

· 药事管理 ·

奥卡西平和卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫疗效与安全性的 Meta 分析

吴思凡¹, 谭长宇¹, 樊红彬², 印晓星¹, 鲁茜¹ (1. 徐州医科大学江苏省新药研究与临床药学重点实验室, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏 徐州 221006)

[摘要] **目的** 系统评价奥卡西平与卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、万方、中国知网、维普、中国生物医学文献数据库(CBM)等收录的奥卡西平和卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫的相关文献,检索时限为建库以来到2017年8月,使用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入6项研究,包含517例患者。Meta 分析结果显示:奥卡西平组控制癫痫的总体有效率高于卡马西平组,差异有统计学意义($RR=1.44, 95\% CI: 1.29 \sim 1.60, P < 0.000 01$);奥卡西平组总不良反应发生率低于卡马西平组,差异有统计学意义($RR=0.39, 95\% CI: 0.26 \sim 0.57, P < 0.000 01$);皮疹、头晕、嗜睡、恶心、呕吐发生率的比较差异均无统计学意义。**结论** 奥卡西平治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效优于卡马西平,安全性较卡马西平好。由于本研究纳入的文献数量和样本量较少,因此还需更多大样本、多中心的高质量临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进一步研究验证。

[关键词] 奥卡西平;卡马西平;脑卒中后继发性癫痫;疗效;安全性;Meta 分析

[中图分类号] R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)04-0373-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.020

A Meta-analysis for the evaluation of efficacy and safety of oxcarbazepine and carbamazepine for post-stroke epilepsy

WU Sifan¹, TAN Changyu¹, FAN Hongbin², YIN Xiaoxing¹, LU Qian¹ (1. Jiangsu Key Laboratory of New Drug Research and Clinical Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of oxcarbazepine and carbamazepine in treating post-stroke epilepsy. **Methods** PubMed, Cochrane Library, EMbase, VIP, CNKI and CBM were used for searching literatures related to oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of post-stroke epilepsy before August 2017, followed with RevMan5.3 software for data analysis. **Results** 6 studies were included with 517 patients. Meta-analysis showed that the total effective rate in oxcarbazepine group was higher than carbamazepine group with statistical significance ($RR=1.44, 95\% CI: 1.29 \sim 1.60, P < 0.000 01$). The incidence of total adverse reactions in oxcarbazepine group was also statistically significant lower than carbamazepine group ($RR=0.39, 95\% CI: 0.26 \sim 0.57, P < 0.000 01$). There was no statistically significant difference ($P > 0.05$) in rash, dizziness, somnolence, nausea and vomiting between two groups. **Conclusion** Our analysis indicated that oxcarbazepine had better efficacy than carbamazepine in treating post-stroke epilepsy with less adverse reactions. Due to the limited number of literatures and sample size, large samples with multi-center and high quality clinical randomized controlled trials are needed to confirm the credibility of our conclusions.

[Key words] oxcarbazepine; carbamazepine; post-stroke epilepsy; efficacy; safety; Meta-analysis

脑卒中是中老年癫痫最常见的病因之一^[1],约有10%的脑卒中患者会发生痫性发作^[2]。脑卒中后继发性癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)简称卒中

后癫痫,是指脑卒中前无癫痫发作,而在脑卒中后有多次癫痫发作并确认是由脑卒中引起,是中老年患者多见的癫痫类型,影响卒中患者的恢复和预后,因此其治疗不仅要考虑发作类型,还要考虑到老年群体的特征、药物的相互作用等^[1]。卡马西平(carbamazepine, CBZ)是临床上广泛应用的一种传统抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs),对多种类型的癫痫发作有效,是部分性癫痫和部分继发全面性癫

[作者简介] 吴思凡,硕士研究生, Tel: (0516) 83262630, Email: 473207575@qq.com

[通讯作者] 鲁茜,博士,副教授,硕士生导师, Tel: (0516) 83262630, Email: prairy@126.com

痫的一线用药。奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)是CBZ的10-酮基结构类似物,对成人和儿童癫痫部分性发作有较好效果,2004年美国FDA推荐其作为治疗新诊断部分性癫痫的一线用药。我国中华医学会神经内科学分会脑电图与癫痫学组的2011年《抗癫痫药物应用专家共识》^[3]建议对于PSE患者,OXC为首选治疗药物,并与CBZ等同为一类药物。但目前,国内外尚无权威指南对PSE的药物治疗给出推荐意见,因此本研究对已有的国内外公开发表的关于OXC和CBZ治疗PSE的RCT进行Meta分析,系统评价两者的有效性和安全性,以期为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

在PubMed、Cochrane Library、EMbase、万方数据库、维普、中国知网、中国生物医学文献数据库(CBM)中对相关文献进行检索。中文检索词为:奥卡西平、卡马西平、脑卒中后继发性癫痫、脑梗死、脑出血、脑血管疾病、癫痫;英文检索词为:oxcarbazepine, carbamazepine, post-stroke epilepsy, cerebral infarction, cerebral hemorrhage, cerebrovascular disease, epilepsy。检索方式均为主题词+自由词模式。检索时间均为从建库以来至2017年8月。

1.2 文献的纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准

①研究对象:脑卒中后继发性癫痫患者,性别年龄不限。卒中类型包括缺血性卒中(脑梗死等)或出血性卒中(脑出血、蛛网膜下隙出血等),诊断参照中国第4届脑血管病会议制定的相关标准,并有相关影像资料的支持;癫痫类型包括早发性或晚发性,诊断参照国际抗癫痫联盟所提出的相关标准。②研究设计:OXC和CBZ治疗脑卒中后继发性癫痫的RCT;③干预措施:实验组服用OXC,对照组服用CBZ;④结局指标:癫痫控制的总体有效率,不良反应发生率。

1.2.2 排除标准

①联合用药治疗的研究;②动物实验;③个案报告、病例报告、综述、回顾性试验、非RCT;④重复发表或不能提取统计数据的研究。

1.3 质量评价

采用RevMan5.3提供的风险偏倚评估工具对各个研究进行方法学质量评估。Cochrane偏倚风险评估工具主要从随机序列的产生和分配隐藏(选择偏倚)、对研究者和受试者施盲(实施偏倚)、结局

评估中的盲法(测量偏倚)、结局数据的完整性(失访偏倚)、选择性报告研究结果(报告偏倚)及其他偏倚来源这6个方面共7个条目对偏倚风险进行评价。每个条目均采用“低风险”、“高风险”和“不清楚”判定。

1.4 数据提取

由2名研究人员独立进行文献的数据提取,如意见不一致,商讨解决或者同第三位研究人员协商解决。提取数据的内容包括:第一作者、发表年份、国家、样本量、有无退出或失访、年龄、性别组成、干预措施、疗程等。

1.5 统计分析

使用Review Manager5.3软件进行数据分析。癫痫控制的总体有效率和不良反应发生率均采用RR为效应量进行合并分析,各效应量均以95%置信区间(95% CI)表示。通过 χ^2 检验和 I^2 确定各研究是否存在统计学异质性以及异质性大小,当 $P > 0.1$ 认为各研究间同质性较好,当 $P < 0.1$ 认为各研究间有异质性; $0 < I^2 < 25\%$ 为低异质性, $25\% < I^2 < 50\%$ 为中度异质性, $I^2 > 50\%$ 为高度异质性。当 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型分析;当 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,采用随机效应模型分析。结果用森林图表示,并用漏斗图判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

由于相关的研究较少,初检出文献65篇,去除重复文献后剩余文献38篇,进一步阅读题目、摘要和全文,最终纳入6篇RCT,均为中文文献,共包含517例患者(图1),纳入研究的基本特征见表1。

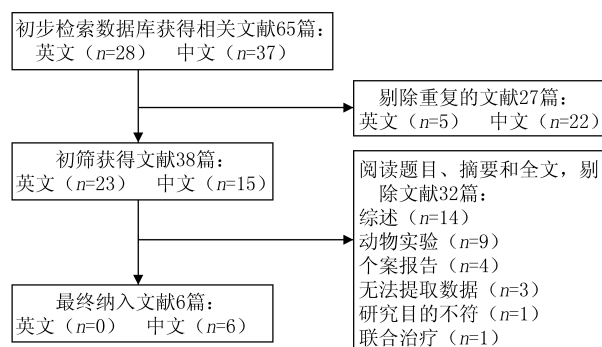


图1 文献筛选流程图

2.2 文献质量评价

运用RevMan5.3软件中的“Cochrane 风险偏倚评估工具”对所纳入的研究进行偏倚风险评估。6

表1 纳入研究的癫痫患者基本特征

第一作者及发表年份	国家	样本量		退出/失访	性别(女)		平均年龄(岁)		剂量(m/mg)和方法		疗程(t/mon)
		OXC	CBZ		OXC	CBZ	OXC	CBZ	OXC	CBZ	
杨丹,2017 ^[4]	中国	40	40	0	15	14	62.23±1.32	62.35±1.67	150,tid	200,bid	6
侯蕴祈,2010 ^[5]	中国	40	40	5	ND	ND	ND	ND	150,tid	200,bid	3
丁年冬,2016 ^[6]	中国	28	28	0	13	12	58.3±5.2	60.2±7.3	150,tid	200,bid	3
马刚,2015 ^[7]	中国	56	56	0	16	18	58.9±13.8	58.8±13.7	150,tid	200,bid	6
王艳,2014 ^[8]	中国	52	52	0	14	12	62.8±8.1	61.1±6.2	150,tid	200,bid	3
韦韬,2016 ^[9]	中国	41	44	0	17	18	56.2±11.6	54.7±12.3	150,tid	200,bid	12

注:OXC:奥卡西平组;CBZ:卡马西平组;ND:未说明

项研究^[4-9]都提到了随机分组,只有1项研究^[6]提及使用随机数字表法,其余5项^[4,5,7-9]研究未提及具体的随机方法,可能存在假随机;6项研究均未明确报道分配隐藏以及是否采用盲法;6项研究中,有1项^[5]的对照组有5例退出,报告了退出原因但未进行意向治疗分析,其余5项^[4,6-9]均无退出或失访;6项研究中,有1项^[5]未详细报告具体不良反应的类型和人数,其余5项^[4,6-9]均有报告。结果如图2、图3所示。

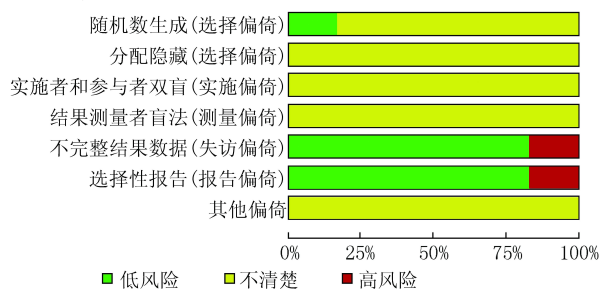


图2 纳入研究的Cochrane风险评估分布

2.3 Meta分析结果

2.3.1 OXC和CBZ组总体有效率的比较

总体有效率的Meta分析结果:6篇文献均报告了控制癫痫的总体有效率。RevMan5.3软件分析显示,各研究间存在轻度异质性($P=0.27, I^2=22% < 50%$),因此采用固定效应模型,结果显示OXC组控制癫痫的总体有效率高于CBZ组,差异有统计学意义($RR=1.44, 95% CI: 1.29\sim 1.60$,

马刚2015	韦韬2016	王艳2014	杨丹2017	侯蕴祈2010	丁年冬2016	偏倚类型
?	?	?	?	?	+	随机数生成 (选择偏倚)
?	?	?	?	?	?	分配隐藏 (选择偏倚)
?	?	?	?	?	?	实施者和参与者双盲 (实施偏倚)
?	?	?	?	?	?	结果测量者盲法 (测量偏倚)
+	+	+	+	+	+	不完整结果数据 (失访偏倚)
+	+	+	+	+	+	选择性报告 (报告偏倚)
?	?	?	?	?	?	其他偏倚

图3 Cochrane总体风险评估

$P<0.00001$),见图4。漏斗图提示本研究存在一定的发表偏倚(图5)。

敏感性分析:依次剔除各项研究并重新合并,发现侯蕴祈^[5]的研究被剔除后,合并结果的异质性大小 I^2 降至0%(图6),说明侯蕴祈^[5]的研究是总合并结果的异质性来源之一,可能的原因如下:该研究的CBZ组有5例退出,作者只进行了完成治疗分析(per protocol,PP分析)而未采用意向治疗分析(intention to treat analysis,ITT分析),且上述Meta分析对于该组的数据提取也采用了PP分析,可能会过高地估计该组治疗结果从而影响整体Meta分析结果。因此,再对该组数据进行提取,采用ITT

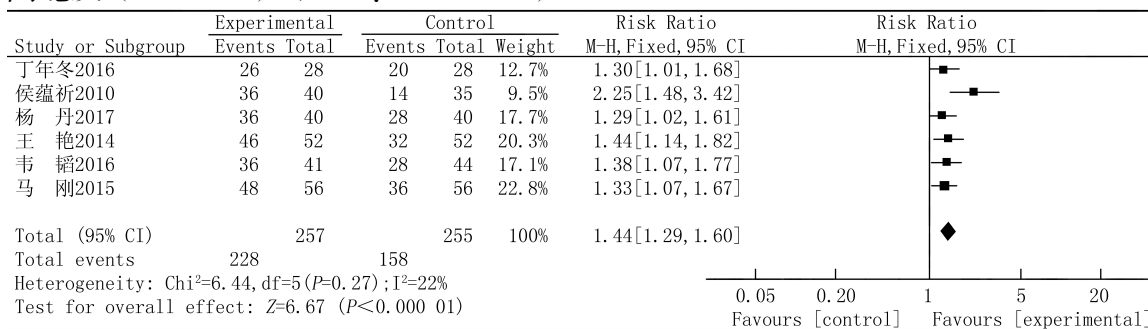


图4 OXC与CBZ治疗PSE总体有效率的Meta分析

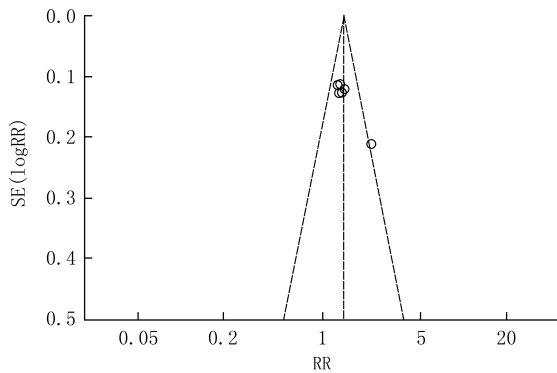


图5 OXC与CBZ治疗 PSE总体有效率的漏斗图

分析,将退出的5例视为有效(最差化分析),即总有效人数为19例、总人数为40例,Meta分析结果如

图7所示,总合并结果无异质性($I^2=0\%$),OXC组控制癫痫的总体有效率高于CBZ组,差异有统计学意义($RR=1.42, 95\% CI: 1.28 \sim 1.57, P<0.00001$)。由此可见,PP分析和ITT分析结果一致,结果较为稳定。

2.3.2 OXC和CBZ组不良反应发生率的比较

总不良反应发生率的Meta分析结果:6篇研究均报告了发生不良反应的人数,各研究间无明显异质性,因此采用固定效应模型,结果显示OXC组的总不良反应发生率低于CBZ组,差异有统计学意义($RR=0.39, 95\% CI: 0.26 \sim 0.57, P<0.00001$),见图8,表明OXC对PSE的安全性高于CBZ。漏斗图显示本研究存在一定的发表偏倚(图9)。

不良反应亚组分析:纳入的6篇文献中,有5

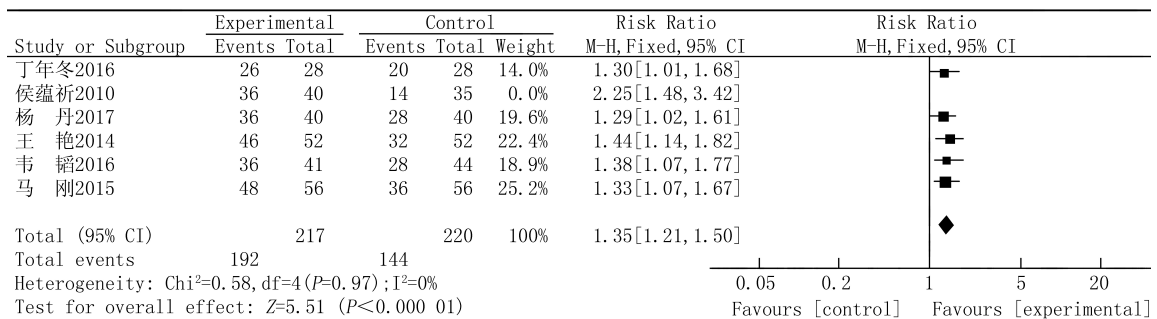


图6 OXC与CBZ治疗PSE总体有效率的敏感性分析

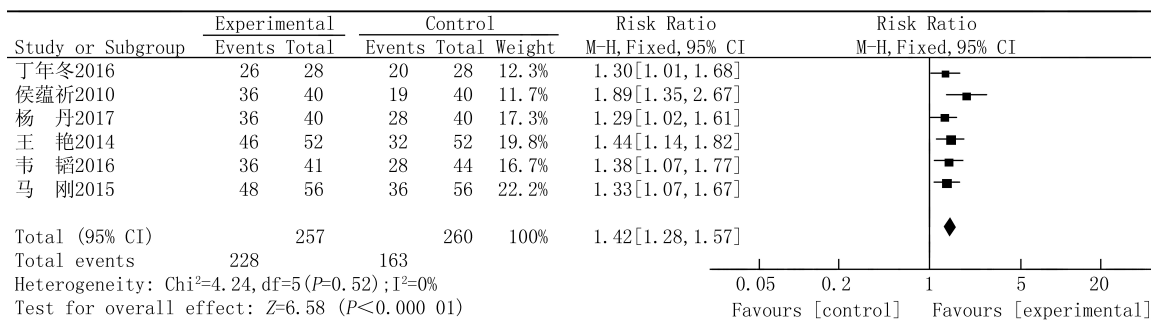


图7 OXC与CBZ治疗PSE总体有效率的ITT分析

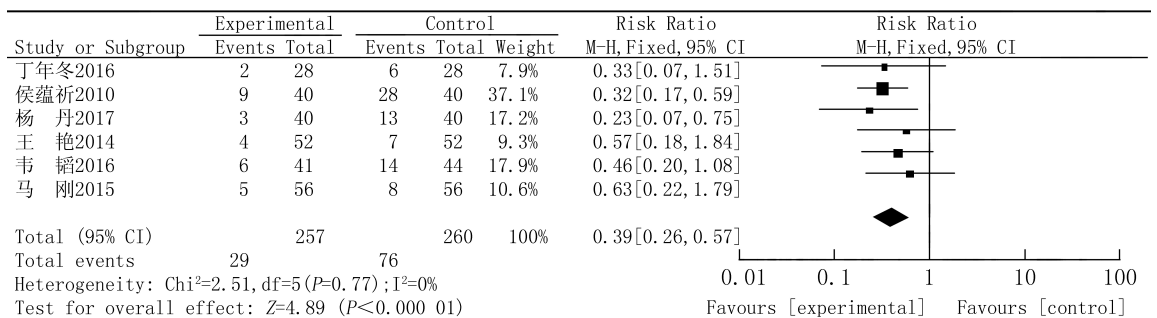


图8 OXC与CBZ治疗PSE总不良反应发生率的Meta分析

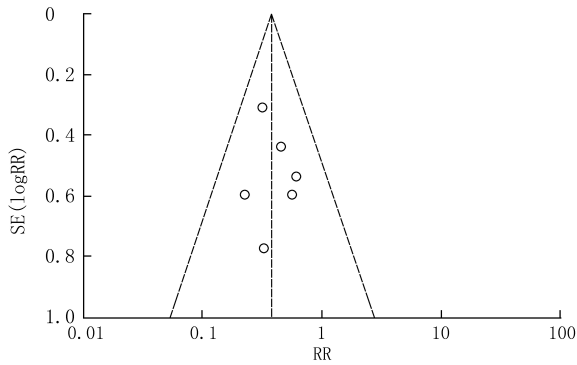


图9 OXC与CBZ治疗PSE总不良反应发生率的漏斗图

篇^[4,6-9]具体报告了各型不良反应及发生人数,发生皮疹和头晕的5篇^[4,6-9]均有报告,有4篇^[4,6-8]报告了嗜睡,3篇^[4,7,9]报告了恶心、呕吐。根据不良反应类型进行亚组分析,各亚组间均无异质性($I^2=0\%$),因此采用固定效应模型,结果如图10所示。结果显示,OXC组的皮疹发生率低于CBZ组,差异无统计学意义($RR=0.63, 95\% CI: 0.24\sim 1.64, P=0.34$);OXC组的头晕发生率低于CBZ组,差异无统计学意义($RR=0.48, 95\% CI: 0.16\sim 1.45, P=0.19$);OXC组的嗜睡发生率低于CBZ组,差异无统计学意义($RR=0.44, 95\% CI: 0.14\sim 1.41,$

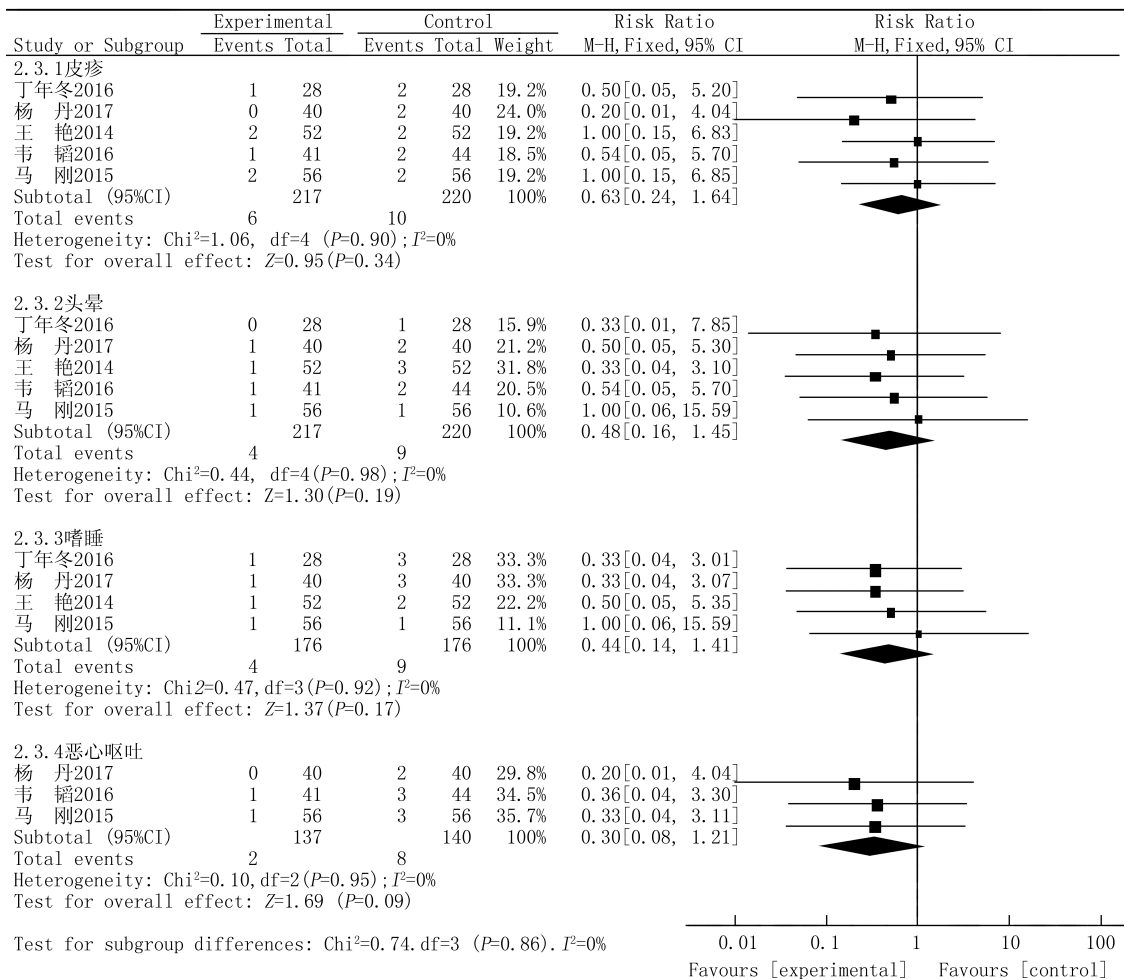


图10 OXC与CBZ治疗PSE总不良反应发生率的亚组分析

$P=0.17$);OXC组的恶心、呕吐发生率低于CBZ组,差异无统计学意义($RR=0.30, 95\% CI: 0.08\sim 1.21, P=0.09$)。可能由于本研究的文献数量和样本量较少,两组的4种不良反应发生率的比较差异均无统计学意义,因此还需更多质量较高、样本量较大的RCT进一步验证。

3 讨论

PSE是中老年患者常见的癫痫类型,其治疗不仅要考虑癫痫发作类型,还要考虑老年人这一特殊群体的生理病理特征、合并用药等因素。PSE多为部分性发作,患者往往有高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病,需服用抗高血压、抗凝、抗血小板等治疗

心脑血管疾病的药物,加之老年患者的生理功能减退、对药物耐受性降低,因此抗癫痫药物的选择应在较好控制癫痫的同时与其他药物有较少的相互作用和更好的耐受性。CBZ对部分性发作的疗效较好,其大部分经肝药酶CYP3A4代谢^[10],能诱导肝药酶加速自身代谢,也可加快某些口服抗凝药(如华法林)、抗癫痫药(如丙戊酸钠、苯妥英钠、苯二氮草类)、口服避孕药等药物的代谢,某些肝药酶抑制剂(如丙戊酸钠等)可抑制CBZ的代谢^[11],因此服用CBZ时易产生药物相互作用及浓度相关性不良反应。OXC为CBZ的10-酮基结构类似物,对成人癫痫部分性发作有良效,绝大部分在肝脏代谢还原为一种单羟基活性代谢物10,11-二氢-10-羟基卡马西平(MHD),MHD是OXC发挥抗癫痫作用的主要活性物质^[12],大部分经UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyltransferases,UGTs)代谢转化为O-葡萄糖酸形式,一小部分转化成无活性的二羟基代谢物10,11-二羟基卡马西平^[13],因此与经细胞色素P450酶代谢的药物(如抗凝剂等)之间不会发生相互作用。国外有研究表明,由于传统AEDs如苯妥英钠、CBZ、苯巴比妥等影响患者神经功能复苏和骨骼健康,与抗凝和抗血小板药物存在相互作用,且耐受性低,因而并不是卒中患者的最佳选择^[14]。

本研究的Meta分析显示,OXC对PSE患者癫痫控制的总体有效率高于CBZ,差异有统计学意义($RR=1.44, 95\% CI: 1.29\sim 1.60, P<0.000\ 01$),合并结果低异质性,敏感性分析发现侯蕴祈^[12]的研究是异质性来源,由于该研究对照组有5例失访,故进行ITT分析,结果与PP分析一致,说明总体结果较为稳定。不良反应发生率的分析显示,OXC的总不良反应发生率低于CBZ,差异有统计学意义($RR=0.39, 95\% CI: 0.26\sim 0.57, P<0.000\ 01$)。但是对各型不良反应的分析发现,两组的皮疹、头晕、嗜睡、恶心、呕吐发生率的比较,差异均无统计学意义,可能是由于本研究纳入文献数量、样本量较少,数据缺乏代表性。以上结果提示,OXC对PSE的有效性和安全性均优于CBZ,但考虑到纳入研究的数量和样本量较少、质量较低,并存在一定的发表偏倚,因此还需更多大样本、高质量的临床研究进一步分析证实。

本研究的局限性:①本研究共纳入6篇RCT,共517例患者,文献质量较低,样本量较少,个别研究的数据分析、结局报告等存在一些偏倚。②纳入的文献均是国内研究,因此无法分析地域、人种的差异是否会对结果产生影响。③药物剂量和疗程的差异、随访时间的长短、各研究的人群基线资料是否有

可比性等均可能给研究带来很多混杂因素,影响各研究之间的同质性。④卒中可分为缺血性卒中(脑梗死)和出血性卒中(脑出血和蛛网膜下隙出血),癫痫可分为早发性和晚发性,卒中类型和癫痫类型的不同可能会影响药物的疗效和不良反应的发生,进而影响总体合并结果。由于本研究数据有限,因而无法进一步分层分析。综合上的局限性提示,还需更多大样本、设计严谨、高质量的RCT进一步分析,以提供更可靠的循证医学证据。

【参考文献】

- [1] ZELANO J. Poststroke epilepsy: update and future directions[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(5): 424-435.
- [2] ZELANO J, LUNDBERG RG, BAARS L, et al. Clinical course of poststroke epilepsy: a retrospective nested case-control study[J]. *Brain Behav*, 2015, 5(9): e00366.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1): 20-21.
- [4] 杨丹. 奥卡西平和卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效对比和康复分析[J]. *中国伤残医学*, 2017, 25(1): 49-50.
- [5] 侯蕴祈. 奥卡西平与卡马西平单药治疗脑梗死后迟发型癫痫的对照研究[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(15): 52-53.
- [6] 丁年东. 奥卡西平与卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效对比观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(24): 42-43.
- [7] 马刚. 奥卡西平与卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫对比研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(14): 24-25.
- [8] 王艳, 赵新利, 吴新艳, 等. 奥卡西平与卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫疗效比较[J]. *新乡医学院学报*, 2014, 31(4): 312-314.
- [9] 韦韬, 邱小鹰, 陈红, 等. 奥卡西平与卡马西平在脑卒中后继发性癫痫的疗效观察[J]. *医学信息*, 2016, 29(9): 267-267.
- [10] SZOEKE CE, NEWTON M, WOOD JM, et al. Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(2): 189-196.
- [11] BOOTSMA HP, RICKER L, DIEPMAN L, et al. Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(2): 296-303.
- [12] ROUAN MC, LECAILLON JB, GODBILLON J, et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 47(2): 161-167.
- [13] ANTUNES NJ, VAN DIJKMAN SC, LANCHOTE VL, et al. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolite 10-hydroxycarbazepine in healthy subjects [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 109S: S116-S123.
- [14] RYVLIN P, MONTAVONT A, NIGHOGHOSSIAN N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients [J]. *Neurology*, 2006, 67(4): 3-9.

【收稿日期】 2017-10-19 【修回日期】 2018-03-26

【本文编辑】 陈盛新