

NCS 指南

成人癫痫预防指南

中度至重度创伤性脑损伤住院:临床实践指南

供神经重症监护协会的医疗保健专业人员使用



詹妮弗·A·弗伦特拉 1, 11*†, 艾米丽·J·吉尔莫尔 2†, 艾米丽·L·强生、戴维奥尔森、阿帕吉·雷伊、埃尔吉姆·塞索罗、杰米·奥尔曼、于宏·袁、萨哈尔·F·扎法尔和 Shaun Rowe^{3 4 5 6 7 8 9 10}

© 2024 神经重症监护协会

抽象的

背景:中重度脑外伤 (TBI) 患者预防性抗癫痫药物 (ASM) 的使用、类型和持续时间存在实践异质性。

方法:我们对评估中重度 TBI(急性放射学检查结果并需要住院治疗)成人 ASM 预防的文章进行了系统回顾和荟萃分析。人群、干预、比较和结果 (PICO) 问题如下: (1) 中重度 TBI 且无临床或电图癫痫发作史的患者是否应该使用 ASM 与不使用 ASM?(2) 如果使用 ASM, 是否应优先使用左乙拉西坦 (LEV) 或苯妥英钠/磷苯妥英钠 (PHT/fPHT)?(3) 如果使用 ASM, 则应使用长与短

(> 7 vs. ≤ 7 天) 预防持续时间? 主要结局是早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件、死亡率和功能结局。我们使用了建议评估、制定和评估分级

化(GRADE)方法来生成建议。

结果:最初的文献检索产生了 1998 篇文章, 其中 33 篇构成了建议的基础: **PICO 1:** 我们没有发现 ASM 与无 ASM 相比对早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件或死亡率的结果有任何显著的积极或消极影响。**PICO 2:** 与 LEV 相比, 我们没有发现 PHT/fPHT 对早期癫痫发作或死亡率有任何显著的积极或消极影响, 尽管点估计表明 LEV 的晚期癫痫发作较少, 不良事件也较少。**PICO 3:** 使用 ASM 时间较长与较短的早期或晚期癫痫发作没有显著差异, 尽管长期使用 ASM 会导致认知结果和不良事件变得更糟。

结论:根据 GRADE 标准, 我们建议中重度 TBI 住院患者可以使用 ASM 或不使用 ASM(推荐薄弱、证据质量低)。如果使用, 我们建议 LEV 优于 PHT/fPHT(弱推荐, 证据质量极低), 持续时间短(≤ 7 天, 弱推荐, 证据质量低)。

*通讯地址: jennifer.frontera@nyulangone.org

†作为合著者同等贡献: Jennifer A. Frontera 和 Emily J. Gilmore

纽约大学神经内科, 150 55th St., Brooklyn, NY, USA 完整的作者信息列表可在文章末尾找到¹¹

关键词:创伤、脑损伤、创伤性脑损伤、癫痫、预防、预防、抗癫痫药物、抗癫痫药物、苯妥英、迪兰汀、左乙拉西坦、开普拉、结果、脑电图、癫痫、指南、推荐

介绍

对于因创伤性脑损伤 (TBI) 住院的患者，临床使用紫外线预防存在显著异质性。事实上，几项针对从业者的调查报告了所处预防性抗癫痫药物(ASM)的使用、持续时间和类型的差异[1-3]。最近对 ASM 认知副作用的担忧导致了实践中的进一步不一致[4-6]。目前，尚无关于中重度 TBI 住院患者预防癫痫发作的效用的指导方针。

2019年10月，神经重症监护协会成立了一个小组委员会，为神经重症患者制定癫痫预防指南，包括患有TBI、实质内出血、自发性非创伤性蛛网膜下腔出血和幕上神经外科患者。在此，我们介绍 TBI 后癫痫发作预防指南。

我们旨在解决的主要问题如下:(1) 住院 TBI 患者是否应该使用预防性 ASM 与不使用 ASM?(2) 如果使用 ASM，是否应优先使用左乙拉西坦 (LEV) 或苯妥英钠/磷酸肌酐 (PHT/fPHT)?(3) 如果使用 ASM，预防的适当持续时间是多少？

方法

本指南是根据建议评估、制定和评估分级 (GRADE) 方法制定的 [7, 8]，小组联合主席(JAF 和 SR)均完成了 GRADE 研讨会培训 [9]。

小组组成

癫痫预防指南小组于 2019 年 10 月成立，由 9 名成员组成，其中包括在神经重症监护、癫痫管理和创伤和神经外科方面的亚专业经验的医生、药剂师和护士。此外，GRADE 统计学家 (YY) 进行了统计分析。来自神经重症监护协会(JAF、EJG、DO、ET、SFZ 和 SR) 和美国癫痫协会(ELJ 和 AR)的组织代表。该小组由六名女性和四名男性组成，具有不同的种族和民族背景(亚洲人、南亚人、白人和西班牙裔)。

潜在利益冲突的披露和管理

所有小组成员都必须遵守现有的利益冲突和商业关系披露，包括审查任何可能被视为可能的利益冲突的财务、智力或其他关系。与本文内容不直接相关的披露内容均列于致谢部分。监督癫痫预防指南小组的神经重症监护协会指南委员会主席负责核实相互之间潜在的冲突。癫痫预防指南小组的所有成员都被确定没有相互冲突。根据纽约大学机构审查委员会的说法，这项研究不涉及人类研究参与者，并且不受机构审查委员会审查。

人口、干预、比较和结果生成

本指南根据人群、干预、比较和结果 (PICO) 格式解决了三个具体问题 [10]。PICO 如下:(1) 对于没有临床或电图癫痫发作史的中重度 TBI 住院患者，是否应该使用 ASM 与不使用 ASM?(2) 如果使用 ASM，则对于没有临床或电图癫痫发作史的中重度 TBI 住院患者，是否应优先使用 LEV 或 PHT/fPHT?(3) 如果使用 ASM，则应使用长

(> 7 天)与较短(≤ 7 天)的预防持续时间

对于没有临床或电图癫痫发作史的中重度 TBI 住院患者，是否可以使用 laxis?

被归类为“关键”的结果(表明重要性的最高水平)包括以下内容:TBI后14天内发生的早期癫痫发作(无论是临床还是电图)，TBI后超过14天发生的晚期癫痫发作(无论是临床还是电图)，以及与使用ASM相关的不良事件。选择早期癫痫发作与晚期癫痫发作 14 天阈值是因为一些研究将早期癫痫发作定义为 7 天内，另一些研究则将其定义为 14 天内，还有一些研究将其定义为住院期间发生的癫痫发作。因为7、14天的门槛不是

在生物学驱动下，我们选择了 14 天的时间来纳入大多数研究。其他结果，如死亡率和功能(例如，改良 Rankin 量表评分[11]，格拉斯哥结果量表评分)和认知结果被评为“重要”。由于多种原因，我们选择评估 PICO 2 的 LEV 与 PHT/fPHT，而不是另一种 ASM。尽管有大量研究比较丙戊酸与 PHT，但专家组认为，与更新的 ASM 相比，对从业者更相关。认识到 LEV 存在副作用，特别是与危重人群的妄有关，并且在某些情况下可以偏爱其他新一代 AMS(如拉可沙胺)，专家组选择重点关注 LEV，因为其广泛使用，静脉注射制剂，以及广泛的文献评估其在感兴趣人群中的应用。

研究人群

本指南适用于因中重度 TBI 住院且之前没有癫痫(临床或电图)史或在指数 TBI 之前使用 ASM 的患者。几个协会(美国神经病学学会;美国康复医学大会;美国运动医学医学会;疾病控制与预防中心;国防部;退伍军人事务部;精神疾病诊断统计手册第五版;国际运动脑震荡会议;梅奥分类系统;国家神经疾病和中风研究所;和世界卫生组织)提供了 TBI 严重程度的不同定义[12]。一些严重程度量表使用格拉斯哥昏迷评分(GCS)、意识丧失、认知工具、影像标准和/或神经系统症状持续时间将患者分类为轻度、中度或重度 TBI。在一些文献中，轻度 TBI 意味着脑震荡。为了本指南的目的并纳入最临床相关的文献，我们将中度-重度 TBI 定义为具有急性放射学异常的损伤(例如蛛网膜下腔出血、硬膜下或硬膜外血肿、挫伤、脑内出血、脑室内出血、颅骨骨折)需要住院治疗。我们不需要意识丧失的 GCS 阈值或时间框架，因为我们在搜索参数中尽可能包含，而且许多文章不参考临床严重程度评分索引。评估脑震荡或轻度 TBI 且不需要住院的研究被排除在分析之外。针对非创伤性蛛网膜下腔出血、脑实质出血和幕上神经外科住院患者制定的 ASM 预防附加指南已单独发布。

纳入和排除标准

如果满足以下标准，就可以纳入研究:文章讨论了预防性使用 ASM，文章包括因 TBI 住院的成年人(年龄>18 岁)，并且提供了感兴趣的主要结局(早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件、死亡率、功能结局和认知结局)的数据。如果文章涉及有癫痫、癫痫或 TBI 前使用 ASM 病史的患者，则被排除在外;没有以英文发表;是非人类研究;病例系列少于 10 名患者;评估了儿科人群;或没有评估感兴趣的结果。我们排除了灰色文献，包括摘要、会议论文和非同行评审文章，以及评论文章和荟萃分析。

搜索策略

一位独立的医学图书馆员使用 PubMed、Medline、Embase、Emcare 和 Cochrane 数据库对 1946 年 1 月 1 日至 2020 年 7 月 10 日期间的文章进行了检索(补充表 1)。小组成员在 2020 年 7 月 10 日至 2022 年 11 月 1 日期间进行了额外的文献检索，以获取最近发表的文章。搜索词包括:“癫痫发作”、“抗癫痫药物”、“抗癫痫药物”、“左乙拉西坦”、“Keppra”、“粘膜酰胺”、“Vimpat”、“苯妥英”、“Dilantin”、“fosphenytoin”、“Cerebyx”、“丙戊酸”、“Depakote”、“卡马西平”、“拉莫三嗪”、“预防”、“预防”、“预防性”、“创伤性脑损伤”、“TBI”、“死亡率”、“功能性结果”、“功能性”、“改良 Rankin”、“格拉斯哥结果评分”、“认知能力”、“认知能力”、“残疾”、“日常生活活动”、“结果”、“不良事件”和“副作用”。还筛选了已发表的文章的参考列表、综述文章和荟萃分析，以确定其他文章。

研究筛选和数据收集

两名评审员独立筛选每篇文章的标题和摘要，以确定纳入资格。对超过初级审查水平的文章进行了全文筛选。使用 DistillerSR 软件(加拿大安大略省渥太华)进行筛查，所有冲突均在纳入研究之前在评审者之间进行裁决。数据被提取到标准化工具中，并分类为随机对照试验与非随机研究，这可能是使用回顾性、前瞻性、横断面或病例系列设计进行的观察性研究。

偏倚风险和证据评估的确定性

使用随机试验的 Cochrane 偏倚风险 2 (RoB-2) [13] 工具评估偏倚风险, 以及非随机研究的非随机干预研究偏倚工具 (ROBINS-I) 工具 [14] 评估非随机研究的风险。这些工具是根据 GRADE 的建议和评估的文章类型而选择的。最终偏倚评分风险由两名评审员(EJG 和 SR)裁定。RoB-2 评分专门解决了随机化偏差、与预期干预措施偏差相关的偏差、由于结果数据缺失而产生的偏差、结果测量的偏差以及报告结果选择的偏差。ROBINS-I 评估考虑混杂因素的偏差、患者选择的偏差、干预措施分类的偏差、偏离预期干预措施的偏差、缺失数据的偏差、结果测量的偏差以及对报告结果的选择偏差。

根据 GRADE 方法, 使用 GRADEPro 指南开发工具 (GDT) 软件(麦克马斯特大学和 Evidence Prime Inc)进行证据确定性评估 [15]。简而言之, 可以作为一个小组评估解决特定感兴趣结果的研究, 以确定证据导致专家组提出建议的确定性。偏倚、不一致(不同研究之间的异质性, 通常以高 I² 值表示)、不正确(研究与 PICO 的密切程度)的风险可能会降低证据的确定性, 不精确(由于事件发生率低、样本量小或置信区间 [CI] 宽而影响大小不明确)和发表偏倚。较大的效应大小、剂量反应梯度或有利于比较者的残留混杂因素可以提高证据的确定性。最终的置信度级由该流程生成, 范围从对效果估计的非常低到高度置信度 (图1)。

统计分析

所有分析均基于结果, 并由一名研究统计学家 (YY) 进行。对于每个感兴趣的结果(早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件、功能和认知结果、死亡率), 我们根据 ASM 类型和研究设计(随机与非随机研究)对分析进行分层, 并测试它们的差异。用于二分数据的汇总统计量是相对风险, 适用于连续数据的则使用平均差或标准化平均差。使用逆方差法汇总了报告调整后比值比的研究。所有荟萃分析均使用随机效应模型进行。实质性异质性定义为 $I^2 \geq 50\%$ 。所有分析

呈现在森林图中, 并使用 Revman 5.4 软件(Cochrane, 伦敦, 英国)进行。

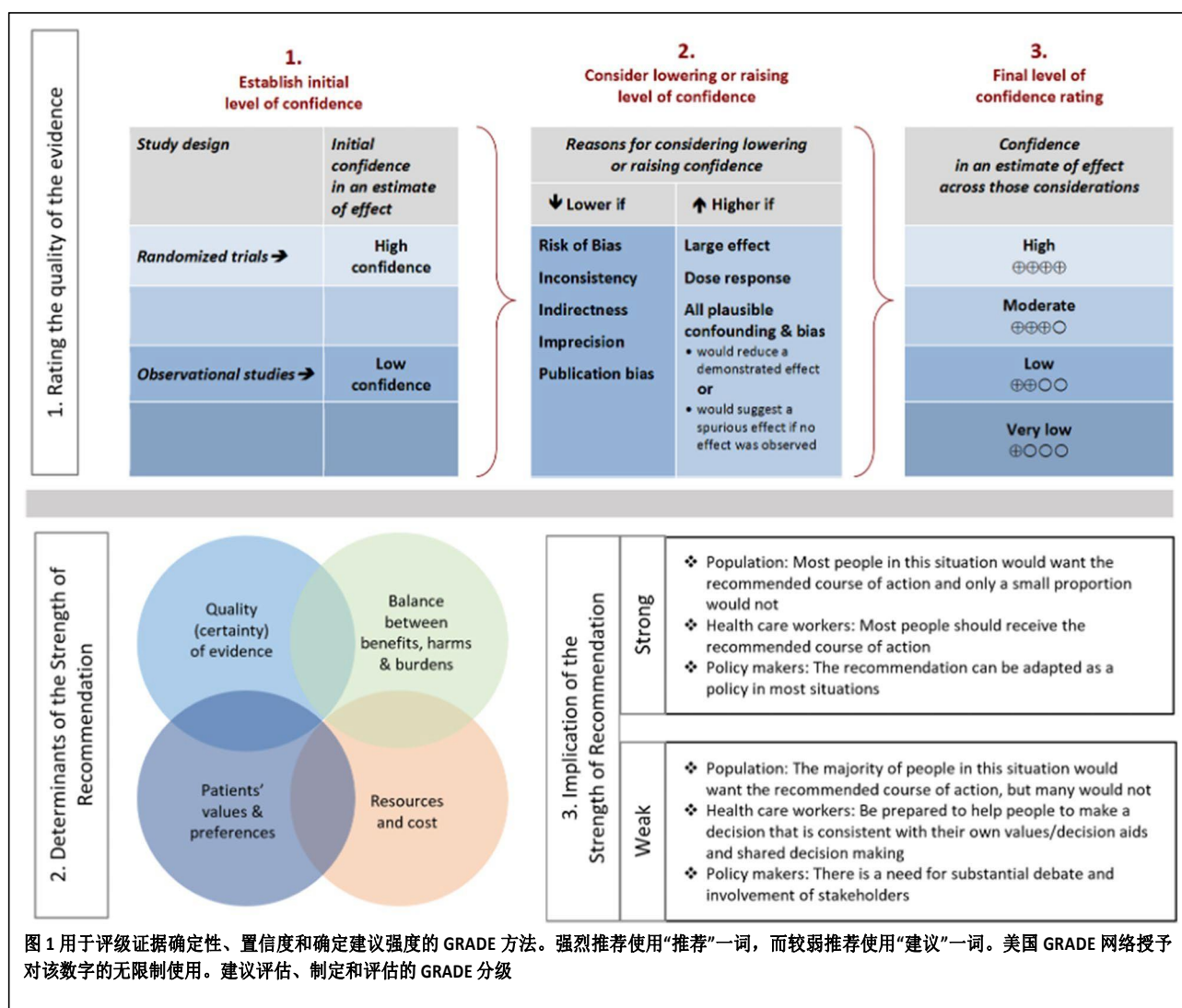
制定建议

使用 GRADEPro GDT 软件(麦克马斯特大学和 Evidence Prime Inc)对每个 PICO 进行判断评估。最终建议基于考虑 PICO 的重要性、证据的确定性和置信度、干预措施的理想和不良效果之间的平衡、患者价值以及建议的可接受性和可行性(图1)。最终建议需要所有小组成员达成共识。神经重症监护协会指南委员会的独立成员审查了所有建议。强有力的建议, 意味着大多数利益相关者希望采用规定的指导, 政策制定者在大多数情况下可能会使用该指导, 由“我们建议”一词表示。有条件的建议, 意味着大多数利益相关者希望采用该建议, 尽管许多利益相关者可能不会, 并且可能需要患者和从业者之间共同做出决策, 由“我们建议”的中介语表示。每个 PICO 的结果中证据的总体质量(确定性)进行平均, 可以分为非常低、低、中或高。每个 PICO 都讨论了当前文献体的局限性和未来研究途径的建议。

认识到制定指南的固有限制, 专家组根据基于 GRADE 的正式建议和理由, 纳入了“在我们的实践中”部分。本节重点介绍了当前的做法(例如给药、脑电图的使用(EEG)等)这些可能在建议中没有具体涵盖, 并且不符合 GRADE 中“良好/最佳实践声明”的具体标准[16]。本节的务实细节是在对小组成员进行匿名调查后进行讨论后得出的, 代表了专家共识。本节的一个警告是, 小组成员主要代表学术中心和反流美国当前实践。因此, 这些建议可能无法推广到所有环境。

结果

最初的文献检索产生了 1998 篇文章, 其中 33 篇构成了建议的基础, 26 篇纳入荟萃分析(补充图 1)。下面我们讨论每个 PICO, 并阐述每个感兴趣结果的相关文献。



TBI PICO 1:ASM 与不使用抗癫痫药物是否应该用于中重度 TBI 住院患者的癫痫预防?

预防早期癫痫发作(TBI 发病后 14 天内或住院期间)

一项评估早期癫痫发作结果的荟萃分析共纳入了 11 项研究，其中包括 9024 名患者 [17-27]。其中，四项研究评估了 LEV 与无 ASM(N = 2457)[18, 20, 25, 27]，六项研究评估了 PHT/fPHT 与安慰剂或无 ASM(N = 3311)[19, 21-25]，两项研究包括多种 ASM(PHT、fPHT、丙戊酸、苯巴比妥和 LEV)与无 ASM 相比 (N = 3256) [17, 26]。值得注意的是，一项研究有三组，并将 LEV 和 PHT 与无 ASM 进行比较[25]。当这项研究进入

按 ASM 类型分层分析，对照组被分组以避免重复计数。其中只有两项研究是随机对照试验 [23, 24]，并且都是安慰剂对照。两项评估早期癫痫发作但没有对照组的研究被排除在分析之外[28, 29]。总体而言，使用 ASM(包括 PHT)并没有显着减少早期癫痫发作或 LEV)与不使用 ASM 或安慰剂(风险比 (RR) 0.72, 95% CI 0.40–1.29, P = 0.27)。然而，不同研究之间存在显着的异质性(I² = 68%, P = 0.001)随机和非随机研究之间(I² = 0%, P = 0.42)或评估不同 ASM 的研究之间(I² = 0%, P = 0.54;图2a, b)。

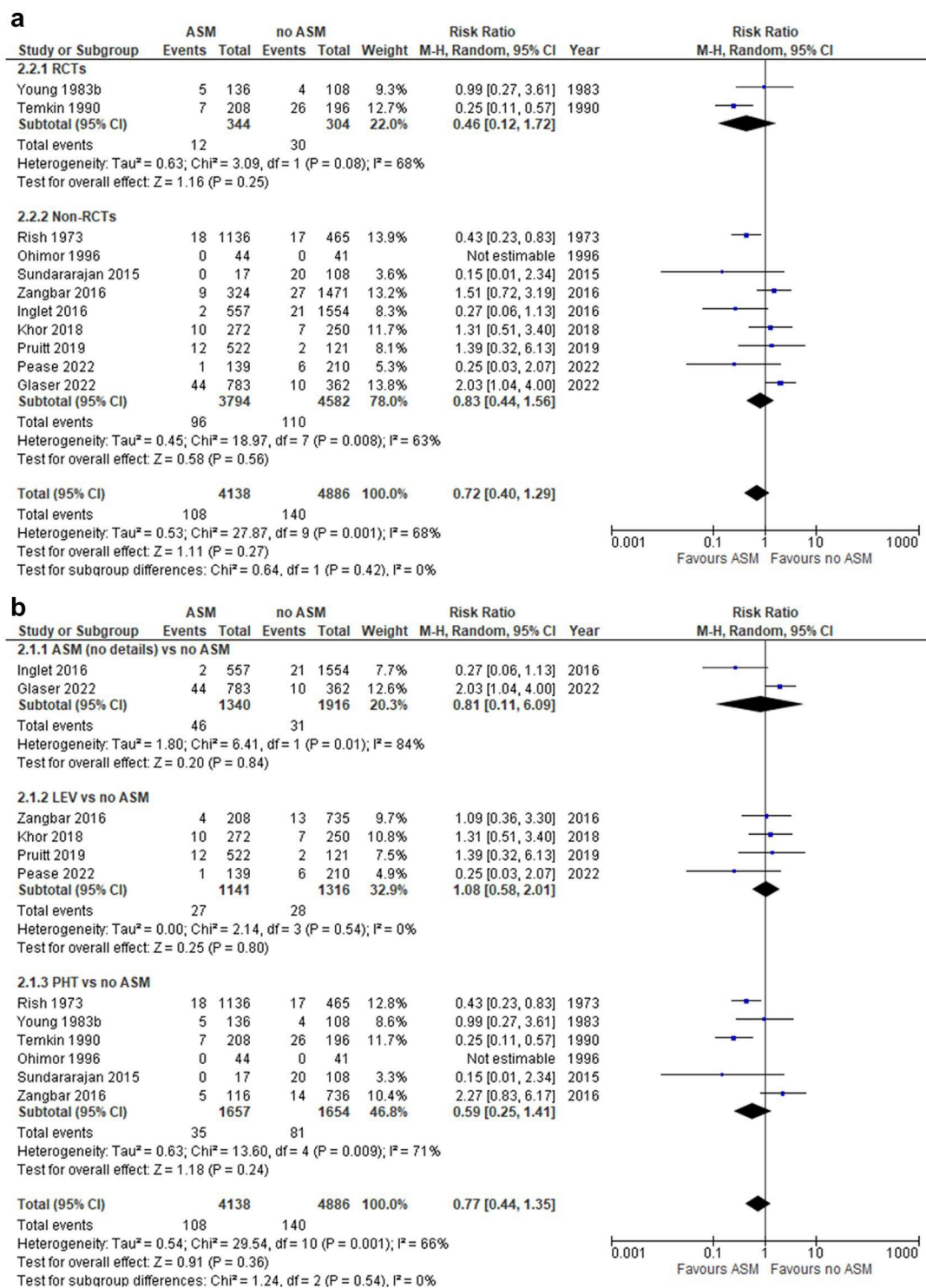


图 2 TBI PICO 1 抗癫痫药物 (ASM) 与不使用 ASM 治疗早期癫痫结果。TBI 患者早期癫痫发作结果的荟萃分析, 比较 ASM 与无 ASM, 按随机与非随机研究设计分层 (a) 和使用随机效应模型 (b) 的 ASM 类型。当按 ASM 类型分层时, 一项具有三组(左乙拉西坦、苯妥英和无 ASM)的研究的对照组被分成两组, 以避免重复计数 [25] RCT=随机对照试验;MH=曼特-亨泽尔;LEV=左乙拉西坦;PHT=苯妥英钠/磷苯妥英钠;CI=置信区间

预防晚发性癫痫发作(TBI发病后或住院后 > 14 天)

五项研究评估了晚期癫痫发作 (N = 2741) [17, 23, 30-32], 其中包括两项随机试验 [23, 32] (N = 482)。三项研究比较了 PHT 与安慰剂 [23, 32] 或无 ASM [31] (N = 544), 一项研究比较了 LEV 与无 ASM [30] (N = 86), 另一项研究比较了各种 ASM 与无 ASM [17] (N = 2111)。ASM 预防给药的总持续时间范围为 30 天 [30] 至 12 个月 [23] 至 18 个月 [32], 并且两项研究中未具体说明 [17, 31]。随访时间从 6 个月 [31] 到 18 个月 [32] 到 2 年 [23, 30] 不等, 并且在一项研究中未具体说明 [17]。总体而言, ASM 对预防晚期癫痫发作没有显著效果 (RR 0.75, 95% CI 0.37-1.52, P = 0.42)。有征兆-所有研究之间均存在异质性 (I² = 67%, P = 0.02), 并且 Rand- 之间存在显著的异质性 (I² = 68%, P = 0.08), 但不用于使用不同 ASM 的研究之间 (I² = 0%, P = 0.65; 图 3a, b)。

ASM 组与无 ASM 组的不良事件发生率

只有一项研究评估了 ASM 组和对照组的不良事件 (N = 404) [23], 尽管没有关于收集哪些不良事件、如何定义不良事件(如果患者是)的规范系统地筛选事件, 或者是否有数据安全监测委员会 (DSMB)。在这项研究中, PHT 组 208 名患者中有 37 名 (18%) 发生不良反应, 包括皮疹、白细胞减少和肝酶升高, 安慰剂组 196 名患者中有 25 名 (13%) 发生不良反应 (RR 1.39, 95% CI 0.87-2.23, P = 0.16)。另一项研究 [30] 仅在 ASM (LEV) 组中报告不良事件(包括头痛、疲劳、嗜睡/嗜睡、记忆障碍、健忘症、疼痛、烦躁、头晕、情绪不稳定、失眠、认知变化、共济失调、抑郁、敌意、眩晕、恶心、咳嗽、紧张、感觉异常和体重增加)。两名研究参与者因药物相关毒性(嗜睡、疲劳、烦躁和头痛)而停止 LEV 治疗, 40% 的人出现抑郁症, 1 人出现短暂的自杀意念。

ASM 组与无 ASM 组的死亡率/功能结果

六项研究评估了接受 ASM 治疗的患者与未接受 ASM 治疗的患者的死亡率 [17, 23, 24, 26, 30, 32] (N = 4149)。三项研究将 PHT 与安慰剂进行了比较 或无 ASM [23, 24, 32], 将 LEV 与无 ASM 进行比较 [30], 还有两人将各种 ASM 与无 ASM 进行了比较 [17, 26]。三项随机试验 [23、24、32] 和三项纳入非随机研究 [17、26、30]。随访时间为 7 天 [24, 26] 至

18 个月 [32] 至两年 [23, 30], 并且在一项研究中并未具体说明 [17]。总体而言, ASM 对死亡率没有显著影响 (RR 1.14, 95% CI 0.69-1.89, P = 0.52)。各研究之间存在显著异质性 (I² = 81%, P < 0.0001); 然而, 随机分组和非随机分组之间不存在显著异质性 (I² = 0%, P = 0.75) 和不同 ASM 的研究 (I² = 0%, P = 0.90; 图 4a, b)。随机试验显示 ASM 对死亡率具有中性影响。在一项非随机研究中, 不利于 ASM 的强信号 [17] (RR 2.30, 95% CI 1.73-3.04) 可能会反流治疗偏差, 因为病情较重的患者死亡率较高 利率可能更有可能获得 ASM。一项针对 1145 名 65 岁以上 TBI 患者的回顾性研究发现, 与未接受 ASM 治疗的患者相比, 接受 ASM 治疗的患者的 7 天死亡率在调整分析中显著降低 (风险比 (HR) 0.48, 95% CI 0.28-)

0.81, P = 0.006), 尽管存在显著性

ASM 组中中度和重度 TBI (与较轻 TBI 相比) 稍多, 并且 ASM 组中有更多患者需要机械通气 [26]。30 天和 1 年时, ASM 组的死亡率仍显著低于无 ASM 组。两组撤回维持生命措施或改变不复苏状态的比例相似。没有研究将 ASM 与无 ASM 进行比较并评估功能结果, 例如修改后的兰金量表或格拉斯哥结果量表分数。

一项随机对照试验使用标准化神经心理学评估了 PHT 和安慰剂患者在 TBI 后 1 个月和 1-2 年的认知能力

逻辑指标 [6]。1 个月时, 一半在就诊时昏迷 (GCS ≤ 8) 的参与者无法完成神经心理学测试 (78%)

接受 PHT 的患者与接受安慰剂的患者相比, 47% 的患者无法进行测试)。在那些能够完成测试的人中, 那些接受过 PHT 的人在一系列神经心理学测试和领域中得分明显较差。在就诊时 GCS > 8 的研究参与者中, 与安慰剂相比, 接受 PHT 治疗的参与者的神经心理学指标没有差异。1 个月时的这些差异

更大比例的 GCS ≤ 8 患者接受了 PHT, 但无法进行检测。12 个月时, 没有任何神经病变差异

PHT 组和安慰剂组之间的血液学指标, 无论患者就诊时的 GCS ≤ 8 还是 > 8。然而, 在 12 至 24 个月的随访期间, 那些曾接触过 PHT 的人

在注意力、记忆力、言语和表现智商以及恢复等各个指标上, 停药 12 个月和随后停药的改善率明显快于安慰剂患者

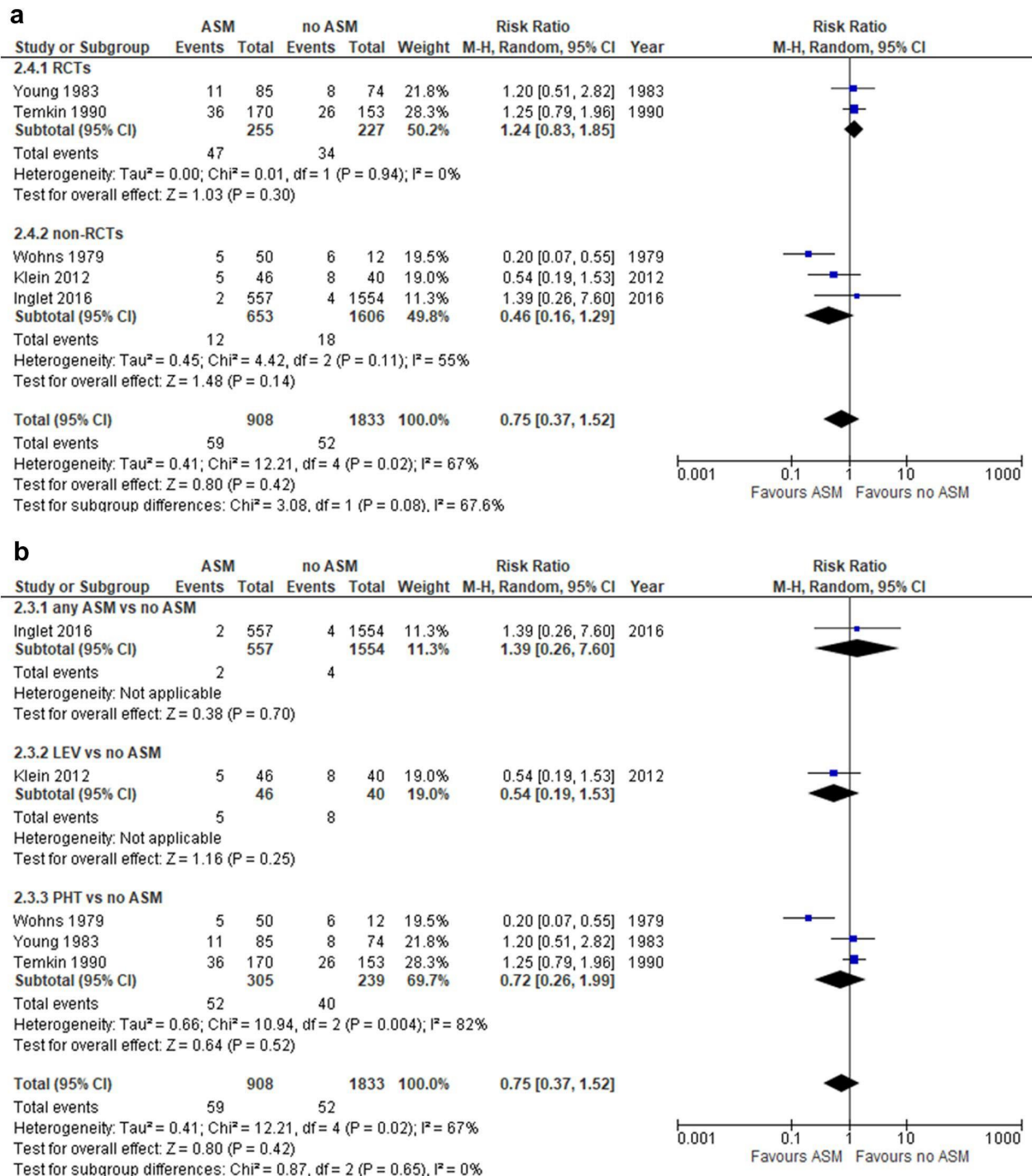


图 3 TBI PICO 1 抗癫痫药物 (ASM) 与不使用 ASM 治疗晚期癫痫结果。TBI 患者晚期癫痫发作结果的荟萃分析，比较 ASM 与无 ASM，按随机与非随机研究设计分层 (a) 和使用随机效应模型的 ASM 类型 (b)。RCT=随机对照试验;MH=曼特尔-亨泽尔;LEV=左乙拉西坦;PHT=苯妥英钠/磷苯妥英钠;CI=置信区间

24 个月时工作(总体秩和类型检验 $P < 0.05$)。这些数据表明，一旦停药，PHT 的不良认知影响可能是可逆的。

文献中的局限性
应该提到的有几个限制。首先，TBI 严重程度的定义各不相同

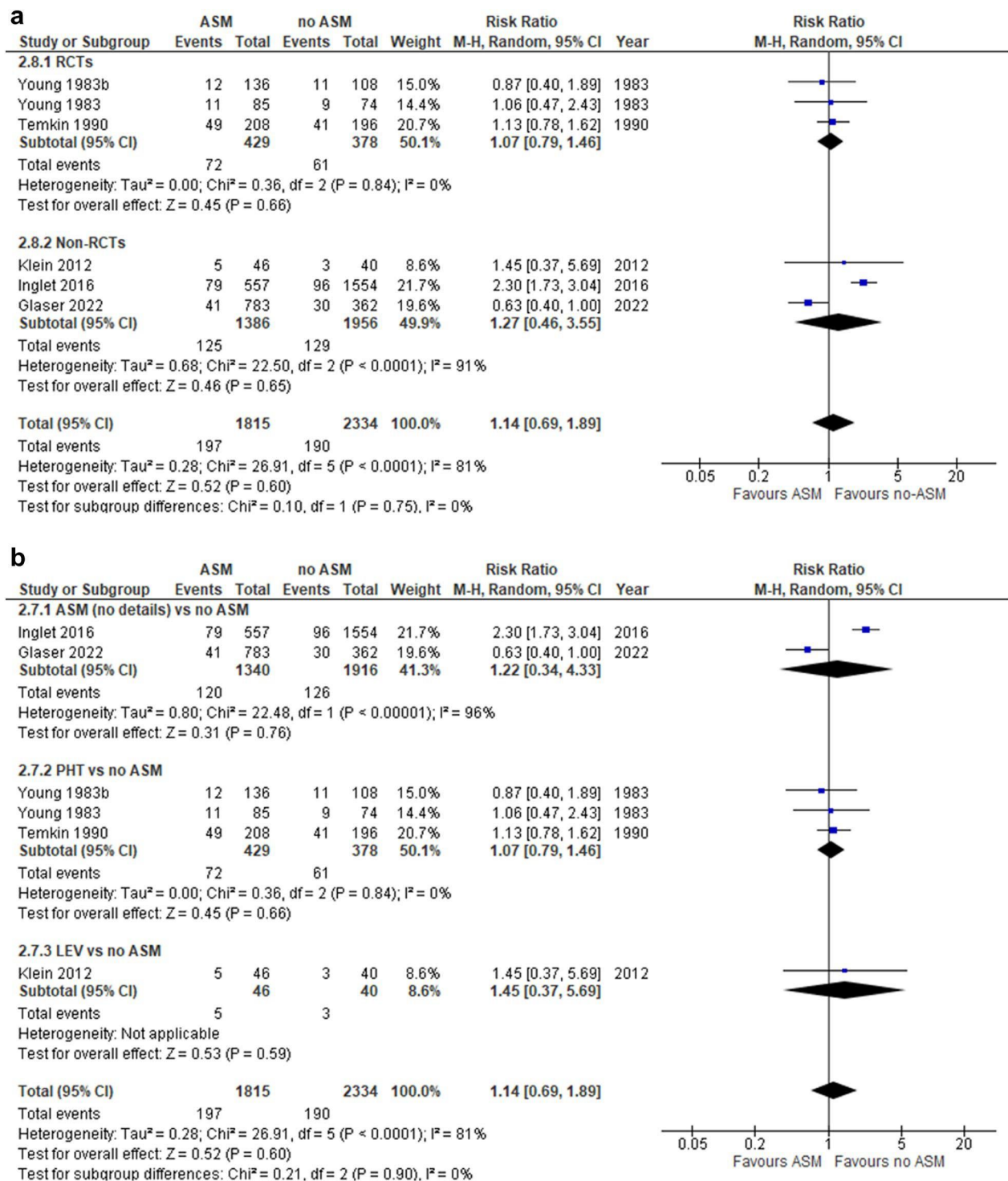


图 4 TBI PICO 1 抗癫痫药物 (ASM) 与不使用 ASM 的死亡率结果。对 TBI 患者的死亡率结果进行荟萃分析, 比较 ASM 与无 ASM, 并使用随机效应模型按随机与非随机研究设计 (a) 和 ASM 类型分层

(b)。RCT=随机对照试验;MH=曼特-亨泽尔;LEV=左乙拉西坦;PHT=苯妥英钠/磷苯妥英钠;CI=置信区间

研究, 大多数研究早于现代 TBI 严重程度评级量表[12]。事实上, 大多数文章在纳入标准中并未描述神经系统严重程度或意识丧失持续时间的指标。而大部分研究评估的是中重度 TBI 患者, 定义为脑成像显示挫伤、硬膜下血肿、硬膜外血肿、凹陷性颅骨骨折、穿透性头部伤口、意识不清

对于 $\geq 6-24$ 小时、主要局灶性神经功能缺损和/或 GCS ≤ 10 [17-21、23、24、30-32], 两项研究的使用情况不同

tBI 严重程度评分。一项根据 Marshall 计算机断层扫描(CT)评分确定了 TBI 的严重程度[22], 另一项使用头部缩短损伤评分[25], 但所有研究均纳入了患有急性脑成像异常的住院患者, 因此符合中重度 TBI 的纳入标准。此外, 两项研究 [23, 30] 指定了 TBI 24 小时内癫痫发作的纳入标准, 但尚不清楚这种癫痫发作是否发生在 ASM 研究开始之前。

其次, 有多个不同的时间点用于对早期和晚期癫痫发作进行分类。七项研究指定早期癫痫发作发生在 TBI 发病后 ≤ 7 天内

[18, 19, 21-25], 而两项研究包括任何癫痫发作 TBI 指数住院期间 [17, 20]。在两项研究中, 晚期癫痫被定义为 TBI 后 ≥ 8 天并长达 2 年 [23, 30], 在一项研究中, 晚期癫痫被定义为 TBI 后 ≥ 8 天并长达 18 个月 [32], 在一项研究中, 晚期癫痫被定义为 > 14 天 [31], 并且一项研究没有指定晚期癫痫的时间框架[17]。除了不同的随访时间外, ASM 给药持续时间也差异很大, 从 7 天到长达 18 个月 [32]。

第三, 随访时间因研究而异。尽管一些研究中损失极小, 但另一些研究中损失了多达 50% 的研究参与者。在 Wohls 和 Wyler 的研究中, 50% 的患者在 14 天后失访[31]。Tem-kin 报告称, ASM 组和对照组的随访率在 1 年时均为 57%, 2 年时两组的随访率均为 53% [23]。相比之下, Young 等人。[32] 报道 18 个月时的随访率为 84%, Klein 等人。[30] 报告 2 年随访率为 79%。

第四, 测量癫痫发作结果存在检测偏差(例如, 仅临床检测与电图癫痫发作或两者)。只有两项研究报告在怀疑亚临床或非惊厥性癫痫发作时辅助使用脑电图[18, 23]。然而, 双方都没有标准化的脑电图监测方案, 也没有具体说明每组中有多少研究参与者接受了脑电图监测, 并且在任何一项研究中都没有报告每组中临床癫痫发作与电图癫痫发作的数量。由于中度重度 TBI 后高达 52% 的癫痫发作是非惊厥性的, 只能通过脑电图监测才能检测到 [29], 因此该事件很有可能发生

ASM 组和无 ASM 组的比率都被严重低估, 特别是在接受镇静或昏迷或有限神经系统检查的患者中。此外, 任何研究都没有指定脑电图监测的持续时间。由于脑电图的敏感性随着监测持续时间的增加而增加[33, 34], 特别是在昏迷患者中, 使用短时脑电图的试验可能低估了轻微或非惊厥性癫痫发作率。

第五, 纳入的非随机研究中可能存在治疗偏差。TBI 或昏迷更严重的患者可能更有可能接受 ASM。相反, 当治疗被认为无效或停止维持生命的治疗时, 可能不会使用 ASM。没有一项报告死亡率的研究透露了接受生命维持治疗的患者数量。由于大多数研究都是非盲的, 因此 ASM 组和无 ASM 组之间的退出率可能不平衡。

第六, 虽然一些研究指定了 ASM 的剂量, 并指出剂量被滴定以达到治疗水平[19, 21, 23, 24, 30-32], 但两项研究没有将剂量滴定到血液水平[18, 21], 并且一些研究既没有提供剂量信息也没有评估药物水平[17, 20, 25-27]。在那些确实调整 ASM 以达到治疗水平的患者中, 15-74% 的患者在研究期间处于亚热状态 [19, 22, 24, 30, 32]。此外, 只有一项 LEV 研究使用了基于体重的剂量并监测了药物水平 [30]。使用 55 mg/kg/天的剂量分两次服用, 85% 的患者在整个给药 30 天的治疗范围内[30]。两项评估 LEV 与无 ASM 的研究没有报告剂量信息, 也没有监测药物水平 [20, 25]。一项使用低剂量 LEV(500 毫克, 每天两次)的研究并未监测水平[18]。药代动力学研究表明, 与热情的成年人相比, 危重神经系统患者的 LEV 全身清除速度更快, 终末消除半衰期更短[35]。因此, 发现每 8 小时 1000 毫克或每 12 小时 1500-2000 毫克的 LEV 剂量达到治疗谷浓度的可能性最高[35]。由于在多项研究中, 大部分患者的 ASM 水平可能处于亚治疗状态, 因此获益和危害的效果大小可能被低估。一项针对 866 名 TBI 患者的回顾性研究表明, 接受治疗的患者中早期创伤后癫痫发作的累积发生率没有差异 $LEV \leq 1000$ mg/天、1500 mg/天或 ≥ 2000 mg/天、高剂量组中进行脑电图监测的可能性是高剂量组的两倍以上, 并且最低剂量组中癫痫发作的诊断可能不足

剂量三分位[36]。此外,根据机构方案,肌酐清除率<30 mL/min的患者每天服用≤1000 mg,而肌酐清除率≥30 mL/min的患者每天服用1000 mg两次。由于未检查LEV水平,因此存在差异。人们怀疑最低剂量组的患者实际上是否比接受更高剂量组的患者更常处于治疗范围内。最后,这项研究受到处方者偏见的混淆,并且没有考虑癫痫发作后LEV剂量的增加。

最后,与无ASM组相比,关于ASM中不良事件的数据非常有限。事实上,监管活动医学词典(MedDRA)直到1994年才开发出来[37],美国国立卫生研究院(NIH)直到1998年才要求数据安全监测委员会(DSMB)负责NIH赞助的III期临床试验[38]。该分析中使用的所有三项随机试验均在1990年之前进行[23、24、32],两项非随机研究[21、31]是在不良事件标准化定义发布之前进行的。

证据的确定性

证据的确定性,包括偏倚风险评估和效应大小,显示了每个感兴趣的结果(早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件和死亡率),并按试验设计分层(随机与非随机;表1)。每篇文章的偏倚风险可以在补充表1和2中找到,按文章类型分层(随机对照试验与非随机对照试验)。

推荐

我们建议对于中重度TBI住院的患者,可以使用预防性ASM(启动的住院时间指数)或不使用ASM(推荐较弱,证据质量低;图5)。

理由:在所有感兴趣的结果中,与不使用ASM相比,我们没有发现ASM对早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件或死亡率的结果有任何显著的积极或消极影响(所有荟萃分析的CI均交叉1.0)。这些发现在研究设计(随机与非随机)以及ASM类型(PHT与LEV)方面没有差异。在所有研究中,理想的(癫痫预防、死亡率)和不良(不良事件)效应大小都微不足道,而且证据的总体确定性很低。需要更大规模的随机对照试验,包括电图和临床癫痫结果,以及功能和认知结果。研究药物应滴定至治疗水平,以避免剂量不足,这可以最大限度地缩小效应量。应考虑对轻度与中重度TBI患者进行亚组分析,并且

不良事件应在DSMB的监督下使用MedDRA定义进行系统收集。

TBI PICO 2:LEV与PHT/fPHT是否应该用于中重度TBI住院患者的癫痫发作预防?

预防早期癫痫发作(TBI发病后14天内或住院期间)

一项荟萃分析总共纳入了10项研究,其中包括1741名患者,评估了LEV与PHT治疗早期癫痫发作的效果[39-48]。其中,三项研究(N=342)是随机对照试验[39, 45、48]和7个(N=1399)是非随机的游说审判[40-44, 46, 47]。总体而言,与PHT/fPHT相比,使用LEV并未显著减少早期癫痫发作(RR 1.07, 95% CI 0.84-1.36, $P=0.58$)。各研究之间($I^2=0\%$, $P=0.52$)或随机和非随机研究之间($I^2=0\%$, $P=0.52$;图6)。另一项随机对照试验(N=379)[49]

排除在上述分析之外,将丙戊酸钠与PHT进行比较,发现两种ASM之间的早期癫痫发作率没有显著差异(RR 2.94, 95% CI 0.66-13.06, $P=0.16$)。

预防晚发性癫痫发作(TBI发病≥14天或住院后)

共有三项研究纳入荟萃分析,纳入了208名患者,评估LEV与PHT治疗晚期癫痫发作的疗效[17-25]。其中,一项研究(N=135)为随机对照试验[48],两项(N=73)为非随机对照试验[41, 44]。总体而言,不同研究之间存在边缘显著性(RR = 0.54, 95% CI 0.30-1.00, $P=0.05$)有利于LEV,随机对照研究显著有利于LEV(0.36, 95% CI 0.15-0.86, $P=0.02$)。那里各研究之间没有显著异质性($I^2=0\%$, $P=0.41$)或随机和非随机研究之间($I^2=39.7\%$, $P=0.20$;图7)。另外两次跑步局限性对照试验[32, 49]被排除在上述分析之外,因为它们将丙戊酸与PHT(N=379)[49]或PHT与苯巴比- tal(N=105)[32]。两者都没有看到显著差异两个ASM之间的迟发性癫痫发作率(RR 1.23, 95% CI 0.72-2.08, $P=0.45$ 参考文献)。[23];RR 1.29, 95% CI 0.31-5.38, 参考文献中 $P=0.72$ 。[32])。

表 1 TBI PICO 1:中重度 TBI 住院患者预防性抗癫痫药物 (ASM) 与不使用 ASM 的确定性评估表

确定性评估							没有患者 ASM	没有 ASM	效果 相对(9 5% CI)	绝对(9 5% CI)	确定	重要性
学习次数	学习设计	偏见的风险	不一致	间接性	不精确性	其他 con- 铁沉淀						
早期癫痫发作												
2[23, 24]	随机化 试验	严重的	严重的	不严重	严重的	强协会- 引用	12/344 (3.5%)	30/304 (9.9%)	RR 0.46(0.112 至 1.72)	每减少 53 个 1000(从 87 更少 更多 71)	△△ 低的	重要的
早期癫痫发作												
9 [17-22, 25-27]	观察- tional 研究	严重的	很严重	不严重	不严重	没有	96/3794 (2.5%)	110/4582 (2.4%)	RR 0.75(0.38 至 1.48)	每人少 6 个 1000(从 减少到 15 更多 12 个)	△△△△ 很低	重要的
迟发性癫痫发作												
2[23, 32]	随机化 试验	严重的	不严重	不严重	不严重	Publica- 化偏差 强烈地 怀疑 完全属实 残留出血 混淆- 宁愿 减少 恶魔- 战略 效果	47/255 (18.4%)	34/227 (15.0%)	RR 1.24(0.83 至 1.85)	每增加 36 个 1000(从 减少 25 到 更多127个)	△ 中等的	重要的
迟发性癫痫发作												
3 [17, 30, 31]	观察- tional 研究	很严重	严重的	不严重	很严重	没有	12/653 (1.8%)	18/1606 (1.1%)	RR 0.46(0.16 至 1.29)	每人少 6 个 1000(从 减少 9 到 更多 3 个)	△△△△ 很低	重要的
不良事件												
1 [23]	随机化 试验	不严重	不严重	不严重	不严重	没有	37/208 (17.8%)	25/196 (12.8%)	RR 1.39(0.87 至 2.23)	每人再多 50 个 1000(从 减少到17 更多157个)	高	重要的
死亡率(7 天至 2 年内)												
3 [23, 24, 32]	随机严重 试验		不严重	严重的	不严重	没有	72/429 (16.8%)	61/378 (16.1%)	RR 1.07(0.79 至 1.46)	每个多 11 个 1000(从	△△ 低的	重要的

减少到34
更多74个)

表 1(续)

确定性评估研究数量					没有患者		效果		确定性	重要性
i 破计	偏见的风险	不一致	间接性	不精确	其他con-	ASM 没有 AS	相对(9 5% CI)	绝对(9 5% CI)		
					测定					
死亡率(7 天至 2 年内)	很严重	严重的	严重的	严重的	一切皆有道理	125/1336/1956	RR 2.25(1.71, 至 2.97)	每 1000 人 82 个(从非常低的 47 个到 130 个 更多)		重要的
残留在研究 6 个月					残留-混淆-ing 将减少事实证明的效果	(9.0%)(9.6%)				

GRADEPro 软件根据偏倚评估的风险、不一致性(不同研究之间的异质性, 通常用高值表示)、间接性(研究与 PICO 的密切程度)、不精确性(由于事件发生率低、样本量小或置信区间宽而影响大小不明确)以及发表偏倚, 生成从非常低到高的确定性水平。较大的效应大小、剂量反应梯度或有利于比较者的残留混杂因素可以提高证据的确定性²

ASM 抗癫痫药物;RR=风险比, CI=置信区间

TBI 患者中 PHT/fPHT 与 LEV 的不良事件发生率

四项研究评估了 LEV 组和 PHT/fPHT 组的不良事件 (N=1169) [39, 41, 42, 47], 尽管在收集哪些不良事件、如何定义不良事件、是否对患者进行系统筛查等方面存在异质性

一项随机对照试验中存在 DSMB [39]。PHT 组 561 例 (15.9%) 患者中, 有 89 例 (57 例) 出现不良反应, 包括发热、感染、败血症/全身炎症反应综合征、急性呼吸窘迫综合征、意识水平下降、神经系统恶化、认知问题、颅内压(ICP)升高、疲劳、呕吐、胃肠道紊乱、肠梗阻、胃肠道出血、食欲下降、皮疹、皮肤病事件、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、血液系统事件、深静脉血栓、肺栓塞、眩晕、药物不耐受、心房颤动、心肌梗死、低血压、急性肾损伤、尿崩症和肝酶升高

(9.4%) LEV 组患者(RR 0.49, 95% CI 0.23–1.07, P=0.07)。各研究之间存在显著异质性(I²=78%, P=0.003), 但随机研究和非随机研究之间不存在显著异质性(I²=57.5%, P=0.13;图 8。一项回顾性研究对 200 名 TBI 患者进行了比较

LEV 与 PHT 的神经行为副作用(激动、攻击性、喜怒无常、情绪不稳定和不适当的行为)之间没有发现 ASM 之间存在显著差异, 尽管两组的发生率都很高(PHT 组为 80%, 而 LEV 组为 71% 组, P=0.189)[50]。另一项回顾性研究发现头晕发生率更高(24% vs 8%;P=0.018)和接受 PHT 的患者的住院时间较长与 LEV 相比[51]。

在一项随机对照试验 [39] 中, 与 LEV(52.9%, n = 18)相比, PHT 发烧率没有差异(55.6%, n = 10)。在一项非随机对照研究 (N = 813) 中, 与 PHT 相比, 接受 LEV 的患者白细胞增多和住院时间更长(1.2% vs.9.6% [P = 0.001] 和 11.8 vs.分别为 7.5 天 [P = 0.001]), 而导致 ASM 变化的不良事件在 PHT 组中更为常见(0% vs. 2.9%;P = 0.001)[42]。在另一项研究中 [41], PHT 组中与药物相关的并发症显著较高(78.6% [n = 11] vs.20% [n = 1];P = 0.038), 并且 PHT 组发烧天数率较高(0.2 ± 0.22 vs.0;P = 0.014)。

PHT/fPHT 与 LEV 的死亡率/功能结果 三项研究评估了接受 PHT/fPHT 治疗的患者与 LEV 相比的死亡率 (N = 974) [39, 42,

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

图 5 TBI PICO 1 对中重度 TBI 住院患者推荐 ASM(干预)与不推荐 ASM(比较)的判断总结。使用 GRADEPro GDT 软件(麦克斯特大学和 Evidence Prime Inc)生成

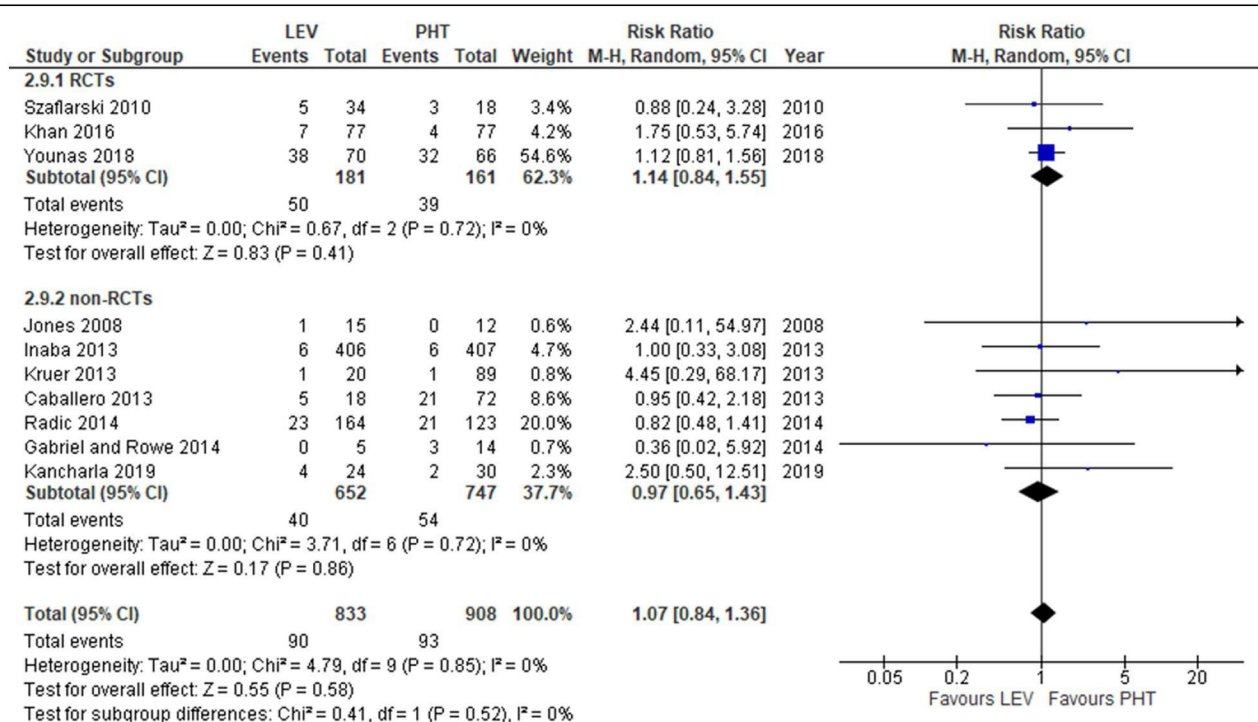
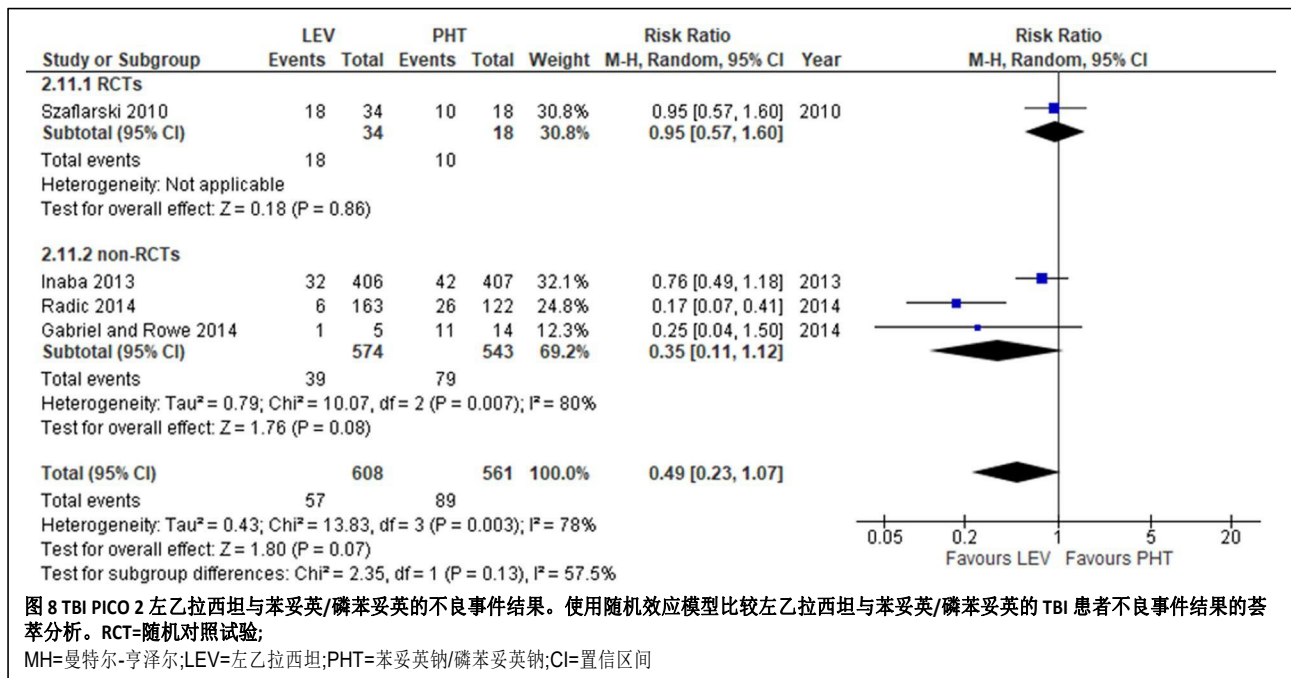
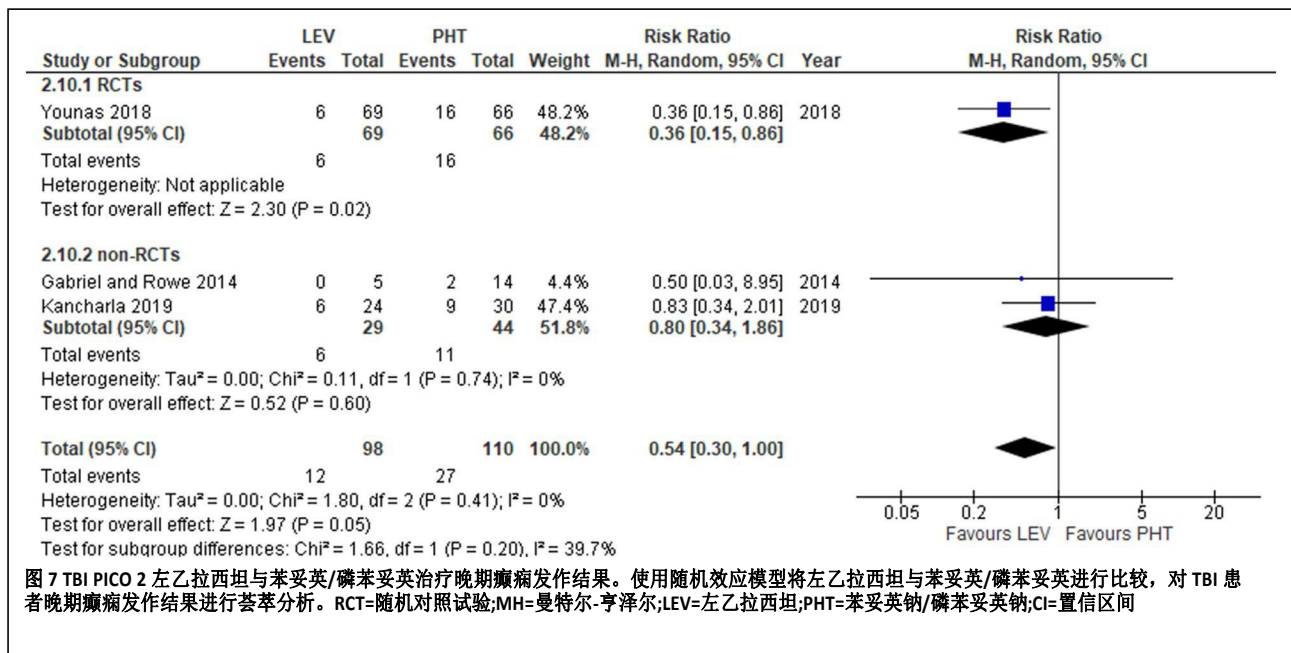
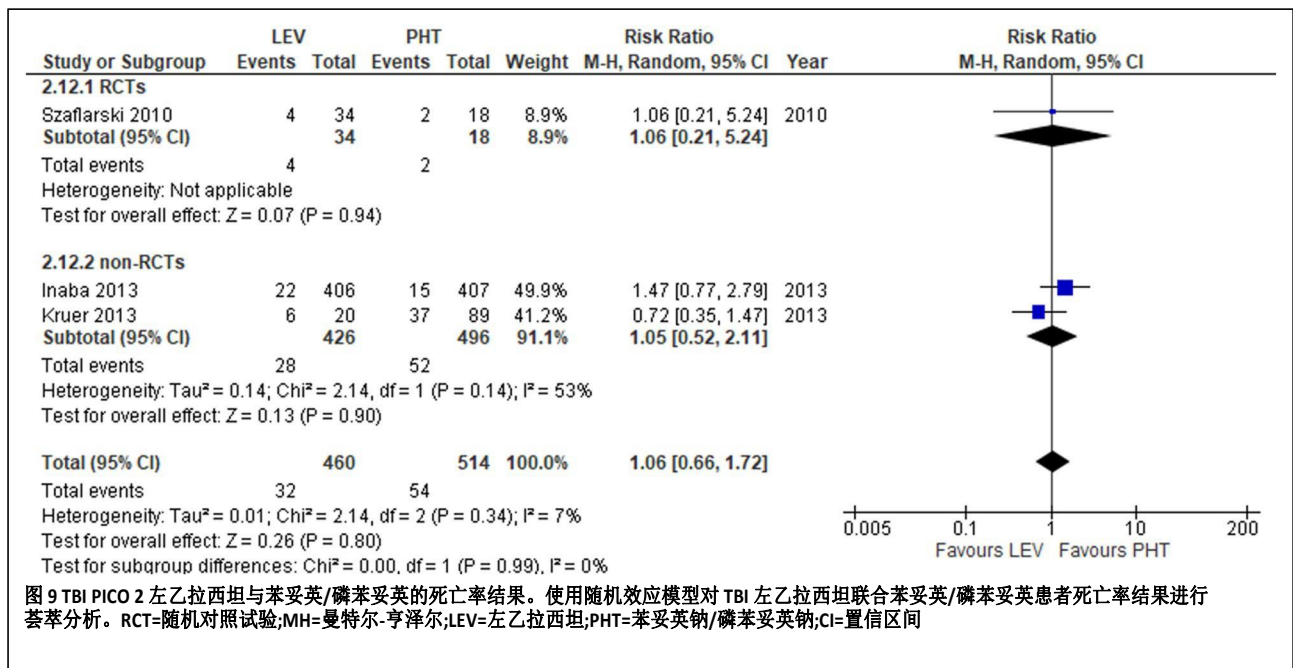


图 6 TBI PICO 2 左乙拉西坦与苯妥英/磷苯妥英治疗早期癫痫发作结果。使用随机效应模型将左乙拉西坦与苯妥英/磷苯妥英进行比较, 对 TBI 患者早期癫痫发作结果进行荟萃分析。RCT=随机对照试验;MH=曼特尔-亨泽尔;LEV=左乙拉西坦;PHT=苯妥英钠/磷苯妥英钠;CI=置信区间



46]。纳入一项随机试验 (N = 52) [39] 和两项非随机研究 (N = 922) [42, 46]。随访时间为 7 天 [39, 42, 46] 至 6 个月 [39]。总体而言,在评估死亡率结果时,PH T/PHT 和 LEV 之间没有显著差异(RR 1.06, 95% CI 0.66–1.72, P = 0.80)。

不同研究(I² = 7%, P = 0.34)或随机研究和非随机研究之间(I² = 0%, P = 0.99;图 9)。两项研究 [39, 41] 使用 Glas-gow 结果量表扩展 (GOSE) 或残疾评定量表 (D RS) 或两者评估功能结果,但只有一项研究报告了范围 [39],因此无法汇总数据。在



沙弗拉拉斯基等人的研究。[39]，接受 LEV 治疗的幸存患者比接受 PHT 治疗的患者经历了更好的长期结果(3 个月 5 时与 3 个月 5 时相比)。11 [P = 0.006] 和 6 个月

6 比 3 [P = 0.037]; 6 个月时的 GOSE: 5 vs. 3 [P = 0.016]，分别[39]。在控制疾病严重程度(入院时进行 GCS)时，出院时 DRS 没有差异(P = 0.47)，但在 3 个月和 6 个月时，DRS 有所不同

低 5.2 分(95% CI 0.2–10.3, P = 0.42)和 3.7 分与接受 LEV 治疗的患者相比，接受 LEV 治疗的患者分别较低(95% CI - 1.0 至 8.5, P = 0.118)

PHT。同样，在控制入院 GCS 时，两组在出院或 3 个月时的 GOSE 没有差异，但在 6 个月时，与 PHT 相比，接受 LEV 治疗的患者的 GOSE 高出 1.5 分(95% CI 0.1–3, P = 0.039)。这些数据表明，通过 GOSE 和 DRS 测量，LEV 具有更好的长期结果

对于 TBI 患者的癫痫发作预防来说，它可能是 PHT 的合适替代方案。相反，Gabriel 和 Rowe [41] 的研究并未发现 LEV 与 PHT 随机治疗患者受伤后 6 个月或更长时间内 GOSE 评分存在差异(5.6 vs. 5.1; P = 0.58)[41]。

然而，该研究中只有 19 名患者，LEV 组 (n = 5) 在就诊时的 GCS 中位数在统计学上较高(14 vs. 3; P = 0.016)和 ICU 出院(15 vs. 14; P = 0.044)，并且 PHT 组 (n = 14) 在受伤发作和 GOSE 评估之间的时间明显延长(808.8 ± 146.0 vs. 484 ± 152.6, P = 0.001)，这可能会导致结果出现偏差。

文献中的局限性

应该提到的有几个限制。首先，TBI 的严重程度因研究而异。一些研究专门评估了中度重度 TBI 患者，定义为脑成像显示挫伤、硬膜下血肿、硬膜外血肿、

凹陷性颅骨骨折、穿透性头部伤口或 GCS ≤ 10 [39, 42, 43, 45, 46, 52]，其他研究包括国际分类的住院患者

疾病，第九版代码为脑成像异常未明确的 TBI。此外，一些研究在入院后 12 小时内 [45] 或 24 小时内 [39, 41, 43, 48, 52] 指定了 TBI 的纳入标准，但只有少数研究在开始研究 ASM 之前指定不会发生癫痫发作 [41] 或研究入组 [42, 46]。

其次，大多数研究仅关注 TBI 发病后 7 天以内的早期癫痫发作 [39, 42, 43, 45, 46, 48]; 然而，一些研究关注晚期癫痫发作，分类为 ≥ 8 天 [41, 44] 或住院期间的任何癫痫发作 [47]。此外，一项研究还评估了癫痫发作

前 24 小时，但无法评估不同时间窗亚组内 ASM 的差异 [44]。

第三，很少有研究将脑电图监测纳入电图或非惊厥性癫痫发作的诊断中[40, 43, 47, 48]，只有三项研究需要脑电图监测，尽管持续时间不同:

在一项研究中，连续脑电图长达 72 小时，或者如果清醒并执行命令 (N = 52) [39]; 在另一个中，常规脑电图 (n = 42, 46.7%)[40]或连续脑电图(n = 48, 53.3%); 其中一项未具体说明脑电图的持续时间

研究(N = 27)[43]。尽管一些研究报告了脑电图结果,但使用了可变且有时模糊的术语,包括“异常”[43]、“癫痫状态”[40]、“癫痫活动”[40, 43, 48]、“电图癫痫发作”[47]、“癫痫倾向”[43]和“周期性癫痫样放电”[40]。如前所述,中重度 TBI 后癫痫发作的一半以上是癫痫发作非惊厥,只能通过脑电图监测来检测[29]。因此,无论是 LEV 组还是 PHT 组,癫痫发作的真实频率可能都被低估了,特别是在接受镇静治疗的患者或昏迷或神经系统检查有限的患者中。

第四,虽然一些研究指定了 ASM 剂量,并指出在 PHT/fPHT 的情况下对剂量进行滴定以达到治疗水平[39, 41, 42, 47],但一些研究没有将剂量滴定至血液水平[40, 43, 48, 52]或提供剂量信息[41, 45, 46]。在那些确实调整 ASM 以达到治疗水平的人中,有一个人[40]报告了达到治疗水平的时间(中位数)

30 小时,四分位距 11-56)、初始治疗水平的患者百分比(52%, 71 人中的 n = 37)和持续时间维持治疗水平(中位数

2 天,四分位距 1-5),而另一个报告在治疗范围内花费的时间百分比比较低(47.2%, n = 42)[46]。另外,虽然有些

研究使用基于体重的 PHT/fPHT 负荷剂量[39, 42, 47, 48],没有一项研究使用基于体重的维持剂量或监测 LEV 药物水平。一些研究使用固定低剂量 LEV(500 毫克,每天两次,参考文献)。[43];每日一次或两次 500 毫克,每日一次。[41])或包括低剂量 LEV(500-1000 mg,每天两次)[47, 48]并且不监测水平的剂量范围。由于 ASM 水平可能在相当大比例的患者中未达到治疗效果,因此获益和危害的效果大小可能被低估。此外,与 LEV 组相比,关于 PHT 组不良事件的数据非常有限。

最后,正如 PICO 1 部分中提到的那样,纳入的非随机研究中可能存在治疗偏差。任何研究都没有描述维持生命治疗的退出率或治疗限制。

证据的确定性

证据的确定性,包括偏倚风险评估和效应大小,显示了每个感兴趣的结果(早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件和死亡率),并按试验设计分层(随机与非随机;表 2)。

推荐

如果对中重度 TBI 住院的患者使用预防性 ASM,我们建议使用 LEV 而不是 PHT/fPHT 来预防癫痫发作(建议较弱,证据质量极低;图 10)。理由:与 LEV 相比,我们没有发现 PHT/fPHT 对早期癫痫发作或死亡率有任何显着的积极或消极影响。然而,有信号表明晚期癫痫发作较少(RR 0.54, 95%与 LEV 相比,CI 0.30-1.00, P = 0.05)和较少的不良事件(RR 0.49, 95% CI 0.11-1.12, P = 0.07)到 PHT/fPHT。这些发现在研究设计上没有差异(随机与非随机)。然而,总体而言,不同研究中理想(癫痫预防、死亡率)和不良(不良事件)效应大小较小,证据的总体确定性非常低(图11)。

TBI PICO 3:ASM 的短期(≤ 7 天)或长期(> 7 天)持续时间

是否应用于中重度 TBI 住院患者的癫痫预防?

预防晚发性癫痫发作(从 TBI 发病到 6 个月、18 个月或 2 年, ≥ 14 天)

一项针对 90 名 TBI 患者的单中心随机研究比较了 7 天与 21 天的 PHT,发现 21 天研究中癫痫发作的发生率没有差异,报告的不良事件也没有差异 [53]。

另一种随机、双盲、controlled 研究将 PHT 7 天 (n = 132) 与丙戊酸 1 个月 (n = 120) 或丙戊酸 6 个月 (n = 121) 进行了比较 [49]。所有患者均接受 24 个月的观察,并每 3 个月检查一次 ASM 水平

在服用研究药物期间。矛盾的是,随机分配接受较长时间 ASM 治疗的患者的晚期血清水平更高,尽管这种差异并未达到统计学显著性。在为期 2 年的研究中,7 天 PHT 组中发生晚期癫痫发作(TBI 后 7 天以上)的比例为 15%,1 个月丙戊酸组中为 16%,6 个月丙戊酸组中为 24%(RR 1.4, 95% CI 0.8-

2.4, P = 0.19)。值得注意的是,16% 的患者不遵守规定 TBI 后 1 个月接受药物治疗,21% 在 6 个月时不依从。在符合条件的患者中,90% 在 1 个月时处于治疗范围内,85% 在 6 个月时处于治疗范围内。

在 TBI 后,各种使用不同持续时间的 ASM(从 1 个月 [30] 到 18 个月 [32])的研究并未显示出 ASM 相对于安慰剂在 6 个月 [31] 至 2 年随访期间的益处 [23, 30]。这些数据表明,使用 ASM 的时间较长不会影响到晚期癫痫发作的发生。在一项研究中 [41],PHT 的平均给药时间为 10.6 天

(n = 14) 与 LEV 的 4.6 天 (n = 5) 相比 (P = 0.112),晚期癫痫发作没有差异(从 8 天开始

表 2(续)

确定性评估		没有患者				效果	确定	重要性	
学习次数	学习设计	偏见的风险	间接性	不精确	其他结论	左梯-种族	苯妥英钠/磷 苯妥英钠	相对(9 5% CI)	绝对(9 5% CI)
1[39]	随机试验	不严重的	不严重	极其严重	没有	4/34 (11.	2/18 (11.	RR 1.08(0.24 至 5.24)	$\triangle\triangle\triangle\triangle$ 1000 个(从重要的 非常低的 88 个减少到 更多 471 个)
死亡率									
242, 4	观察性研究	很严重	不严重	极其严重	没有	28/426 (6.	52/514 (10.	RR 1.05(0.59 至 2.11)	$\triangle\triangle\triangle\triangle$ 1000 个(从重要的 很低的 49 个减少到 更多 112)

较高的确定性水平。较大的效应大小、剂量反应趋势或有利于比较者的残留混杂因素可以提高证据的确定性。RR=风险比, CI=置信区间²

TBI 后 6 个月)之间 PHT 组(晚期癫痫发作率为 14%)和 LEV 组(晚期癫痫发作率为 0, $P = 0.53$)。

短期与长期 **ASM** 的不良事件发生率 在一项研究中, 接受 **7 天 PHT**、**1 个月 VPA** 和 **6 个月 VPA** 的患者严重不良事件的发生率相似 [49]。

短期 ASM 与长期 ASM 的死亡率/功能结果

一项研究发现,接受丙戊酸 1 个月(120 名患者中的 15 名, 13%)或 6 个月的研究参与者在 2 年内死亡率较高(尽管不显著)

与接受 PHT 7 天的患者(121 人中的 17 人, 14%)相比(132 人中的 9 人, 7%; $P=0.07$), 即使在调整指数损伤严重程度后也是如此[49]。没有什么区别

服用 1 个月和服用 6 个月丙戊酸者之间的死亡率。

一项评估接受 PHT 12 个月与安慰剂治疗的 TBI 患者认知结果的随机对照研究发现, PHT 在 1 个月时与较差的认知功能相关, 但 12 个月 after, 各组相似[6]。在 12 至 24 个月之间, PHT 组(现已停止 PHT)的神经心理学测试取得了更快的进步, 这使得这些患者在认知方面有效地赶上了对照组 [6]。这些数据表明, PHT 具有有害的认知影响, 并且与 ASM 使用的较长持续时间相比, 较短的给药周期对认知功能的破坏可能较小。相反, 当比较随机接受 7 天 PHT、1 个月丙戊酸或 6 个月丙戊酸治疗的患者时, 即使在调整疾病的指数严重程度和人口统计学后, 1 个月、6 个月或 12 个月的认知或神经精神指标评分也没有差异[5]。

文献中的局限性

只有一项研究直接评估了 TBI 患者使用 ASM 的持续时间 [53]。尽管另一项随机对照试验比较了用于不同持续时间的两种不同的 ASM(VPA 和 PHT)，但它没有常规使用脑电图来诊断癫痫发作，也没有使用标准化的不良事件定义，并且很大一部分患者在 1 个月和 6 个月的随访中不遵守 ASM[49]。此外，尚无根据脑电图的发作间期现象或癫痫样放电的存在来解决晚期癫痫发作风险的试验。这些患者适当的预防持续时间尚不清楚。然而，使用脑电图结果预测危重患者癫痫发作的 2HELPS2B 评分系统包括了 142 项

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

图 10 TBI PICO 2 中重度 TBI 住院患者推荐左乙拉西坦(干预)与苯妥英钠/磷苯妥英钠(比较)的判断总结。使用 GRADEPro GDT 软件(麦克马斯特大学和 Evidence Prime Inc)生成

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

图 11 TBI PICO 3 对中重度 TBI 住院患者推荐使用 ASM 的长期(干预)与短期(比较)持续时间的判断总结。使用 GRADEPro GDT 软件(麦克马斯特大学和 Evidence Prime Inc)生成

4772 名 (2.6%) 患有 TBI 的患者进行模型开发 [54]。根据该模型，存在短暂的发作期节律性放电、偏侧周期性放电、分级节律性 δ 、双侧独立放电或散发性癫痫样放电;任何周期或节律模式的频率 $> 2 \text{ Hz}$;任何叠加的快速、有节奏或尖锐活动(“加上特征”)的存在都会增加未来癫痫发作的风险。

随后对需要 ≥ 12 小时连续脑电图监测的住院患者进行的回顾性研究发现，1小时脑电图可以将患者分为2HELP S2B风险类别，校准误差 $< 5\%$ ，对于初始1小时脑电图高度癫痫样模式的患者，建议监测24小时[55]。目前尚不清楚本研究中有多少患者患有急性 TBI;然而，35% 的人处于昏迷状态，43% 的人处于急性期

结构性脑损伤[55]。另一项研究发现，20% 的昏迷患者直到进行 24 小时的脑电图监测后才获得癫痫发作的脑电图证据，这表明在这种情况下可能需要 ≥ 48 小时的监测 [33]。使用 2HELPS2B 分数进行进一步研究

需要指导 TBI 患者的癫痫发作预防的使用和持续时间。由于我们估算了不同时间范围内使用 ASM 与安慰剂相比，使用 ASM 持续时间较长的试验对评估 ASM 的影响，因此我们的建议是间接的。此外，关于 ASM 的长期副作用的数据非常有限，特别是对于新一代 ASM(例如 LEV)，并且没有研究根据标准化报告系统评估不良事件。最后，没有研究评估 TBI 人群中 LEV 或更现代的 ASM(例如拉可沙胺)的使用持续时间。

证据的确定性

显示了每个感兴趣的结果(晚发性癫痫、不良事件、死亡率和认知)的证据确定性，包括偏倚风险评估和效应大小，并按试验设计分层(随机与非随机;表3)。

推荐

如果对中重度 TBI 住院的患者使用预防性 ASM，我们建议使用时间短(≤ 7 天)与使用时间长(> 7 天)进行比较(推荐较弱，证据质量较低;表3)。理由:一项评估 PHT 给药的研究

TBI 后 7 天与 21 天，在 21 天的随访期内，没有发现各组之间的癫痫发作有任何差异 [53]。一项比较 PHT $\times 7$ 天与 VPA $\times 1$ 个月或 VPA $\times 6$ 个月的随机对照试验发现了较高发生率的非显著趋势

接受较长时间 ASM 治疗的组的癫痫发作和死亡率 [49]。此外，在另一项随机对照试验中，与安慰剂相比，接受 PHT 的患者的认知结果更差，一旦停止 PHT，认知结果就会有所改善，这表明长期使用 PHT 会产生不良影响[23]。同样，我们在不同研究中没有发现使用 ASM 时间较长的晚期癫痫发作与短时间癫痫发作相比存在任何差异。总体而言，使用 ASM 较长时间的理想效果被认为微不足道，而不良效果则为中小至中等。证据的总体确定性较低，这一建议部分基于跨研究评估的间接数据。

讨论

为了添加务实的临床指导并使基于证据的 GRADE 建议成为现实，

该委员会制定了名为“在我们实践中”的共识专家意见声明，以确定每个 PICO 的预防性 ASM 使用情况。

PICO 1:在我们的实践中使用 ASM 与不使用 ASM

仅一项随机安慰剂对照试验被发现在所有被评估的类别中具有较低的偏倚风险(补充表 2)[23]。这项深入开展的试验发现，与安慰剂相比，PHT 预防可显着减少早期妊娠[23]。在长期随访中，暴露于 PHT 的患者在 TBI 后 1 个月时认知结果较差，但在 1 年时与安慰剂组相似，并且一旦暴露于 PHT，认知能力显着改善 [6]。这项积极试验的结果在荟萃分析中得到了减弱，其中包括存在重大方法论问题的研究。根据这些数据，许多从业者可能会选择使用短期预防。另一种策略可能是对具有高风险脑电图特征的患者使用连续脑电图监测，并且仅使用预防性 ASM(例如，短暂的发作期节律性放电、偏侧的周期性放电、偏侧的韵律三角、双侧独立的周期性放电、散发性癫痫样放电、任何周期性或节律模式的频率 > 2 Hz，和/或存在叠加的节律性、急性或快速活动)[54]。后一种选择取决于具有 ICU 脑电图专业知识的癫痫学家能否获得持续脑电图监测和频繁解读。一般来说，应根据具体情况评估癫痫风险和癫痫后后遗症的估计严重程度(例如 ICP 升高)以及与使用 ASM 相关的不良事件风险(例如镇静、发烧、妄)。在 ICP 升高或有明显占位性病变且有脑干疝风险的患者中，选择经验性预防可能是合理的，因为癫痫发作可能导致 ICP 显着增加。

PICO 2:在我们的实践中 LEV 与 PHT/fPHT

如果使用预防性 ASM，我们通常更喜欢 LEV 而不是 PHT/fPHT，因为药物相互作用较少，白蛋白结合较少(因此水平随时间波动较小)，并且发烧和镇静的风险较低。我们通常使用负载剂量的 LEV，然后维持剂量至少 750-1000 毫克，每天两次。建议维持剂量更高，因为重症患者的 LEV 终末半衰期比非重症患者更短，导致药物代谢和全身清除更快[35]。在对 30 项评估 LEV 预防 TBI、蛛网膜下腔出血、脑出血 (ICH) 和幕上神经外科患者癫痫发作的研究进行荟萃分析时，作者发现癫痫发作没有显著差异

表 3 TBI PICO 3:中重度 TBI 住院患者长期与短期 ASM 持续时间的确定性评估表

确定性评估						没有患者		效果		确定		重要性	
学习次数	学习设计	偏见风险不一致 恩西		间接性不精确		其他考虑因素 - ASM 版本	没有 ASM	相对(9 5% CI)	抽象(9 5% CI)				
21 天内晚期癫痫发作比较 PHT × 7d 与 PHT × 21 d(随访:21 天) 晚期癫痫发作 PHT × 7d 与 V													
1	随机化 试验	不严重	不严重	不严重	不严重	没有	5/45 (11.1%)	4/45 (8.9%)	不估计- 流血		高		重要的
PHT × 1 个月与 VPA × 1 个月(随访:6 个月)													
1	随机化	不严重	不严肃的审判	不严重	严重的	没有	39/247 (15.8%)	17/132 (12.9%)	RR 1.4(0.8 至2.4) 1000	还有 52 个 per (从 26 起 减少 到增	中等的		重要的
PHT × 1 个月与 VPA × 6 个月(随访:2 年)													
2	随机试验	严重的	不严重	很严重	不严重	出版 偏见强烈怀疑所有看似 合理的残留 混杂因素都会减少恶魔 策略效果	47/255 (18.4%)	34/227 (15.0%)	RR 1.24 (0.83 至 1.85)	1000 人 多了3 6 个 (25 起 减少 到更 多12 7 个)	△△△△ 很低		重要的
晚期癫痫发作 ASM 与无 ASM													
3	观察性研究	非常严重	严肃 (1.1%)		很严重	很严重	没有	12/653 (1.8%)	18/1606	RR 0.46 (0.16 至 1.29)	每 100 0 人 减少 6 个 (从减少 9 个 到增加 3 个)	△△△△ 很低	重要的
晚发性癫痫发作 LEV × 5 天与 PHT × 11 天													
1	观察性研究	严重的	不严重	很严重	极其地	没有	2/14 (14.3%)	0/5 (0.0%)	不估计- 流血		△△△△ 很低		重要的
不良事件 PHT × 7d 与 VPA × 1 个月与 VPA × 6 个月(随访:6 个月)													
1	随机试验	不严重	不严重	不严重	严重的	没有	15/247 (6.1%)	17/132 (12.9%)	无法估计		△ 中等的		重要的
死亡率 PHT × 7d 与 VPA × 1 个月与 VPA × 6 个月(随访:2 年)													

表 3(续)

确定性评估							没有患者	没有 ASM	效果 相对的 (95% CI)	抽象 卢特 (95% CI)	确定	重要性
研究数量	学习 设计	偏见风险不一致 恩西	间接性 Imprecision	其他考虑因素 - ASM 阶段								
1	随机试验	不严重	不严重	不严重	严重的	没有	32/247 (13.0%)	9/132 (6.8%)	RR 2.0(0.9. 至4.1)	每 1000 人多了 68 个 (从减少 7 个 增加到 211 个)	△ 中等的	重要的
认知 PHT × 1 个月与安慰剂(随访:1 个月)												
1	随机化 审判	严重的	不严重	很严重	严重的	没有	认知能力较差 1 个月随访时， 苯妥英组与安慰 剂组在各种神经 心理测试和领域 的得分。12 或 2 4 个月随访时的 任何神经心理学 测试均无显著差 异	△△非常重要 很低				
认知 PHT × 7d 与 VPA × 1 个月与 VPA × 6 个月(随访:12 个月)												
1	随机化	不严重	不严重的审判	严重的	不严重	没有	认知测试 相似的 VPA × 1 个月， 了 VPA × 6 个月 和 PHT × 7 天 跨过a 的小组 在 1、6 和 6 进 行的各种神经 心理学测试	△ 温和- 吃	重要的是			

GRADEPro软件根据偏倚评估的风险、不一致性(不同研究之间的异质性，通常以高I值表示)、间接性(研究与PICO的密切程度)、不精确性(由于事件发生率低、样本量小或置信区间宽而影响大小不明确)以及发表偏倚，生成从非常低到高的确定性水平。较大的效应大小、剂量反应梯度或有利于比较者的残留混杂因素可以提高证据的确定性。ASM=抗癫痫药物;LEV=左乙拉西坦;PHT=苯妥英;VPA=丙戊酸;RR=风险比，CI=信心²间隔;d=天

表 4 中重度 TBI 患者预防癫痫发作的建议摘要

	推荐	推荐水平、证据的质量(确定性)
PICO 1	对于没有临床或电图癫痫发作史的中重度 TBI 住院患者，是否应该使用 ASM 与不使用 ASM?	
建议 1	NCS 指南小组建议，要么弱推荐，要么证据质量低，要么预防性 ASM(在索引医院期间启动)中度至重度 TBI 住院患者不能使用 ASM	
PICO 2	如果使用 ASM，是否应该优先使用左乙拉西坦或苯妥英/磷苯妥英治疗没有临床或电图病史的中重度 TBI 住院患者?	
建议 2	如果在医院-弱推荐的患有中重度 TBI 的患者中使用预防性 ASM，则 NCS 指南的质量非常低 证据 专家组建议使用左乙拉西坦而不是苯妥英钠/磷苯妥英钠来预防癫痫发作	
PICO 3	如果使用 ASM，对于没有临床或电图癫痫发作史的中重度 TBI 住院患者，是否应该使用长(> 7 天)与短(≤ 7 天)预防持续时间?	
建议 3	如果在医院-弱推荐的患者中使用预防性 ASM，则中重度 TBI 的证据质量较低，即 NCS 指南专家组建议使用时间短(≤ 7 天)与使用时间较长(> 7 天)	

根据 GRADE 方法，“强”建议使用术语“推荐”，“有条件”建议使用术语“建议”

ASM 抗癫痫药物，NCS 神经重症监护协会

服用 LEV 预防与不服用癫痫药物之间的事件 [56]。然而，37% 的研究使用低 LEV 剂量(250-500 mg BID)，其中 500 mg BID(BID = 每天两次)是最常见的处方剂量 [56]。这种负面结果可能部分源于许多 LEV 患者可能没有接受治疗剂量。事实上，一项针对神经危重患者的药代动力学研究表明，500 mg BID 的 LEV 剂量达到治疗水平的可能性不到 25%，并且可能需要高达 3000-4000 mg/天的剂量[35]。在一项前瞻性研究中与低剂量LEV(500 mg BID)相比，成年神经危重患者(包括TBI、rachnoid下出血、脑出血(IPH)和幕上神经外科手术)使用750-1000 mg BID的LEV与达到目标药物水平的几率增加两倍相关，临床或电图癫痫发作的几率降低68%。对于肌酐清除率 < 30 mL/min 的患者或需要肾脏替代治疗的患者，可以考虑较低剂量的 LEV(500 mg，每日一次或两次)。透析后可能需要重新调整 LEV 剂量。此外，患有抑郁、躁动或其他精神特征的患者可能不宜选择 LEV，因为这些都是已知的 LEV 副作用。在这些情况下可以考虑替代 ASM(例如，拉可沙胺);然而，对这些药物的评估超出了本次 PICO 的范围。

PICO 3:ASM 在我们的实践中使用的持续时间

如果使用预防性 ASM，我们更喜欢 7 天的有限时间。我们赞成使用连续脑电图监测根据 2HELPS2B 评分对患者进行风险分层，以确定是否应延长预防时间。对于中高风险 2HELPS2B 评分≥ 1 的患者或具有高风险脑电图特征的患者，出院后继续 ASM 可能是合理的 [54， 55， 58]。的确，癫痫样活动，包括散发性癫痫样放电，显着增加 TBI 后癫痫的风险 [59， 60]。对于尽管进行了 ASM 预防但仍出现临床或电图癫痫发作的患者，我们更愿意在出院后继续进行 ASM，并进行短期随访(1-3 个月)，并重复门诊脑电图检查，以重新确定 ASM 的使用持续时间。

结论

建议摘要列于表 4。总体而言，可用数据受到限制，因为未能始终如一地使用连续脑电图监测来检测癫痫发作、使用低剂量ASM和/或缺乏足够的治疗药物水平测试[56]，以及与使用ASM相关的不良事件的不一致跟踪。预防性使用 ASM 的理想持续时间尚不清楚，特别是在癫痫样放电或发作间期连续现象的情况下。使用 ASM 的决定可能会产生成本影响

预防;然而,这一结果超出了本指南的范围。需要精心设计的评估现代 ASM 的随机对照试验来确定预防性使用 TBI 患者的风险和益处。

补充信息

在线版本包含 <https://doi.org/10.1007/s12028-023-01907-x>。

作者详细信息

纽约大学格罗斯曼医学院神经内科, 美国纽约州纽约市。耶鲁大学医学院神经内科,¹²

纽黑文, CT, 美国。美国医学博士约翰·霍普金斯医学院神经内科, 巴尔的摩。大学神经内科³⁴

德克萨斯西南医疗中心, 美国德克萨斯州达拉斯。美国西弗吉尼亚州查尔斯顿查尔斯顿地区医疗中心神经内科。芝加哥伊利诺伊大学药学院药理学实践系,⁵⁶

芝加哥, 伊利诺伊州, 美国。美国纽约州大颈诺斯威尔健康中心神经外科。McMas-医学系胃肠病科⁷⁸

加拿大安大略省汉密尔顿大学。哈佛医学院神经内科, 美国马萨诸塞州波士顿。田纳西大学健康科学中心药学院临床药理学系, 美国田纳西州诺克斯维尔。纽约大学神经内科, 150 55th St, Brooklyn, NY, USA。^{9 10 11}

致谢

我们要感谢我们独立的医学图书馆员 Thomasin Adams-Webber、MLS、MA、信息专家、健康搜索图书馆和信息服务大学健康网络的工作。美国神经外科医生协会/神经外科医生协会神经外伤和重症监护分会肯定了本文件的教育益处。美国癫痫协会 (AES) 董事会于 2023 年 10 月 24 日批准了本指南的“价值论证”。

作者贡献

手稿起草、分析和修订:JAF、EJG;数据分析和手稿修订:ELJ、DO、AR、ET、JU、SFZ 和 SR;数据分析、统计分析和数据解释:YY。

支持来源

神经重症监护协会为蒸馏器软件和医疗图书馆员提供支持。

利益冲突

该小组参与该委员会需要没有与内容相关的商业利益冲突。与本文内容无关的披露如下:JAF 获得 NIH 国家神经病学研究所新冠相关研究的资助疾病和中风 (NINDS)、国家老龄化研究所 (NIA) 和国家心肺血液研究所。JAF 已收到 BrainCool、FirstKind Medical、Lumosa 和 PER-Physician Education Resource 的咨询信息。JAF 已获得 Alexion 的旅费补偿, 并从 Thieme 收到出版版税。EJG 获得 NIH/NINDS 对 TBI 相关研究的资助。EJG 已收到 UCB 和 AAN 的咨询费。EJG 已获得美国神经病学学会 (AAN) 的旅费补偿。ELJ 已获得 EpiWatch 的咨询费, 并获得 NIH/NIA 的资助。DO 作为《神经科学护理杂志》的编辑获得资助, 并获得 NIH/NINDS 和 Agnes Marshall Walker 基金会的研究经费。ET 已收到 Medical Insights Group 的咨询费。SFZ 获得 NIH/NINDS 的资助。SFZ 是 CortiCare 的临床神经生理学家。AR、JU、YY 和 SR 报告没有披露。

道德批准/知情同意

根据纽约大学机构审查委员会的规定, 这项研究不涉及人类受试者, 并且不受机构审查委员会审查。

出版商说明

施普林格·自然对于已出版的地图和机构隶属关系中的管辖权主张保持中立。

Springer Nature 或其许可方(例如协会或其他合作伙伴)根据与作者或其他权利持有者的出版协议持有本文的专有权利;作者对本文已接受手稿版本的自我存档仅受此类出版协议条款和适用法律的约束。

收稿日期:2023 年 11 月 14 日 接受日期:2023 年 11 月 20 日
Published online: 05 February 2024

参考

1. Mee H, Kolias AG, Chari A, Ercole A, Lecky F, Turner C, et al. Pharmacological management of post-traumatic seizures in adults: current practice patterns in the UK and the Republic of Ireland. *Acta Neurochir*. 2019;161(3):457–64.
2. Huijben JA, Volovici V, Cnossen MC, Haitisma IK, Stocchetti N, Maas AIR, et al. Variation in general supportive and preventive intensive care management of traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma centers participating in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) study. *Crit Care*. 2018;22(1):90.
3. Hickman ZL, Spielman LA, Barthelemy EJ, Choudhri TF, Engelman B, Giwa AO, et al. International survey of antiseizure medication use in patients with complicated mild traumatic brain injury: a New York Neurotrauma Consortium Study. *World Neurosurg*. 2022;6:66.
4. Naidech AM, Beaumont J, Muldoon K, Liotta EM, Maas MB, Potts MB, et al. Prophylactic seizure medication and health-related quality of life after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1480–5.
5. Dikmen SS, Machamer JE, Winn HR, Anderson GD, Temkin NR. Neuropsychological effects of valproate in traumatic brain injury: a randomized trial. *Neurology*. 2000;54(4):895–902.
6. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, Machamer J, Winn HR. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA*. 1991;265(10):1271–7.
7. GRADE. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
8. Schunemann HJB, J.; Guyatt, G.; Oxman, A. GRADE Handbook 2022. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
9. GRADE Guidelines Workshop + focus on implementation. Available from: <https://gradeconf.org/2022-11/>.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395–400.
11. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.
12. Evaluation of the Disability Determination Process for Traumatic Brain Injury in Veterans. Washington, DC; 2019.
13. Higgins JPS, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA editor. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 63: Cochrane; 2022.
14. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355: i4919.
15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
16. Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2022;6:66.
17. Inglet S, Baldwin M, Quinones AH, Majercik S, Collingridge DS, MacDonald J. Seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury: a single-center study. *Cureus*. 2016;8(8): e753.

18. Khor D, Wu J, Hong Q, Benjamin E, Xiao S, Inaba K, et al. Early seizure prophylaxis in traumatic brain injuries revisited: a prospective observational study. *World J Surg.* 2018;42(6):1727–32.
19. Ohimor SF, Falcone RE. Phenytoin prophylaxis in posttraumatic head injury. *J Pharm Technol.* 1996;12:160–4.
20. Pruitt P, Naidech A, Van Ornam J, Borczuk P. Seizure frequency in patients with isolated subdural hematoma and preserved consciousness. *Brain Inj.* 2019;33(8):1059–63.
21. Rish BL, Caveness WF. Relation of prophylactic medication to the occurrence of early seizures following craniocerebral trauma. *J Neurosurg.* 1973;38(2):155–8.
22. Sundararajan K, Milne D, Edwards S, Chapman MJ, Shakib S. Anti-seizure prophylaxis in critically ill patients with traumatic brain injury in an intensive care unit. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(5):646–51.
23. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med.* 1990;323(8):497–502.
24. Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. *J Neurosurg.* 1983;58(2):231–5.
25. Zangbar B, Khalil M, Gruessner A, Joseph B, Frieser R, Kulvatunyou N, et al. Levetiracetam prophylaxis for post-traumatic brain injury seizures is ineffective: a propensity score analysis. *World J Surg.* 2016;40(11):2667–72.
26. Glaser AC, Kanter JH, Martinez-Camblor P, Taenzer A, Anderson MV, Buhl L, et al. The effect of antiseizure medication administration on mortality and early posttraumatic seizures in critically ill older adults with traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2022;37(2):538–46.
27. Pease M, Zaher M, Lopez AJ, Yu S, Egodage T, Semroc S, et al. Multicenter and prospective trial of anti-epileptics for early seizure prevention in mild traumatic brain injury with a positive computed tomography scan. *Surg Neurol Int.* 2022;13:241.
28. Patanwala AE, Kurita A, Truong E. Low-dose levetiracetam for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2016;30(2):156–8.
29. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg.* 1999;91(5):750–60.
30. Klein P, Herr D, Pearl PL, Natale J, Levine Z, Nogay C, et al. Results of phase 2 safety and feasibility study of treatment with levetiracetam for prevention of posttraumatic epilepsy. *Arch Neurol.* 2012;69(10):1290–5.
31. Wihns RN, Wyler AR. Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg.* 1979;51(4):507–9.
32. Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late posttraumatic seizures. *J Neurosurg.* 1983;58(2):236–41.
33. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743–8.
34. Scozzafava J, Hussain MS, Brindley PG, Jacka MJ, Gross DW. The role of the standard 20 minute EEG recording in the comatose patient. *J Clin Neurosci.* 2010;17(1):64–8.
35. Spencer DD, Jacobi J, Juenke JM, Fleck JD, Kays MB. Steady-state pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neurocritical care patients. *Pharmacotherapy.* 2011;31(10):934–41.
36. Ohman K, Kram B, Schultheis J, Sigmon J, Kaleem S, Yang Z, et al. Evaluation of levetiracetam dosing strategies for seizure prophylaxis following traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2022;6:66.
37. MedDRA. MedDRA History. Available from: <https://www.meddra.org/about-meddra/history>.
38. Van Norman GA. Data safety and monitoring boards should be required for both early- and late-phase clinical trials. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(11):887–96.
39. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit Care.* 2010;12(2):165–72.
40. Caballero GC, Hughes DW, Maxwell PR, Green K, Gamboa CD, Barthol CA. Retrospective analysis of levetiracetam compared to phenytoin for seizure prophylaxis in adults with traumatic brain injury. *Hosp Pharm.* 2013;48(9):757–61.
41. Gabriel WM, Rowe AS. Long-term comparison of GOS-E scores in patients treated with phenytoin or levetiracetam for posttraumatic seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother.* 2014;48(11):1440–4.
42. Inaba K, Menaker J, Branco BC, Gooch J, Okoye OT, Herrold J, et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(3):766–71; **discussion 71–3**.
43. Jones KE, Puccio AM, Harshman KJ, Falcone B, Benedict N, Jankowitz BT, et al. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2008;25(4):E3.
44. Kancharla TRRV, Mohan R, Nagesh A. Comparing the efficacy of phenytoin, levetiracetam and sodium valproate in prevention of post-traumatic seizures in brain injury. *Int Res J Pharm.* 2019;10(4):66.
45. Khan SA, Bhatti SN, Khan AA, Khan Afridi EA, Muhammad G, Gul N, et al. Comparison of efficacy of phenytoin and levetiracetam for prevention of early post traumatic seizures. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(3):455–60.
46. Kruer RM, Harris LH, Goodwin H, Kornbluth J, Thomas KP, Slater LA, et al. Changing trends in the use of seizure prophylaxis after traumatic brain injury: a shift from phenytoin to levetiracetam. *J Crit Care.* 2013;28(5):883e9–13.
47. Radic JA, Chou SH, Du R, Lee JW. Levetiracetam versus phenytoin: a comparison of efficacy of seizure prophylaxis and adverse event risk following acute or subacute subdural hematoma diagnosis. *Neurocrit Care.* 2014;21(2):228–37.
48. Younus SM, Basar S, Gauri SA, Khan AA, Imran M, Abubakar S, et al. Comparison of phenytoin versus levetiracetam in early seizure prophylaxis after traumatic brain injury, at a Tertiary Care Hospital in Karachi, Pakistan. *Asian J Neurosurg.* 2018;13(4):1096–100.
49. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg.* 1999;91(4):593–600.
50. Nguyen JV, Yaw T, Gratton H. Incidence of neurobehavioral side effects associated with levetiracetam compared to phenytoin in traumatic brain injury patients. *Brain Inj.* 2021;35(8):902–6.
51. Harris L, Hateley S, Tsang KT, Wilson M, Seemungal BM. Impact of anti-epileptic drug choice on discharge in acute traumatic brain injury patients. *J Neurol.* 2020;267(6):1774–9.
52. Kancharla TR. Comparing the efficacy of phenytoin, levetiracetam and sodium valproate in prevention of post-traumatic seizures in brain injury. *Int Res J Pharm.* 2019;10(4):156–60.
53. Kumar S, Bharti AK, Prasad RS, Kumari S, Singh A, Yadav G. Efficacy of phenytoin for 7 days versus 21 days as prophylactic anticonvulsant in traumatic brain injury patients—a comparative study. *J Fam Med Prim Care.* 2022;11(8):4805–10.
54. Struck AF, Ustun B, Ruiz AR, Lee JW, LaRoche SM, Hirsch LJ, et al. Association of an electroencephalography-based risk score with seizure probability in hospitalized patients. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1419–24.
55. Struck AF, Tabaeizadeh M, Schmitt SE, Ruiz AR, Swisher CB, Subramaniam T, et al. Assessment of the validity of the 2HELPS2B score for inpatient seizure risk prediction. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):500–7.
56. Fang T, Valdes E, Frontera JA. Levetiracetam for seizure prophylaxis in neurocritical care: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2022;36(1):248–58.
57. Valdes E, Fang T, Boffa M, Frontera JA. Optimal dosing of levetiracetam for seizure prophylaxis in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care Med.* 2023;6:66.
58. Jones FJS, Sanches PR, Smith JR, Zafar SF, Blacker D, Hsu J, et al. Seizure prophylaxis after spontaneous intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol.* 2021;78(9):1128–36.
59. Kong THJ, Abdul Azeem M, Naem A, Allen S, Kim JA, Struck AF. Epileptiform activity predicts epileptogenesis in cerebral hemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(9):1475–80.
60. Kim JA, Boyle EJ, Wu AC, Cole AJ, Staley KJ, Zafar S, et al. Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts post-traumatic epilepsy. *Ann Neurol.* 2018;83(4):858–62.