

丙戊酸钠对比地西洋治疗成人癫痫持续状态有效性和安全性的Meta分析[△]

刘琛*, 闫素英#, 唐静(首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R969.4;R742.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3368-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.22

摘要 目的:系统评价丙戊酸钠对比地西洋治疗成人癫痫持续状态的有效性和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBase、PubMed、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,收集丙戊酸钠(试验组)对比地西洋(对照组)治疗成人癫痫持续状态的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(qRCT),提取数据并进行质量评价后,采用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 5 项 RCT,合计 276 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者 48 h 癫痫复发率显著低于对照组[OR=0.39,95% CI(0.16,0.96),*P*=0.04],而 2 h 内控制癫痫的有效率[OR=1.76,95% CI(0.88,3.52),*P*=0.11]和肝损害发生率[RR=1.19,95% CI(0.38,3.70),*P*=0.77]与对照组比较,差异无统计学意义。结论:丙戊酸钠治疗成人癫痫持续状态疗效和安全性与地西洋相当,而控制患者复发效果优于地西洋。受纳入研究方法学的限制,该结论有待大样本、高质量的 RCT 进一步证实。

关键词 丙戊酸钠;地西洋;癫痫持续状态;成人;Meta 分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Sodium Valproate versus Diazepam in the Treatment of Status Epilepticus in Adults: a Meta-analysis

LIU Chen, YAN Su-ying, TANG Jing (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of sodium valproate versus diazepam in the treatment of status epilepticus in adults, and to provide evidence-based reference for clinic treatment. METHODS: Retrieved from Medline, EMBase, PubMed, Cochrane Library, CJFD, VIP database, CBM and Wanfang database, the randomized controlled trials (RCT) about sodium valproate (test group) versus diazepam (control group) in the treatment of status epilepticus in adults were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 5 RCTs were included, involving 276 patients. Results of Meta-analysis showed that recurrence rate of epilepsy in 48 h in test group was significantly lower than that of control group [OR=0.39, 95% CI(0.16, 0.96), *P*=0.04]. Compared with the control group, the effective rate controlling epilepsy within 2 h [OR=1.76, 95% CI(0.88, 3.52), *P*=0.11] and incidence of liver injury [RR=1.19, 95% CI(0.38, 3.70), *P*=0.77] were no significant differences. CONCLUSIONS: The efficacy and safety of sodium valproate was equivalent to diazepam in the treatment of status epilepticus in adults, however, sodium valproate was superior to diazepam in terms of controlling recurrent effect. Due to methodology limit of included studies, large-scale and high quality RCT are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Sodium valproate; Diazepam; Status epilepticus; Adults; Meta-analysis; Efficacy; Safety

癫痫持续状态是指癫痫连续发作之间意识尚未完全恢复又频繁再发,或癫痫发作持续 30 min 以上不自行停止^[1],是神经科常见的危急重症,如不能得到及时控制,则易出现神经毒性损伤和循环衰竭,导致脑供血供氧不足而引起永久性损害,致残率和致死率均较高。药物治疗首选地西洋,剂量为 10~20 mg,单次最大剂量不超过 20 mg。如果 15 min 后复发可重复给药,或用地西洋 100~200 mg 溶于 5% 葡萄糖盐水中,

于 12 h 内缓慢静脉滴注。丙戊酸钠是一种广谱抗癫痫药,在临床实践中亦常用于癫痫持续状态^[2],剂量为 15 mg/kg,缓慢静脉注射,持续至少 5 min,然后以 1 mg/(kg·h) 静脉滴注,使患者血药浓度达 75 mg/L。多项研究报道了丙戊酸与地西洋治疗成人癫痫持续状态的疗效,但各研究较为分散,所得结论临床参考价值有限^[3-5]。为此,本研究采用 Meta 分析的方法系统评价了丙戊酸钠对比地西洋治疗成人癫痫持续状态的有效性和安全性,以为临床治疗提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(qRCT)。语种限定为中文和英文。

△ 基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

* 药师。研究方向:老年药学。电话:010-83198352。E-mail: 13264273306@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:合理用药。电话:010-83198682。E-mail: yansuying10@sina.cn

1.1.2 患者类型 年龄 ≥ 18 岁,性别不限;依据《神经病学》^[1]中癫痫持续状态诊断标准诊断为癫痫持续状态发作。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予丙戊酸钠治疗,对照组患者给予地西洋治疗。两组疗程均为12~48 h。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括①2 h内控制癫痫的有效率;②48 h癫痫复发率;安全性指标为③肝损害发生率。

1.1.5 排除标准 ①纳入人群包括儿童的研究;②表述不清的文献;③试验组混杂有对照组中没有的其他阳性药物或对照组中混杂有试验组中没有的阳性药物;④文献数据前后矛盾,文献质量不佳者;⑤缺乏疗效判断指标及疗效信息的研究;⑥基础研究(药理作用机制、药动学等);⑦研究进展综述。

1.2 数据库检索

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、Medline、EMBase、PubMed、Cochrane 图书馆。检索时限为各数据库建库起至2015年3月。中文数据库采用与MeSH主题词匹配的“丙戊酸”“癫痫持续状态”作为检索词进行检索,并扩展丙戊酸的商品名,包括“德巴金”“典泰”“汉非”等以保证检索完全。英文数据库采用MeSH主题词:“Valproic acid”“Status epilepticus”作为检索词进行检索。

1.3 文献筛选和资料提取

采用Note Express 9.0软件将重复文献筛选出来并剔除,重复文献定义为作者、题目和发表年份相同的文献。阅读文献题目,排除明显不符合纳入标准的文献,对可能符合纳入标准的文献获取全文并阅读,确定最终入选的文献。提取文献中的相关信息包括(1)文献的基本情况:文献题目、作者、发表年份、发表期刊、检出数据库等;(2)研究的基本情况:纳入人群、例数、干预措施(药物名称、用法用量、给药途径、疗程)、结局指标等;(3)研究的质量:随机序列产生是否恰当、隐藏分配是否恰当、盲法使用是否恰当、退出与失访是否描述理由、是否有选择性报道、是否有其他偏倚等。由不同作者撰写的不同文献,如果试验结果相同,也视为重复文献,只纳入最新发布或者研究结果最全面的文献。文献检索、筛选和数据提取均由两位研究员独立进行,然后对结果进行核对,如有分歧则协商解决或由第三位研究员协助解决。原始研究信息不清楚时应与作者联系,如无回复,该项目记为不清楚。

1.4 质量评价

纳入文献的质量按照改良的Jadad评分标准进行评价,内容包括:随机序列产生是否恰当,隐藏分配是否恰当,盲法使用是否恰当,退出与失访是否描述理由,是否有选择性报道,是否有其他偏倚等。按照质量由高到低分为A、B、C级。所有质量标准均满足者,评为A级,偏倚发生风险较低;其中任意一项描述不清楚者,评为B级,偏倚发生风险为中等;其中任意一项未描述或者不正确者评为C级,具有较高偏倚风险。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。计数资料使用比值比(OR)或相对危险度(RR)作为疗效分析统计量。各效应量均以95%可信区间(CI)表示。异质性包括临床异质性、方法学异质性和统计学异质性。采用 q 统计量检验,检验水准为0.10。当 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,视为无统计学异质性,采用固定效应模型分析,以OR值为统计量;反之,视为有统计学异质性,采用随机效应模型分析,以

RR值为统计量,并对可能导致异质性的因素进行分析,必要时,进行亚组分析。当 P 接近0.10或 I^2 接近50%时,采用两种分析方法同时进行。若两个研究组间存在统计学异质而无临床异质性,则采用随机效应模型进行分析,并进行敏感性分析。如果研究间异质性过大或无法寻找数据来源时,采用描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

中文数据库:CBM数据库检索到人体研究69篇,动物研究6篇;CJFD数据库检索到人体研究95篇,动物研究27篇;万方数据库检索到人体研究183篇,动物研究83篇,3个数据库中的人体研究共353篇,使用Note Express 9.0软件查重37篇,剩余316篇,仔细阅读文章后,系统评价1篇,RCT 8篇,其他研究307篇,最终纳入符合本研究纳入与排除标准的中文文献5篇,合计276例患者。英文数据库:Cochrane图书馆检索到人体研究11篇,无动物研究;EMBase数据库检索到人体研究1338篇,动物研究82篇;Medline数据库检索到人体研究167篇,动物研究22篇;PubMed数据库检索到人体研究362篇,动物研究63篇。共检索到1879篇,使用Note Express 9.0软件查重230篇,剩余1649篇。仔细阅读文章后,系统评价8篇,RCT 12篇,其他1631篇。最终无符合本研究纳入标准的英文文献。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者与发表年份	组别	例数	干预措施	疗程,h	结局指标
万婷玉(2013) ^[8]	试验组	30	丙戊酸钠注射液15 mg/kg,静脉注射5 min,然后1 mg/(kg·h),静脉滴注	12	①②
	对照组	30	地西洋注射液10 mg,静脉注射5 min,然后100 mg,静脉滴注	12	①②
许方义(2012) ^[9]	试验组	30	丙戊酸钠注射液10~15 mg/kg,静脉注射5 min,然后0.5~1 mg/(kg·h),静脉滴注	48	①②③
	对照组	30	地西洋注射液10 mg,静脉注射5 min,然后8~16 mg/h,静脉滴注	48	①②③
黄艳(2013) ^[10]	试验组	23	丙戊酸钠注射液400 mg,静脉注射5 min,然后400 mg,静脉滴注	48	①②
	对照组	24	地西洋注射液10 mg,静脉注射5 min,然后50 mg,静脉滴注	48	①②
王少纲(2013) ^[11]	试验组	44	丙戊酸钠注射液400 mg,静脉注射5 min,然后400 mg,静脉滴注	48	①③
	对照组	41	地西洋注射液10 mg,静脉注射5 min,然后50 mg,静脉滴注	48	①③
方 璟(2011) ^[12]	试验组	12	丙戊酸钠注射液15~20 mg/kg,静脉注射5 min,然后0.5~1 mg/(kg·h),静脉滴注	48	③
	对照组	12	地西洋注射液10~20 mg,静脉注射5 min,然后60~100 mg,静脉滴注	48	③

2.2 文献质量评价结果

纳入研究均为RCT。5项研究都提到了随机分组,但并未提及具体的随机方法,很可能存在假随机的情况^[3-7];5项研究均未明确报道分配隐藏,亦未明确报道结果评价者、医疗服务提供者、受试者是否采用盲法。5项研究均没有退出和失访的患者,亦没有选择性报道结果。纳入研究质量详见图1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 2 h内控制癫痫的有效率 4项研究(合计252例患者)报道了2 h内控制癫痫的有效率^[3-7],各研究结果间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者2 h内控制癫痫的有效率比

较,差异无统计学意义[OR=1.76,95%CI(0.88,3.52),P=0.11]。

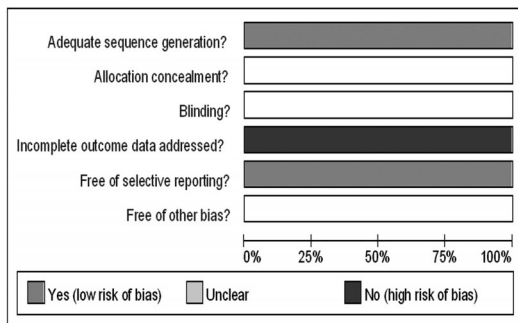


图1 文献质量评价图

Fig 1 Quality evaluation chart of literature

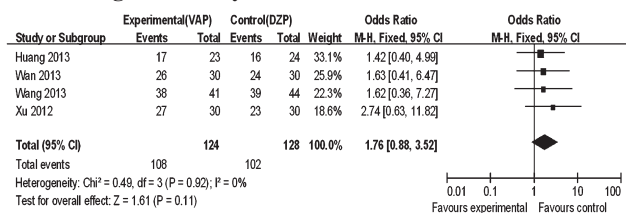


图2 两组患者2 h内控制癫痫有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of controlling epilepsy rate within 2 h in 2 groups

2.3.2 48 h癫痫复发率 3项研究(合计167例患者)报道了48 h癫痫复发率^[3-5],各研究结果间无统计学异质性(P=0.62, I²=0),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者48 h癫痫复发率显著低于对照组,两组比较,差异有统计学意义[OR=0.39, 95% CI(0.16, 0.96), P=0.04]。

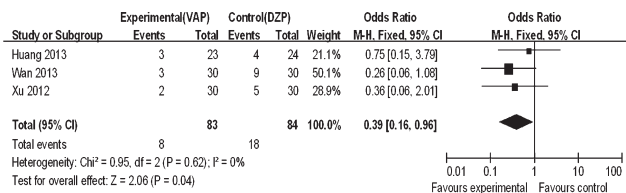


图3 两组患者48 h癫痫复发率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of recurrence rate of epilepsy rate in 48 h in 2 groups

2.3.3 肝损害发生率 3项研究(合计169例患者)报道了肝损害发生率^[4, 6-7],虽然各研究结果间无统计学异质性(P=0.64, I²=0),但由于现有文献报道的安全性病例数太少,可能存在较大的偏倚,故使用随机效应模型平衡研究的偏倚,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者肝损害发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.19, 95% CI(0.38, 3.70), P=0.77]。

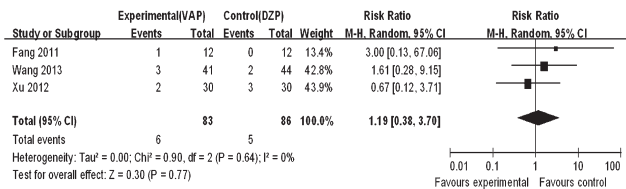


图4 两组患者肝损害发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of incidence of liver injury in 2 groups

2.4 敏感性分析

将2 h内控制癫痫有效率和48 h癫痫复发率采用的固定效应模型改为随机效应模型,将统计采用的OR值改为RR值,研究结果均未发生改变,说明本研究结果较为稳定。

3 讨论

目前治疗成人癫痫持续状态推荐的首选药物是苯二氮草类药物或劳拉西泮静脉注射,一线治疗包括重复使用苯二氮草类药物或劳拉西泮、静脉注射丙戊酸钠^[2]。本研究系统评价了丙戊酸钠对比地西洋治疗成人癫痫持续状态的疗效和安全性,结果表明用于治疗成人癫痫持续状态时,以2 h内控制癫痫有效率或者48 h癫痫复发率为终点指标,丙戊酸钠有效性均不低于地西洋。美国食品药品监督管理局(FDA)于2014年3月发布丙戊酸钠缓释胶囊修改说明书,增加肝损害的黑框警告^[8]。本研究以肝损害发生率为指标,评价两药安全性,结果两组患者肝损害发生率比较差异无统计学意义,提示两药安全性相当。

Meta分析的本质为观察性研究,偏倚不可避免,本次系统评价的偏倚主要包括以下几方面:首先,随机方法报道不详,文献中虽提及“随机”,但未介绍具体方法;其次,所有研究均未提及分配隐藏,可能导致选择性偏倚;再次,所有研究均未提及盲法,可能导致测量偏倚。提示在今后的临床试验中,应尽可能按照RCT的规范化设计进行,包括通过用随机数字表或软件产生随机序列的方法将患者入组,确保患者和临床试验实施者、结果测量者、统计分析者均不知道患者的分组信息等,以保证临床试验数据的可信程度。

综上所述,丙戊酸钠治疗成人癫痫持续状态的疗效和安全性与地西洋相当,而控制患者复发效果优于地西洋。受纳入研究方法学的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步证实。

参考文献

- [1] 王维治,罗祖明.神经病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2004:316-319.
- [2] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识[J].中华神经科杂志,2013,46(2):133.
- [3] 万婷玉,王丹,王艳竹,等.丙戊酸钠滴注治疗癫痫持续状态的疗效分析[J].国际医药卫生导报,2013,19(7):1 000.
- [4] 许方义.丙戊酸钠治疗癫痫持续状态的疗效分析[J].当代医学,2012(19):146.
- [5] 黄艳.地西洋与丙戊酸钠治疗癫痫持续状态的疗效比较[J].医药前沿,2013(8):153.
- [6] 王少纲.地西洋与丙戊酸钠注射液治疗癫痫持续状态的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(14):87.
- [7] 方璟,赵亚洲,向维,等.丙戊酸钠注射液治疗癫痫持续状态12例[J].蚌埠医学院学报,2011,36(5):497.
- [8] Stavzor (valproic acid) Delayed Release Capsules. Detailed view: safety labeling changes approved by FDA center for drug evaluation and research (CDER) [EB/OL]. (2014-03)[2014-09-15].http://www.fda.gov/safety/med-watch/safetyinformation/ucm360495.htm.

(收稿日期:2014-09-03 修回日期:2015-07-13)

(编辑:申琳琳)