

# 左乙拉西坦添加治疗难治性部分性发作癫痫疗效的 Meta 分析

张颖 张雅西 李岱 林慧慧 宋毅军

**【摘要】 目的** 系统评价左乙拉西坦添加治疗难治性部分性发作癫痫的疗效和药物安全性。**方法** 计算机检索 1998 年 1 月-2010 年 12 月 Cochrane 图书馆、MEDLINE、EMbase、社会科学引文索引、维普中文科技期刊、中国知网中国期刊全文数据库和中国生物医学文献数据库,并手工检索相关杂志,由两名研究者独立进行质量评价及数据分析,RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。**结果** 根据 Cochrane 5.0.2 版随机对照临床试验质量评价标准,纳入 11 项随机对照临床试验共 1981 例受试者(左乙拉西坦组 1192 例、安慰剂对照组 789 例)。Meta 分析结果显示,左乙拉西坦组每周部分性癫痫发作频率减少  $\geq 50\%$  的病例数高于对照组(1000 mg/d:  $OR = 2.990, P = 0.000$ ; 2000 mg/d:  $OR = 3.870, P = 0.000$ ; 3000 mg/d:  $OR = 3.440, P = 0.000$ );每周发作频率减少  $\geq 75\%$  的病例明显高于对照组(1000 mg/d:  $OR = 3.130, P = 0.000$ ; 2000 mg/d:  $OR = 5.060, P = 0.000$ ; 3000 mg/d:  $OR = 4.730, P = 0.000$ );完全不发作病例明显高于对照组(1000 mg/d:  $OR = 5.080, P = 0.001$ ; 2000 mg/d:  $OR = 4.420, P = 0.050$ ; 3000 mg/d:  $OR = 4.150, P = 0.000$ )。左乙拉西坦组失访率与安慰剂对照组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗期间常见药物不良反应包括嗜睡、头晕、乏力、鼻咽炎、精神行为异常等,两组精神行为不良反应方面存在异质性( $P = 0.360, I^2 = 8.000\%$ )。**结论** 现有证据显示,左乙拉西坦添加治疗难治性部分性发作癫痫的疗效与安慰剂组相比效果显著,保留率高;药物安全性应注意其所引起的精神行为异常。

**【关键词】** 抗惊厥药; 癫痫,复杂部分性; Meta 分析; 随机对照试验

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.009

## Meta-analysis of adjunctive levetiracetam in refractory partial seizures

ZHANG Ying<sup>1</sup>, ZHANG Ya-xi<sup>2</sup>, LI Dai<sup>3</sup>, LIN Hui-hui<sup>4</sup>, SONG Yi-jun<sup>5</sup>

<sup>1</sup>College of Computer and Information Engineering, Tianjin Normal University, Tianjin 300384, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

<sup>3</sup>Senior Officials Inpatient Ward, <sup>4</sup>Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

<sup>5</sup>Grade 2006, 7-year Educational System, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

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

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effects and tolerability of adjunctive levetiracetam (LEV) in refractory partial seizures. **Methods** Relevant research articles about randomized controlled trials of adjunctive LEV in refractory partial seizures from January 1998 to December 2010 were retrieved from Cochrane Library, MEDLINE, EMbase, Social Sciences Citation Index (SSCI), VIP, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) database, China Biology Medicine (CBM). Two reviewers independently evaluated the quality of the included articles and abstracted the data. A Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.0 software. **Results** According to the enrollment criteria, eleven prospective, randomized controlled clinical trials with a total of 1192 in LEV group and 789 in placebo group were finally selected. The reduction in three endpoints (a 50% or greater reduction of partial seizure frequency per week, a 75% or greater reduction of partial seizure frequency per week and seizure free) was significant in LEV group

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:91132722);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81071044);天津市自然科学基金资助项目(项目编号:10JCYBJC13800);天津市高等学校科技发展基金项目(项目编号:20090123);天津医科大学新世纪人才支持计划资助项目

作者单位:300384 天津师范大学计算机与信息工程学院(张颖);325000 浙江省温州市中心医院神经内科(张雅西);300052 天津医科大学总医院高干病房(李岱),神经内科(宋毅军);300070 天津医科大学七年制 2006 级(林慧慧)

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

than placebo group. There was no significance between LEV group and placebo group in the withdrawal rate (1000 mg/d:  $OR = 1.180$ , 95% CI: 0.690–2.010,  $P = 0.540$ ; 2000 mg/d:  $OR = 1.530$ , 95% CI: 0.770–3.030,  $P = 0.230$ ; 3000 mg/d:  $OR = 1.000$ , 95% CI: 0.620–1.600,  $P = 1.000$ ). The following adverse events were associated with LEV: somnolence ( $OR = 1.720$ , 95% CI: 1.280–2.310,  $P = 0.000$ ), dizziness ( $OR = 1.490$ , 95% CI: 1.000–2.220,  $P = 0.050$ ), asthenia ( $OR = 1.670$ , 95% CI: 1.140–2.240,  $P = 0.008$ ), nasopharyngitis ( $OR = 1.120$ , 95% CI: 0.710–1.760,  $P = 0.630$ ), psychiatric and behavioral abnormalities ( $OR = 2.120$ , 95% CI: 1.370–3.280,  $P = 0.000$ ). **Conclusion** LEV is effective and well tolerated when added to existing therapy in patients with refractory partial seizures compared with control drugs. Further studies are needed to identify the effects of monotherapy of LEV in partial seizures.

**【Key words】** Anticonvulsants; Epilepsy, complex partial; Meta-analysis; Randomized controlled trials

**Fund Project:** National Natural Science Foundation of China (No. 91132722); National Natural Science Foundation of China (No. 81071044); National Science Foundation Project of Tianjin Municipal (No. 10JCYBJC13800); Tianjin Municipal High School Science and Technology Development Fund Project (No. 20090123); Program for New Century Talents in Tianjin Medical University

癫痫为神经科的常见疾病,在各种发作类型中以部分性发作最为常见<sup>[1-2]</sup>。药物治疗对临床控制癫痫的发作至关重要,但仍有约30%的患者对多种抗癫痫药物不敏感<sup>[3-5]</sup>,最终进展为难治性癫痫(RE)。难治性癫痫是目前临床治疗中较为棘手的发作类型,新型抗癫痫药物左乙拉西坦(LEV)具有良好的药代动力学特点,口服吸收完全、生物利用度高、达峰时间短、血浆蛋白结合率低,其中约有66%的成分以原型经肾脏排泄,无肝酶及自身诱导作用<sup>[6]</sup>;与其他药物和抗癫痫药物之间极少发生相互作用,故不影响这些药物的血药浓度<sup>[7]</sup>。目前,左乙拉西坦的抗癫痫作用机制被认为不同于其他抗癫痫药物<sup>[8]</sup>,可能通过与脑内突触囊泡蛋白2A(SV2A)相结合,调节神经元突触囊泡的胞外分泌功能和突触前神经递质释放而抑制致痫灶的异常放电<sup>[9-19]</sup>。2005年,曾有学者对左乙拉西坦添加治疗难治性部分性发作癫痫的疗效进行Meta分析,由于仅有4篇文献纳入分析,因此分析结果的说服力不强<sup>[20]</sup>。近年来,有关左乙拉西坦对难治性部分性发作癫痫患者有效的临床试验报道陆续见诸文献,因此有必要对已有试验结果的临床研究再次进行系统评价,以便更加全面地了解该药添加治疗难治性部分性发作癫痫患者的疗效及安全性。

## 资料与方法

### 一、纳入标准

1. 研究类型 与左乙拉西坦作为难治性部分性发作癫痫添加治疗相关的全部随机对照临床试验,以及已经发表或未曾发表的论文摘要作为本项研

究的纳入文献。

2. 研究对象 (1)选择标准:根据国际抗癫痫联盟(ILAE)分类标准确诊为癫痫部分性发作,伴或不伴继发全面性发作者;筛选访视前稳定服用1~2种其他一线抗癫痫药物至少10周以上者;在8周的回顾性基线期内至少出现8次癫痫部分性发作,伴或不伴继发全面性发作,并具备完整的病案日记;无生育潜能的女性患者及有生育潜能但采取了医学认可的避孕方式的女性患者。(2)排除标准:妊娠期或哺乳期妇女;伴有其他严重器质性疾病、精神病或神经系统进行性或变性疾病者;基线期存在异常实验室指标者,如血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)或碱性磷酸酶等指标超出正常值上限3倍,血清肌酐 $> 177 \mu\text{mol/L}$ 、白细胞计数 $< 2.8 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ;伴有酒精或其他药物成瘾史或滥用史者;对既往抗癫痫药物治疗依从性不良者;筛选访视前3个月内有癫痫持续状态史者。

3. 干预措施 左乙拉西坦组患者左乙拉西坦口服剂量维持 $\geq 1000 \text{ mg/d}$ ,持续服用 $> 8$ 周,中途中断试验病例数 $< 20\%$ 。对照组服用安慰剂。

### 二、文献检索

1. 数据来源 计算机检索1998年1月–2010年12月Cochrane图书馆、MEDLINE、Embase、社会科学引文索引(SSCI)、维普中文科技期刊(VIP)、中国知网中国期刊全文数据库(CNKI)和中国生物医学文献数据库(CBM)等国内外大型医学数据库的相关文献,并查找、阅读其参考文献,尽量避免漏检相关随机对照临床试验。

2. 检索策略 语种限制为中文和英文。中文检索词选择左乙拉西坦、开浦兰、部分性发作、难治性癫痫;英文检索词为 Levetiracetam、Keppra、add-on treatment、adjunctive treatment、add-on therapy、adjunctive therapy、refractory partial seizure、refractory partial epilepsy。

三、资料筛选和质量评价

1. 资料筛选 由两名相互独立的评价员根据事先确定的纳入与排除标准,分别对文献进行选择。(1)初筛:根据检出的引文信息如题目、摘要,排除明显不合格的文献,对肯定或不能肯定的文献查找全文,阅读后再进行筛选。(2)阅读全文:可能合格的文献逐一阅读和分析,以确定是否合格。(3)与作者联系:一旦被排除的文献将不再被录用。因此,对于有分歧或文中提供信息不全面的文献应先纳入,通过与作者联系获得有关信息后再决定取舍,如出现分歧通过研究小组集体讨论解决。

2. 质量评价 采用统一的质量评价表,由两位研究者独立对每篇符合纳入标准的文献进行质量评价和资料提取,并交叉核对,如有分歧,通过讨论或由第三位研究者协助解决。文献质量评价按照 Cochrane 系统评价手册 4.2.7 版关于临床随机对照试验(RCT)的质量评价标准进行<sup>[21]</sup>:(1)随机方法是否正确。(2)是否采用盲法。(3)是否做到分配隐藏。(4)有无失访或退出,如有失访或退出者,是否采用意向治疗(ITT)分析。所有质量标准均满足者,发生选择性偏倚、实施偏倚、损耗性偏倚和测量偏倚的可能性最低,评为 A 级;如其中任何一项或多项质量评价标准仅部分满足(或不清楚),则该项研究存在相应偏倚的可能性为中等,评为 B 级;如其中任何一项或多项质量评价标准完全不满足(未使用或不正确),则该项研究存在相应偏倚为高度可能性,评为 C 级。

3. 纳入试验的数据提取 提取资料主要包括以下内容:(1)一般资料,例如文题、作者姓名、发表日期以及文献来源。(2)研究特征,为研究对象的一般情况、不同处理组患者基线资料的可比性以及干预措施。(3)结局指标,为治疗期间癫痫部分性发作的减少率  $\geq 50\%$ ,即与基线期相比每周癫痫部分性发作频率减少  $> 50\%$  患者的比例;治疗期间癫痫部分性发作的减少率  $\geq 75\%$ ,即与基线期相比每周癫痫

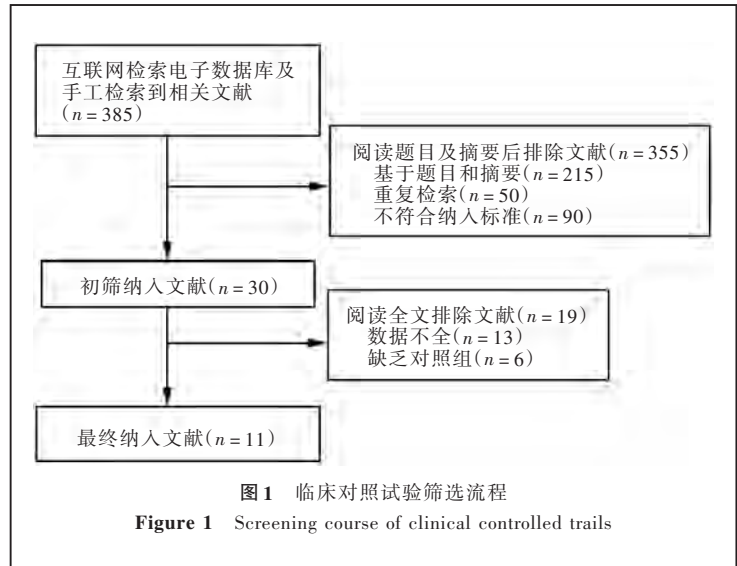


图1 临床对照试验筛选流程

Figure 1 Screening course of clinical controlled trails

部分性发作频率减少  $> 75\%$  患者的比例;治疗期间癫痫部分性发作完全不发作的患者比例。(4)失访率,为不良事件发生率。

四、统计分析方法

根据 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.0 统计软件对研究数据进行分析,采用交叉核对法,以确保数据输入准确无误。根据可能出现的异质性因素进行亚组分析并采用  $\chi^2$  值检验各研究之间的异质性。不同亚组之间具有统计学同质性者 ( $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50\%$ ),采用固定效应模型计算总结果;存在统计学异质性者 ( $P < 0.05$ ,  $I^2 > 50\%$ ),采用随机效应模型计算总结果。当各项研究之间存在异质性时,寻找异质性来源,若源于低质量研究则进行敏感性分析,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比较,二者一致时表明结果稳定。本研究中的计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)作为疗效分析的效应量,同时计算其 95% 可信区间(95%CI)。若各项临床试验所提供的数据不能行 Meta 分析,则仅做描述性的定性分析;当纳入的临床试验数量达到分析要求时,则进行漏斗图分析,并观察是否存在发表偏倚。

结 果

一、文献检索结果

根据上述检索原则,如图 1 所示,初步检出相关文献共计 385 篇,均为英文文献,经阅读标题和摘要排除 355 篇重复、无具体内容、非临床研究及非治疗性文献,其余 30 篇文献进一步查找并阅读原文,其中 19 篇不符合入选条件,最终仅纳入 11 篇符合标

表 1 本研究所纳入临床试验的文献特征

Table 1. The literature characteristics of relevant clinical trails in this study

研究	干预措施 (mg/d)	例数	性别 例(%)		平均年龄 (岁)	平均基线发作频率(次/周)	疗程 (周)
			男	女			
Cereghino, et al <sup>[22]</sup> (2000)	左乙拉西坦:1000	99	62(62.63)	37(37.37)	38.00 ± 11.00	2.53 <sup>*△</sup>	18
	左乙拉西坦:3000	101	66(65.35)	35(34.65)	38.00 ± 11.00	2.08 <sup>*△</sup>	
	安慰剂组	95	50(52.63)	45(47.37)	38.00 ± 11.00	1.77 <sup>*△</sup>	
Ben-Menachem 和 Falter <sup>[23]</sup> (2000)	左乙拉西坦:3000	181	87(48.07)	94(51.93)	37.00 ± 12.00	1.69 <sup>*△</sup>	16
	安慰剂组	105	51(48.57)	54(51.43)	36.00 ± 12.00	1.75 <sup>*△</sup>	
Glauser, et al <sup>[24]</sup> (2006)	左乙拉西坦:60 mg/kg <sup>#</sup>	101	54(53.47)	47(46.53)	10.40(4~7) <sup>*</sup>	4.70 <sup>*△</sup>	14
	安慰剂组	97	46(47.42)	51(52.58)	9.70(3~17) <sup>*</sup>	5.30 <sup>*△</sup>	
Tsai, et al <sup>[25]</sup> (2006)	左乙拉西坦:2000	47	17(36.17)	30(63.83)	32.80 ± 10.50	1.60(1.20~2.50) <sup>*</sup>	14
	安慰剂组	47	25(53.19)	22(46.81)	31.70 ± 8.20	2.00(1.10~3.90) <sup>*</sup>	
Cramer, et al <sup>[26]</sup> (2000)	左乙拉西坦:1000	80	49(61.25)	31(38.75)	39.10 ± 11.30	7.55 ± 13.99	18
	左乙拉西坦:3000	85	55(64.71)	30(35.29)	38.50 ± 10.20	5.15 ± 15.58	
	安慰剂组	81	44(54.32)	37(45.68)	38.50 ± 11.30	5.66 ± 11.90	
Peltola, et al <sup>[27]</sup> (2009)	左乙拉西坦:1000	79	52(65.82)	27(34.18)	32.38 ± 12.60	5.09 <sup>*△</sup>	12
	安慰剂组	79	47(59.49)	32(40.51)	10.60 ± 3.50	3.83 <sup>*△</sup>	
Levisohn, et al <sup>[28]</sup> (2009)	左乙拉西坦:60 mg/kg <sup>#</sup>	64	39(60.94)	25(39.06)	10.30 ± 3.70	0.90(0.40~1.90) <sup>*</sup>	12
	安慰剂组	34	17(50.00)	17(50.00)	37.00 ± 10.00	1.40(0.40~5.20) <sup>*</sup>	
Shorvon, et al <sup>[29]</sup> (2000)	左乙拉西坦:1000	106	51(48.11)	55(51.89)	37.00 ± 12.00	2.82 <sup>*△</sup>	16
	左乙拉西坦:2000	106	51(48.11)	55(51.89)	37.00 ± 12.00	2.58 <sup>*△</sup>	
	安慰剂组	112	55(49.11)	57(50.89)	37.00 ± 12.00	2.50 <sup>*△</sup>	
Wu, et al <sup>[30]</sup> (2009)	左乙拉西坦:3000	102	51(50.00)	51(50.00)	32.70 ± 13.40	1.75(1.13~3.38) <sup>*</sup>	16
	安慰剂组	100	54(54.00)	46(46.00)	32.80 ± 11.90	1.81(1.13~4.00) <sup>*</sup>	
Xiao, et al <sup>[31]</sup> (2009)	左乙拉西坦:3000	28	12(42.86)	16(57.14)	32.80 ± 11.20	4.79 ± 7.30	16
	安慰剂组	28	12(42.86)	16(57.14)	32.50 ± 11.20	5.60 ± 5.40	
Zhou, et al <sup>[32]</sup> (2008)	左乙拉西坦:3000	13	7(53.85)	6(46.15)	28.20 ± 11.10	6.55 ± 10.79	16
	安慰剂组	11	6(54.55)	5(45.45)	31.30 ± 9.80	6.15 ± 11.20	

注: #根据受试者体质量设定药物剂量; \*原文献提供数据为均值; △原文献未提供基线发作频率范围

准的临床对照试验,均为英文文献,共计 1981 例部分性发作癫痫患者(表 1)<sup>[22-32]</sup>。

## 二、纳入研究的方法学质量评价

本研究纳入的 11 篇临床对照试验均详细叙述了试验组和安慰剂组的基线情况,不同处理组之间具有可比性;均采用随机分组并详细描述了随机分组序列的产生方法;均为双盲;对退出试验和失访病例数及其原因进行了描述。仅一篇文献未提及使用意向治疗原则分析,其余文献均采用该分析方法。因此,本研究所纳入的所有临床试验的质量等级均为 A 级。

## 三、临床疗效评价

1. 治疗期间每周癫痫部分性发作的减少率 ≥ 50% 本研究纳入的 11 篇文献<sup>[22-32]</sup>中 4 篇左乙拉西坦剂量为 1000 mg/d<sup>[22,26-27,29]</sup>、2 篇为 2000 mg/d<sup>[25,29]</sup>、

6 篇为 3000 mg/d<sup>[22-23,26,30-32]</sup>;其余 2 篇文献的药物剂量是根据受试者体质量设定的<sup>[24,28]</sup>,部分文献包括两种药物剂量,因此不同剂量的文献被重复纳入本研究进行分析。各文献间不同药物剂量之间未显示出异质性(均  $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50%$ ),因此采用固定效应模型进行分析。结果显示,左乙拉西坦治疗期间癫痫部分性发作频率减少 ≥ 50% 的病例数高于对照组(1000 mg/d:  $OR = 2.990$ , 95% CI: 2.110 ~ 4.230,  $P = 0.000$ ; 2000 mg/d:  $OR = 3.870$ , 95% CI: 2.240 ~ 6.660,  $P = 0.000$ ; 3000 mg/d:  $OR = 3.440$ , 95% CI: 2.600 ~ 4.550,  $P = 0.000$ ; 60 mg/kg:  $OR = 2.830$ , 95% CI: 1.740 ~ 4.590,  $P = 0.000$ ),各亚组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 图 2)。提示:左乙拉西坦可使癫痫发作减少率 ≥ 50%,且疗效显著优于安慰剂。

2. 治疗期间每周癫痫部分性发作减少率 ≥

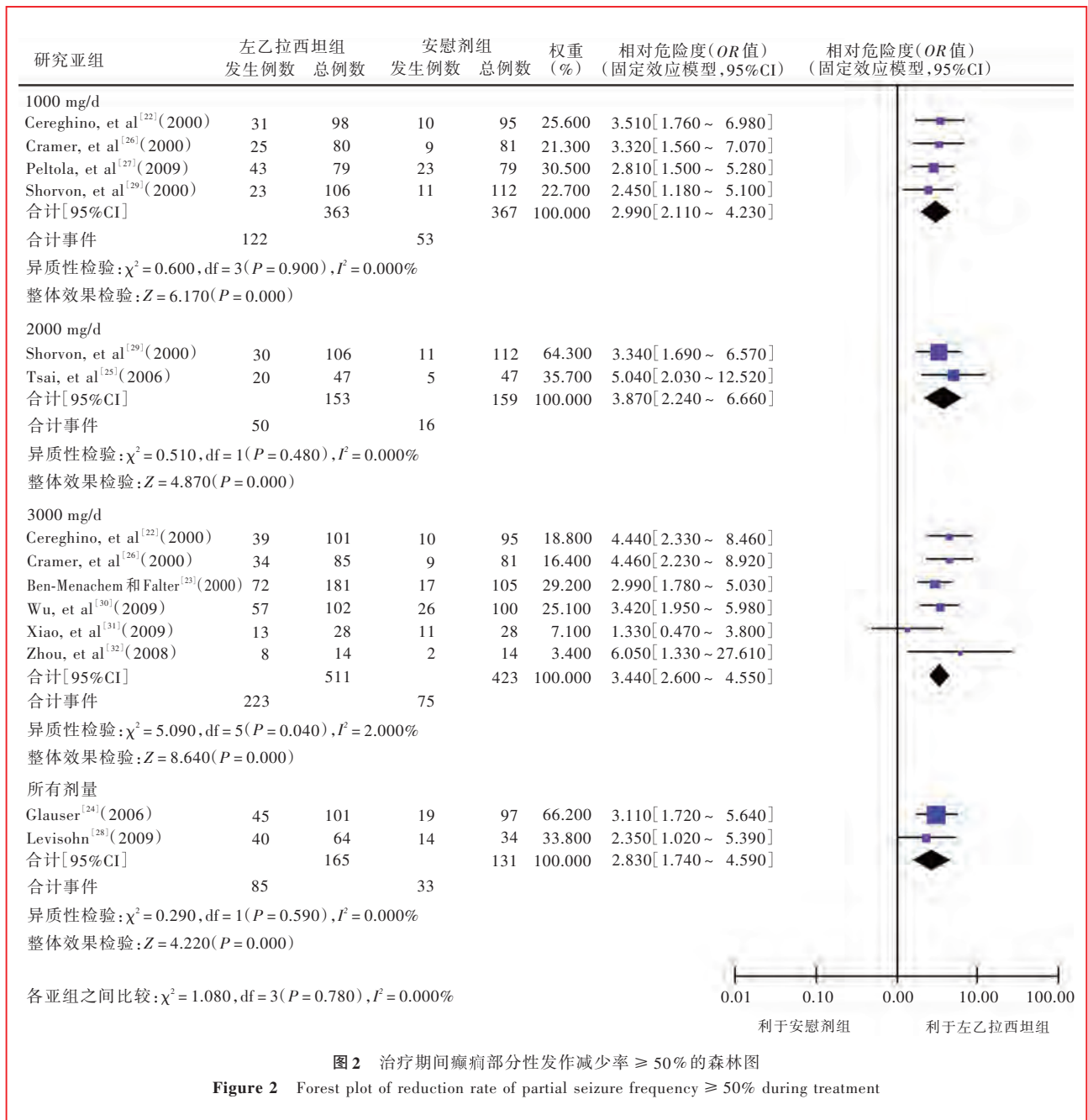


图2 治疗期间癫痫部分性发作减少率 ≥ 50% 的森林图  
Figure 2 Forest plot of reduction rate of partial seizure frequency ≥ 50% during treatment

75% 本研究纳入的文献中有 6 篇以观察癫痫部分性发作减少率 ≥ 75% 作为结局指标<sup>[22, 25, 27, 29, 31-32]</sup>, 其中 3 篇左乙拉西坦剂量为 1000 mg/d<sup>[22, 27, 29]</sup>、2 篇为 2000 mg/d<sup>[25, 29]</sup>、6 篇为 3000 mg/d<sup>[22-23, 26, 30-32]</sup>。各文献间不同剂量组不存在异质性(均  $P > 0.05, I^2 < 50\%$ ), 故采用固定效应模型进行分析。结果显示, 左乙拉西坦治疗期间癫痫部分性发作频率减少 ≥ 75% 病例数高于对照组(1000 mg/d:  $OR = 3.130, 95\% CI: 1.790 \sim 5.470, P = 0.000$ ; 2000 mg/d:  $OR = 5.060, 95\% CI: 2.480 \sim 10.320, P = 0.000$ ; 3000 mg/d:  $OR = 4.730,$

$95\% CI: 2.380 \sim 9.390, P = 0.000$ ), 且不同亚组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 图 3), 但均显示出左乙拉西坦组疗效优于安慰剂组之趋势。

3. 治疗期间癫痫完全不发作即 100% 减少率 共纳入 10 篇以观察癫痫部分性发作减少率达到 100% 的文献<sup>[22-25, 27-32]</sup>, 其中 3 篇<sup>[22, 27, 29]</sup>左乙拉西坦剂量为 1000 mg/d、2 篇<sup>[25, 29]</sup>为 2000 mg/d、5 篇<sup>[22-23, 30-32]</sup>为 3000 mg/d, 其余 2 篇文献<sup>[24, 28]</sup>为 60 mg/kg。各项研究不同剂量组之间无异质性( $P > 0.05, I^2 < 50\%$ ), 因此采用固定效应模型进行分析。结果显示, 左乙

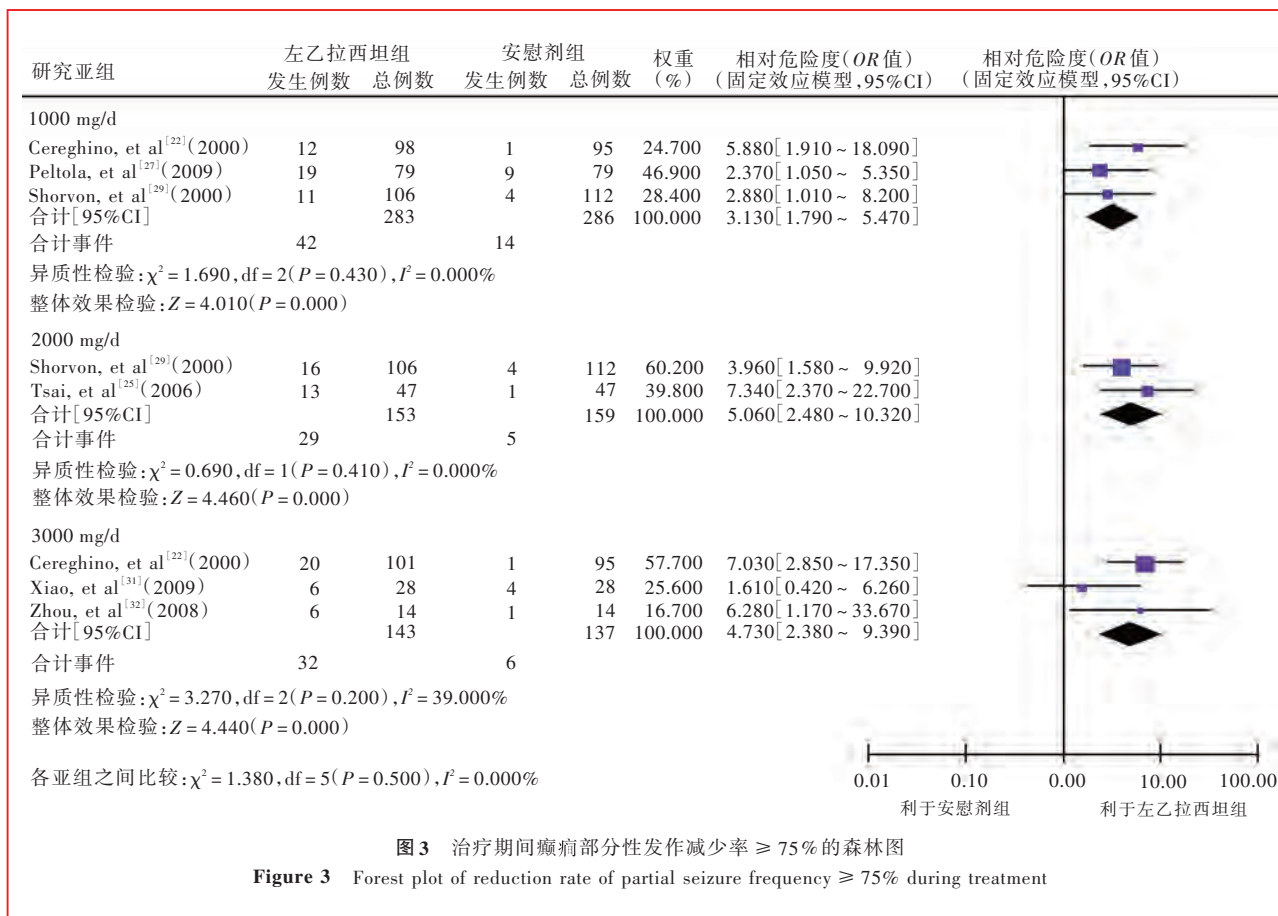


图3 治疗期间癫痫部分性发作减少率 ≥ 75% 的森林图  
Figure 3 Forest plot of reduction rate of partial seizure frequency ≥ 75% during treatment

拉西坦治疗期间癫痫部分性发作完全不发作的病例数高于对照组(1000 mg/d:  $OR = 5.080, 95\% CI: 1.980 \sim 13.020, P = 0.001$ ; 2000 mg/d:  $OR = 4.420, 95\% CI: 0.990 \sim 19.780, P = 0.050$ ; 3000 mg/d:  $OR = 4.150, 95\% CI: 2.210 \sim 7.790, P = 0.000$ ; 60 mg/kg:  $OR = 5.150, 95\% CI: 2.450 \sim 10.830, P = 0.000$ ), 不同亚组之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 图4), 但显示出左乙拉西坦组疗效优于安慰剂组的趋势。

4. 失访率 治疗期间因各种原因与受试者失去联系, 不能将其结果纳入研究进行分析。本研究共纳入 10 篇文献<sup>[22-25, 27-32]</sup>, 其中 3 篇左乙拉西坦的剂量为 1000 mg/d<sup>[22, 27, 29]</sup>、2 篇为 2000 mg/d<sup>[25, 29]</sup>、5 篇为 3000 mg/d<sup>[22-23, 30-32]</sup>, 其余 2 篇文献的药物剂量根据受试者体质量设定<sup>[24, 28]</sup>。各项研究不同剂量组之间无异质性(均  $P > 0.05, I^2 < 50\%$ ), 故采用固定效应模型进行分析。分析结果显示, 各亚组间差异均无统计学意义(1000 mg/d:  $OR = 1.180, 95\% CI: 0.690 \sim 2.010, P = 0.540$ ; 2000 mg/d:  $OR = 1.530, 95\% CI: 0.770 \sim 3.030, P = 0.230$ ; 3000 mg/d:  $OR = 1.000, 95\% CI: 0.620 \sim 1.600, P = 1.000$ ; 根据受试者体质设定剂

量:  $OR = 0.770, 95\% CI: 0.390 \sim 1.530, P = 0.460$ ), 左乙拉西坦组退出率与安慰剂组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 图5)。提示: 治疗期间左乙拉西坦组与安慰剂组退出试验患者的比例无明显差异, 表明左乙拉西坦组保留率与安慰剂组之间相仿, 并未因左乙拉西坦的药物不良反应或其他与该药有关的因素而增加放弃治疗患者的比例。

#### 四、药物安全性评价

1. 嗜睡 本研究共有 9 项临床对照试验观察了药物相关性嗜睡反应<sup>[22-25, 27-31]</sup>, 各研究之间无统计学异质性( $P = 0.420, I^2 = 1.000\%$ ), 故采用固定效应模型进行分析。结果显示, 左乙拉西坦组患者嗜睡发生率为 14.84% (150/1011), 高于安慰剂组 ( $OR = 1.720, 95\% CI: 1.280 \sim 2.310; P = 0.000$ ), 左乙拉西坦组患者嗜睡发生率约为安慰剂组的 1.72 倍。

2. 乏力 共有 5 项临床对照试验在药物安全性评价中涉及到乏力<sup>[22-24, 28-29]</sup>, 各研究间无统计学异质性( $P = 0.440, I^2 = 0.000\%$ ), 因此采用固定效应模型进行分析。结果显示, 左乙拉西坦组患者乏力发生率约为 12.95% (98/757), 高于安慰剂组 ( $OR = 1.670,$

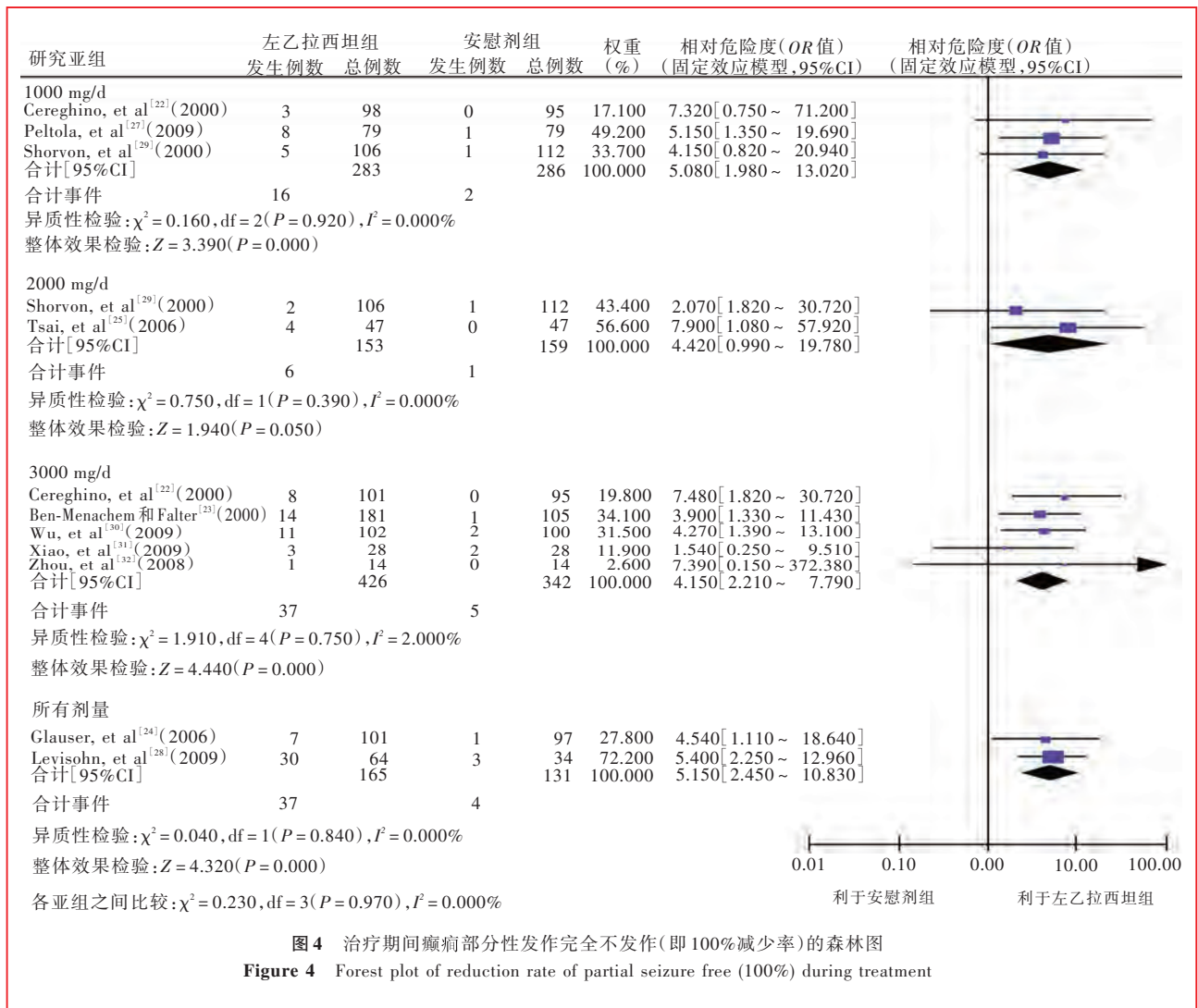


图4 治疗期间癫痫部分性发作完全不发作(即100%减少率)的森林图

Figure 4 Forest plot of reduction rate of partial seizure free (100%) during treatment

95%CI: 1.140 ~ 2.240;  $P = 0.008$ ), 左乙拉西坦组患者乏力的发生率约为安慰剂组的 1.67 倍。

3. 头晕 共有 7 项临床对照试验对左乙拉西坦引起的头晕反应进行了观察<sup>[22, 24-25, 27, 29-31]</sup>, 各项研究之间未显示出统计学异质性 ( $P = 0.140, I^2 = 38.000\%$ ), 故采用固定效应模型进行分析。结果显示, 左乙拉西坦组患者头晕发生率约为 10.18% (78/766), 高于安慰剂组 ( $OR = 1.490, 95\% CI: 1.000 \sim 2.220; P = 0.050$ ), 左乙拉西坦组患者头晕的发生率约为安慰剂组受试者的 1.49 倍。

4. 鼻咽炎 在本研究所纳入的临床对照试验中共有 7 项研究报告了与左乙拉西坦相关的鼻咽炎反应<sup>[22, 24-25, 27, 29-31]</sup>, 各研究之间不存在统计学异质性 ( $P = 0.400, I^2 = 2.000\%$ ), 故采用固定效应模型进行分析。其结果显示, 左乙拉西坦组患者鼻咽炎发生率约为 7.69% (54/702), 高于安慰剂组 ( $OR = 1.120,$

95%CI: 0.710 ~ 1.760;  $P = 0.630$ ), 左乙拉西坦组患者头晕发生率约为安慰剂组的 1.12 倍。

5. 精神行为异常 共有 5 项临床对照试验在药物不良反应中报告了治疗期间出现的精神行为异常反应<sup>[24-25, 28-29, 31]</sup>, 各项研究之间有统计学异质性 ( $P = 0.360, I^2 = 8.000\%$ ), 故采用随机效应模型进行分析。其结果显示, 左乙拉西坦组患者精神行为不良反应发生率约为 19.03% (86/452), 高于安慰剂组 ( $OR = 2.120, 95\% CI: 1.370 \sim 3.280; P = 0.001$ ; 图 6), 左乙拉西坦组精神行为不良反应的发生率约为安慰剂组的 2.12 倍, 主要表现为易激动<sup>[31]</sup>, 敌意、神经质、性格改变<sup>[24]</sup>, 焦虑<sup>[28]</sup>, 以及抑郁<sup>[29]</sup>。

### 讨 论

本项系统评价纳入 11 项临床对照试验共计 1981 例部分性发作癫痫患者, 所有入组病例均符合

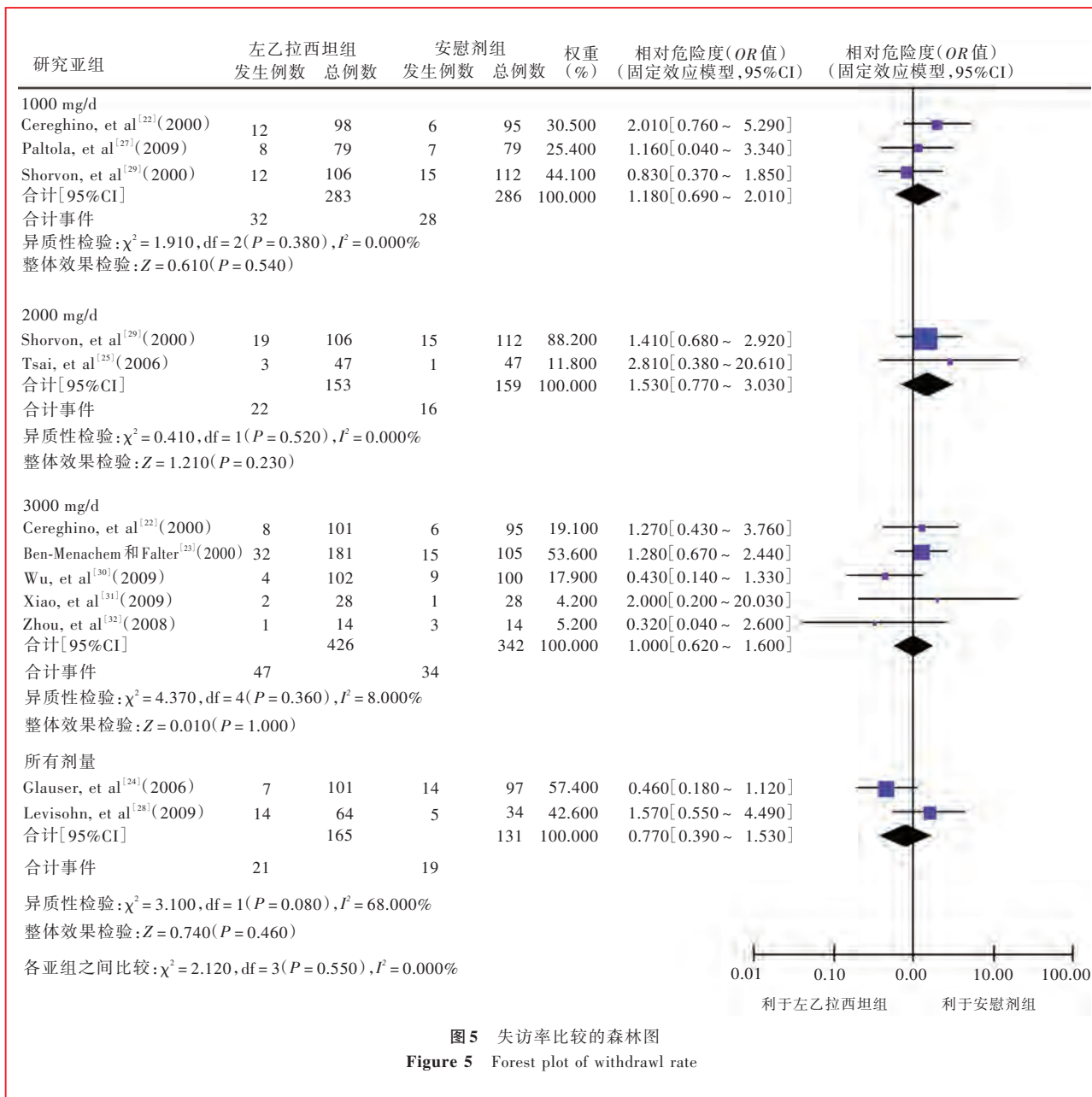


图5 失访率比较的森林图  
Figure 5 Forest plot of withdrawal rate

诊断标准,左乙拉西坦组与安慰剂组受试者年龄、性别、治疗情况等社会人口学资料均衡可比,其中10项临床随机对照试验方法正确,采用双盲和意向性分析,文献质量评价均达到A级。上述证据均经严格的质量评价和筛选,显示偏倚小、混杂因素少、研究质量高,具有较好的可信度。

大多数研究业已证实,左乙拉西坦可显著减少难治性部分性癫痫发作频率。治疗期间癫痫部分性发作的减少率  $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和完全不发作,因具有良好的客观性,且与患者关系较为密切,已成为目前主要的疗效判断指标。与安慰剂相比,左乙

拉西坦添加治疗部分性癫痫发作的有效性差异具有统计学意义,作为添加治疗药物用于难治性部分性发作癫痫疗效显著。在研究过程中,左乙拉西坦组失访率与安慰剂组之间无明显差异,进一步说明左乙拉西坦具有较高的保留率,大多数患者未因左乙拉西坦的药物不良反应或其他药物相关性原因而放弃治疗。

本研究分析结果显示,11项临床对照试验研究的药物相关性不良反应主要表现为嗜睡、头晕、乏力、鼻咽炎,但与安慰剂组相比,程度较轻,多发生于添加治疗的早期,大多数患者无需特殊治疗症状



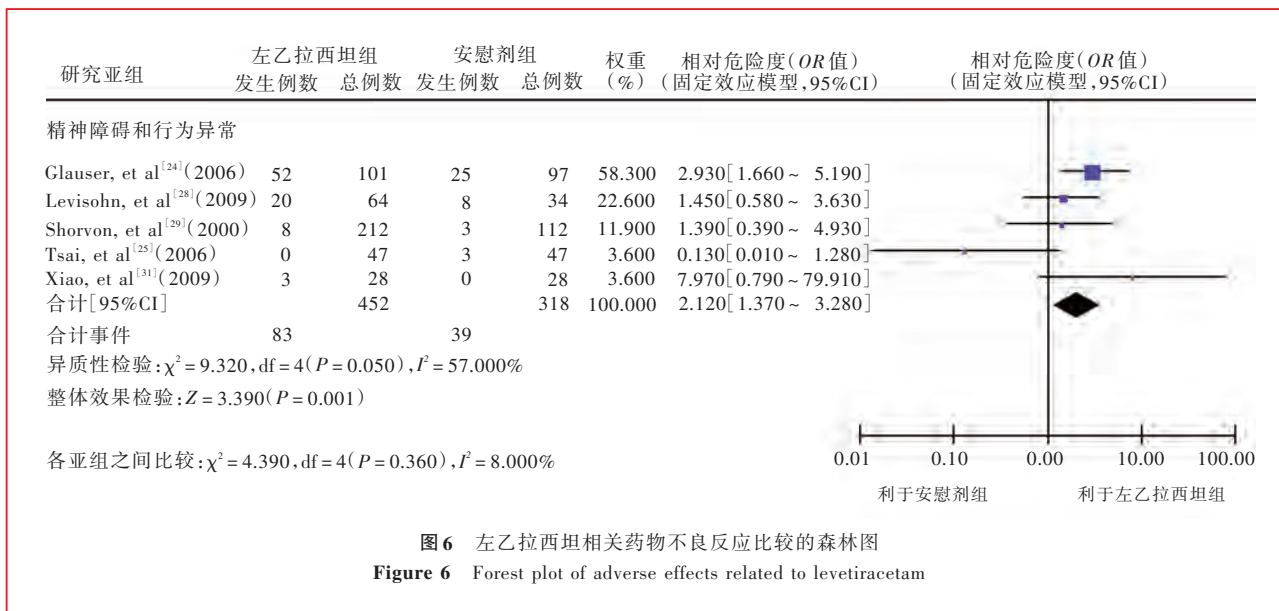


图 6 左乙拉西坦相关药物不良反应比较的森林图  
Figure 6 Forest plot of adverse effects related to levetiracetam

即可自行消失,少数经调整药物剂量后自愈<sup>[22,30]</sup>,各项研究药物安全性评价均不存在异质性。左乙拉西坦发生率较高的药物不良反应为情绪、行为异常,其发生率约为安慰剂组的 2.12 倍,且以儿童患者更为常见。大多数患者表现为焦虑、易激动、敌意、攻击行为,仅 Shorvon 等<sup>[29]</sup>提及左乙拉西坦组患者服药后出现抑郁症。但传统的抗癫痫药物常见的不良反应如血液系统损害(白细胞和血小板下降或贫血)、肝肾功能损害等,而左乙拉西坦组均不十分明显<sup>[33]</sup>,提示左乙拉西坦是一种安全性较高的抗癫痫药物。目前抗癫痫药物的不良反应已经使 20% ~ 30% 的患者不能遵医嘱服药<sup>[34]</sup>,而左乙拉西坦的高安全性将使癫痫患者的依从性大大增加。

本项系统评价结果表明:左乙拉西坦添加治疗难治性部分性发作癫痫有效率较高、不良反应较少,对指导临床安全用药具有一定意义。由于本研究条件所限,未能收集到尚未发表的文献,而且,仅两项临床对照试验的研究对象为儿童部分性发作癫痫,因此本研究对此类患者的临床用药参考价值较小,有待更多针对儿童部分性癫痫的大样本临床对照试验提供更为可靠的临床证据。其次,本项系统评价虽然较为全面地评价了左乙拉西坦的临床安全性和治疗效果,但是由于以安慰剂作为对照尚不足以证实长期治疗的有效性,若欲进一步证实左乙拉西坦的临床疗效,需与难治性部分性发作癫痫的一线抗癫痫药物卡马西平进行比较方能够评价其长期疗效及安全性。此外,目前国外已经开展少

量左乙拉西坦单药治疗难治性部分性癫痫发作的临床对照试验,其确切的临床疗效也需更多证据充分的临床对照试验加以证实。

参 考 文 献

- [1] Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*, 1993, 34:592-596.
- [2] Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 2001, 42: 1212-1218.
- [3] Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ*, 1996, 313:1169-1174.
- [4] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342:314-319.
- [5] Löcher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 301:7-14.
- [6] Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*, 2000, 85:77-85.
- [7] Tong X, Patsalos PN. Amicrodialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol*, 2001, 133:867-874.
- [8] Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? *Epilepsia*, 2001, 42 Suppl 4:13-18.
- [9] Bajjalieh SM, Frantz GD, Weimann JM, et al. Differential expression of synaptic vesicle protein 2 (SV2) isoforms. *J Neurosci*, 1994, 14:5223-5235.
- [10] Janz R, Goda Y, Geppert M, et al. SV2A and SV2B function as redundant Ca<sup>2+</sup> regulators in neurotransmitter release. *Neuron*, 1999, 24:1003-1016.
- [11] Crowder KM, Gunther JM, Jones TA, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:15268-15273.
- [12] Gorter JA, Van Vliet E, Aronica EA, et al. Potential new

- antiepileptogenic targets indicated by microarray analysis in a rat model for temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2006, 26:11083-11110.
- [13] van Vliet EA, Aronica E, Redeker S, et al. Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50:422-433.
- [14] Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:9861-9866.
- [15] Gillard M, Chatelain P, Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol*, 2006, 536:102-108.
- [16] Bennett B, Matagne A, Michel P, et al. Seletiracetam (UCB 44212). *Neurotherapeutics*, 2007, 4:117-122.
- [17] von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics*, 2007, 4:84-87.
- [18] Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics*, 2007, 4:18-61.
- [19] Stahl SM. Psychopharmacology of anticonvulsants: levetiracetam as a synaptic vesicle protein modulator. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65:1162-1163.
- [20] Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 1:CD001901.
- [21] Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies//Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.1* (updated September 2008). Oxford: Cochrane Collaboration, 2008.
- [22] Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*, 2000, 55:236-242.
- [23] Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia*, 2000, 41:1276-1283.
- [24] Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*, 2006, 66:1654-1660.
- [25] Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*, 2006, 47:72-81.
- [26] Cramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, et al. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia*, 2000, 41:868-874.
- [27] Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2009, 50:406-414.
- [28] Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*, 2009, 50:2377-2389.
- [29] Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia*, 2000, 41:1179-1186.
- [30] Wu XY, Hong Z, Wu X, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2009, 50:398-405.
- [31] Xiao Z, Li JM, Wang XF, et al. Efficacy and safety of Levetiracetam (3000 mg/day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol*, 2009, 61:233-239.
- [32] Zhou B, Zhang Q, Tian L, et al. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav*, 2008, 12:305-310.
- [33] French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res*, 2001, 47:77-90.
- [34] 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, et al. *Tolerance to beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1986: 149-156.

(收稿日期:2012-09-03)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(六)

- 乙型肝炎病毒 hepatitis B virus(HBV)  
英国伦敦大学学院 University College London(UCL)  
英国帕金森病协会  
United Kingdom Parkinson's Disease Society(UKPDS)  
婴儿痉挛症 infantile spasms(IS)  
萤火虫荧光素酶活性 luciferase activity of firefly(LAF)  
有丝分裂原激活蛋白激酶  
mitogen-activated protein kinase(MAPK)  
原发性中枢神经系统淋巴瘤  
primary central nervous system lymphoma(PCNSL)  
运动诱发电位 motor evoked potential(MEP)  
载脂蛋白E apolipoprotein E(ApoE)  
正电子发射计算机断层显像术  
positron emission tomography(PET)  
脂多糖 lipopolysaccharide(LPS)  
中脑黑质 substantia nigra(SN)  
注意力缺陷多动障碍  
attention deficit hyperactivity disorder(ADHD)  
Kearns-Sayre 综合征 Kearns-Sayresyndrome(KSS)  
Lennox-Gastaut 综合征 Lennox-Gastaut syndrome(LGS)  
左乙拉西坦 levetiracetam(LEV)