

# 拉考沙胺辅助治疗局灶性癫痫患者有效性和安全性的 Meta 分析

黄尧佳

1. 四川大学华西第二医院小儿遗传代谢内分泌科 四川 成都 610041

2. 四川大学华西护理学院出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室 四川 成都 610041

**【摘要】目的:** 系统评价拉考沙胺(Lacosamide, LCM)辅助治疗局灶性癫痫患者的有效性和安全性。**方法:** 计算机检索 PubMed、Web of Science、EBSCO、The Cochrane Library、CNKI、WanFang 等数据库, 在线检索 ClinicalTrials.gov 网站, 检索时间建库至 2021 年 7 月 31 日, 收集 LCM200mg、400mg、600mg 对比安慰剂辅助治疗局灶性癫痫的随机对照试验(RCT), 依据 Cochrane 系统评价手册 5.3.5 版评价文献质量, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 8 个 RCT, 包括 3429 例患者。Meta 分析结果显示, 与安慰剂相比, 不同剂量 LCM 均显著增加患者的 50% 应答率 (RR=1.66, 95%CI: 1.48~1.86, P<0.001)、无癫痫发作 (RR=1.89, 95%CI: 1.42~2.52, P<0.001); 研究期间患者的停药率 (RR=1.57, 95%CI: 1.30~1.90, P<0.001)。在安全性方面, LCM 组头晕、眩晕、头痛、恶心、疲劳、共济失调、协调性异常、视力模糊、呕吐、复视、嗜睡、上呼吸道感染、自杀意念的发生率较安慰剂组高 (P<0.001), 皮疹、鼻咽炎、眼球震颤的发生率与安慰剂组相比, 差异无统计学意义 (P>0.05)。**结论:** LCM 在改善局灶性癫痫患者 50% 应答率、无癫痫发作等方面疗效确切, 但也增加了药物不良反应。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**【关键词】:** 拉考沙胺; 抗癫痫药物; 癫痫; Meta 分析

## Meta-analysis of efficacy and safety of lacosamine in adjuvant treatment of patients with focal epilepsy

Yaojia Huang

1. Department of Pediatric Genetics Metabolism and Endocrinology West China Second Hospital, Sichuan University

Sichuan Chengdu 610041

2. West China School of Nursing Sichuan University Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children

Ministry of Education Sichuan Chengdu 610041

**Abstract:** Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of Lacosamide (LCM) in the adjunctive treatment of patients with focal epilepsy. Methods: PubMed, Web of Science, EBSCO, The Cochrane Library, CNKI, WanFang and other databases were searched by computer, and ClinicalTrials.gov was searched online. The database was established until July 31, 2021. Randomized controlled trials (RCTs) of 200mg, 400mg, and 600mg LCMVS placebo-assisted treatment for focal epilepsy were collected. Literature quality was evaluated according to Cochrane systematic review manual 5.3.5, and meta-analysis was performed using RevMan5.3 software. Results: A total of 8 RCTs were included, including 3429 patients. Meta-analysis showed that different doses of LCM significantly increased the 50% response rate (RR=1.66, 95%CI: 1.48-1.86, P<0.001) and the absence of seizures (RR=1.89, 95%CI: 1.42-2.52, P<0.001) compared with placebo. The discontinuation rate during the study period (RR=1.57, 95%CI: 1.30-1.90, P<0.001). In terms of safety, the incidence of dizziness, vertigo, headache, nausea, fatigue, ataxia, abnormal coordination, blurred vision, vomiting, diplopia, lethargy, upper respiratory tract infection, and suicidal ideation was higher in the LCM group than in the placebo group (P<0.001), and the incidence of rash, nasopharyngitis, and nystagmus was higher in the LCM group than in the placebo group. There was no significant difference (P>0.05). Conclusion: LCM is effective in improving 50% response rate and seizure free in patients with focal epilepsy, but it also increases adverse drug reactions. Due to the limitations of the number and quality of the included studies, the above conclusions need to be verified by more high-quality studies.

**Keywords:** Lacosamine; Antiepileptic drugs; Epilepsy; Meta analysis

癫痫是全球最常见的慢性神经系统疾病之一<sup>[1]</sup>。全球活动性癫痫患病率为每 10 万人 621.5 例<sup>[2]</sup>, 其发病率呈双峰分布, 而儿童和高龄人群的发生率最高<sup>[3]</sup>, 其中约有 61.7% 的癫痫患者为局灶性发作。抗癫痫药物 (Antiepileptic drugs, AEDs) 是

主要的治疗方法之一, 癫痫患者需终身治疗, 而终身抗癫痫治疗给患者带来身体和心理双重压力, 主要因疾病本身的慢性病程和 (或) 反复发作, 使患者发生抑郁、社会耻辱, 甚至产生自杀意念, 对社会造成巨大负担。多数患者的癫痫发作可通过

AEDs 控制；以人群为基础的研究中有 20% 的患者和临床系列中有 30% 的患者难以控制癫痫发作。为了最大限度地控制癫痫发作，患者需要进一步的 AEDs，即辅助治疗。近年来，针对 LCM 辅助治疗局灶性癫痫的临床研究逐渐增多，但药物的有效性及安全性仍处争议。因此，本研究通过系统检索国内外文献，系统评价 LCM 辅助治疗局灶性癫痫的有效性和安全性，以便更好地为临床实践和健康信息提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

(1) 研究类型随机对照试验 (RCT)。

(2) 研究对象使用 LCM 作为辅助治疗的局灶性癫痫患者，年龄、性别、语言及种族不限。

(3) 干预措施试验组是在原有抗癫痫药物治疗的基础上，以 LCM 作为辅助治疗；对照组在原有的抗癫痫药物治疗基础上，使用安慰剂治疗或不予干预。

(4) 结局指标。

主要结局指标：50% 应答率：与随机化前基线期相比，治疗期间癫痫发作频率降低 50% 或以上的患者比例。次要结局指标：① 无癫痫发作：研究期间任意 6 个月内无部分性癫痫发作。② 治疗期间退出治疗的人数比例。③ 药物不良反应：共济失调、头晕、头痛、疲劳、恶心/呕吐、嗜睡、协调异常、视力模糊、复视、上呼吸道感染、鼻咽炎、眼球震颤、眩晕、皮疹、自杀意念。

### 1.2 排除标准

① 综述类文章；② 病案报道；③ 前瞻性、回顾性研究；④ 无法获得所需结局指标数据的研究；⑤ 重复发表的研究。

### 1.3 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险，并交叉核对结果。RCT 偏倚风险评价采用 Cochrane 系统评价手册中推荐的偏倚风险评价工具。

### 1.4 统计分析

采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料和计数资料分别采用均数差 (Mean difference, MD) 和相对危险度 (Risk ratio, RR) 作为效应指标，计算各自 95% 可信区间 (Confidence interval, CI)。应用  $\chi^2$  检验联合 I<sup>2</sup> 定量分析各研究结果间异质性，检验水准  $\alpha=0.1$ 。当 I<sup>2</sup><50%，且 P>0.1 时，说明研究间异质性较小，采用固定效应模型进行统计分析，否则采用随机效应模型进行分析。明显的异质性采用亚组分析进行处理，并用逐一排除法进行敏感性分析。若 Meta 分析纳入  $\geq 10$  个研究，通过绘制漏斗图识别研究是否存在发表偏倚。

## 1.5 结果

初检共获得相关文献 546 篇，经逐层筛选后，最终纳入 8 个 RCT，共 3429 例患者。

## 2 纳入研究的质量评价

所纳入的研究中有 7 项 RCT 随机序列的产生、分配方法及盲法均采用计算机交互式语音应答系统 (IVRS)，故为低风险；2 项研究提及盲法但未描述具体方法，故评为不清楚。1 项研究只提及有随机分组，但未描述具体随机序列产生方法，故其随机方法偏倚风险不清楚。1 项研究中研究对象随访脱落率高于 15%，故不完整资料偏倚评估为高风险；5 项研究中研究对象的脱落率均低于 15%，故均评定为低风险。2 项研究没有提供重新获取参与者的治疗分配的信息，故评估数据结果完整性为不清楚。所纳入的研究均报道了已发表文章中规定的所有结果，故均评定为低风险。所纳入的研究均评为不清楚。

### 2.1 50% 应答率

共纳入 7 个 RCT，包含 2956 例患者，异质性检验 I<sup>2</sup>=43%，采用固定效应模型。Meta 分析结果显示：与安慰剂相比，任何剂量的拉考沙胺显著增加了患者的 50% 应答率 (RR=1.66, 95%CI: 1.48~1.86, P<0.001)。根据不同剂量进行亚组分析，与安慰剂组相比，200mg~600mg LCM 均能增加 50% 应答率。不同剂量亚组的风险比和任何剂量 LCM 的有效性均差异有统计学意义。排除一项包括儿童和一项年龄  $\geq 4$  岁 PGTCS 的研究，与安慰剂相比，任何剂量 LCM 的总 RR 为 1.77, 95%CI: 1.52~2.07, 仍然具有统计学意义 (P<0.001)，且所有研究和仅成人研究的有效性大小相似，RR 分别为 1.66 至 1.77。未发现明显的异质性 (I<sup>2</sup>=21%)，异质性的  $\chi^2$  检验无显著性差异 (P=0.28)。

### 2.2 研究期间药物撤退

共纳入 7 个 RCT，包 2956 例患者。异质性检验 I<sup>2</sup>=15%，使用固定效应模型。Meta 分析结果显示：与安慰剂相比，任何剂量的拉考沙胺显著增加了研究期间患者的药物撤退 (RR=1.57, 95%CI: 1.30~1.90, P<0.001)。根据不同剂量进行亚组分析显示，与安慰剂组相比，400mg 和 600mg 会增加患者的停药率，而 200mg 的 LCM 则差异无统计学意义 (P>0.05)。排除两项研究对象为儿童的试验，进行敏感性分析结果显示，任何剂量的 LCM 的 (RR=1.66, 95%CI: 1.35~2.05, P<0.001)，且所有研究和仅成人研究的有效性大小相似，RR 分别为 1.57~1.66。无明显的异质性 (I<sup>2</sup>=3%)，异质性的  $\chi^2$  检验无显著性差异 (P=0.39)。

### 2.3 无癫痫发作

共纳入 7 个 RCT，包 2956 例患者。异质性检验 I<sup>2</sup>=0%，使用固定效应模型。Meta 分析结果显示：与安慰剂相比，任何剂量的 LCM 显著增加了无癫痫发作 (RR=1.89, 95%CI: 1.42~

2.52,  $P < 0.001$ )。依据不同剂量进行亚组分析显示:与安慰剂组相比,200mg和400mg LCM可提高患者的无癫痫发作,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),而600mg的 LCM则差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。排除两项研究对象为儿童的研究,敏感性分析结果显示,与安慰剂相比,任何剂量的 LCM ( $RR=2.36$ , 95%CI: 1.40~3.96),差异有统计学意义( $P=0.001$ ),且所有研究和仅成人研究的有效性大小相似,RR分别为1.89至2.36,无明显异质性( $I^2=23\%$ ),异质性的 $\chi^2$ 检验无显著性( $P=0.27$ )。

#### 2.4 安全性指标

本研究对16个不良事件进行了meta分析。与安慰剂组相比,接受任何剂量拉考沙胺的患者报告了以下不良事件的比例明显增高,差异有统计学意义。在接受任何剂量 LCM与安慰剂组引起的药物不良事件中,皮疹、鼻咽炎、眼球震颤,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。LCM引起的头晕( $RR=2.08$ , 95%CI: 1.71~2.52)、眩晕( $RR=3.63$ , 95%CI: 1.53~8.63)、头痛( $RR=1.26$ , 95%CI: 0.98~1.61)、恶心( $RR=1.75$ , 95%CI: 1.23~2.49)、疲乏( $RR=2.09$ , 95%CI: 1.18~3.72)、共济失调( $RR=3.95$ , 95%CI: 1.44~10.86)、协调性异常( $RR=6.12$ , 95%CI: 1.94~19.34)、视力模糊( $RR=2.92$ , 95%CI: 1.43~5.99)、呕吐( $RR=2.41$ , 95%CI: 1.64~3.56)、复视( $RR=5.38$ , 95%CI: 2.80~10.33)、嗜睡( $RR=1.45$ , 95%CI: 1.10~1.90)、上呼吸道感染( $RR=0.71$ , 95%CI: 0.55~0.92)、自杀意念( $RR=6.10$ , 95%CI: 0.75~49.96)。

#### 参考文献:

- [1] Proix T, Truccolo W, Leguia M G, et al. Forecasting seizure risk in adults with focal epilepsy: a development and validation study[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(2): 127-135.
- [2] Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 357-375.
- [3] Thijs R D, Surges R, O'Brien T J, et al. Epilepsy in adults[J]. *The Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.

### 3 讨论

本研究对 LCM 辅助治疗局部性癫痫患者进行 meta 分析,以确定是否有与 LCM 治疗相关的任何新的安全趋势或安全风险;此次研究纳入 RCT 为多中心的随机、双盲、对照试验,总体质量较高,结果有一定的可信度。此 meta 分析结果表明: LCM 的剂量从 200mg/d 到 600mg/d 不等,对提高 50% 应答率方面的有效性均差异有统计学意义。分析其原因可能是随 LCM 剂量的增加,存在剂量反应,以及由于合并多个研究的数据而增加的样本量,使研究结果更具统计学效力。

本 meta 分析显示 LCM 的不良事件概况,不良反应在 LCM 治疗中很常见,尤其对于高剂量更为常见。在这项荟萃分析结果显示,与安慰剂组相比,任何剂量的 LCM 治疗组均增加了不良事件的可能性,如头晕、眩晕、头疼、恶心、呕吐、复视、疲乏、共济失调、上感、视力模糊、自杀意念等不良事件。在剂量方面,与安慰剂相比,200mg LCM 的耐受性更好,400mg 和 600mg 的 LCM 更易发生药物不良事件的问题,这可能由于剂量越大越易出现各种不同的副反应。这组研究对象的年龄范围较广,从幼儿到老年人。考虑到纳入儿童可能会改变报告的结果,但在排除此两项研究后,统计效力仍然存在意义。

综上所述,当前证据表明,来自 8 个试验的证据支持 LCM 改善局灶性癫痫的 50% 应答率和无癫痫发作。这种疗效结果所显示的癫痫发作频率减少,但需与不良事件(共济失调、头晕、自杀意念、疲劳和恶心等)导致停药率的增加有关,临床医生可进行权衡考虑使用。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。