

成人中 - 重型创伤性脑损伤住院患者预防性抗癫痫治疗指南解读

吕文漪, 侯梦雪, 张琳琳, 周建新

作者单位: 100070 北京, 首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科(吕文漪, 侯梦雪, 张琳琳); 100038 北京, 首都医科大学附属北京世纪坛医院(周建新)

作者简介: 吕文漪(1995-), 女, 博士, E-mail: 905766218@qq.com

通信作者: 张琳琳(1979-), 女, 博士后, 主任医师, E-mail: abluelemon@163.com

[摘要] 目前创伤性脑损伤(TBI)住院患者的预防性抗癫痫治疗存在较大差异,包括抗癫痫药物(ASMs)的使用、药物选择和疗程,尚无针对中-重型TBI住院患者预防性抗癫痫治疗的指南。2024年2月,美国神经重症学会(NCS)在《神经重症杂志》(*Neurocrit Care*)发表了《美国神经重症学会临床实践指南:成人中-重型创伤性脑损伤住院患者预防性抗癫痫治疗指南》(以下简称2024版指南)。2024版指南着眼于三个临床问题,通过系统综述和荟萃分析,基于GRADE方法给出了相应推荐意见:①对于中-重型TBI住院患者,可以使用预防性ASMs(首次住院期间)或不使用ASMs;②中-重型TBI住院患者如果使用预防性ASMs时,左乙拉西坦应优先于苯妥英/磷苯妥英使用;③中-重型TBI住院患者如果使用预防性ASMs时,建议短疗程(≤ 7 d)使用,而非长疗程(> 7 d)。本文对该指南进行解读,以供参考。

[关键词] 创伤性脑损伤; 癫痫; 预防性; 抗癫痫药物; 指南; 左乙拉西坦; 短疗程; 脑电图监测

doi:10.3969/j.issn.1002-1949.2024.12.002

Literature interpretation: Guidelines for seizure prophylaxis in adults hospitalized with moderate - severe traumatic brain injury — a clinical practice guideline for health care professionals from the Neurocritical Care Society Lyu Wenyi, Hou Mengxue, Zhang Linlin, Zhou Jianxin. Department of Critical Care Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Zhang Linlin, E-mail: abluelemon@163.com

[Abstract] There are great differences in the clinical use of seizure prophylaxis for patients hospitalized with traumatic brain injury (TBI), including the use, duration, and type of prophylactic antiseizure medications (ASMs). Currently, there are no guidelines available that address the utility of seizure prophylaxis in the patients hospitalized with moderate - severe TBI. In February 2024, the Neurocritical Care Society (NCS) published the Guidelines for seizure prophylaxis in adults hospitalized with moderate - severe TBI; a clinical practice guideline for health care professionals from the Neurocritical Care Society in the journal of *Neurocritical Care*. The guideline focuses on three clinical questions. The systematic review and meta - analysis, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology were used to generate recommendations: ① Either prophylactic ASMs (initiated during index hospitalization) or no ASMs could be used in the patients hospitalized with moderate - severe TBI. ② If prophylactic ASMs are used in the patients hospitalized with moderate - severe TBI, the NCS guideline panel suggests levetiracetam should be used rather than phenytoin/fosphenytoin for seizure prophylaxis. ③ If prophylactic ASMs are used in the patients

hospitalized with moderate – severe TBI, the NCS guideline panel suggests a short duration of drug usage (≤ 7 days) versus a longer duration of drug usage (>7 days). This paper gives a brief interpretation of this guideline.

[Key words] Traumatic brain injury; Epilepsy; Prophylactic; Antiseizure medication; Guideline; Levetiracetam; Short duration; Electroencephalogram monitoring

在创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 患者中预防性抗癫痫治疗存在较大分歧。数项调查报告显示, 预防性抗癫痫药物 (antiseizure medications, ASMs) 的使用、药物选择和疗程均存在差异^[1-3], 而 ASMs 的副作用导致了该差异的进一步扩大。迄今尚无针对中 – 重型 TBI 住院患者预防性抗癫痫治疗的指南。2019 年 10 月, 美国神经重症学会 (Neurocritical Care Society, NCS) 为制定神经重症患者预防性抗癫痫治疗指南成立专家委员会, 包括 TBI、脑实质出血、自发性非创伤性蛛网膜下腔出血和幕上手术等亚组, 并开展研究讨论。2024 年 2 月, 美国《神经重症杂志》(Neurocrit Care) 发表了《成人中 – 重型 TBI 住院患者预防性抗癫痫治疗指南》(以下简称为 2024 版指南)^[4]。现对 2024 版指南进行简要解读。

1 指南编写及证据等级

2024 版指南根据 PICO (patient, intervention, comparison and outcome) 原则, 提出三个具体问题。对 PubMed、Medline、Embase、Emcare 和 Cochrane 数据库 1946 年 1 月 1 日至 2022 年 11 月 1 日发表的相关文献进行检索。指南根据推荐分级的评估、制定及评价 (GRADE) 系统分级方法, 对指南证据质量进行分级, 分别为高、中等、低、极低。推荐等级为强推荐和弱推荐。考虑到制定指南的固有限制, 在基于 GRADE 的正式建议之后增加了“临床实际实践专家共识声明”部分, 介绍了当前的治疗实践, 为非正式共识推荐。

2 指南的应用范围

2024 版指南适用于无临床或脑电图癫痫发作史或 ASMs 用药史的中 – 重型 TBI 住院患者。将中 – 重型 TBI 定义为需要住院治疗的有急性影像学异常 (如蛛网膜下腔出血、硬膜下或硬膜外血肿、脑挫伤、脑出血、脑室内出血、颅骨骨折) 的 TBI, 不限格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma score, GCS) 或昏迷时间。无需住院治疗的脑震荡或轻型 TBI 的相关研究未纳入分析。针对非创伤性蛛网膜下腔出

血、脑实质出血和幕上神经手术住院患者制定的预防性抗癫痫治疗指南将另行发布。

3 结果

共检索到 1 998 篇文献, 其中 33 篇是构成 2024 版指南的基础, 26 篇被纳入荟萃分析 (见表 1)。下面将讨论每个 PICO, 并阐述每个结果的有关文献。

表 1 中 – 重型 TBI 患者预防性抗癫痫治疗建议

PICO	建议	推荐等级、证据质量(可信度)
1. 对无临床或脑电图癫痫发作史的中 – 重型 TBI 住院患者, 是否使用 ASMs	对于中 – 重型 TBI 住院患者, 可以使用预防性 ASMs (首次住院期间) 或不使用 ASMs	弱推荐, 证据质量低
2. 如果使用 ASMs, 对无临床或脑电图癫痫发作史的中 – 重型 TBI 住院患者, 应优先使用左乙拉西坦还是苯妥英/磷苯妥英	中 – 重型 TBI 住院患者如果使用预防性 ASMs 时, 左乙拉西坦应优先于苯妥英/磷苯妥英使用	弱推荐, 证据质量极低
3. 如果使用 ASMs, 对无临床或脑电图癫痫发作史的中 – 重型 TBI 住院患者, 应使用长疗程 (>7 d) 还是短疗程 (≤ 7 d) 预防性治疗	中 – 重型 TBI 住院患者如果使用预防性 ASMs 时, 建议短疗程 (≤ 7 d) 使用, 而非长疗程 (>7 d)	弱推荐, 证据质量低

注: TBI 为创伤性脑损伤, ASMs 为抗癫痫药物

3.1 PICO 1: 对无临床或脑电图癫痫发作史的中 – 重型 TBI 住院患者, 是否使用 ASMs?

3.1.1 预防早发型癫痫发作 (TBI 伤后 ≤ 14 d 或住院期间)

11 项研究 ($n = 9\ 024$) 评估左乙拉西坦、苯妥英/磷苯妥英及多种 ASMs 在预防早发型癫痫发作中的疗效。荟萃分析结果显示, ASMs 在预防早发型癫痫发作中未显示临床获益。随机和非随机对照研究之间、不同 ASMs 研究之间无显著异质性, 但各研究间存在显著异质性。

3.1.2 预防晚发型癫痫发作 (TBI 伤后 > 14 d 或出院后)

5 项研究 ($n = 2\ 741$) 评估了苯妥英、左乙拉西坦及多种 ASMs 在预防晚发型癫痫发作中的疗效, 预防性 ASMs 的总疗程为 30 d、12 个月、18 个月, 随访时间为 6 个月、18 个月、2 年。荟萃分析显示, ASMs 在预防晚发型癫痫发作中未显示临床获益。各研究间以及随机和非随机对照研究之间存在显著

异质性,不同 ASMs 研究之间无显著异质性。

3.1.3 使用 ASMs 组和不使用 ASMs 组的不良事件 (adverse event, AE) 发生率

一项研究 ($n = 404$) 评估了苯妥英组和对照组的 AE (18% vs. 13%)。另一项研究仅报道左乙拉西坦组的 AE, 两名参与者因药物相关毒副作用停止左乙拉西坦治疗, 40% 的患者出现抑郁, 一人出现短暂的自杀念头。

3.1.4 使用 ASMs 组和不使用 ASMs 组的病死率/神经功能结果

6 项研究 ($n = 4149$) 评估了使用和不使用苯妥英、左乙拉西坦及多种 ASMs 的病死率, 随访时间为 7 d、18 个月、2 年不等。荟萃分析显示, ASMs 对病死率无显著影响。各研究间存在显著异质性, 但随机和非随机对照研究之间、不同 ASMs 研究之间无显著异质性。

随机对照研究显示, ASMs 对病死率的影响是中性的。但一项非随机研究结果显著倾向于不使用 ASMs, 这可能由治疗偏倚导致。另一项回顾性研究发现, ASMs 组 7 d、30 d 和 1 年后的病死率显著低于不使用 ASMs 组。

一项随机对照研究评估了 TBI 伤后 1 个月和 1~2 年使用苯妥英或安慰剂患者的认知功能差异。1 个月时, 苯妥英组得分较差, 两组差异有统计学意义; 12 个月时, 两组差异无统计学意义。接受苯妥英治疗 1 年后停药的患者各项认知功能指标改善速度显著快于安慰剂组。研究提示, 停药后苯妥英对认知功能的不良影响可能是可逆的。

3.1.5 文献局限性

首先, 不同研究对 TBI 严重程度的定义各不相同。其次, 多个时间点被用于划分早发型和晚发型癫痫发作, ASMs 疗程也有很大差异。第三, 不同研究的随访时间长短不一, 失访率也不同。第四, 癫痫的脑电图监测存在偏倚, 应用范围不足, 监测时间未明确说明, 癫痫发作率可能被低估。第五, 非随机研究可能存在治疗偏倚, 重型 TBI 或昏迷患者更有可能接受 ASMs 治疗。第六, 部分研究没有根据血药浓度滴定剂量, 或剂量数据缺失, 或药物浓度数据缺失, 部分患者血药浓度未达标, 这可能低估 ASMs 治疗的临床获益或损害。同时, 研究还存在处方者偏倚, 以及未分析根据癫痫发作情况增加剂量的情况。最后, ASMs 的 AE 数据非常有限。

建议:对于中-重型 TBI 住院患者, 可以使用预防性 ASMs (首次住院期间) 或不使用 ASMs (弱推荐, 证据质量低)。

理由:所有相关结果均未发现使用或不使用 ASMs 在早发型癫痫发作、晚发型癫痫发作、AE 或病死率等方面差异有统计学意义的积极或消极影响。这些发现在研究设计 (随机与非随机) 和 ASMs 类型 (苯妥英与左乙拉西坦) 方面差异均无统计学意义。各项研究的期望效应 (预防癫痫发作、病死率) 和非期望效应均微不足道, 证据的总体可信度较低。

3.2 PICO 2: 如果使用 ASMs, 对无临床或脑电图癫痫发作史的中-重型 TBI 住院患者, 应优先使用左乙拉西坦还是苯妥英/磷苯妥英?

3.2.1 预防早发型癫痫发作 (TBI 伤后 ≤ 14 d 或住院期间)

10 项研究 ($n = 1741$) 评估了左乙拉西坦与苯妥英预防早发型癫痫发作的疗效。荟萃分析显示, 与苯妥英/磷苯妥英相比, 左乙拉西坦并未显著减少早发型癫痫发作。各研究间以及随机和非随机对照研究之间均无显著异质性。

3.2.2 预防晚发型癫痫发作 (TBI 伤后 > 14 d 或出院后)

3 项研究 ($n = 208$) 评估了左乙拉西坦与苯妥英预防晚发型癫痫发作的疗效。荟萃分析显示, 所有研究的结果略倾向于左乙拉西坦, 其中的随机对照研究倾向更为显著。各研究间以及随机和非随机对照研究之间均无显著异质性。

3.2.3 TBI 患者使用苯妥英/磷苯妥英与使用左乙拉西坦的 AE 发生率

4 项研究 ($n = 1169$) 评估了左乙拉西坦组和苯妥英/磷苯妥英组的 AE, 但在 AE 的定义、收集范围、是否进行 AE 的系统筛查以及是否在随机对照研究中设立数据安全监察委员会等方面存在异质性。荟萃分析显示, 苯妥英组有 15.9% 的患者发生不良反应, 左乙拉西坦组为 9.4%。各研究间存在显著异质性, 但在随机和非随机对照研究之间无显著异质性。

3.2.4 使用苯妥英/磷苯妥英与使用左乙拉西坦的病死率/神经功能结果

3 项研究 ($n = 974$) 评估了苯妥英/磷苯妥英组与左乙拉西坦组的病死率, 随访时间为 7 d、6 个月不等。荟萃分析显示, 两组病死率差异无统计学意

义。各研究间均无显著异质性。

在一项研究中,根据格拉斯哥预后量表扩展版(Glasgow outcome scale - extended, GOSE)和残疾评定量表(disability rating scale, DRS)评分结果,左乙拉西坦组存活患者长期预后(6个月)优于苯妥英组。但另一项研究没有发现两组GOSE评分差异有统计学意义,但该研究仅纳入19例患者,且左乙拉西坦组就诊和出院时GCS评分中位数更高,苯妥英组从创伤到GOSE评估之间的时间更长,这可能会使结果产生偏倚。

3.2.5 文献局限性

首先,不同研究纳入TBI患者的严重程度不一致,且只有少数研究限定患者入组前未使用ASM或无癫痫发作史。其次,大多数研究只关注TBI伤后 ≤ 7 d的早发型癫痫发作。第三,脑电图监测应用范围局限,监测时间长短不一,报告结果的术语也不尽相同,甚至含糊不清,导致各组癫痫发作率均可能被低估。第四,一些研究未根据血药浓度滴定ASM剂量,也没有提供剂量信息,部分患者ASM血药浓度低于治疗水平,临床获益或损害均可能被低估。此外,与左乙拉西坦组相比,苯妥英组的AE数据非常有限。最后,如PICO 1部分所述,纳入的非随机对照研究可能存在治疗偏倚。任何研究均未提及撤销生命支持治疗的比例。

建议:中 - 重型 TBI 住院患者如果使用预防性 ASM 时,左乙拉西坦应优先于苯妥英/磷苯妥英使用(弱推荐,证据质量极低)。

理由:在预防早发型癫痫发作或病死率方面,苯妥英/磷苯妥英与左乙拉西坦差异无统计学意义。但有证据表明,与苯妥英/磷苯妥英组相比,左乙拉西坦组晚发型癫痫发作较少,AE发生率较低。但总体而言,各研究的期望效应(预防癫痫发作、病死率)和非期望效应均微不足道,证据的总体可信度较低。

3.3 PICO 3:如果使用ASM,对无临床或脑电图癫痫发作史的中 - 重型 TBI 住院患者,应使用长疗程(> 7 d)还是短疗程(≤ 7 d)预防性治疗?

3.3.1 预防晚发型癫痫发作(TBI伤后 ≥ 14 d,至6个月、18个月或2年)

一项单中心随机对照研究($n = 90$)比较了TBI患者应用苯妥英预防性抗癫痫治疗7d组与21d组,两组癫痫发作率和AE发生率差异无统计学意义。另一项随机双盲对照研究($n = 373$)比较了TBI

患者应用苯妥英预防性抗癫痫治疗7d组和应用丙戊酸1个月组或6个月组,随访2年,结果表明,接受长疗程ASM治疗的患者晚发型癫痫发作次数更多,但这一差异未达到统计学意义。

多项研究中使用ASM的疗程各异,1~18个月不等。这些研究显示,在6个月~2年的随访期间内,与安慰剂相比,预防性使用ASM未显示临床获益。表明长时间使用ASM不会影响晚发型癫痫发作率。

3.3.2 短疗程与长疗程 ASM 治疗的 AE 发生率

在一项研究中,应用苯妥英预防性抗癫痫治疗7d组和应用丙戊酸1个月组或6个月组的患者严重AE发生率相似。

3.3.3 短疗程与长疗程 ASM 治疗的病死率/神经功能结局

一项研究发现,与苯妥英预防性抗癫痫治疗7d组相比,丙戊酸1个月组或6个月组2年病死率更高(尽管差异无统计学意义)。丙戊酸1个月组和6个月组病死率差异无统计学意义。

一项随机对照研究比较了应用12个月苯妥英或安慰剂的认知功能结局,发现苯妥英组在1个月时认知功能较差,但12个月后两组认知功能结局相似,提示苯妥英可能对认知功能产生负面影响,ASM短疗程用药可能比长疗程用药对认知功能的损害更小。在对比苯妥英预防性抗癫痫治疗7d组、丙戊酸1个月组或6个月组后发现,1个月、6个月和12个月的认知或神经精神病学评分差异无统计学意义,在调整疾病严重程度指数和人口统计学因素后同样差异无统计学意义。

3.3.4 文献局限性

仅一项研究直接评估了TBI患者使用ASM的疗程。目前还没有研究根据脑电图发作期 - 发作间期现象或癫痫样放电来探讨晚发型癫痫发作的风险。有一项研究提示,可使用2HELPS2B评分系统(利用脑电图结果预测危重症患者癫痫发作的评分系统)进行风险评估,并建议对起始1h内脑电图中有高度癫痫样放电的患者进行24h监测。另一项研究发现,20%昏迷患者在脑电图监测24h后才会监测到癫痫发作,提示这类人群可能需要 ≥ 48 h的脑电图监测。另外,有关ASM长期副作用的数据非常有限。最后,未检索到有研究评估左乙拉西坦或更新的ASM(如拉考沙胺)在TBI患者中的疗程。

建议:中-重型 TBI 住院患者如果使用预防性 ASMs 时,建议短疗程(≤ 7 d)使用,而非长疗程(> 7 d)(弱推荐,证据质量低)。

理由:在一项随访了 21 d 的研究中,苯妥英预防性抗癫痫治疗 7 d 组与 21 d 组癫痫发作率差异无统计学意义。一项比较苯妥英预防性抗癫痫治疗 7 d 组与丙戊酸治疗 1 个月组或 6 个月组的研究发现,ASMs 长疗程组癫痫发作率和病死率略有上升趋势,但差异无统计学意义。在另一项随机对照试验中,与安慰剂相比,接受苯妥英治疗的患者认知功能更差,停止用药后认知功能则有所改善,表明长期使用苯妥英会产生不良影响。在不同的研究中,ASMs 长疗程与短疗程用药相比,晚发型癫痫发作差异无统计学意义。总体而言,长期使用 ASMs 的期望效应微不足道,而非期望效应是小到中等,证据的总体可信度较低,因为这一部分建议由各项研究的间接数据得出。

4 临床实际实践专家共识声明

为增加 2024 版指南实用性,将基于证据的 GRADE 建议与实际情况相结合,专家组提出了临床实际实践的专家共识声明,为每个 PICO 问题的具体实践提供思路。

4.1 PICO 1:临床实际实践中使用 ASMs 与不使用 ASMs

在所有研究中,仅一项随机安慰剂对照试验的偏倚风险较低。这项研究发现,与安慰剂相比,使用苯妥英预防性治疗可显著减少早发型癫痫发作。在长期随访中,苯妥英组的认知功能在 TBI 伤后 1 个月较差,1 年时与安慰剂组相似;停止苯妥英治疗后,认知功能显著改善。这项阳性试验的结果在荟萃分析中被掩盖。基于这些数据,许多医生可能会选择短疗程预防性治疗。

另一种策略可能是使用连续脑电图监测,仅对具有高风险脑电图特征的患者使用预防性 ASMs 治疗。这一选择取决于能否获得连续的脑电图监测,以及能否得到具有脑电图专业知识癫痫专家的解读。应基于患者的具体病情评估癫痫发作的风险、发作导致的不良预后(如颅内压升高)以及 ASMs 相关 AE 的风险。在有颅内压升高或有占位性病变导致枕骨大孔疝的高风险患者中,选择经验性预防性抗癫痫治疗可能更合理。

4.2 PICO 2:临床实际实践中左乙拉西坦与苯妥

英/磷苯妥英的使用比较

如果使用预防性 ASMs 治疗,通常更倾向于使用左乙拉西坦,而不是苯妥英/磷苯妥英,因为前者药物相互作用较少,白蛋白结合较少(随时间药物浓度波动较小),发热和镇静的风险也较低。临床实践中可先给予负荷剂量,然后给予 750~1 000 mg 每日 2 次维持剂量。

与非危重患者相比,重症患者药物代谢和全身清除率更快,以致左乙拉西坦终末半衰期较短,因此建议使用更高的维持剂量。左乙拉西坦剂量为 500 mg 每日 2 次时,血药浓度达标率不足 25%,因此可能需要 3 000~4 000 mg 每日剂量以达到治疗水平。一项针对成年神经重症患者的前瞻性研究发现,与低剂量左乙拉西坦(500 mg 每日 2 次)相比,高剂量(750~1 000 mg 每日 2 次)血药浓度达标率增加 2 倍,临床或脑电图癫痫发作率降低 68%。

肌酐清除率 < 30 mL/min 或需要肾替代治疗的患者可考虑使用较低剂量的左乙拉西坦(500 mg 每日 1 次或每日 2 次),透析后可能需要重新给药。此外,对患有抑郁、躁动或其他精神症状的患者,左乙拉西坦可能不是首选,因为这些症状也是已知的左乙拉西坦副作用。在这些情况下,可以考虑其他 ASMs(如拉考沙胺),对这些药物的评估超出了本 PICO 的范围。

4.3 PICO 3:临床实际实践中使用 ASMs 预防性治疗疗程

如果使用预防性 ASMs 治疗,倾向于使用 7 d 的短疗程。支持使用连续脑电图监测,并根据 2HELPS2B 评分对患者进行风险分层,以确定是否采用更长疗程的预防性治疗。对于 2HELPS2B 评分 ≥ 1 分的中高危患者或具有高风险脑电图特征的患者,在出院后继续使用 ASMs 治疗可能是合理的。对于使用预防性 ASMs 治疗后仍有临床或脑电图癫痫发作的患者,建议在出院后继续使用 ASMs,并进行短期门诊随访(1~3 个月)和重复门诊脑电图检查,以重新评估 ASMs 的疗程。

5 讨论

全球每年有 5 000 万~6 000 万 TBI 患者,因此带来的经济损失约 4 000 亿美元^[5],造成了沉重的公共卫生负担。中型 TBI 伤后癫痫累积发生率为 4.2%,重型 TBI 伤后癫痫累积发生率为 16.7%^[6]。目前我国中-重型 TBI 患者预防性抗癫痫治疗的药物选择、治疗疗程等均存在较大差异,因此导致的治

疗不足或者过度治疗问题也不容忽视。2024 版指南为优化中 - 重型 TBI 住院患者预防性抗癫痫治疗提供了新的参考依据,对优化临床诊疗方案具有重要的参考意义。

与 2016 年美国发表的《重型创伤性脑损伤 (sTBI) 救治指南第四版》^[7] (以下简称为第四版 sTBI 指南) 意见相比,2024 版指南进行了部分更新。第四版 sTBI 指南指出:①不推荐使用苯妥英或丙戊酸钠预防晚发型癫痫发作 (TBI 伤后 > 7 d)。而 2024 版指南结果为 ASM_s 在预防早发型癫痫发作和晚发型癫痫发作中均未显示临床获益,对于中 - 重型 TBI 住院患者可使用 ASM_s 或不使用 ASM_s。②当整体效益超过相关治疗并发症风险时,推荐苯妥英用于降低早发型癫痫发作 (TBI 伤后 ≤ 7 d) 发生率。而 2024 版指南推荐如果使用 ASM_s,左乙拉西坦应优于苯妥英/磷苯妥英使用。③就预防早发型癫痫发作的效果及药物毒性而言,较之苯妥英,当前尚无充分证据推荐使用左乙拉西坦。而 2024 版指南根据新的证据纳入后分析得出,推荐优先使用左乙拉西坦 (弱推荐,证据质量极低)。

与 2017 年我国发表的《颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识》^[8] (以下简称为 2017 版共识) 相比,2024 版指南进行了部分更新。2017 版共识指出:①由于 ASM_s 能降低颅脑创伤后早期癫痫的发作,无法预防晚期癫痫。所以,对于高危患者,推荐使用 7 d ASM_s 预防早期癫痫发作。根据 2024 版指南的分析结果,ASM_s 在预防早发型癫痫发作和晚发型癫痫发作中均未显示临床获益,如果使用 ASM_s,建议短疗程 (≤ 7 d) 使用。②对于确诊颅脑创伤后癫痫发作的患者,建议采取及时有效的规范化 ASM_s 治疗或其他治疗。同时,建议定期监测患者的 ASM_s 浓度和脑电图,减少不良反应。2024 版指南为 ASM_s 预防性治疗指南,未涉及该部分内容,但同样建议进行 ASM_s 浓度监测和脑电图监测。

针对 2024 版指南这三个问题仍然存在较大分歧,需要更多高质量的研究。为实现这一目标可以从以下方案入手^[7]:①确定并细化研究主题,以填补指南中的关键空白。②改进临床研究,包括修订纳入标准、修订干预方案、增加研究中心数量、增加样本量、把控结局终点指标、进行标准的统计学分析等。③结合最新的文献,进行系统回顾,形成新的指南。2024 版指南根据现有的文献进行分析,存在一定局限性,未来的研究需明确 TBI 的严重程度,可以

考虑使用现代 TBI 严重程度评分量表,对神经系统严重程度指数或昏迷时间进行描述,可考虑进一步明确研究人群,分别对轻型、中型、重型 TBI 患者人群进行研究。现有研究对早发型和晚发型癫痫发作的时间截点并不明确,未来需要有研究对限定早发型和晚发型癫痫发作的时间范围进行研究。现有的研究可能低估了轻度或非惊厥性癫痫的发生率,未来的研究中应考虑进行脑电图监测,扩大应用范围,明确监测时间,统一报告术语。还应该兼顾到血药浓度,将浓度滴定至治疗水平以避免用药不足,以及 AE 系统性规范化收集。期待未来我国的临床医生和临床研究者能够提供更多高质量的循证医学证据。同时,在临床诊疗过程中,应参考指南基本原则,并与患者实际情况相结合,为患者提供合理的个体化诊疗方案,以取得最大限度的患者获益。

参考文献

- [1] Mee H, Kolia AG, Chari A, et al. Pharmacological management of post-traumatic seizures in adults: current practice patterns in the UK and the Republic of Ireland [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(3): 457-464.
- [2] Cnossen MC, Huijben JA, Mathieu VDJ, et al. Variation in monitoring and treatment policies for intracranial hypertension in traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI study [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 233.
- [3] Hickman ZL, Spielman LA, Barthelemy EJ, et al. International survey of antiseizure medication use in patients with complicated mild traumatic brain injury: a new york neurotrauma consortium study [J]. *World Neurosurg*, 2022, 168: e286-e296.
- [4] Frontera JA, Gilmore EJ, Johnson EL, et al. Guidelines for seizure prophylaxis in adults hospitalized with moderate-severe traumatic brain injury: a clinical practice guideline for health care professionals from the neurocritical care society [J]. *Neurocrit Care*, 2024, 40(3): 819-844.
- [5] Maas AIR, Menon DK, Manley GT, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11): 1004-1060.
- [6] Christensen J. Traumatic brain injury: risks of epilepsy and implications for medicolegal assessment [J]. *Epilepsia*, 2012, 53 (Suppl 4): 43-47.
- [7] Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition [J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(1): 6-15.
- [8] 中华医学会神经外科学分会神经创伤专业组, 中华医学会创伤学分会颅脑创伤专业组. 颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识 [J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(7): 652-654.

[收稿日期:2024-09-16][本文编辑:裴俏]