

• 解 读 •

关于《长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的院外处理专家共识》一文的解读

张伟新¹, 汶欣钰², 刘永红²

1. 甘肃省武威市凉州区医院 神经内科(武威 733000)

2. 空军军医大学西京医院 神经内科(西安 710032)

【摘要】 本文对最近发表于 *Epileptic Disord* 的“Outpatient management of prolonged seizures and seizure clusters to prevent progression to a higher-level emergency: Consensus recommendations of an expert working group”一文进行解读。由于缺乏国际循证指南,长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的管理尚无统一意见。该共识对长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的术语给与定义并制定了其治疗目标,以防止进展为更高级别的紧急情况,如癫痫持续状态等。

【关键词】 癫痫; 癫痫发作持续时间; 术语; 长时程癫痫发作; 丛集性癫痫发作

长时程癫痫发作 (prolonged seizures, PS) 和丛集性癫痫发作 (seizure clusters, SC) 尚无标准的定义和基于循证医学的处理指南,如何对其科学的处理尚不清晰。该共识工作组在 Medline 和 Embase 数据库中对 2009 年 1 月—2022 年 5 月发表的关于 PS 和 SC 的流行病学、疾病负担、临床结果等进行检索,确定了 205 篇文章进行分析。由来自欧洲和北美的 12 名癫痫学家、神经病学家和药理学家组成的专家工作组,根据改进的德尔菲法制定了 PS 和 SC 的院外管理专家共识,以防止发作进一步加重,旨在改善患者的治疗效果、减少并发症以及改善患者的生活质量。本文对共识解读如下,以期为医生、患者及其照顾者提供清晰、实用的指导原则。

1 背景介绍

随着抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 的数量增加,癫痫的治疗取得了显著的进步,但还有约 30% 的患者未实现无癫痫发作^[1],他们面临再次癫痫发作风险^[2]。癫痫发作的自发终止机制失效,会导致异常的长时间癫痫发作,或几分钟到几小时内的反复癫痫发作^[3, 4]。未控制的癫痫发作对患者和护理者的生活质量产生负面影响,并增加受伤、癫痫发作复发和进展为癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 的风险。国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy,

ILAE) 对于强直-阵挛性发作持续时间 ≥ 5 min; 对于知觉障碍性局灶性癫痫发作 ≥ 10 min^[3, 4] 定义为 SE。SE 是医疗急症,需要由受过医学训练的专业人员使用非肠道苯二氮草类药物和 ASMs 进行治疗,通常需要住院治疗以稳定病情^[3, 5, 6]。丛集性癫痫发作 (也称为急性反复癫痫发作) 影响患者生活质量,并导致一系列不良临床后果,包括进展为 SE 的风险增加^[7-9]。来自 SE 患者的临床前数据表明,尽早 (最好在住院前) 终止正在进行的癫痫发作可以改善临床结果并减少医疗资源的使用。目前,苯二氮草类药物鼻喷剂批准上市,该药起效快速,方便患者和护理人员居家应用,可以尽早终止癫痫发作^[10, 11]。

2 方法学

2.1 专家工作组

两名联合主席在处理癫痫发作的紧急情况方面具有专业知识,他们根据相关临床经验 (提供专业管理癫痫患者的癫痫学家和神经病学家) 或研究专业知识 (如癫痫治疗的药理学家) 确定共识工作组,特别注意工作组成员的性别和种族多样化,由 50 : 50 的美国和欧洲专家组成,兼顾成人和儿童癫痫治疗经验。

2.2 关键文献

在 MEDLINE 和 Embase 数据库中进行检索并确定了 205 篇文章进行分析。

2.3 改进的德尔菲法

共识建议基于改进的德尔菲法制定。该流程

包括三次在线问卷,一次面对面/在线会议(参见原文图1)。在每轮投票中,专家可以从五个选项中进行选择:“强烈同意”、“同意”、“不同意”、“强烈不同意”或“无法回答”。

3 结果分析

3.1 专家工作组

工作组专家来自医学院($n=9$)、综合/社区医院($n=1$)、研究机构($n=2$)和私人诊所($n=1$),均具有至少10年癫痫领域的临床和/或研究经验(6名拥有至少30年经验)。在调查问卷1中,工作组成员报告了患有“长时程发作”(无具体定义)和“丛集性发作”(无具体定义)的癫痫患者比例。

3.2 共识建议

专家工作组就长时程发作和丛集性发作的定义和管理达成一系列共识。

3.2.1 长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的术语

长时程局灶性癫痫发作,建议阈值为5 min;对于长时程双侧强直阵挛性癫痫发作的惊厥阶段,阈值为2 min,因为大多数此类癫痫发作在2 min内终止。丛集性发作的定义是基于与患者惯常发作模式相比,发作更为频繁。丛集性癫痫发作的特定时间限定定义(即24 h内的癫痫发作次数)被否决,因为部分患者的惯常发作模式即为类似丛集性发作,这样定义会导致不能准确识别真正的丛集性发作。

3.2.2 治疗定义和目标 共识认为,通过快速作用的药物迅速终止正在进行的发作非常重要。快速终止癫痫发作(rapid and early seizure termination, REST)定义的术语需要改进:首先,“快速终止癫痫发作”可被解释为在癫痫发作起始后的任何时间,而管理目标是在癫痫发作识别后尽早干预;其次,seizure前使用‘epileptic’是多余的,ILAE特别工作组也支持seizure就是指癫痫发作。因此,该术语演变为“快速和早期癫痫发作终止(REST)”。提出新的术语是用于区分终止正在进行的癫痫发作(REST治疗)和用于预防丛集性发作的下一次或继续癫痫发作的治疗(acute cluster treatment, ACT)。目前可用的药物包括直肠、口腔和鼻腔苯二氮草类制剂。如果癫痫发作持续时间超过给药后药物发挥作用时间,在癫痫发作期间给药,ACT可以终止正在进行的癫痫发作,适合REST的药物未来也可以用作ACTs。工作组所有专家一致认为,在尽可能短的时间内终止正在进行的癫痫发作是REST的主要目标,理想的药物应在给药后

2 min内开始发挥作用,以终止正在进行的癫痫发作,目前有几个潜在的候选药物正在研发中。工作组所有专家都非常同意或同意REST和ACT的三个重要目标:①预防进展为癫痫持续状态;②防止进展为更严重的癫痫发作类型;③降低住院风险。对于长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的REST和ACT治疗的相关益处也达成了共识:①缩短患者功能重新定位和功能恢复的时间;②减少对紧急服务的需求;③减轻照顾者的负担。降低累积性神经元损伤的风险单独作为“潜在”获益被列出,因为几位专家指出,没有足够的已发表数据支持长时间癫痫发作进展至SE前是否发生累积性神经元损伤。

3.2.3 提供REST或ACT的患者群体 工作组所有专家都非常同意或同意,向所有经历长时间癫痫发作的患者提供REST药物,向所有经历丛集性癫痫发作的患者提供ACT。有肌阵挛或失神发作继发全身强直-阵挛性癫痫发作病史的患者,如果这些患者还有丛集性癫痫发作病史,则需要同时使用REST治疗和ACT治疗。理想状态下,患者可能独自生活,伴有意识受损的癫痫发作阶段可能无法使用REST药物。共识指出,所有经历过SE的患者在意识损害前给与REST(无论是否有惊厥史)。对于有严重发作后症状病史的患者和正在减少或停止ASM s的患者,共识未达成完全一致意见。需要进一步的研究证实快速终止癫痫发作在减少严重发作后症状方面是否获益。如果存在发作后症状为镇静状态,使用REST可能会改善或恶化这种情况。对于ASM s正在减量或停用的患者,是否给予REST需要更加谨慎。“不应向正在服用慢性苯二氮草类药物进行癫痫控制的患者提供REST或ACT治疗”的声明被否决,因为这些患者也可以通过REST或ACT获益。这类药物与慢性苯二氮草类药物的联合应用应根据剂量和其他因素进行个体化处理。临床研究显示地西洋鼻喷雾剂对于同时使用慢性苯二氮草类药物的患者中具有相似的安全性和有效性。

3.2.4 何时使用REST或ACT 工作组所有成员一致认为,在开出REST药物或ACT处方时,应与患者及其护理人员沟通癫痫发作行动计划。对于有多次长时程癫痫发作史的患者,理想的情况是在癫痫发作延长前尽早给与REST。有持续双侧强直-阵挛发作史的患者也应尽早接受REST治疗,因为这种癫痫发作较为严重。对于没有长时程癫痫发作史的双侧强直阵挛性癫痫发作,早期识别是不可能

的；因此，在可行的情况下，应在惊厥活动持续 2 min 后服用 REST 药物。对于经历过丛集性癫痫发作的患者，确定丛集性癫痫发作后考虑 REST 药物或 ACT，并在识别后立即进行治疗。对于以丛集性癫痫发作为主要发作模式的患者，应在首次发作开始时考虑治疗，目的是防止进展为丛集性癫痫发作。

3.2.5 其他建议 工作组成员认为，处方 REST 药物时主要考虑的是安全性和/或耐受性，药物间相互作用的风险不必过度关注。

4 讨论

目前还没有理想的适用于患者及其护理人员给药的“急救药物”，因为目前可用药物可能在 2 min 或更晚时开始起效。发作终止时间是判断 REST 药物效果的主要指标，而不是特定时间段内的发作次数。发作持续时间是预后的独立危险因素^[3, 12-16]。几项脑电图遥测研究数据支持 2 min 作为长时程的双侧强直阵挛发作的阈值^[16-19]。对于全面性失神发作的 2 min 阈值，主要是基于专家们的个人经验，缺乏已发表的数据来支持这一建议。然而，在工作组会议后不久，Meritam 等^[18]（2022 年）研究发现，典型的失神发作持续时间很少超过 30 s，非典型失神发作持续时间长达 100 s，这表明该阈值可以修改为 1 min。另一方面，作者认为长时间失神发作产生不良后果的风险很低。临床实践中，考虑患者是否需要接受 ACT 治疗时，6、12 或 24 h 内的 ≥ 3 次癫痫发作可能是一个有用的阈值，并且同一时间范围内的癫痫发作次数可能有助于量化治疗结果。除了发作频率外，在评估患者进展为 SE 的风险时，发作间期也很重要。最近的一项研究发现，SE 患者癫痫发作之间的时间间隔 < 120 s。提示如果患者的发作间期很短，更有可能进展为 SE。大多数癫痫发作患者会经历某种形式的发作后症状，包括困倦、恐惧、疲惫、头痛、情绪异常、记忆问题和可持续一段时间的行为变化。癫痫发作最显著的后遗症可能是发作后精神病，相关文献提示癫痫发作频率与抑郁发生呈正相关^[20]。ILAE 建议应使用苯二氮草类药物和早期服用抗精神病药物进行治疗^[21]。由于发作后症状可能难以与发作症状区分开来，因此在发作后阶段提出明确的治疗建议非常复杂。在一些患者中，非惊厥性癫痫持续状态可能被误判为发作后状态。此外，发作后症状的严重程度和持续时间不一定取决于癫痫发作的持续时间；基于发作后症状的病史而不考虑

癫痫发作持续时间来推荐 REST 药物可能导致药物滥用。该共识明确指出，REST 药物可以提供给那些有严重的发作后症状病史的患者；但需要确定快速终止癫痫发作在减轻发作后严重症状方面是否获益。现有的 ACTs 和研发中的 REST 药物通常基于各种给药途径的苯二氮草类药物。患者可能会经历与药物（通常为嗜睡、镇静和嗜睡）和给药途径（例如注射部位疼痛、鼻腔不适和异常味觉）相关的不良事件。尽管苯二氮草类药物在高剂量给药时会导致呼吸抑制以及误用或长期摄入产生药物依赖性，但控制剂量的给药制剂设备可能降低这些风险。

5 结论

既往不清楚干预癫痫发作的理想时机导致不能科学的尽早终止癫痫发作。该共识为临床医生、患者和护理人员提供更清晰的处理原则，促进 REST 作为急性持续癫痫发作管理新模式的建立。快速控制发作的药物研发促进 REST 的顺利实施。共识就 REST 或 ACT 达成如下一致意见：

- ① 癫痫发作紧急情况术语，即未能在典型时间范围内自行终止但尚未进展为 SE。丛集性癫痫发作缺乏标准化、统一的定义和临床指导；
- ② 关于 REST、ACT 的定义和治疗目标；
- ③ 接受 REST 药物或 ACT 治疗的目标患者；
- ④ 启动 REST 药物或 ACT 治疗的时机。

6 意义及展望

该共识确定了快速终止癫痫发作的定义、术语、治疗建议、管理策略、对临床实践的影响、未来研究方向、患者教育和行动计划、药物使用的安全性和有效性、个体化治疗。对于提高癫痫患者的治疗和管理质量，减少癫痫发作对患者生活质量的影响，并可能降低与癫痫相关的医疗成本。未来需要更多临床数据确定丛集性癫痫发作的标准化定义和临床处理原则。

解读原文 Pina-Garza JE, Chez M, Cloyd J, Hirsch LJ, Kälviäinen R, Klein P, Lagae L, Sankar R, Specchio N, Strzelczyk A, Toledo M, Trinka E. Outpatient management of prolonged seizures and seizure clusters to prevent progression to a higher-level emergency: Consensus recommendations of an expert working group. *Epileptic Disord*, 2024, 26 (4) : 484-497. doi:10.1002/epd2.20243.

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- 2 Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, *et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 59-70.
- 3 Asnis-Alibozek A, Detyniecki K. The unmet need for rapid epileptic seizure termination (REST). *Epilepsy Behav Rep*, 2020, 25(15): 100409.
- 4 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 5 Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al.* Dodson Insy Society. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.
- 6 National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. *Epilepsies children, young people and adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022, 27.
- 7 Chung S, Szaflarski JP, Choi EJ, *et al.* A systematic review of seizure clusters: Prevalence, risk factors, burden of disease and treatment patterns. *Epilepsy Res*, 2021, 177: 106748.
- 8 Detyniecki K, O'Bryan J, Choezom T, *et al.* Prevalence and predictors of seizure clusters: A prospective observational study of adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 349-356.
- 9 Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, *et al.* Seizure cluster: definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*, 2019, 68: 9-15.
- 10 Herman ST, Detyniecki K, O'Hara K, *et al.* Written seizure action plans for adult patients with epilepsy: Distilling insights from emergency action plans for other chronic conditions. *Epilepsy Behav*, 2023, 140: 109002.
- 11 Kienitz R, Kay L, Beuchat I, *et al.* Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. *CNS Drugs*, 2022, 36(9): 951-975.
- 12 Blond BN, Hirsch LJ. Updated review of rescue treatments for seizure clusters and prolonged seizures. *Expert Rev Neurother*, 2022, 22(7): 567-577.
- 13 Samanta D. Rescue therapies for seizure emergencies: current and future landscape. *Neurol Sci*, 2021, 42(10): 4017-4027.
- 14 Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol*, 2014, 813: 109-22.
- 15 Barcia Aguilar C, Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, *et al.* Time to treatment in pediatric convulsive refractory status epilepticus: the weekend effect. *Pediatr Neurol*, 2021, 120: 71-79.
- 16 Dobesberger J, Ristić AJ, Walser G, *et al.* Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures--a video-EEG analysis. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 111-117.
- 17 Theodore WH, Porter RJ, Albert P, *et al.* The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology*, 1994, 44(8): 1403-1407.
- 18 Meritam Larsen P, Wüstenhagen S, Terney D, *et al.* Duration of epileptic seizure types: a data-driven approach. *Epilepsia*, 2023, 64(2): 469-478.
- 19 Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last: a systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1499-1503.
- 20 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 癫痫伴抑郁诊断治疗的中国专家共识 (2022 修订版). *癫痫杂志*, 2022, 8(6): 488-493.
- 21 ILAE. Post-ictal psychosis: identification, treatment and prevention. *Epigraph*, 2020, 22(2): 5S288-300.

收稿日期: 2024-08-09 修回日期: 2024-08-29