗的安全性。由于遗传性维生素 B₆ 相关性癫痫的发病率较低, 因此将吡哆醇或 PLP 作为新生儿 ASM 的一线或二线治疗的对照研究不可行, 且延迟治疗可能带来潜在的不良结局, 因此大多数专家同意临床或脑电图特征提示维生素 B₆ 相关性癫痫或给予二线 ASM 治疗仍无效且病因不明的所有新生儿或婴儿应在 ASM 基础上加用吡哆醇试验; 如果怀疑为维生素 B₆ 相关性癫痫, 不应延迟治疗, 在收集诊断样本之前可以开始吡哆醇或 PLP 治疗试验而不会影响结果。吡哆醇或 PLP 治疗应持续 3~5 d, 才能得出无效的结论。有研究建议吡哆醇重复给药, 直至总剂量达到 500 mg^[16]。吡哆醇和 PLP 的不良反应包括急性呼吸抑制、脑电图波幅降低, 长期大剂量吡哆醇可导致周围神经病变。尝试吡哆醇试验时应考虑呼吸暂停的风险, 同时进行视频脑电图监测。如果在吡哆醇试验失败后仍怀疑有维生素 B₆ 相关性癫痫, 可以尝试 PLP 治疗。

八、ILAE 建议的局限性

第一, 许多研究样本量较小, 缺乏基于脑电图的癫痫发作诊断, 缺乏基于脑电图的 ASM 疗效评估, 评估的队列在病因学和出生胎龄存在异质性, 并且多数研究不能区分混杂因素。第二, 在评估新生儿 ASM 的研究中, 多数缺乏安全性报告。第三, 需要通过研究来确定何时开始 ASM。第四, 需要通过研究来确定难治性癫痫发作的最佳治疗方案。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures[M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [2] Pressler RM, Abend NS, Auvin S, et al. Treatment of seizures in the neonate: guidelines and consensus-based recommendations-special report from the ILAE Task

Force on Neonatal Seizures[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(10): 2550-2570. DOI: 10.1111/epi.17745.

- [3] Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(3):615-628. DOI: 10.1111/epi.16815.
- [4] Yozawitz E. Neonatal Seizures[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(18):1692-1700. DOI: 10.1056/NEJMra2300188.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿惊厥临床管理专家共识(2022 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(11): 1127-1133. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220531-00498.
- [6] Gyandeeep G, Behura SS, Sahu SK, et al. Comparison between Phenobarbitone and Levetiracetam as the initial anticonvulsant in preterm neonatal seizures-a pilot randomized control trial in developing country setup[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(5): 2133-2138. DOI: 10.1007/s00431-023-04864-x.
- [7] Yan K, Cheng G, Zhou W, et al. Incidence of neonatal seizures in China based on electroencephalogram monitoring in neonatal neurocritical care units[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(7): e2326301. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.26301.
- [8] Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, et al. Seizures in the neonate: a review of etiologies and outcomes[J]. *Seizure*, 2021, 85:48-56. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.12.023.
- [9] Spoto G, Saia MC, Amore G, et al. Neonatal seizures: an overview of genetic causes and treatment options[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(10): 1295. DOI: 10.3390/brainsci11101295.
- [10] Jansen LA. Neonatal seizures: is the remedy worse than the disease? [J]. *Epilepsy Curr*, 2018, 18(1): 51-52. DOI: 10.5698/1535-7597.18.1.51.
- [11] Jindal A, Angurana SK, Suthar R, et al. Effect of early withdrawal of phenobarbitone on the recurrence of neonatal seizures: an open-label randomized controlled trial[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 117:107875. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107875.
- [12] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病专家共识(2022 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(10):983-989. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220418-00344.
- [13] Alharbi HM, Pinchevsky EF, Tran MA, et al. Seizure burden and neurologic outcomes after neonatal encephalopathy [J]. *Neurology*, 2023, 100(19): e1976-e1984. DOI: 10.1212/WNL.00000000000207202.
- [14] Hunt RW, Liley HG, Wagh D, et al. Effect of treatment of clinical seizures vs electrographic seizures in full-term and near-term neonates: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(12):e2139604. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.39604.
- [15] Wilson MP, Plecko B, Mills PB, et al. Disorders affecting vitamin B(6) metabolism[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(4):629-646. DOI: 10.1002/jimd.12060.
- [16] Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Abdenur JE, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(1): 178-192. DOI: 10.1002/jimd.12332.

