

左乙拉西坦治疗儿童癫痫的系统评价

戴婧¹ 韩璐² 王丽² 张伶俐²

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院药剂科, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的 左乙拉西坦已经广泛应用于儿童癫痫的治疗中,但尚无高质量证据证明其安全性和有效性。本研究系统评价左乙拉西坦治疗儿童癫痫的有效性和安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane 数据库和中国生物医学文献光盘数据库、万方和维普中文数据库,检索时间截止 2009 年 3 月。纳入左乙拉西坦治疗儿童癫痫的随机和半随机试验,用 meta 分析方法对数据进行处理和系统评价。结果 纳入 2 个随机对照试验。一篇为左乙拉西坦($n=101$)与安慰剂对照($n=91$)添加治疗儿童难治性癫痫的多中心随机双盲试验,共 198 名患儿,左乙拉西坦和安慰剂发作完全缓解率分别为 6.9%,1% ($P<0.01$)。与安慰剂组比较,左乙拉西坦治疗明显减少了癫痫发作频率($P<0.01$)。另一篇为左乙拉西坦($n=21$)与奥卡西平($n=18$)单药治疗儿童中央颞区棘波癫痫随机对照试验。共 39 名患儿。左乙拉西坦和奥卡西平两组发作完全缓解率分别为 90.5%,72.2% ($P=0.410$)。左乙拉西坦治疗相关副反应发生率与安慰剂组和奥卡西平两组差异无统计学意义。结论 目前证据表明,左乙拉西坦治疗儿童癫痫有效,但仍需更多实验数据支持。 [中国当代儿科杂志,2010,12(2):128-131]

[关键词] 左乙拉西坦;癫痫;系统评价;儿童

[中图分类号] R748 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)02-0128-04

Levetiracetam therapy for childhood epilepsy: a systematic review

DAI Jing, HAN Lu, WANG Li, ZHANG Ling-Li. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610004, China (Zhang L-L, Email: zhlingli@sina.com)

Abstract: Objective Levetiracetam has been widely used for childhood epilepsy, but there is no high quality evidence to support its use. This study performed a systematic review to evaluate the effectiveness and safety of levetiracetam therapy for childhood epilepsy. **Methods** The papers related to levetiracetam therapy for childhood epilepsy published up to March, 2009 were retrieved electronically from the PubMed, Embase, the Cochrane Library, Chinese Biomedical Database, Wanfang and Weipu Chinese Journals Full-text Database. The relevant papers on randomized control trials (RCTs) or quasi-RCTs were studied by meta analysis. **Results** Two papers that met the inclusion criteria were included. The first paper involved 198 patients, including 108 cases in the levetiracetam therapy group and 97 cases in the placebo group. Seven cases (6.9%) were seizure-free in the levetiracetam therapy group compared with 1 case (1%) in the placebo group ($P<0.01$) 14 weeks after treatment. Levetiracetam therapy decreased significantly the frequency of seizures compared with the placebo treatment. The second paper involved 39 patients, including 21 cases in the levetiracetam therapy group and 18 cases in the oxcarbazepine therapy group. Nineteen cases (90.5%) were seizure-free in the levetiracetam therapy group compared with 13 cases (72.2%) in the oxcarbazepine therapy group ($P=0.410$) during a follow-up of 12-24 months. The adverse effects in the levetiracetam therapy group were not significantly different from the placebo and the oxcarbazepine therapy groups. **Conclusions** The current evidence shows that levetiracetam therapy is effective for childhood epilepsy. However, it needs to be proved by the multi-centre, large sample RCTs.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (2):128-131]

Key words: Levetiracetam; Epilepsy; Systematic review; Child

癫痫(epilepsy)是由多种原因引起的一种脑部慢性疾病。癫痫的发病机制目前尚不清楚,但其是由神经元异常放电所致的理论得到了广泛认同。癫痫的发病率为 24/10 万~53/10 万^[1],且随年龄增长而降低,1 岁内发病率最高。世界范围内有 5 000 万人受到癫痫的困扰^[2-3],其中约 60% 的癫痫患者起病于儿童时期。

癫痫患者中除一部分能针对病因进行治疗外

[收稿日期]2009-05-19;[修回日期]2009-08-12
[作者简介]戴婧,女,硕士研究生。
[通信作者]张伶俐,副教授。

(如手术治疗),其余均需要长期使用抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)治疗。关于儿童癫痫治疗方案国内外尚无统一标准。抗癫痫新药左乙拉西坦(levetiracetam,商品名为 Keppra,开浦兰)属吡咯烷酮衍生物,为吡拉西坦的类似物。适用于部分性发作,肌阵挛发作及原发性全身强直-阵挛发作的辅助治疗(加用其他抗癫痫药)或单药治疗。

由于其显著的有效性和安全性优势,左乙拉西坦已广泛应用于儿童及成人各种类型癫痫的单药或添加治疗。目前已有多个关于左乙拉西坦治疗成人癫痫的有效性和安全性的系统评价发表,结论为左乙拉西坦在与其他抗癫痫药物对照中,恢复率和退出率优势均具有统计学意义^[46],为成人用药提供了循证依据。为进一步明确左乙拉西坦治疗儿童癫痫的有效性和安全性,本研究对左乙拉西坦治疗儿童癫痫的有效性和安全性进行了系统评价,为临床合理选药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①研究类型:纳入双盲,单盲,或非盲法的随机对照试验(RCT)和半随机对照试验(quasi-RCT),排除非随机试验和动物实验。语言限定为中文和英文。如遇相同试验的多次发表,纳入发表时间最近的一篇。②研究对象:纳入患有各种类型癫痫儿童(0~17岁),排除准备手术和已经手术的患儿。③干预措施:左乙拉西坦与安慰剂或其他抗癫痫药物(如奥卡西平、拉莫三嗪等)单一治疗或添加治疗相比较。④测量指标:首要终点指标为癫痫发作完全缓解率;次要终点指标为癫痫发作率降低50%发生率和退出治疗率以及不良反应发生率。

1.2 检索策略

用检索词“epilepsy、epilepsia、seizure、Keppra、levetiracetam(LEV)、child、infant、adolescent、newborn、baby、癫痫、发作、左乙拉西坦、开浦兰、儿童、青少年、婴儿”检索PubMed(1990年1月至2009年3月)、EMbase(1990年1月至2009年3月)、Cochrane图书馆(1990年1月至2009年3月)、维普数据库(1989年1月至2009年3月)、中国期刊全文数据库(CNKI,1990年1月至2009年3月)、中国生物医学文献光盘数据库(CBM,1990年1月至2009年3月)等中英文数据库及相关临床试验网站。对不同数据库制定相应检索策略全面检索。追踪检索相关参考文献,手工检索已发表的摘要和会

议记录,追踪该领域作者和其他研究者的信息,跟踪正在进行的相关临床试验。在必要情况下与左乙拉西坦及其他抗癫痫药物的制造商联系。

1.3 质量评价及资料提取

本研究由两名研究员独立进行筛选研究并评价。按照Cochrane Handbook评价方法对各研究的选择性偏倚、盲法偏倚、和耗损偏倚进行评价。按预先设计的资料提取表提取资料,意见不一致时讨论决定或征求第三者的意见。对于缺失的信息采用与作者电话或者Email联系的方式获取。

1.4 统计分析

采用Cochrane协作网提供的软件(revman 5.0)进行meta分析。①合并各个试验统计量,选择比值比(odds ratio, OR)或相对危险度(relative risk, RR)或危险差(risk difference, RD)。以95%可信区间(confidence intervals, CI)对各合并统计量进行检验。②同质性检验:卡方检验各个试验同质性。如计数资料各实验间同质性好($P>0.05$)采用固定效应模型(fixed effects model)进行meta分析。若同质性不好($P\leq 0.05$)用亚组分析方法找出产生异质性的研究,并对产生异质性的研究进行处理;若对产生异质性的研究进行处理后仍不具同质性,则采用随机效应模型(random effects model)进行meta分析。③统计检验和统计推断。④图示单个试验结果和合并后的结果。用meta分析图(森林图)展示结果,如果结果显示有统计学差异,将对潜在的发表偏倚采用“漏斗图(funnel plot)”进行分析。最后得出结论,并对结论进行讨论。对于不能合并的资料采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果

初检出相关文献371篇,去重后剩余308篇。阅读文题和摘要后排除不符合文献253篇。剩余55篇查找全文,排除不符合纳入标准文献53篇,最终纳入文献2篇^[7-8]。由于2篇RCT分别为安慰剂对照和阳性药物对照,因此不能合并数据。

2.2 Glauser 2006^[7]文献评价

2.2.1 纳入研究的基本特征 这是一篇左乙拉西坦添加治疗癫痫的双盲对照研究。该研究纳入患儿198例,年龄4~17岁,平均体重13.5~80 kg,且正在服用1~2种抗癫痫药物,被随机分配到左乙拉西坦组(101例)和安慰剂组(97例)。安慰剂组和左乙拉西坦组平均年龄分别为9.7岁(3~17岁)和

10.4岁(4~17岁);癫痫发生率分别为5.3次/周和4.7次/周。21例患儿没有完成实验,其中左乙拉西坦组7例,安慰剂组14例。退出治疗的主要原因是不良反应(左乙拉西坦组5例,安慰剂组9例)。治疗疗效不佳而退出的安慰剂组2例,左乙拉西坦组无1例;左乙拉西坦组失访1例,安慰剂组2例,另有其他原因而退组的每组各1例。

该试验分为3个阶段:基线阶段为8周观察期,

双盲试验期14周,以及临床观察期。该文献报道的为基线阶段和双盲试验阶段。在实验过程中,原抗癫痫药物不变,加入左乙拉西坦剂量为每日20 mg/kg,每两周增加一次剂量,加量为20 mg,第4周加到每日60 mg/kg。

2.2.2 方法学质量评价 本研究为多中心双盲安慰剂对照随机试验,对随机方法、盲法、基线情况和失访进行了详细描述。质量评价见表1。

表1 方法学质量评价

研究	随机		基线情况		盲法	失访		等级
	随机方法	分配隐藏	描述	同质		<20%	ITT分析	
Glauser 2006 ^[7]	中心计算机随机	未提及	√	√	双盲(病人和治疗者)	√	√	A
Coppola 2007 ^[8]	方法不明	未提及	√	√	未使用盲法	√	X	B

2.2.2 研究结果

①癫痫发作完全缓解率 左乙拉西坦组在盲法试验阶段(即14周治疗阶段)中,7名(6.9%)患儿癫痫发作完全缓解;而安慰剂对照组有1名(1%)患儿发作完全缓解($P=0.0002$)。

②癫痫发作率减少50%发生率 在盲法试验阶段,左乙拉西坦组有44.6%患儿癫痫发作率减少50%以上,安慰剂组有19.6%的患儿达到这一标准(95% CI :1.75~6.24, $P=0.0002$)。

③退出治疗 左乙拉西坦组中有5例(5%)患儿因不良反应退出治疗,在退出之前有2例曾减少药物剂量;安慰剂组中有9例(9.3%)患儿同样因不良反应退出治疗,在退出之前有4例曾减少药物剂量。

④减少剂量 因不良反应,左乙拉西坦组中11人减少了药物剂量,其中2人退出了实验;安慰剂组中14人减少了药物剂量,其中4人退出试验。

⑤不良反应发生率 左乙拉西坦组中56人(55.4%),安慰剂组中有39人(40.2%)发生了不良反应($P=0.1250$)。发生的不良反应前5位分别为嗜睡、意外伤害、呕吐、厌食和鼻炎。

2.3 Coppola 2007^[8] 文献评价

2.3.1 纳入研究的基本特征 该研究纳入患儿39例,年龄3.3~14岁,为新诊断的癫痫患儿,实验前未曾使用任何抗癫痫药物。患儿随机分配到左乙拉西坦组(21例)和奥卡西平组(18例)。左乙拉西坦组男11例,女10例,平均年龄10.5岁,癫痫发生率平均每日1.8次。奥卡西平组男10例,女8例,平均年龄8.4岁,癫痫发生率平均每日1.5次。无提前退出和失访病例。起始剂量为每日5 mg/kg,

每3 d加量一次,加量为5 mg,除去不能耐受的患儿,药量加到最大剂量每日20 mg/kg。少数癫痫发作不能控制的患儿,左乙拉西坦和奥卡西平的最大剂量可分别加到每日30 mg/kg或35 mg/kg。

2.3.2 方法学质量评价 本试验为随机对照平行组试验。未对随机方法进行描述,未使用盲法。失访小于5%,未进行ITT分析。质量评价见表1。

2.3.3 研究结果 观察12~24月(平均18.5月),左乙拉西坦组19例(90.5%),奥卡西平组13例(72.2%)癫痫发作完全缓解($P=0.410$)。

左乙拉西坦组发生不良反应3例(14.3%),2例为食欲减退,1例为食欲减退伴头痛;奥卡西平组发生不良反应2例(11.1%),1例为食欲减退,1例为镇静。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P=0.5889$)。

3 讨论

左乙拉西坦治疗儿童癫痫有效。其添加治疗儿童难治性癫痫疗效优于安慰剂,而不良反应发生率两组差异无统计学意义。在与奥卡西平比较的单药治疗儿童中央颞区棘波癫痫中,其有效性和安全性与奥卡西平差异无统计学意义。

本研究纳入2个RCT研究,纳入患儿237名,患儿来自美国、加拿大和意大利的61个研究中心。研究的方法学质量较高,因此具有较高的可信度。研究结果显示,左乙拉西坦治疗儿童癫痫能够显著降低发作率,不良反应发生率与奥卡西平相比,差异无显著性。由于2个RCT研究纳入的患儿年龄均为3岁以上,儿童癫痫发作类型仅为部分性发作和

中央颞区棘波发作,故对3岁以下及其他发作类型的患儿用药指导意义有限。

在研究过程中,本研究检索到 Pina-Garza 等^[9] 2007年发表于 *Epilepsia* 的美国癫痫学会年会的会议论文。该研究为多中心、双盲、平行的安慰剂对照随机试验,研究纳入1个月到4岁的难治性部分性癫痫发作的患儿。共有109名患儿被随机分配到左乙拉西坦组(58名)和安慰剂组(51名),并进行了ITT分析。患儿平均年龄为23.7月(1~47月),左乙拉西坦平均用量为每日49.86 mg/kg。发作率减少50%的发生率,左乙拉西坦组为43.1%,安慰剂组为19.6%, $P=0.013$ 。因上述研究未找到全文,故无法纳入系统评价。但对左乙拉西坦用于治疗4岁以下儿童癫痫有一定的指导意义。

方法学上,本研究应用了Cochrane Handbook提供的系统评价方法,文献搜索全面,并进行了文献质量的评价。纳入研究为随机对照试验,质量高,可信度好,可为临床选药和合理用药提供证据。有关左乙拉西坦治疗儿童癫痫有效性和安全性的临床观察文献已报道数篇,如高志杰等^[10]在其文章《左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效和安全性随访研究》中报道随访3个月以上左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫发作率减少50%发生率为80.6%。但由于伦理要求较高,儿童用药量受年龄、体重等因素影响较大,以及儿童个体对药物反应差别较大等原因,已报道的左乙拉西坦治疗儿童癫痫的随机试验较少,因此本研究纳入的文献较少。在儿童临床研究这一特殊背景下,非随机对照试验将会成为提高临床试验质量的较好选择,即能保障儿童用药安全,同时提供高质量试验证据。

[参 考 文 献]

[1] 林庆. 实用小儿癫痫病学[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2004:5.

[2] Reynolds Eh, ILAE/IBE/WHO Global Campaign “Out of the Shadows”: global and regional developments [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(8):1094-1100.

[3] Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? [J]. *Bull World Health Organ*, 2001, 79(4):344-351.

[4] 陈志刚,何绥平,甄健存. 左乙拉西坦临床疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(1):102-106.

[5] Otoul C, Arrigo C, Van Rijckevorsel K, French JA. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2005, 28(2):72-78.

[6] Marson AG, Hutton JL, Leach JP, Castillo S, Schmidt D, White S, et al. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: A systematic review [J]. *Epilepsy Res*, 2001, 46(3):259-270.

[7] Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures [J]. *Neurology*, 2006, 66(11):1654-60.

[8] Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajlija J, Operto FF, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial [J]. *Brain Dev*, 2007, 29(5):281-284.

[9] Pina-Garza JE, Nordli DR, Jr, Rating D, Yang H, Schiemann J, Duncan B, et al. Efficacy and safety of levetiracetam oral solution as adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures in pediatric epileptic patients aged 1 month to <4 years [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(S6):356.

[10] 高志杰,姜玉武. 左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效和安全性随访研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(6):711-714.

(本文编辑:王庆红)