doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.001

·论著·

基于 AGREEⅡ的儿童癫痫药物治疗指南质量评价

聂虹婷,张伊明,邓劼,傅征然,王晓玲(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045)

[摘要]**目的**:探讨国内外儿童癫痫治疗相关指南的现状并进行质量评价,为优化临床实践指南提供参考。**方法**:检索 PubMed、MedLine、EMBase、中国知网、万方等数据库和相关网站,纳入儿童癫痫治疗相关指南,采用 AGREEⅡ工具进行方法学质量评价。评价内容包括范围和目的、参与人员、制定的严谨性、表达的清晰性、应用性及独立性,并对推荐主要内容进行比较分析。**结果**:多数指南提及了不同癫痫发作类型及儿童癫痫综合征的一、二线用药及添加治疗,各指南的推荐内容略有不同。经评价,美国癫痫协会、英国国家卫生与临床优化研究所、苏格兰校际指南网、国际抗癫痫联盟、美国神经病学学会的指南质量较高,属于强推荐。**结论**:儿童癫痫药物治疗指南整体质量较高,但仍需进一步优化。

[关键词]儿童癫痫;AGREEⅡ;指南;质量评价
[中图分类号]R95 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)07-0001-07

Quality Evaluation of Treatment Guidelines for Pediatric Epilepsy Based on Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Ⅱ

Nie Hongting, Zhang Yiming, Deng Jie, Fu Zhengran, Wang Xiaoling (*National Children's Medical Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100045, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the current status and quality evaluation of the treatment guidelines for pediatric epilepsy at home and abroad, so as to provide reference for optimizing clinical guidelines. **Methods**: PubMed, MedLine, EMBase, CNKI, Wanfang and other databases were retrieved to collect treatment guidelines of pediatric epilepsy. Methodological quality of guidelines was evaluated according to the appraisal of guidelines for research and evaluation Ⅱ (AGREEⅡ). The evaluation system included scope and purpose, stakeholders' involvement, rigor of development, clarity of presentation, applicability and independence. The main recommended contents were compared and analyzed. **Results**: Most guidelines referred to first-line and second-line medications and add-on treatments for different epilepsy types and pediatric epilepsy syndromes. The guidelines of the American Epilepsy Society, National Institute for Health and Clinical Excellence, Scottish Interuniversity Guideline Network, International League Against Epilepsy, and American Academy of Neurology were of high quality and strongly recommended. **Conclusion**: The quality of included guidelines is relatively high, yet further optimization is needed.

[**Keywords**]pediatric epilepsy; appraisal of guidelines for research and evaluation Ⅱ; guideline; quality evaluation

癫痫是常见的神经系统慢性疾病之一,是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征[1]。目前全球癫痫患者约有 5 000 万,其中中国约有 900 万[2]。儿童中癫痫发病率约为 5.54‰[3],在我国有超过 500 万例儿童患者。临床实践指南是基于循证证据就某个特定的临床问题提出指导意见,对临床医师的诊疗决策具有重要意义[4]。随着人们对癫痫认识和研究的不断深入,新证据不断产生,国内外学者在癫痫的诊疗方面收获了很多进展,并发布了多部临床实践指南。然而,不同国家和组织出版的指南在内容、规范性及质量等方面存在着一定的差异。因此,需要对指南进行系统的整理与评估。临床指南研究与评估系统(appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE)是 AGREE 协会于 2003 年制定的评价工具,用于评估临床指南的质量。2009 年,AGREEⅡ作为修订版由 AGREE 协会发布并受到国内外广泛认可[5]。评价内容主要包括 6 个领域,分别为范围和目的、参与人员、表达的清晰性、制定的严谨性、应用性及独立性,可用于评价来自各组织、国家发布的指南。AGREEⅡ工具内容具有权威性、并有详细的解释和赋值以及广泛的适用性,是指南方法学质量评价的"金标准"[6]。考虑到不同临床实践指南的时效性及更新时间,本研究通过系统检索各大数据库,筛选近 10 年国内外公开发表的关于儿童癫痫治疗的临床实践指南,运用 AGREEⅡ工具进行评价,并对比各指南的推荐治疗内容,以期为临床诊疗方案的规范化提供参考,帮助临床一线医务工作者更好地使用指南,更快地作出安全有效的临床决策。

1 资料与方法

1.1 检索策略

(1)中文数据库:中国知网、万方、维普;(2)英文数

作者简介:聂虹婷(1998.08-),女,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail:nhtyzjy@126.com。
通信作者:王晓玲(1965.06-),女,硕士,主任药师,主要从事儿科临床药学和临床药理学研究,E-mail:wangxiaoling@bch.com.cn;
邓劼(1985.03-),女,博士,副主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:drdengjie@163.com。

据库：PubMed、MedLine、EMBase；(3)常用指南库：美国国立诊疗指南库(National Guideline Clearinghouse, NGC)、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、苏格兰校际指南网(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)、美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)、加拿大临床实践指南库(Canadian Clinical Practice Guidelines infoBase)、新西兰指南协作组(New Zealand Guidelines Group, NZGG)、澳大利亚临床实践指南数据库(Australian Clinical Practice Guidelines)、日本医疗信息网络分发服务(Medical Information Network Distribution Service, MINDS)、国际指南协作网(Guidelines International Network, GIN)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)；(4)其他网站：医脉通指南网(http://guide.medlive.cn/)。

中文检索词为“儿童”“新生儿”“癫痫”“发作”“指南”“共识”“专家建议”；英文检索词为“children”“neonate”“pediatric”“epilepsy”“seizures”“guideline”“consensus”“recommendation”“standard”；检索时限为 2012 年 1 月 1 日至 2022 年 8 月 31 日。

1.2　纳入标准与排除标准

纳入标准：(1)已公开发表的、可获取全文的中文或英文指南；(2)由国家或国际组织制定；(3)题目或摘要中明确提及儿童癫痫，包含药物治疗内容的临床实践指南。排除标准：(1)已有更新版发布的旧版本指南；(2)指南的综述、翻译、解读等非原始指南；(3)会议声明、摘要、专家共识、规范类文献。

1.3　文献筛选和指南评价

由 2 位经过系统培训的药学研究者独立筛选文献。若出现意见分歧，则请第 3 位研究者进行判断。筛选完成之后，提取指南名称、发表年份、发表机构、制定方法及参考文献数目等基本信息，并对推荐药物治疗方式、推荐人群、证据分级标准等进行对比。研究者们独立提取纳入指南的数据记录于 Microsoft Excel 2016 中。评价内容包括 6 大领域，共 23 项条目[5-6]。由 2 位研究者对各条目进行评分，其中 1 分为非常不同意，7 分为非常同意。若评分差异> 2 分，则需引入第 3 位研究者进行评价。然后分别计算各领域的分值。最终各领域的标准化得分(%)=(获得的分值-最小得分)/(最大得分-最小得分)×100%。若某一指南有 5～6 个领域得分≥50%，则强推荐；若有 3～4 个领域得分≥50%，则推荐；若有 1～2 个领域得分≥50%，则弱推荐[5]。

1.4　一致性评价

对研究者各领域评分的一致性选用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)进行评价[7]。应用 SPSS 26.0 软件对每个领域进行 ICC 的统计分析，结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。ICC≥0.75，则显示评价结果一致性较好；0.6≤ICC<0.75，则显示评价结果一致性中等；0.4≤ICC<0.6，则显示评价结果一致性一般；0.2≤ICC<0.4，则显示评价结果部分一致；若 ICC<0.2，显示评价结果一致性较差。

2　结果

2.1　文献检索结果

系统检索中英文文献数据库、国内外机构官网以及各大指南库，初步检出 9 564 篇文献。剔除重复文献 1 541 篇后，由 2 名研究者根据题目和摘要排除 7 985 篇，初筛后得到 38 篇文献。2 名研究者通过阅读全文除去 2 篇非中英文的指南、4 篇与药物治疗无关的指南、7 篇非临床实践指南、9 篇指南解读和 3 篇非最新版的指南，最终纳入 13 篇。见图 1。

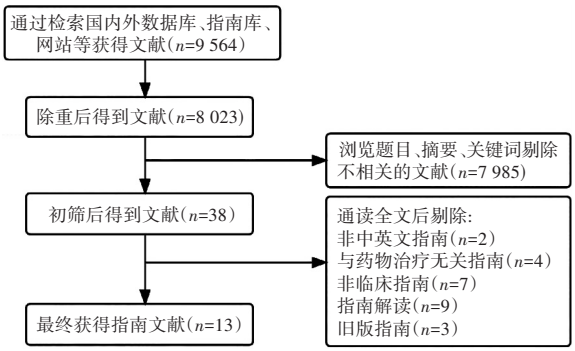


图 1　文献筛选流程

2.2　纳入指南基本特征

纳入指南来自 7 个国家和组织，其中包括美国指南 5 篇，英国指南 2 篇，德国指南 1 篇，中国指南 1 篇，意大利指南 1 篇，比利时指南 1 篇，澳大利亚指南 1 篇，另有国际抗癫痫联盟(International League Agaist Epilepsy, ILAE)指南 1 篇。发表时间为 2012-2022 年。13 篇指南引用文献篇数范围为 20～275 篇，平均页数为 45 页。其中 5 篇指南的目标人群为儿童癫痫患者。见表 1。

2.3　指南质量评价结果

2.3.1　领域一：范围与目的　该领域包括条目 1～3，主要是对指南目的、特定临床问题以及目标人群三方面整体的影响进行评价。该领域的得分较高，为 87.61%±6.57%，提示各指南在该领域的表现整体较好。其中 3 篇指南[12-13,18]对其涵盖的卫生问题描述不够清楚。

2.3.2　领域二：参与人员　该领域包括条目 4～6，主要评估指南开发小组的成员组成合理度。评价其是否具有倾向性，能否考虑到患者等目标人群等。得分 52.35%±20.94%，其中只有 5 个指南的得分>50%，提示相关指南在该领域的描述有所欠缺。在指南制定成员方面，多数指南都公布了指南制定小组成员的名单以及各自的研究领域等，制定小组成员大多为本领域的专家，未能体现出多学科合作性。仅有 1 篇指南[17]考虑了目标人群的观点和选择意愿。

2.3.3　领域三：严谨性　该领域包含条目 7～14，是指南制定方法学评价的核心模块，涉及指南制定过程中证据的收集、形成建议的过程及指南的更新步骤。得分 58.97%±

17.76%。大部分指南均描述了证据的检索策略、证据选择的标准以及证据的强度和局限性。有 4 篇指南[12-14,17]阐述了形成推荐意见的方法，仅 2 部指南[14,17]详细描述了外部专家评审过程。所有指南均在形成意见时考虑了对健康的效益、副作用及风险。检索时发现其中 7 篇指南[12-14,16-18,20]有更新版本，但皆未在文中明确指出更新的过程。

表 1 纳入指南的基本信息

指南文献	年份	国家	发布机构	目标人群	制定方法	评价方法	参考文献篇数	页数	基金	编号
Brophy G M 等[8]	2012	美国	NCS	癫痫持续状态	循证	有记录	246	21	未提及	1
Capovilla G 等[9]	2013	意大利	LICE	儿童惊厥性癫痫持续状态	循证	有记录	112	12	未提及	2
Go C Y 等[10]	2012	美国	AES, AAN, CNS	婴儿痉挛症	专家共识	有记录	40	7	有记录	3
Glauser T 等[11]	2016	美国	AES	惊厥性癫痫持续状态	循证	有记录	72	14	有记录	4
Kanner A M 等[12]	2018	美国	AAN	新发癫痫	专家共识	有记录	25	9	有记录	5
Kanner A M 等[13]	2018	美国	AAN	难治性癫痫	专家共识	有记录	40	10	有记录	6
NICE[14]	2022	英国	NICE	癫痫	循证	有记录		152	有记录	7
昆士兰临床指南指导委员会[15]	2022	澳大利亚	昆士兰临床指南指导委员会	新生儿癫痫	专家共识	未提及	69	33	有记录	8
Glauser T 等[16]	2013		ILAE	癫痫	循证	有记录	79	13	有记录	9
SIGN[17]	2021	英国	SIGN	儿童癫痫	循证	有记录	275	112	未提及	10
Boon P 等[18]	2020	比利时		癫痫	循证	未提及	95	17	有记录	11
Strzelczyk A 等[19]	2022	德国		Dravet 综合征	未提及	未提及	124	21	有记录	12
中国抗癫痫协会[20]	2015	中国	中国抗癫痫协会	癫痫	专家共识	未提及	20	159	未提及	13

注：神经重症监护学会（Neurocritical Care Society，NCS）；意大利癫痫协会（Lega Italiana Control de I' Epilessia，LICE）；美国癫痫协会（American Epilepsy Society，AES）；美国神经病学学会（American Academy of Neurology，AAN）；儿童神经学会（Child Neurological Society，CNS）；英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）；苏格兰校际指南网（Scottish Intercollegiate Guidelines Network，SIGN）

2.3.4 *领域四：清晰性* 该领域包含条目 15～17，评估指南的语言、结构和表现形式的是否清晰，方便目标人群阅读查找。此领域是得分最高的领域，得分 89.10%±7.39%，纳入指南的评分均>50%，所有指南的推荐意见均较明确，关键性的推荐意见均容易识别。

2.3.5 *领域五：应用性* 该领域包含条目 18～21，用于评估指南在实施时的有利和不利因素及改进策略，以及指南涉及的相关专业工具、费用或资源消耗问题。这个领域得分最低，得分 21.48%±16.48%。其中 2 篇指南[8,17]提及了应用过程中的促进和阻碍因素，其余指南描述不明确或未描述。仅 1 篇指南[17]得分>50%，提供了推荐意见应用于实践的建议和/或配套工具，并描述了建议应用中可能需要的相关资源。

2.3.6 *领域六：独立性* 该领域包含条目 22～23，主要评估指南的制定是否存在利益冲突或影响。该领域得分 63.14%±32.58%。纳入指南中有 4 篇[8-9,15,20]未明确描述赞助来源。

2.3.7 *指南推荐级别* 13 篇指南的 ICC 均≥0.75，可重复性较好。来自 AES、AAN、ILAE、NICE 和 SIGN 的 6 篇指南属于“强推荐”级别，它们分别有 5 个领域评分≥50%；来自美国、意大利、比利时及中国的 5 篇指南属于“推荐”级别；其余 2 篇分别来自澳大利亚和德国，均在参与人员、严谨性、独立性及应用性 4 个领域得分≤50%，均为“弱推荐”级别。见表 2。

2.3.8 *指南推荐意见* 纳入了 6 篇指南对癫痫持续状态的初始治疗推荐使用劳拉西泮、地西泮及咪达唑仑，其中 2 篇指南中对地西泮的儿童推荐剂量存在差异。对于肌阵挛发作、全面强直-阵挛发作和强直或失张力发作，指南中均推荐丙戊酸钠（VPA）作为单药治疗的一线药物。对于失神发作，有 7 篇指南中建议乙琥胺作为一线单药治疗药物，同时还应考虑丙戊酸钠，但不良事件风险较高。如果乙琥胺和丙戊酸钠均无效、不适用或不耐受，考虑使用拉莫三嗪。多数指南提及了不同癫痫发作类型及儿童癫痫综合征的一、二线用药及添加治疗，其中有 4 篇指南推荐了第三代抗癫痫发作药物作为难治性癫痫的添加治疗药物，包括司替戊醇、拉考沙胺、吡仑帕奈、醋酸艾司利卡西平、布瓦西坦、卢非酰胺、大麻二酚等，但目前缺乏高质量的儿童临床研究，因此指南中未给出明确的推荐意见。见表 3。

表 2 纳入指南的质量评价结果

指南	范围与目的/%	参与人员/%	严谨性/%	清晰性/%	应用性/%	独立性/%	ICC	总体评价
1	94.44	38.89	62.50	94.44	31.25	16.67	0.94	推荐
2	97.22	25.00	60.41	94.44	12.50	45.83	0.96	推荐
3	88.89	41.67	66.67	77.78	16.67	91.67	0.95	推荐
4	86.11	58.33	52.08	80.56	8.33	45.83	0.94	强推荐
5	80.55	50.00	67.70	91.67	16.67	95.83	0.96	强推荐
6	77.78	50.00	67.70	91.67	16.67	95.83	0.95	强推荐
7	86.11	77.78	87.50	94.44	41.67	91.67	0.97	强推荐
8	80.56	44.44	36.45	75.00	4.17	33.33	0.98	弱推荐
9	83.33	58.33	65.62	86.11	25.00	75.00	0.95	强推荐
10	94.44	100.00	83.33	97.22	64.58	91.67	0.92	强推荐
11	83.33	41.67	51.04	97.22	18.75	87.50	0.96	推荐
12	88.89	25.00	25.00	86.11	16.67	45.83	0.97	弱推荐
13	97.22	69.44	40.63	91.67	6.25	4.14	0.97	推荐

表 3　纳入儿童癫痫指南的推荐治疗药物

指南	癫痫类型	推荐治疗药物信息
1	癫痫持续状态	地西泮:灌肠,2~5 岁 0.5 mg/kg,6~11 岁 0.3 mg/kg,≥12 岁 0.2 mg/kg;劳拉西泮:静脉注射,0.1 mg/kg;咪达唑仑:肌肉注射,>40 kg 10 mg,13~40 kg 5 mg,鼻饲 0.2 mg/kg,口服 0.5 mg/kg;磷苯妥英钠:静脉注射,20 mg PE/kg;拉考沙胺:未确定儿科剂量;左乙拉西坦:静脉注射,20~60 mg/kg;苯巴比妥:静脉注射,20 mg/kg;苯妥英钠:静脉注射,最大 1 mg/(kg·min);托吡酯:未确定儿科剂量;丙戊酸钠:静脉注射,1.5~3.0 mg/(kg·min);戊巴比妥:5~15 mg/kg;丙泊酚:>65 μg/(kg·min)时应慎用,禁用于幼儿;硫喷妥钠:2~7 mg/kg
2	癫痫持续状态	劳拉西泮:静脉注射或口服,0.1 mg/kg;地西泮:静脉注射,0.5 mg/kg;咪达唑仑:静脉注射 0.2 mg/kg,肌肉注射 0.2 mg/kg,口服 0.5 mg/kg;苯妥英钠
3	West 综合征	促肾上腺皮质激素,泼尼松龙,氨己烯酸
4	癫痫持续状态	地西泮,劳拉西泮,咪达唑仑,丙戊酸钠,苯妥英钠,苯巴比妥
5	全身强直-阵挛发作	没有足够的证据将拉莫三嗪和托吡酯与丙戊酸钠的疗效进行比较
	局灶性癫痫发作	加巴喷丁,左乙拉西坦,拉莫三嗪,奥卡西平,唑尼沙胺
	失神发作	乙琥胺,丙戊酸钠
6	肌阵挛发作	应考虑使用左乙拉西坦作为附加治疗
	全身强直-阵挛发作	应考虑使用左乙拉西坦作为附加治疗
	局灶性癫痫发作	左乙拉西坦:1 个月~16 岁;唑尼沙胺:6~17 岁;奥卡西平:1 个月~4 岁
	失神发作	拉莫三嗪
	Lennox-Gastaut 综合征	将卢非酰胺的使用视为有效降低癫痫发作频率的附加治疗,并应考虑使用氯巴占
7	癫痫持续状态	咪达唑仑,地西泮,劳拉西泮,左乙拉西坦,苯妥英钠,丙戊酸钠,苯巴比妥
	肌阵挛发作	丙戊酸钠,左乙拉西坦,布瓦西坦,氯巴占,氯硝西泮,拉莫三嗪,苯巴比妥,吡拉西坦,托吡酯,唑尼沙胺
	全身强直-阵挛发作	丙戊酸钠,左乙拉西坦,拉莫三嗪,氯巴占,吡仑帕奈,托吡酯,布瓦西坦,拉考沙胺,巴比妥,扑米酮,唑尼沙胺
	局灶性癫痫发作	左乙拉西坦,拉莫三嗪,卡马西平,奥卡西平,唑尼沙胺,拉考沙胺,托吡酯,布瓦西坦,醋酸利卡西平,普瑞巴林,丙戊酸钠,苯巴比妥,苯妥英钠,噻加宾,氨己烯酸
	失神发作	丙戊酸钠,拉莫三嗪,左乙拉西坦,乙琥胺
	强直性或失张力发作	丙戊酸钠,拉莫三嗪,氯巴占,卢非酰胺,托吡酯,非尔氨酯
	West 综合征	泼尼松龙,氨己烯酸,左乙拉西坦,硝西泮,丙戊酸钠,托吡酯
	Lennox-Gastaut 综合征	丙戊酸钠,拉莫三嗪,大麻二酚+氯巴占,氯巴占,卢非酰胺,托吡酯,非尔氨酯
	BECTs	拉莫三嗪,左乙拉西坦,卡马西平,奥卡西平,唑尼沙胺,舒噻嗪
	Doose 综合征	左乙拉西坦,丙戊酸钠,氯巴占,乙琥胺,托吡酯,唑尼沙胺
	Dravet 综合征	丙戊酸钠,氯巴占,司替戊醇,大麻二酚+氯巴占,左乙拉西坦,托吡酯,溴化物
8	West 综合征	静脉注射,苯巴比妥 20 mg/kg,苯妥英 15~20 mg/kg,咪达唑仑 150 μg/kg,左乙拉西坦 10 mg/kg(bid),氯硝西泮 100 μg/kg,利多卡因 2 mg/kg,吡哆醇 50~100 mg;口服,托吡酯 5 mg/kg
9	肌阵挛发作	托吡酯,丙戊酸钠
	全身强直-阵挛发作	卡马西平,苯巴比妥,苯妥英,托吡酯,丙戊酸钠,奥卡西平
	局灶性癫痫发作	奥卡西平,卡马西平,苯巴比妥,苯妥英,托吡酯,丙戊酸钠,氨己烯酸,氯巴占,氯硝西泮,拉莫三嗪,唑尼沙胺
	失神发作	乙琥胺,丙戊酸钠,拉莫三嗪
	BECTs	卡马西平,丙戊酸钠,加巴喷丁,左乙拉西坦,奥卡西平,舒噻嗪
10	肌阵挛发作	拉莫三嗪,左乙拉西坦,丙戊酸钠,托吡酯,氯巴占,氯硝西泮,唑尼沙胺
	全身强直-阵挛发作	卡马西平,拉莫三嗪,奥卡西平,丙戊酸钠,氯巴占,左乙拉西坦,托吡酯
	局灶性癫痫发作	卡马西平,拉莫三嗪,左乙拉西坦,奥卡西平,丙戊酸钠,氯巴占,加巴喷丁,托吡酯,醋酸艾司利卡西平,拉考沙胺,苯巴比妥,苯妥英,普瑞巴林,噻加宾,氨己烯酸,唑尼沙胺,吡仑帕奈
	失神发作	乙琥胺,拉莫三嗪,丙戊酸钠,氯巴占,氯硝西泮,左乙拉西坦,托吡酯,唑尼沙胺
	强直性或失张力发作	丙戊酸钠,拉莫三嗪,卢非酰胺
	West 综合征	泼尼松龙,氨己烯酸,促肾上腺皮质激素,替可克肽
	Lennox-Gastaut 综合征	一线:丙戊酸钠;辅助:卢非酰胺(≥4 岁),氯巴占、拉莫三嗪或托吡酯(≥2 岁),大麻二酚+氯巴占(≥2 岁)
	BECTs	卡马西平,拉莫三嗪,左乙拉西坦,奥卡西平,丙戊酸钠,氯巴占,加巴喷丁
	Dravet 综合征	一线:丙戊酸钠或托吡酯;辅助:司替戊醇或氯巴占(丙戊酸钠控制不佳的≥3 岁儿童),大麻二酚+氯巴占(≥2 岁)
	Panayiotopoulos 综合征	卡马西平,拉莫三嗪,左乙拉西坦,奥卡西平,丙戊酸钠,氯巴占,加巴喷丁,醋酸艾司卡西平,拉考沙胺,苯巴比妥,苯妥英钠,普瑞巴林,噻加宾,氨己烯酸,唑尼沙胺
11	肌阵挛发作	丙戊酸钠,左乙拉西坦,氯巴占,氯硝西泮
	全身强直-阵挛发作	丙戊酸钠,卡马西平,拉莫三嗪,托吡酯,左乙拉西坦
	局灶性癫痫发作	卡马西平,拉莫三嗪,左乙拉西坦,奥卡西平,托吡酯,丙戊酸钠,布瓦西坦,加巴喷丁,拉考沙胺,吡仑帕奈,普瑞巴林,噻加宾
	失神发作	乙琥胺,丙戊酸钠,拉莫三嗪
	强直性或失张力发作	丙戊酸钠,卡马西平,拉莫三嗪,托吡酯,左乙拉西坦
	West 综合征	一线:促肾上腺皮质激素+氨己烯酸;二线:托吡酯,苯二氮䓬类,丙戊酸钠
	Lennox-Gastaut 综合征	丙戊酸钠,卢非酰胺(添加治疗),氯巴占
	BECTs	丙戊酸钠,左乙拉西坦,舒噻嗪,卡马西平
	Dravet 综合征	一线:丙戊酸钠+司替戊醇+氯巴占;二线:托吡酯,大麻二酚,芬氟拉明

续表 3 纳入儿童癫痫指南的推荐治疗药物

指南	癫痫类型	推荐治疗药物信息
12	全身强直-阵挛发作	托吡酯(2~16 岁),溴化物
	局灶性癫痫发作	丙戊酸钠,托吡酯(2~16 岁)
	失神发作	丙戊酸钠
	强直性或失张力发作	丙戊酸钠
	Lennox-Gastaut 综合征	辅助治疗(≥2 岁):氯巴占,托吡酯,大麻二酚
	Dravet 综合征	辅助治疗:司替戊醇,大麻二酚,芬氟拉明
13	癫痫持续状态	一线(早期):苯二氮䓬类,包括劳拉西泮(国内尚无)、地西泮、咪达唑仑(非静脉应用);二线(确定性):苯妥英钠、磷苯妥英、苯巴比妥、丙戊酸钠(静脉)、左乙拉西坦(静脉);三线(难治性):麻醉药,包括咪达唑仑(静脉)、丙泊酚、戊巴比妥、硫喷妥等
	肌阵挛发作	丙戊酸钠,拉莫三嗪,左乙拉西坦,托吡酯,氯硝西泮,唑尼沙胺,氯巴占,苯巴比妥
	全身强直-阵挛发作	丙戊酸钠,拉莫三嗪,卡马西平,奥卡西平,左乙拉西坦,苯巴比妥,托吡酯,氯巴占
	局灶性癫痫发作	卡马西平,拉莫三嗪,奥卡西平,左乙拉西坦,丙戊酸钠,加巴喷丁,托吡酯,唑尼沙胺,氯巴占,苯妥英钠,苯巴比妥
	失神发作	丙戊酸钠,乙琥胺,拉莫三嗪,氯硝西泮,唑尼沙胺,左乙拉西坦,托吡酯,氯巴占
	强直性或失张力发作	丙戊酸钠,拉莫三嗪,托吡酯,卢非酰胺
	West 综合征	类固醇,氨己烯酸,托吡酯,丙戊酸钠,氯硝西泮,拉莫三嗪
	Lennox-Gastaut 综合征	丙戊酸钠,拉莫三嗪,托吡酯,左乙拉西坦,卢非酰胺,非尔氨酯
	BECTs	卡马西平,奥卡西平,左乙拉西坦,丙戊酸钠,拉莫三嗪,托吡酯,加巴喷丁,氯巴占,苯巴比妥,苯妥英钠,唑尼沙胺,普瑞巴林,替加宾,氨己烯酸,艾司利卡西平,拉考沙胺
	Doose 综合征	丙戊酸钠,托吡酯,氯硝西泮,氯巴占,拉莫三嗪,左乙拉西坦
	Dravet 综合征	丙戊酸钠,托吡酯,氯巴占,司替戊醇,左乙拉西坦,氯硝西泮
	Panayiotopoulos 综合征	卡马西平,奥卡西平,左乙拉西坦,丙戊酸钠,拉莫三嗪,托吡酯,加巴喷丁,氯巴占,苯巴比妥,苯妥英钠,唑尼沙胺,普瑞巴林,替加宾,氨己烯酸,艾司利卡西平,拉考沙胺

注:BECTs 为儿童良性癫痫伴中央颞区棘波

3 讨论

本课题通过 AGREE Ⅱ 工具对儿童癫痫药物治疗指南的质量进行评估,儿童癫痫治疗相关指南较少,其中 AES、NICE、SIGN、ILAE、AAN 的指南经评分质量较高,属于强推荐。

在 6 个领域中,范围和目的、清晰性、严谨性以及独立性这 4 个领域的评分较高(>50%)。提示大多数指南针对其目的、目标人群、临床问题、内容的清晰性、严谨性以及利益冲突的阐述较为明确,利于阅读查找。其中,清晰性的评分最高,这表明所有指南都明确罗列和描述了推荐意见和处理方法,重点推荐意见也清晰可见,使用方便。而应用性领域的评分最低,大多数指南未考虑应用推荐意见时潜在的费用问题及可能需要的相关资源。而在参与人员领域,多数指南未考虑患者、公众的观点及选择,缺少目标人群的参与,应予以考虑及重视。

综合 13 篇指南,我国在 2015 年制定的《临床诊疗指南:癫痫病分册》与国外指南相比在质量及规范上有待提高,其在范围与目的及清晰性两个领域中得分较高,在严谨性、应用性和独立性方面得分较低。其推荐内容在参照国外高质量指南的情况下,结合我国癫痫患者临床实际情况,在临床上应用甚广。鉴于儿科人群及其用药的特殊性,儿童用药安全的高质量临床试验数量较少。随着对医疗需求的增加及医疗水平的提高,需要对癫痫诊疗指南不断更新,目前已有越来越多的研究者使用设计严谨的临床研究探讨儿童用药的安全性及有效性。目前我国新版指南即将发布,在旧版指南基础上进行证据的补充及更新。

纳入的 13 篇指南中,对于不同癫痫发作类型,各指南推荐治疗药物选择没有较大差异,仅少部分指南明确指出了推荐的用药级别及证据等级。大部分指南仅对不同适应证的药物选择进行推荐,并未指出年龄及推荐剂量。另有部分药物如大麻二酚、舒噻嗪、布瓦西坦等国内未上市药物,在我国指南中未作推荐。国内外指南推荐治疗药物差异情况见表 4。

表 4 国内外指南推荐药物差异情况

药品	癫痫类型	指南推荐情况
水合氯醛	癫痫持续状态	国内指南推荐 10%水合氯醛溶液 0.5 mL/kg 灌肠作为癫痫持续状态入院前治疗;国外指南未推荐
氯巴占(CLB)	Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征	国内指南未推荐;NICE 指南[14] 推荐作为添加治疗;SIGN 指南[17] 推荐治疗>2 岁 Lennox-Gastaut 综合征;比利时指南[18] 推荐 VPA+STP+CLB 治疗 Dravet 综合征
大麻二酚(CBD)	Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征	国内指南未推荐;NICE 指南[14]、SIGN 指南[17]、比利时指南[17] 和德国指南[19] 均推荐 CBD+CLB 作为 Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征添加治疗
舒噻嗪(STM)	BECTs	国内指南未推荐;NICE 指南[14] 中推荐 STM 在与三级儿科神经科医师讨论后使用;ILAE 指南[16] 中对于 STM 的证据等级为四级;比利时指南[18] 中推荐 STM 作为 BECTs 的一线治疗药物
芬氟拉明(FFA)	Dravet 综合征	国内指南未推荐;比利时指南[18] 和德国指南[19] 推荐 FFA 作为添加药物用于治疗 Dravet 综合征
布瓦西坦(BRV)	肌阵挛发作、全面性强直-阵挛发作、局灶性发作	国内指南未推荐;NICE 指南[14] 推荐 BRV 用于肌阵挛性癫痫、全身强直阵挛性发作、局灶性癫痫发作的添加药物治疗;比利时指南[18] 仅推荐 BRV 用于局灶性癫痫发作的加药治疗
硝西泮(NZP)	West 综合征	国内指南未推荐;NICE 指南[14] 推荐 NZP 为治疗 West 综合征的二线药物

NCS 及 LICE 指南[8-9]对于难治性癫痫持续状态认为可考虑托吡酯、拉考沙胺作为三线药物的其他选择。国内指南中将 10%水合氯醛溶液 0.5 mL/kg 灌肠用于癫痫持续状态的院前处理,与《儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识》中专家意见一致[21]。此外结合国内外指南的基础上共识中指出氯硝西泮静脉注射虽国际指南未推荐,但在中国仍作为一线治疗药物[22-23],并提出托吡酯、拉考沙胺、吡仑帕奈作为难治性癫痫持续状态的治疗三线药物选择[24-25]。

国内指南中氯巴占作为全面强直-阵挛发作、局灶性发作、儿童良性癫痫伴中央颞区棘波及 Dravet 综合征的添加治疗药物及失神发作、肌阵挛发作、特发全面性癫痫的考虑治疗药物。除国内指南描述适应证外,NICE 指南[13]中推荐其作为强直或失张力发作及 Lennox-Gastaut 综合征的添加药物治疗;SIGN 指南[17]中推荐考虑氯巴占作为>2 岁 Lennox-Gastaut 综合征的治疗药物;比利时指南[18]推荐使用丙戊酸钠联合司替戊醇与氯巴占作为 Dravet 综合征的一线药物治疗。我国最新发布的专家共识中,氯巴占临床应用专家建议与国际指南中推荐意见相似[26-27],并明确界定了氯巴占用于难治性癫痫的儿童适应证及适用年龄。

本研究的局限性:首先,通过 AGREE Ⅱ 工具评价指南存在一定主观性,不同研究者可能对 AGREE Ⅱ 条目的理解存在偏差;其次,本研究仅对中英文指南进行入组评价分析,未对非中英文指南进行入组分析;最后,AGREE Ⅱ 作为一类方法学质量评估工具本身也具有一定的局限性,它针对各条目的描述较为宽泛,各领域权重相同,它对指南证据等级和推荐级别等相关质量并无深入评价。因此,AGREE Ⅱ 评分仅可作为参考,不可直接评判指南的优劣。

综上所述,本研究首次通过 AGREE Ⅱ 工具对儿童癫痫治疗指南的方法学质量进行评估。共纳入 13 篇国内外指南,其中 AES、AAN、ILAE、NICE 和 SIGN 的指南经评估质量较高,属于强推荐。昆士兰及德国制定的指南综合评估后质量较低,有较大改进空间。国内指南为推荐级别。在未来指南制定中应更重视其涉及的多学科相关群体、证据的应用性等方法学质量,使儿童癫痫治疗相关指南更加规范适用。

参考文献:

[1] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLOU A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. Epilepsia, 2014, 55(4): 475-482.

[2] WHO. Epilepsy [EB/OL]. (2019-06-20) [2022-09-19]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy.

[3] GU L, LIANG B, CHEN Q, et al. Prevalence of epilepsy in the People's Republic of China: a systematic review [J]. Epilepsy Res, 2013, 105(1-2): 195-205.

[4] SAURO K M, JETTÉ N, QUAN H, et al. Improving knowledge translation of clinical practice guidelines for epilepsy [J]. Epilepsy Behav, 2019, 92: 265-268.

[5] AGREE Enterprise. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Ⅱ instrument [EB/OL]. (2017-12-15) [2022-10-28]. http://www.agreetrust.org.

[6] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE Ⅱ: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. CMAJ, 2010, 182(18): E839-E842.

[7] KRAMER M S, FEINSTEIN A R. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 29(1): 111-123.

[8] BROPHY G M, BELL R, CLAASSEN J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus [J]. Neurocrit Care, 2012, 17(1): 3-23.

[9] CAPOVILLA G, BECCARIA F, BEGHI E, et al. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy [J]. Epilepsia, 2013, 54(Suppl 7): 23-34.

[10] GO C Y, MACKAY M T, WEISS S K, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society [J]. Neurology, 2012, 78(24): 1974-1980.

[11] GLAUSER T, SHINNAR S, GLOSS D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society [J]. Epilepsy Curr, 2016, 16(1): 48-61.

[12] KANNER A M, ASHMAN E, GLOSS D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs Ⅰ: treatment of new-onset epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [J]. Neurology, 2018, 91(2): 74-81.

[13] KANNER A M, ASHMAN E, GLOSS D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs Ⅱ: treatment-resistant epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [J]. Neurology, 2018, 91(2): 82-90.

[14] NICE. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Epilepsies in children, young people and adults [M/OL]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ng217.

[15] Queensland Clinical Guidelines. Neonatal seizures [EB/OL]. (2019-10-10) [2022-09-19]. https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0030/143697/g-seizures.pdf.

[16] 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.

[17] Healthcare Improvement Scotland. A national clinical guideline: epilepsies in children and young people: investigative procedures and management [EB/OL]. (2021-05-21) [2022-09-19]. https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/epilepsies-in-children-and-young-people-investigative-procedures-and-management/.

[18] BOON P, FERRAO S S, JANSEN A C, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update [J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121(1): 241-257.
[19] STRZELCZYK A, SCHUBERT-BAST S. A practical guide to the treatment of Dravet syndrome with anti-seizure medication [J]. CNS Drugs, 2022, 36(3): 217-237.
[20] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册(2015 修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社有限公司, 2015.
[21] 儿童癫痫持续状态协作组. 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识(2022)[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(5): 383-389.
[22] ALVAREZ V, LEE J W, DRISLANE F W, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: a multicenter comparison [J]. Epilepsia, 2015, 56(8): 1275-1285.
[23] NAVARRO V, DAGRON C, ELIE C, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUK EPPRA): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(1): 47-55.
[24] LIM S N, WU T, TSENG W J, et al. Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review [J]. J Neurol, 2021, 268(10): 3744-3757.
[25] 张敏, 蒋莉. 癫痫持续状态的定义分类及药物治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(10): 54-58.
[26] 张波, 张抒扬, 许婷婷, 等. 氯巴占治疗难治性癫痫专家共识(2022)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(5): 768-782.
[27] 季涛云, 姜玉武, 蒋莉, 等. Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(3): 187-195.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-12-22 修回日期:2023-03-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.002

·论著·

临床药师参与 1 例鼠伤寒沙门菌肠炎患儿抗感染治疗的药学实践

宋文琳[1,2],赵凯[2],段露芬[2](1.苏州市吴江区儿童医院,江苏苏州 215200;2.苏州市立医院,江苏苏州 215002)

[摘要]**目的**:对临床药师参与的 1 例鼠伤寒沙门菌肠炎患儿的抗感染治疗进行分析,为提高患儿的用药安全提供参考。**方法**:临床药师通过查阅文献得知鼠伤寒沙门菌感染性腹泻治愈后,通过粪便的排菌周期较长,建议临床医师及时停用抗菌药物,避免恢复期长期使用抗菌药物延长患儿的排菌周期,增加药物不良反应,甚至引发二重感染。**结果**:临床医师采纳药师建议,停用抗菌药物,住院期间未观察到明显药物不良反应。**结论**:临床药师应关注鼠伤寒沙门菌肠炎患儿的抗感染治疗疗程,提高患儿用药安全性。

[关键词]临床药师;鼠伤寒沙门菌;抗感染;恢复期;排菌时间
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)07-0007-04

Pharmaceutical Practice of Anti-Infective Treatment for a Child with *Salmonella Typhimurium* Enteritis by Clinical Pharmacists

Song Wenlin[1,2], Zhao Kai[2], Duan Lufen[2](1. *Children's Hospital of Suzhou Wujiang District*, *Jiangsu Suzhou* 215200, *China*; 2. *Suzhou Municipal Hospital*, *Jiangsu Suzhou* 215002, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To analyze the anti-infective treatment for a child with *Salmonella typhimurium* enteritis participated by clinical pharmacists, so as to provide reference for improving the medication safety. **Methods**: Through literature review, the clinical pharmacists suggested that *S. typhimurium* infected diarrhea had a long elimination cycle through the feces after it was cured. It was recommended that clinicians stop using antibiotics in a timely manner to avoid the long-term use of antibiotics during the recovery period to prolong the elimination cycle of children, which increased adverse drug reactions and even caused secondary infection. **Results**: The clinicians adopted pharmacists' suggestions and stopped antibiotics administration, and no obvious adverse drug reactions were observed during hospitalization. **Conclusion**: Pharmacists should focus on the treatment course of anti-infective treatment for children with *S. typhimurium* enteritis to improve the medication safety.

[**Keywords**]clinical pharmacists; *Salmonella typhimurium*; anti-infective; recovery period; duration of excretion

沙门菌属于革兰阴性兼性厌氧肠杆菌,根据血清型 可分为伤寒沙门菌和非伤寒沙门菌。伤寒是由伤寒沙

基金项目:2021 年度苏州市科技发展计划,编号 SKJYD2021171。
作者简介:宋文琳(1991.01-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: jltndscd@163.com。
通信作者:段露芬(1990.05-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: duanlufen@126.com。