

# 托吡酯添加治疗难治性部分性癫痫疗效及安全性 Meta 分析

李岱 蔡浩 吴秋静 朱延霞 李斌 赵文 宋毅军

**【摘要】 研究背景** 癫痫是中枢神经系统神经元异常放电所致慢性神经系统疾病。在过去 20 年中,涌现出约 10 余种新型抗癫痫药物,为癫痫患者的治疗提供了新的选择,其中托吡酯主要用于难治性部分性发作之添加治疗,本研究拟对其疗效和安全性进行系统评价,以期进一步对临床用药提供参考和借鉴。**方法** 分别以托吡酯、妥泰、部分性发作、难治性、癫痫,以及 topiramate、Topamax、add-on treatment、adjunctive treatment、add-on therapy、adjunctive therapy、refractory partial seizure、refractory partial epilepsy 等中英文词汇为检索词,计算机检索美国国立医学图书馆(1995-2014 年)、Cochrane 临床对照试验中心注册库(1995-2014 年)、Cochrane 系统评价数据库(1995-2014 年)、中国知网中国知识基础设施工程(1995-2014 年)、万方数据库(1999-2014 年)等,收集所有关于托吡酯添加治疗难治性部分性癫痫的随机双盲对照临床试验,经方法学质量评价后行 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 项随机对照试验,包括 1622 例难治性部分性发作患者。分析显示:托吡酯每周部分性发作减少率  $\geq 50\%$  ( $OR = 3.710$ ,  $95\% CI: 2.870 \sim 4.810$ ;  $P = 0.000$ )、 $\geq 75\%$  ( $OR = 7.220$ ,  $95\% CI: 3.310 \sim 15.750$ ;  $P = 0.000$ )及完全不发作 ( $OR = 3.380$ ,  $95\% CI: 1.720 \sim 6.640$ ;  $P = 0.000$ )的患者比例均高于对照组;停药率除 200 mg/d 组外 ( $OR = 2.170$ ,  $95\% CI: 0.470 \sim 9.950$ ;  $P = 0.320$ ),其余各亚组均高于对照组(600 mg/d:  $OR = 2.090$ ,  $95\% CI: 1.020 \sim 4.270$ ,  $P = 0.040$ ; 800 mg/d:  $OR = 8.000$ ,  $95\% CI: 1.390 \sim 46.140$ ,  $P = 0.020$ )。常见不良反应包括嗜睡、厌食、共济失调、注意力下降、头晕、疲劳、恶心、思维异常、肢体麻木和体重减轻,托吡酯组不良反应发生率均高于对照组。**结论** 托吡酯添加治疗难治性部分性癫痫疗效显著,剂量维持在 200 mg/d 停药率与对照组相近;轻至中度不良反应较对照组常见,主要为中枢神经系统不良反应,其次为消化系统。

**【关键词】** 抗惊厥药; 癫痫,部分性; Meta 分析

## Evaluation of the efficacy and safety of topiramate as adjunctive drug in the treatment of refractory partial seizures with Meta-analysis

LI Dai<sup>1</sup>, CAI Hao<sup>2</sup>, WU Qiu-jing<sup>3</sup>, ZHU Yan-xia<sup>4</sup>, LI Bin<sup>4</sup>, ZHAO Wen<sup>1</sup>, SONG Yi-jun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatrics, <sup>2</sup>Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

<sup>3</sup>Grade 2007, 7-year Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

<sup>4</sup>Department of Neurology, Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300280, China

Corresponding author: SONG Yi-jun (Email: songyijun2000@126.com)

**【Abstract】 Background** Epilepsy is a chronic neurological condition characterized by paroxysm of seizures due to abnormal electrical discharge from central nervous system neurons. Several new antiepileptic drugs (AEDs) were listed over the past two decades, and they were believed to be equally effective and have better tolerability and side effect profiles. This paper aims to evaluate the efficacy and safety of adjunctive topiramate in refractory partial seizures. **Methods** Relevant research articles about

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.11.007

基金项目:卫计委国家临床重点专科建设项目;天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(项目编号:14JCZDJC35400);天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(项目编号:14JCYBJC28300);天津市滨海新区卫生局科技重点项目(项目编号:2013BWKZ003)

作者单位:300052 天津医科大学总医院保健医疗部(李岱、赵文),神经内科(蔡浩、宋毅军);300070 天津医科大学七年制 2007 级(吴秋静);300280 天津海滨人民医院神经内科(朱延霞、李斌)

通讯作者:宋毅军 (Email: songyijun2000@126.com)

randomized controlled trials of adjunctive topiramate in refractory partial seizures, with topiramate, Topamax, add-on treatment, adjunctive treatment, add-on therapy, adjunctive therapy, refractory partial seizure, refractory partial epilepsy both in Chinese and English as retrieval words, were retrieved from PubMed (1995–2014), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 1995–2014), The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, 1995–2014), China National Knowledge Infrastructure (CNKI, 1995–2014) and Wanfang Data (1999–2014). Two reviewers independently evaluated the quality of the included articles and abstracted the data. A Meta-analysis was conducted using RevMan 5.0 software.

**Results** According to the enrollment criteria, 13 prospective, randomized controlled clinical trials with a total of 1622 patients were finally selected. The proportions of patients with reduction in seizure frequency  $\geq 50\%$  ( $OR = 3.710$ , 95% CI: 2.870–4.810;  $P = 0.000$ ),  $\geq 75\%$  ( $OR = 7.220$ , 95% CI: 3.310–15.750;  $P = 0.000$ ) and seizure free ( $OR = 3.380$ , 95% CI: 1.720–6.640;  $P = 0.000$ ) in topiramate group were significantly higher than that in control group. The treatment withdrawal ratio was significantly higher compared to placebo in 600 mg/d and 800 mg/d subgroups, but not in 200 mg/d subgroup (200 mg/d:  $OR = 2.170$ , 95% CI: 0.470–9.950,  $P = 0.320$ ; 600 mg/d:  $OR = 2.090$ , 95% CI: 1.020–4.270,  $P = 0.040$ ; 800 mg/d:  $OR = 8.000$ , 95% CI: 1.390–46.140,  $P = 0.020$ ). The common side effects included somnolence, anorexia, ataxia, aprosexia, dizziness, fatigue, nausea, thinking abnormality, paraesthesia and weight loss. The occurrence rate of side effects in topiramate group was higher than that in control group.

**Conclusions** Topiramate is effective when added to existing therapy in patients with refractory partial seizures. The withdrawal rate of 200 mg/d topiramate is similar to control group. Compared with the control group, adverse effects are more common but mild or moderate, mainly related with the central nervous system. However, trials included in this study are of relatively short duration, and provide no evidence for the long-term efficacy of topiramate.

**【Key words】** Anticonvulsants; Epilepsies, partial; Meta-analysis

This study was supported by National Key Clinical Speciality Construction Project Launched by the National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (No. 14J CZDJC35400, 14JCYBJC28300) and Key Support Project of Tianjin Binhai New Area (No. 2013BWKZ003).

癫痫是一种中枢神经系统神经元异常放电所致的慢性神经系统疾病,目前全球约有  $70 \times 10^6$  例患者<sup>[1-2]</sup>,发病率为 0.50‰<sup>[3]</sup>;我国有近  $9 \times 10^6$  例患者,而且每年新增病例  $400 \times 10^3$  例<sup>[4-5]</sup>。抗癫痫药物(AEDs)仍为目前主要治疗方法,但约 30% 的患者经合理的药物治疗后仍难以控制发作,并进展至难治性癫痫(RE)<sup>[6-8]</sup>。在过去的 20 余年中,约有 10 余种新型抗癫痫药物问世,与传统抗癫痫药物共同广泛用于临床治疗。托吡酯为一种新型抗癫痫药物,属于天然单糖基右旋果糖硫化物,其结构式为 2,3,4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- $\beta$ -D 吡喃果糖氨基磺酸酯,药理学特征为:口服吸收迅速,1~4 h 即可达峰值水平;生物利用度高,100 mg 口服剂量的生物利用度高达 81%~95%;呈线性药代动力学特点,剂量为 100、200 和 400 mg(2 次/d)两次稳态给药时,其血药浓度与剂量成正比,故无需行血药浓度监测;半衰期较长,单药治疗为 20~30 h;与酶诱导性抗癫痫药物联合应用时,半衰期为 12~15 h,故每日仅需服用 1~2 次;80% 的药物成分经肾脏以原型排除,若与肝酶诱导剂同时服用,其中 50% 的成分被代谢;与血

浆蛋白的结合率极低,仅为 9%~17%,若与血浆蛋白结合率较高的药物同时服用无明显相互作用;易透过血-脑屏障,经微透析技术证实脑脊液药物浓度与血药浓度十分相似<sup>[9-12]</sup>。托吡酯具有多重抗癫痫机制,主要作用是阻止痫性发作的扩散而非防止痫性发作的发生<sup>[13]</sup>。其抗癫痫机制包括:(1)阻断电压门控性钠离子通道(VGSC),限制神经元持续重复放电,从而减少痫样放电持续时间和每次放电产生的动作电位数目。与卡马西平、苯妥英和拉莫三嗪作用机制相似。(2)通过 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体对大脑皮质、海马和小脑皮质神经元钙离子内流产生抑制作用,故具有神经元保护作用。(3)增强 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)介导的神经抑制作用。(4)抑制 AMPA 受体和海人酸(KA)受体作用,减轻兴奋性神经毒性。(5)轻度抑制碳酸酐酶而产生抗惊厥作用,尤其是阻滞 L 型高电压门控性钙离子通道(VGCC)可能是其抗癫痫的重要作用机制之一<sup>[14]</sup>。托吡酯上市 10 余年来,已有不少临床试验涉及其添加治疗难治性部分性癫痫的疗效和安全性,但具体研究结果不尽相同。国外曾有研究对托

吡酯治疗癫痫的疗效和安全性进行系统评价,由于年代较早且纳入的文献数目较少,加之近年相关临床研究的开展,有必要对现有的临床研究再次进行科学的系统评价,更全面地了解托吡酯添加治疗难治性部分性癫痫的疗效和安全性,从而进一步为临床医师用药提供参考和借鉴。

## 资料与方法

### 一、数据来源

分别采用托吡酯、妥泰、部分性发作、难治性、癫痫,以及 topiramate、Topamax、add-on treatment、adjunctive treatment、add-on therapy、adjunctive therapy、refractory partial seizure、refractory partial epilepsy 等中英文检索词,经计算机检索美国国立医学图书馆(PubMed, 1995-2014 年)、Cochrane 临床对照试验中心注册库(1995-2014 年)、Cochrane 系统评价数据库(CDSR, 1995-2014 年)、中国知网中国知识基础设施工程(1995-2014 年)、万方数据库(1999-2014 年),通过查找并阅读每篇文章参考文献,以尽量避免漏检相关随机对照试验(RCT)。

### 二、纳入与排除标准

1. 研究类型 原始研究应符合以下入选标准:

(1) 随机对照试验,并采用恰当的随机分配方法,如经中心或药房分配控制、按顺序编号的密封包装药物、密封不透明信封、电话随机分配等。(2) 双盲研究。(3) 安慰剂对照试验。(4) 平行研究或交叉研究(本文未发现交叉研究)。(5) 治疗时间至少持续 8 周以上。不良事件病例将被记录,其数据不会被采纳。仅限中英文已发表文献。

2. 研究对象 (1) 纳入标准:据国际抗癫痫联盟(ILAE)分类标准明确诊断的部分性发作,伴或不伴继发性全面性发作<sup>[15]</sup>;筛选访视前稳定服用 1~2 种其他一线抗癫痫药物至少 10 周以上;8 周回顾性基线期内至少出现 8 次部分性发作,伴或不伴继发性全面性发作,并有完整的病案日记。无生育潜能的女性患者及有生育潜能、但采取医学认可避孕方式的女性患者方能入组。(2) 排除标准:妊娠期或哺乳期妇女;存在严重器质性疾病、精神病,以及神经系统进行性或变性疾病;基线期存在异常实验室指标,如血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)或碱性磷酸酶水平超出正常值上限 3 倍,血清肌酐  $> 177 \mu\text{mol/L}$ 、白细胞计数  $< 2.80 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数  $< 100 \times 10^9$ ;有酒

精或其他药物成瘾史或滥用史;既往治疗依从性不良;筛选访视前 3 个月有癫痫持续状态(SE)病史。

3. 干预措施 托吡酯组病例口服托吡酯剂量维持至少 200 mg/d,且作为 1~2 种传统抗癫痫药物的添加治疗,治疗时间持续 8 周以上,中途中断试验的病例数须  $< 20\%$ 。对照组受试者服用相应的安慰剂作为添加治疗。

### 三、测量指标

1. 主要测量指标 (1) 治疗期间部分性发作减少率  $\geq 50\%$  (指与基线期相比,每周部分性发作频率减少 50% 以上的患者比例)。(2) 治疗期间部分性发作减少率  $\geq 75\%$  (指与基线期相比,每周部分性发作频率减少 75% 以上的患者比例)。(3) 治疗期间部分性发作 100% 减少率(无发作)。(4) 停药率,即治疗期间因各种原因(如不良反应或疗效欠佳等)停止药物治疗的患者比例。

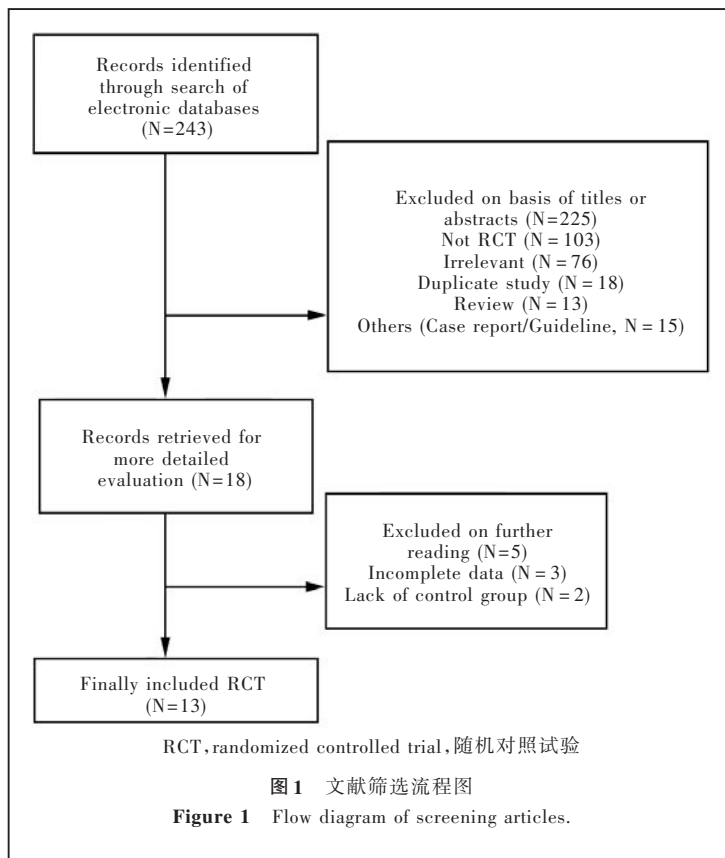
2. 次要测量指标 试验过程中经托吡酯添加治疗后不良事件发生率,本研究选择发生率较高且较为重要的不良反应作为纳入指标,如疲劳、嗜睡、头晕、恶心呕吐、厌食、体重下降、注意力不集中、思维异常等。

### 四、纳入试验的质量评价

由两位研究者独立进行文献筛选、质量评价并提取资料,按照 Cochrane 系统评价手册 5.0.2 随机对照试验质量评价标准<sup>[16]</sup>进行独立评价,意见不一致时通过讨论解决。各项临床试验的方法学质量评价由两位研究者独立完成,若有意见分歧,通过讨论或根据第 3 位研究者的意见解决。

### 五、统计学分析

根据 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 统计软件进行数据分析,采用交叉核对法,以确保数据输入的准确无误。计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)为疗效分析效应量并计算 95% 可信区间(95%CI),分析组间异质性,根据可能出现的原因划分亚组。若各亚组之间无统计学异质性( $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50.000\%$ )采用固定效应模型计算总结果,若存在统计学异质性( $P < 0.05$ ,  $I^2 \geq 50.000\%$ )则先行异质性来源分析,如无明显临床异质性且无法找到确定的异质性来源,则采用随机效应模型计算总结果。对于临床试验提供的数据不能行 Meta 分析者,仅作描述性定性分析。各研究之间异质性若源于低质量文献,进行敏感性分析,将采用固定效应模型分析的结果与随机效应模型分析的结果进行



比较,一致则表明结果稳定,以 Meta 分析图(森林图)展示结果,最终得出结论,并对结论进行讨论。

## 结 果

### 一、文献检索结果

经初步筛选共获得相关文献 243 篇,均为英文文献。阅读标题和摘要,排除 225 篇重复、无具体实质性相关内容、非临床研究和非治疗性文献后剩余 18 篇,经查找原文,其中 5 篇未达到纳入标准,1 篇为未发表研究无法获得原文,通过联系作者获取原始数据,最终共 13 篇英文文献<sup>[17-29]</sup>符合纳入标准(图 1),包括 1622 例部分性发作患者。本研究纳入文献的基本特征参见表 1。

### 二、方法学质量评价

纳入的 13 篇文献中 2 篇未对基线情况进行描述<sup>[25,27]</sup>、3 篇未提及意向治疗(ITT)<sup>[20,25,27]</sup>,质量等级为 B 级,有产生中度偏倚的可能。其余 9 篇文献均详细描述了托吡酯组和对照组之基线情况,且基本平衡;提及采用随机分组,并详细描述了随机分组序列的产生方法;提及盲法,均为双盲;对退出与失访的病例数和原因进行了描述;质量等级均为 A 级,发生各种偏倚的可能性极小。具体评分参见表 2。

## 三、疗效分析

1. 治疗期间部分性发作减少率  $\geq 50\%$ (图 2) 共纳入 13 篇文献<sup>[17-29]</sup>,据托吡酯剂量的不同,将研究分为 200<sup>[20,23,25]</sup>、400<sup>[17,23]</sup>、600<sup>[18,23,27-28]</sup>和 800 mg/d<sup>[22,28]</sup> 4 个亚组。结果显示:200 mg/d 组和全部剂量组存在异质性,但固定效应模型分析结果与随机效应模型一致,证明其异质性较小,均可采用固定效应模型分析。所有 13 项临床研究表明,托吡酯治疗期间部分性发作频率减少 50% 的患者比例高于对照组( $OR=3.710$ , 95% CI: 2.870 ~ 4.810;  $P=0.000$ );各亚组分析结果显示,200 mg/d ( $OR=2.870$ , 95% CI: 1.830 ~ 4.500;  $P=0.000$ )、400 mg/d ( $OR=4.470$ , 95% CI: 1.940 ~ 10.280;  $P=0.000$ )、600 mg/d ( $OR=6.210$ , 95% CI: 3.800 ~ 10.150;  $P=0.000$ )和 800 mg/d ( $OR=10.810$ , 95% CI: 3.770 ~ 31.050;  $P=0.000$ ),组间差异均无统计学异质性( $P>0.05$ ),显示出托吡酯组疗效明显优于对照组之趋势。

2. 治疗期间每周部分性发作减少率  $\geq 75\%$ (图 3) 共纳入 6 篇文献<sup>[17,21-23,27-28]</sup>,其中 2 篇<sup>[17,23]</sup>托吡酯剂量为 400 mg/d、3 篇<sup>[23,27-28]</sup>为 600 mg/d、2 篇<sup>[22,28]</sup>为 800 mg/d。各剂量组所纳入文献之间无异质性,采用固定效应模型。无论托吡酯组与对照组还是各亚组之间分析均显示出托吡酯组疗效明显优于对照组之趋势(200 mg/d:  $OR=7.220$ , 95% CI: 3.310 ~ 15.750,  $P=0.000$ ; 400 mg/d:  $OR=3.610$ , 95% CI: 1.230 ~ 10.600,  $P=0.020$ ; 600 mg/d:  $OR=6.400$ , 95% CI: 2.460 ~ 16.630,  $P=0.000$ ; 800 mg/d:  $OR=22.260$ , 95% CI: 2.890 ~ 171.650,  $P=0.003$ )。

### 3. 治疗期间部分性发作 100% 减少率(图 4)

共纳入 5 篇文献<sup>[17-18,20-21,25]</sup>,其中 3 篇<sup>[17,20,25]</sup>托吡酯剂量为 200 mg/d。采用固定效应模型进行分析,显示出托吡酯组疗效明显优于对照组之趋势( $OR=3.380$ , 95% CI: 1.720 ~ 6.640;  $P=0.000$ );亚组分析显示,200 mg/d 组( $OR=2.920$ , 95% CI: 1.400 ~ 6.100;  $P=0.004$ )呈同样趋势。

## 四、安全性评价

1. 停药率 对参加试验的患者在治疗期间因各种原因放弃继续治疗的可能原因进行分析,包括对治疗效果不满意或对不良反应不能耐受等。本研

表 1 所纳入研究的文献特征

Table 1. Characteristics of studies included in the Meta-analysis

Study	Intervention	N	Sex case (%)		Age ( $\bar{x} \pm s$ , year)	Weight ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	Baseline seizure frequency (times/month)	Duration (week)
			Male	Female				
Sharief, et al <sup>[17]</sup> (1996)	TPM: 400 mg/d	23	21 (91.30)	2 ( 8.70)	35.40 ± 14.00	74.90 ± 12.40	18.00	19
	PCB	24	19 (79.17)	5 (20.83)	32.60 ± 11.10	73.10 ± 12.30	10.00	19
Korean Topiramate Study Group <sup>[18]</sup> (1999)	TPM: 600 mg/d	91	47 (51.65)	44 (48.35)	25.98 ± 7.80	63.70 ± 10.90	5.60	30
	PCB	86	48 (55.81)	38 (44.19)	29.77 ± 8.71	63.00 ± 10.50	5.60	30
Kerr, et al <sup>[19]</sup> (2005)	TPM: 200-400 mg/d	37	20 (54.05)	17 (45.95)	29.90 ± 12.10	Unknown	18.00	30
	PCB	35	19 (54.29)	16 (45.71)	31.90 ± 10.30	Unknown	17.20	30
Guberman, et al <sup>[20]</sup> (2002)	TPM: 200 mg/d	171	92 (53.80)	79 (46.20)	37	Unknown	7.00	16
	PCB	92	46 (50.00)	46 (50.00)	36	Unknown	7.00	16
Elterman, et al <sup>[21]</sup> (1999)	TPM: 125-400 mg/d	41	23 (56.10)	18 (43.90)	8.80 ± 3.60	34.70 ± 15.80	19.00	24
	PCB	45	25 (55.56)	20 (44.44)	9.00 ± 3.40	35.10 ± 16.30	19.00	24
Ben-Menachem, et al <sup>[22]</sup> (1996)	TPM: 800 mg/d	28	Unknown	Unknown	18-65	Unknown	14.20	21
	PCB	28	Unknown	Unknown	18-65	Unknown	14.00	21
Faight, et al <sup>[23]</sup> (1996)	TPM: 200 mg/d	45	29 (64.44)	16 (35.56)	38.60	Unknown	11.50	28
	TPM: 400 mg/d	45	39 (86.67)	6 (13.33)	38.90	Unknown	11.00	28
	TPM: 600 mg/d	46	39 (84.78)	7 (15.22)	33.80	Unknown	11.20	28
Novotny, et al <sup>[24]</sup> (2010)	TPM: 5-25 mg/(kg·d)	112	64 (57.14)	48 (42.86)	12.00 ± 6.00	8.80 ± 2.40	Unknown	8
	PCB	37	14 (37.84)	23 (62.16)	12.00 ± 5.90	9.00 ± 2.40	Unknown	8
Zhang, et al <sup>[25]</sup> (2011)	TPM: 200 mg/d	46	26 (56.52)	20 (43.48)	72.60 ± 6.30	64.60 ± 5.20	17.30	28
	PCB	40	23 (57.50)	17 (42.50)	73.90 ± 7.20	66.30 ± 4.60	16.90	28
Yen, et al <sup>[26]</sup> (2000)	TPM: 300 mg/d	23	6 (26.09)	17 (73.91)	31.40 ± 10.10	58.20 ± 12.70	Unknown	22
	PCB	23	13 (56.52)	10 (43.48)	32.20 ± 8.70	60.40 ± 12.60	Unknown	22
Tassinari, et al <sup>[27]</sup> (1996)	TPM: 600 mg/d	30	Unknown	Unknown	32.90	69.40	16.80	20
	PCB	30	Unknown	Unknown	32.90	69.40	15.00	20
Privitera, et al <sup>[28]</sup> (1996)	TPM: 600 mg/d	48	38 (79.16)	10 (20.83)	35.60	Unknown	10.00	30
	TPM: 800 mg/d	48	41 (85.42)	7 (14.58)	34.30	Unknown	16.20	30
	TPM: 1000 mg/d	47	40 (85.11)	7 (14.89)	36.30	Unknown	11.70	30
	PCB	47	33 (70.21)	14 (29.79)	35.00	Unknown	9.30	30
Rosenfeld, et al <sup>[29]</sup> (1996)	TPM: 1000 mg/d	167	Unknown	Unknown	18-65	Unknown	Unknown	19
	PCB	42	Unknown	Unknown	18-65	Unknown	Unknown	19

TPM, topiramate, 托吡酯; PCB, placebo, 对照组

究共纳入 12 篇文献<sup>[17-25, 27-29]</sup>, 并根据剂量进一步分为托吡酯 200<sup>[17, 20, 23, 25]</sup>、600<sup>[18, 23, 27-28]</sup>和 800 mg/d<sup>[22, 28]</sup>共 3 个亚组。结果显示, 200 mg/d 组存在异质性, 采用随机效应模型, 其余两亚组采用固定效应模型。结果显示, 托吡酯组与对照组停药率差异无统计学意义 ( $OR = 1.710, 95\% CI: 0.990 \sim 2.960; P = 0.030$ ); 亚组分析提示, 除 200 mg/d ( $OR = 2.170, 95\% CI: 0.470 \sim 9.950; P = 0.320$ ) 外, 托吡酯组停药率均高于对照组且差异有统计学意义 (600 mg/d:  $OR = 2.090,$

$95\% CI: 1.020 \sim 4.270, P = 0.040; 800 mg/d: OR = 8.000, 95\% CI: 1.390 \sim 46.140, P = 0.020$ ; 图 5)。由此揭示, 随着托吡酯剂量的增加, 托吡酯组患者停药率逐渐增加并高于对照组。托吡酯组疗效欠佳或由该药所导致的不良反应均使停药率升高。因此, 为了解托吡酯不良反应与其停药率之间的关系, 而进行进一步评价。共纳入 10 篇文献<sup>[17-24, 27-28]</sup>, 均采用固定效应模型分析, 结果显示: 托吡酯组患者停药率高于对照组且差异具有统计学意义 ( $OR = 2.390,$

表 2 所纳入研究的质量评价

Table 2. Quality evaluation of the included studies

Study	Random method	Allocation concealment	Blinding method	ITT analysis	Drop out	Baseline comparison	Quality level
Sharief, et al <sup>[17]</sup> (1996)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Identical	A
Korean Topiramate Study Group <sup>[18]</sup> (1999)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Identical	A
Kerr, et al <sup>[19]</sup> (2005)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Identical	A
Guberman, et al <sup>[20]</sup> (2002)	Correct	Yes	Double blind	Uncommitted	Depict	Identical	B
Elterman, et al <sup>[21]</sup> (1999)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Identical	A
Ben-Menachem, et al <sup>[22]</sup> (1996)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Identical	A
Faught, et al <sup>[23]</sup> (1996)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Identical	A
Novotny, et al <sup>[24]</sup> (2010)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Uncommitted	B
Zhang, et al <sup>[25]</sup> (2011)	Correct	Yes	Double blind	Uncommitted	Depict	Identical	A
Yen, et al <sup>[26]</sup> (2000)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Uncommitted	B
Tassinari, et al <sup>[27]</sup> (1996)	Correct	Yes	Double blind	Uncommitted	Depict	Identical	B
Privitera, et al <sup>[28]</sup> (1996)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Identical	A
Rosenfeld, et al <sup>[30]</sup> (1996)	Correct	Yes	Double blind	Yes	Depict	Identical	A

ITT, intention to treat, 意向治疗

95% CI: 1.490 ~ 3.850,  $P = 0.000$ ; 图 6), 说明托吡酯治疗过程中产生的不良反应较为明显, 停药率明显升高。

2. 药物不良反应 对各项临床研究中发生率 > 10% 的药物不良反应进行统计, 共获得 10 项常见不良反应指标, 包括嗜睡、厌食、共济失调、注意力下降、头晕、疲劳、恶心、思维异常、肢体麻木和体重减轻。不良反应分析显示, 所纳入的文献之间均无异质性, 故采用固定效应模型分析。结果显示: 治疗期间托吡酯组患者上述不良反应发生率均高于对照组, 且差异有统计学意义, 依次为嗜睡 ( $OR = 2.520$ , 95% CI: 1.810 ~ 3.510;  $P = 0.000$ )、厌食 ( $OR = 2.100$ , 95% CI: 1.320 ~ 3.350;  $P = 0.002$ )、共济失调 ( $OR = 2.080$ , 95% CI: 1.230 ~ 3.530;  $P = 0.006$ )、注意力下降 ( $OR = 6.370$ , 95% CI: 2.870 ~ 14.120;  $P = 0.000$ )、头晕 ( $OR = 1.710$ , 95% CI: 1.220 ~ 2.400;  $P = 0.002$ )、疲劳 ( $OR = 2.500$ , 95% CI: 1.660 ~ 3.760;  $P = 0.000$ )、恶心 ( $OR = 2.570$ , 95% CI: 1.570 ~ 4.210;  $P = 0.000$ )、思维异常 ( $OR = 7.890$ , 95% CI: 4.220 ~ 14.760;  $P = 0.000$ )、肢体麻木 ( $OR = 4.200$ , 95% CI: 1.970 ~ 8.960;  $P = 0.000$ ) 和体重减轻 ( $OR = 3.630$ , 95% CI: 1.950 ~ 6.750;  $P = 0.000$ )。

## 讨 论

本研究通过 Meta 分析, 对托吡酯添加治疗部分

性发作的疗效和安全性进行评价, 共纳入 13 项临床研究, 均符合诊断标准; 其中 2 篇未对患者基线情况进行描述<sup>[25, 27]</sup>、3 篇未提及意向治疗<sup>[20, 25, 27]</sup>, 文献质量等级为 B 级, 有产生中度偏倚的可能性。余 9 篇均对干预前性别、年龄、治疗情况等因素进行基线一致性分析, 托吡酯组与对照组具有可比性; 均提及采用随机分组并详细描述了随机分组序列的产生方法; 提及盲法, 均为双盲; 对退出和失访病例数和原因进行描述且失访率较低; 质量等级均为 A 级, 发生各种偏倚的可能性极小。这些证据均经严格的评价和筛选, 产生偏倚小、混杂因素少、论证强度高。本研究由于条件所限, 未能收集到部分未发表的数据, 排除的绝大部分相关文献由于采取自身对照或为回顾性研究, 偏倚风险较高, 故未纳入。

在本研究中, 我们以治疗期间部分性发作减少率  $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$  和完全不发作作为结局指标进行疗效评价, 具有较好的客观性且与患者关系较为密切。针对上述指标共纳入 24 项临床研究 (发作减少率  $\geq 50\%$  为 13 项、 $\geq 75\%$  为 6 项、完全不发作 5 项), 与对照组相比, 托吡酯添加治疗部分性发作的有效性差异有统计学意义, 表明托吡酯可显著减少难治性部分性癫痫之发作频率。两组患者停药率比较, 12 项研究中除 200 mg/d 组外, 其余各亚组与对照组之间差异均有统计学意义, 提示随着托吡酯治疗剂量的增加 ( $\geq 400$  mg/d), 其停药率逐渐高于对照

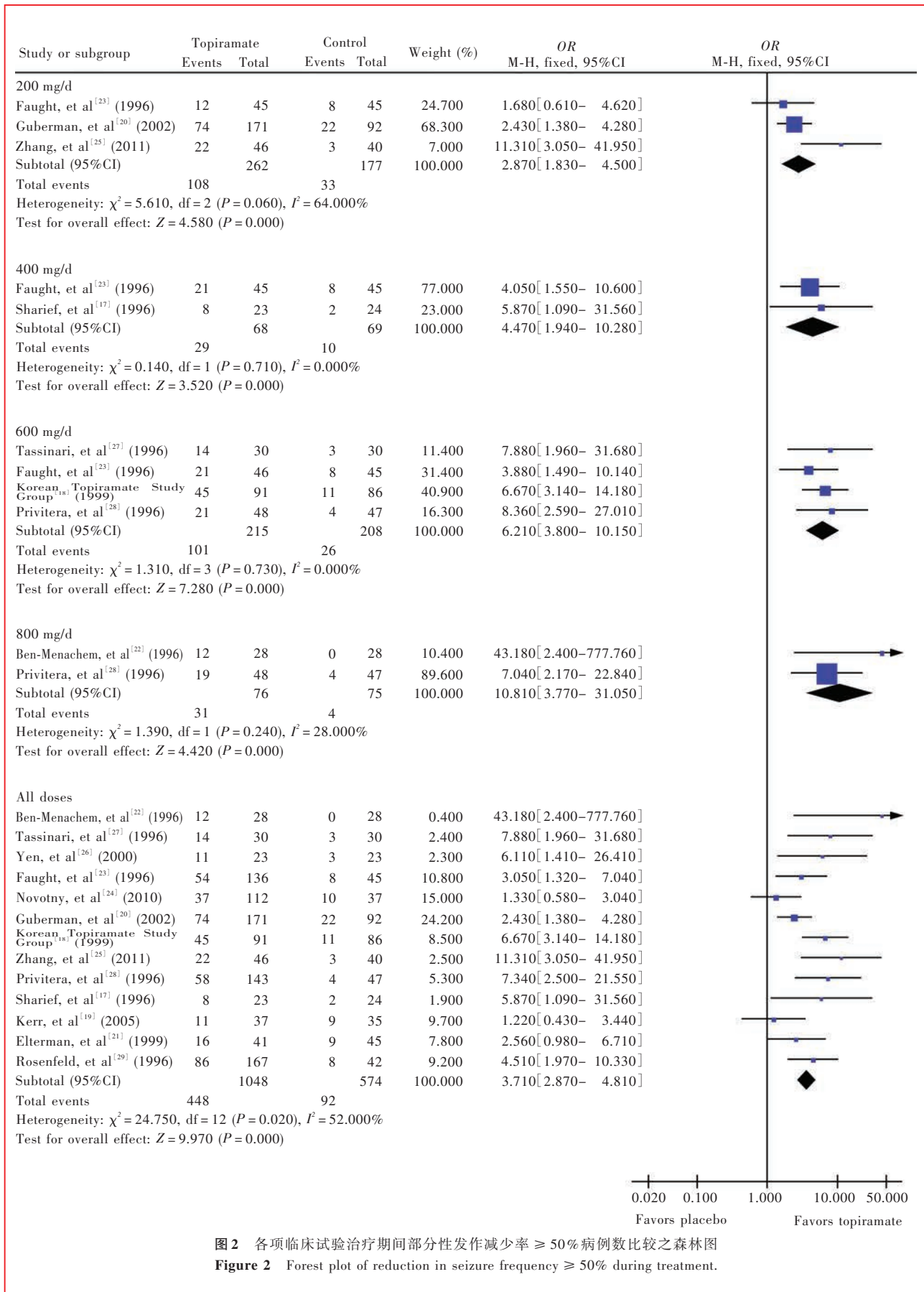


图2 各项临床试验治疗期间部分性发作减少率  $\geq 50\%$  病例数比较之森林图  
 Figure 2 Forest plot of reduction in seizure frequency  $\geq 50\%$  during treatment.

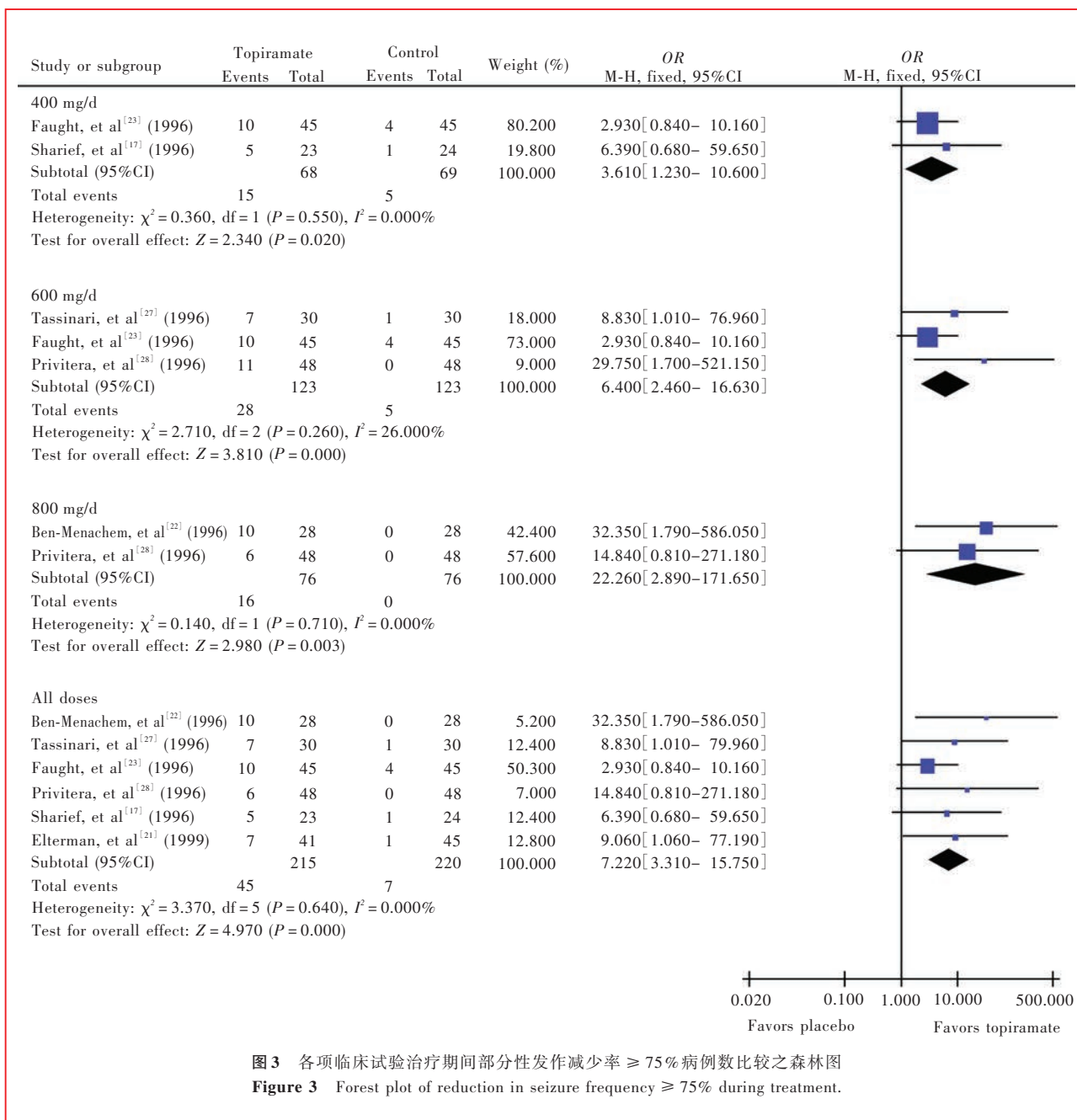


图 3 各项临床试验治疗期间部分性发作减少率  $\geq 75\%$  病例数比较之森林图  
 Figure 3 Forest plot of reduction in seizure frequency  $\geq 75\%$  during treatment.

组。导致这种结局的原因可能与该药不良反应造成的患者耐受性较差有关,而非癫痫控制欠佳的问题。对托吡酯不良反应所致停药率的比较进一步证实了这一观点,对所纳入的 10 篇文献分析显示,托吡酯组停药率明显高于对照组且差异有统计学意义。

通过对各项临床研究不良反应发生率  $> 10\%$  的患者进行统计,共获得 10 项常见指标,包括嗜睡、厌食、共济失调、注意力下降、头晕、疲劳、恶心、思维异常、肢体麻木和体重减轻。经分析表明,托吡酯

组不良反应发生率明显高于对照组且差异有统计学意义,但绝大部分文献报道的不良反应均为轻至中度,一般发生于添加治疗早期或添加速度过快时,随着治疗程序的继续大多可自行消失,少数患者经调整剂量后症状消失<sup>[20,25]</sup>。由此可见,托吡酯引起的不良反应主要表现在中枢神经系统,其次为消化系统,可能的原因与以下情况有关:(1)托吡酯的碳酸酐酶抑制作用可导致组织中二氧化碳蓄积,引起感觉异常如感觉减退或味觉异常。(2)托吡酯具有拟 GABA 能效应,服用后可激活非苯二氮草位



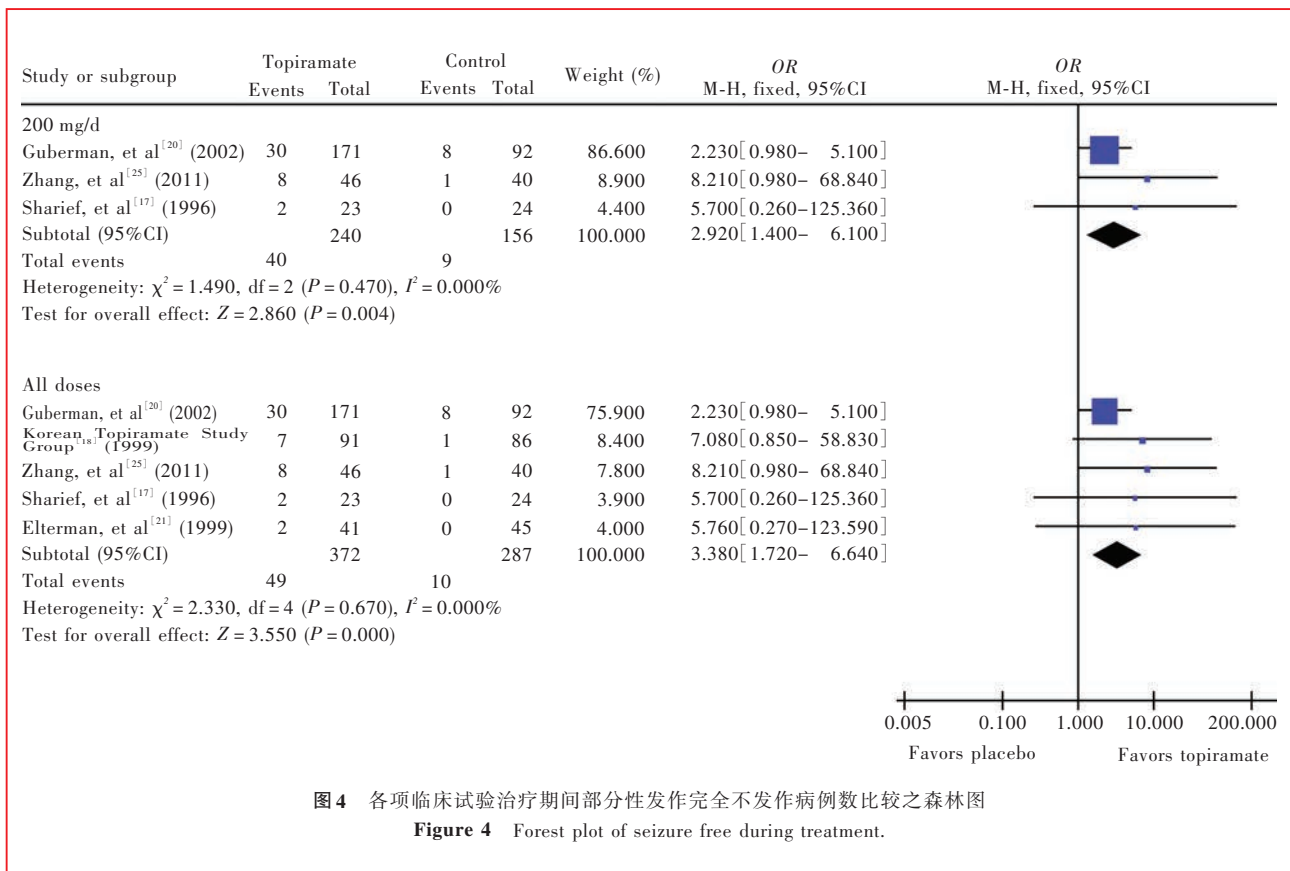


图4 各项临床试验治疗期间部分性发作完全不发作病例数比较之森林图  
Figure 4 Forest plot of seizure free during treatment.

点的GABA受体,其效力强于GABA,故中枢神经系统抑制作用明显,表现为嗜睡、精神运动性阻滞和共济失调,嗜睡可继发头昏、头痛、困倦、注意力不集中和淡漠。(3)托吡酯具有抗谷氨酸受体效应,抑制海马神经元海人酸受体,造成认知功能障碍、注意力和记忆力减退、思维迟钝、思维模糊、搜索词汇困难、语言流畅性下降、失语、间断性计算力下降和反应迟缓。(4)托吡酯可阻断钠离子通道,因儿茶酚胺释放受到抑制而导致胃肠道交感神经功能降低、副交感神经功能相对增强,诱发恶心、呕吐和腹泻。(5)托吡酯阻断钙离子通道,由于胃肠蠕动减慢而引起厌食和体重下降<sup>[30]</sup>。另有研究显示,托吡酯的不良不良反应还可导致代谢系统、心血管系统、呼吸系统、泌尿系统疾病,以及鼻出血和泌汗障碍等,但发生率极低<sup>[30-32]</sup>。本研究Faught等<sup>[23]</sup>报告1例托吡酯治疗后发生肾结石, Elterman等<sup>[21]</sup>报告1例因皮疹退出试验,另有4项研究报道上呼吸道感染,但与对照组相比差异均未达到统计学意义<sup>[17,21,25,27]</sup>。本研究所纳入的临床试验中鲜有严重不良反应,仅Yen等<sup>[26]</sup>报告1例继发全面性发作。与传统抗癫痫药物的常见不良反应如血液系统损害(白细胞计数

减少、血小板计数减少或贫血),以及肝肾功能损害相比,托吡酯治疗过程中所发生的不良反应并不十分明显<sup>[17-23,25-29]</sup>。目前抗癫痫药物的不良反应使20%~30%的患者不遵医嘱服药<sup>[33]</sup>,托吡酯的高安全性可在一定程度上使患者依从性增加。

本研究对托吡酯添加治疗期间的药物安全性和疗效进行全面评价,但仍存在一些不足,尚待在今后的研究中继续完善:(1)托吡酯组添加药物不规范,达到目标剂量之前每周增加的剂量不一致,不同加药速度对患者耐受性具有较明显的影响。(2)年龄跨度较大,患者年龄为1~81岁,可能存在一定程度的偏倚,应进一步划分儿童、成人和老年亚组进行评价。(3)可针对具体药物不良反应进行停药率影响因素分析,进而采取措施提高保留率。(4)是否能够对纳入的13项临床研究进行剂量-效应回归分析,以确定最佳治疗剂量。(5)所纳入的临床研究均为短期随机对照试验(8~30周),无法评价托吡酯长期治疗的疗效和安全性。(6)托吡酯添加治疗对其他类型癫痫的疗效如何,尚待更多的临床试验结果。(7)尽管本研究提示托吡酯添加治疗难治性部分性癫痫有效,但由于采用安慰剂对照,并

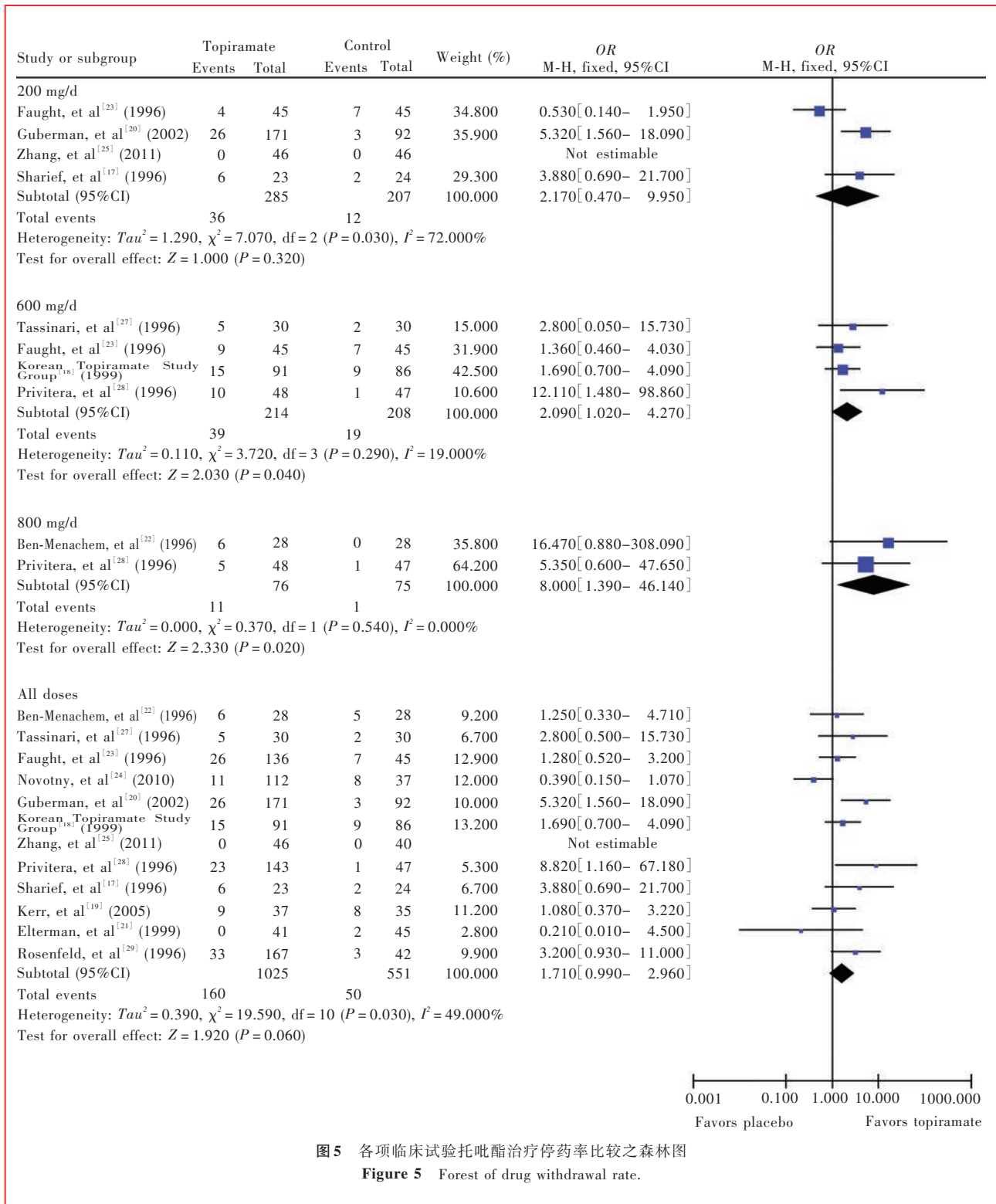


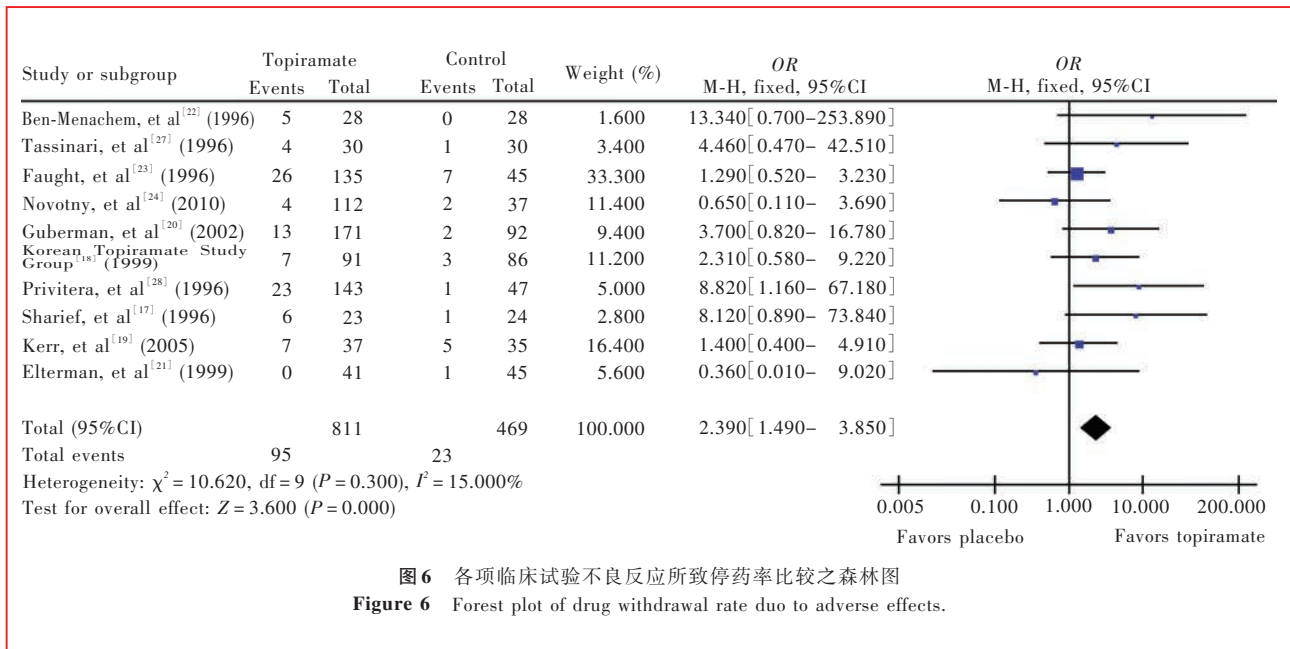
图5 各项临床试验托吡酯治疗停药率比较之森林图

Figure 5 Forest of drug withdrawal rate.

不能得出托吡酯添加治疗效果与其他抗癫痫药物相比的优劣,这对指导临床用药十分关键。

本研究结果提示:托吡酯添加治疗难治性部分性癫痫疗效显著,托吡酯 200 mg/d 治疗组患者停药率与对照组无明显差异,当剂量增至  $\geq 400$  mg/d 时

则高于对照组,因此推荐剂量为 200 mg/d。托吡酯组不良反应常见,主要表现为中枢神经系统不良反应,尤其是对注意力和记忆力的损害,故学龄期儿童慎用;其次是消化系统不良反应,程度较轻,比传统抗癫痫药物更加安全,因此仍不失为较为理想的



新型抗癫痫药物。

参 考 文 献

[1] Leonardi M, Ustun TB. The global burden of epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43 Suppl 6:21-25.

[2] Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51:883-890.

[3] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2011, 77:1005-1012.

[4] Li SC, Wang ZC, Zhou SB. Epidemiological survey of epilepsy in six cities of China. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi*, 1986, 19:193-195.[李世伟, 王忠诚, 周树宾. 中国六城市居民癫痫的流行病学调查. *中华神经精神科杂志*, 1986, 19: 193-195.]

[5] Yang LC, Cao KY, Zhu L, Yang JC. Epidemiological survey of epilepsy in rural and ethnic minority areas of China. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 1989, Suppl 5:22-28.[杨露春, 曹克勇, 朱雷, 杨金辰. 中国农村及少数民族地区癫痫流行病学调查. *中华神经外科杂志*, 1989, 5增刊:22-28.]

[6] Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ*, 2010, 88:260-266.

[7] de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2008, 12:540-546.

[8] Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*, 1993, 34:1007-1016.

[9] Perucca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia*, 2001, 42 Suppl 3:31-35.

[10] Perucca E. Pharmacokinetic profile of topiramate in comparison with other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1996, 37 Suppl 2: 8-13.

[11] Bourgeois BF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topiramate. *J Child Neurol*, 2000, 15 Suppl 1:27-30.

[12] Christensen J, Højskov CS, Dam M, Poulsen JH. Plasma concentration of topiramate correlates with cerebrospinal fluid concentration. *Ther Drug Monit*, 2001, 23:529-535.

[13] Ormrod D, McLellan K. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs*, 2001, 3:293-319.

[14] Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*, 2000, 41 Suppl 1:3-9.

[15] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes: commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989, 30:389-399.

[16] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2*. The Cochrane Collaboration, 2009[2014-08-01]. [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

[17] Sharief M, Viteri C, Ben - Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, Karim R. Double-blind placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 1996, 25:217-224.

[18] Korean Topiramate Study Group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia*, 1999, 40:1767-1774.

[19] Kerr MP, Baker GA, Brodie MJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of topiramate in adults with epilepsy and intellectual disability: impact on seizures, severity, and quality of life. *Epilepsy Behav*, 2005, 7:472-480.

[20] Guberman A, Neto W, Gassman - Mayer C; EPAJ - 119 Study Group. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106:183-189.

[21] Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G; Topiramate YP Study Group. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology*, 1999, 52:1338-1344.

[22] Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 1996, 37: 539-543.

[23] Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM; Topiramate YP Study Group. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory

- partial epilepsy using 200-, 400- and 600-mg daily dosages. *Neurology*, 1996, 46:1684-1690.
- [24] Novotny E, Renfroe B, Yardi N, Nordli D, Ness S, Wang S, Weber T, Kurland CL, Yuen E, Eerdekens M, Venkatraman L, Nye JS, Ford L. Randomized trial of adjunctive topiramate therapy in infants with refractory partial seizures. *Neurology*, 2010, 74:714-720.
- [25] Zhang L, Huang J, Zhuang JH, Huang LQ, Zhao ZX. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. *J Int Med Res*, 2011, 39:408-415.
- [26] Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41:1162-1166.
- [27] Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, Dam M, Reife R, Pledger G, Karim R. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 1996, 37:763-768.
- [28] Privitera M, Fincham R, Ptery J, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. *Neurology*, 1996, 46:1678-1683.
- [29] Rosenfeld W, Abou-Khalil B, Reife R. Placebo-controlled trial of topiramate as adjunctive therapy to carbamazepine or phenytoin for partial-onset seizures. *Epilepsia*, 1996, 37 Suppl 5: 153.
- [30] Ojemann LM, Ojemann GA, Dodrill CB, Crawford CA, Holmes MD, Dudley DL. Language disturbances as side effects of topiramate and zonisamide therapy. *Epilepsy Behav*, 2001, 2:579-584.
- [31] Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, Bourgeois BF, Helmers SL, Duffy FH, Riviello JJ. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42:387-392.
- [32] Yilmaz K, Tatli B, Yaramiş A, Aydinli N, Çalışkan M, Ozmen M. Symptomatic and asymptomatic hypohidrosis in children under topiramate treatment. *Turk J Pediatr*, 2005, 47:359-363.
- [33] Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Early tolerance to antiepileptic drug side effects: a controlled trial of 247 patients// Frey HH, Froscher W, Koella WP, Meinardi H. Tolerance to beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1986: 149-156.

(收稿日期:2014-10-13)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(五)

脑源性神经营养因子

brain-derived neurotrophic factor(BDNF)

内侧颞叶癫痫 mesial temporal lobe epilepsy(mTLE)

内中膜厚度 intima-media thickness(IMT)

逆转录-聚合酶链反应

reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)

年龄相关性黄斑变性

age-related macular degeneration(AMD)

颞叶癫痫 temporal lobe epilepsy(TLE)

欧洲神经病协会联盟

European Federation of Neurological Societists(EFNS)

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤

dysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNT)

皮质脑电图 electrocorticogram(EECoG)

扑米酮 primidone(PRM)

前列腺特异抗原 prostate specific antigen(PSA)

切除修复交叉互补基因

excision repair cross complement(ERCC)

青少年肌阵挛癫痫 juvenile myoclonic epilepsy(JME)

全面性癫痫伴热性惊厥附加症

generalized epilepsy with febrile seizures plus(GEFS+)

全面性强直-阵挛发作

generalized tonic-clonic seizure(GTCS)

全面性周期性痫样放电

generalized periodic epileptiform discharges(GPEDs)

全球抗癫痫运动 Global Campaign Against Epilepsy(GCAE)

人类基因组计划 human genome project(HGP)

人类硫胺转运体-2 human thiamine transporter 2(hTHTR2)

人胚肾细胞 293

human embryonic kidney cell 293(HEK293)

噻加宾 tiagabine(TGB)

噻唑蓝 methyl thiazolyl tetrazolium(MTT)

上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)

少数等位基因频率 minor allele frequency(MAF)

神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)

神经生长因子 nerve growth factor(NGF)

神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)

神经元核抗原 neuronal nuclei(NeuN)

失神性癫痫持续状态 absence status epilepticus(ASE)

十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)

时间飞跃 time-of-flight(TOF)

视交叉上核 suprachiasmatic nucleus(SCN)

视频脑电图 video electroencephalogram(VEEG)

视野 field of view(FOV)

室管膜下巨细胞型星形细胞瘤

subependymal giant cell astrocytoma(SEGA)

酸敏感离子通道 acid-sensing ion channels(ASICs)