

氯巴占附加治疗儿童难治性癫痫的有效性和安全性单组率的Meta分析^Δ

涂彩霞*,任丹阳,沈建玲,李云巍,杨琰茗,严爱花,李琳,李惠英*[昆明市儿童医院(昆明医科大学附属儿童医院)药剂科,昆明 650228]

中图分类号 R971;R985;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)15-1893-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.16



摘要 目的 探讨氯巴占附加治疗儿童难治性癫痫的有效性和安全性,为临床安全、合理用药提供参考。方法 计算机检索PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国知网、维普网、万方数据中有关氯巴占附加治疗儿童难治性癫痫的文献,检索时限为建库起至2023年11月。筛选文献、提取资料,并参考非随机对照试验的方法学评价指标质量评价工具对纳入的文献进行质量评价后,采用RevMan 5.3软件进行单组率的Meta分析和敏感性分析。结果 共纳入18项单臂研究,共计1 424例患儿。结果显示,与加用氯巴占之前比,氯巴占附加治疗后,无癫痫发作(癫痫发作减少100%)的患儿占比经转换后为24%[95%CI(0.18,0.32), $P<0.000\ 01$];癫痫发作减少 $\geq 75\%$ 的患儿占比经转换后为32%[95%CI(0.25,0.40), $P<0.000\ 1$];癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患儿占比为53%[95%CI(0.44,0.61), $P<0.000\ 01$];癫痫发作减少 $< 50\%$ 或无变化的患儿占比经转换后为35%[95%CI(0.24,0.49), $P=0.04$];癫痫发作增加的患儿占比经转换后为9%[95%CI(0.05,0.18), $P<0.000\ 01$]。发生不良反应的患儿占比经转换后为31%[95%CI(0.23,0.40), $P<0.000\ 1$];因不良反应停用氯巴占的患儿占比经转换后为10%[95%CI(0.07,0.15), $P<0.000\ 01$];常见的不良反应为嗜睡、疲劳、行为改变等。敏感性分析显示,本研究所得结果较稳健。结论 氯巴占是一种儿童难治性癫痫的有效附加治疗药物,但需警惕其不良反应。

关键词 氯巴占;难治性癫痫;儿童;附加治疗;Meta分析

Efficacy and safety of clobazam in the additional treatment of refractory epilepsy in children: meta-analysis of single-group rate

TU Caixia, REN Danyang, SHEN Jianling, LI Yunwei, YANG Yanming, YAN Aihua, LI Lin, LI Huiying [Dept. of Pharmacy, Kunming Children's Hospital (The Affiliated Children's Hospital of Kunming Medical University), Kunming 650228, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the efficacy and safety of clobazam in the additional treatment of refractory epilepsy in children, and provide reference for clinically safe and rational drug use. **METHODS** The literatures about additional clobazam treatment for refractory epilepsy in children were searched from PubMed, The Cochrane Library, Embase, CNKI, VIP and Wanfang database during the inception to November 2023. After literature screening and data extraction, the quality of included literature was evaluated according to quality evaluation tool for methodological evaluation indicators of non-randomized controlled trial, and then meta-analysis of single-group rate and sensitivity analysis were performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** Finally, 18 one-arm studies were included, with a total of 1 424 children. The results showed that compared with before additional treatment, the proportion of patients with seizures-free (proportion of patients with seizure reduction of 100%) was 24%[95%CI(0.18,0.32), $P<0.000\ 01$] after conversion; the proportion of patients with seizure reduction $\geq 75\%$ was 32%[95%CI(0.25,0.40), $P<0.000\ 1$] after conversion; the proportion of patients with seizure reduction $\geq 50\%$ was 53%[95%CI(0.44,0.61), $P<0.000\ 01$]; the proportion of patients with seizure reduction $< 50\%$ or no change was 35%[95%CI(0.24,0.49), $P=0.04$] after conversion; the proportion of patients with seizure increase was 9%[95%CI(0.05,0.18), $P<0.000\ 01$] after conversion. The proportion of patients with adverse reactions was 31%[95%CI(0.23,0.40), $P<0.000\ 1$] after conversion; the proportion of patients with discontinuation due to adverse reactions was 10%[95%CI(0.07,0.15), $P<0.000\ 01$] after conversion. The common adverse drug reactions were drowsiness, fatigue and behavior change, etc. The results of the sensitivity analysis showed that the study was robust.

CONCLUSIONS Clobazam is an effective additional therapy for refractory epilepsy in children, but its adverse effects should be vigilant.

KEYWORDS clobazam; refractory epilepsy; children; additional treatment; meta-analysis

^Δ 基金项目 昆明市卫生科技人才培养项目 [No. 2023-SW(技)-19]; 昆明市卫生健康委员会卫生科研项目 (No. 2023-13-01-014)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 0871-63308948。E-mail: tu_caixia@163.com

通信作者 主任药师, 硕士。研究方向: 药事管理、临床药学。电话: 0871-63309256。E-mail: 444766802@qq.com

氯巴占(clobazam, CLB)是一种新型的1,5-苯二氮草类药物,早在2007年被美国认定为孤儿药后,就开始用于≥2岁儿童Lennox-Gastaut综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)的附加治疗,并于2011年获得美国FDA批准上市。研究显示,经CLB治疗后,LGS、Dravet综合征(Dravet syndrome, DS)、肌阵挛-失张力癫痫等一些儿童期起病的难治性癫痫患儿可得到临床获益^[1]。但也有报道,CLB作为一种苯二氮草类药物,除了会引起情绪波动、易怒、抑郁、攻击性、镇静等副作用外^[2],还会引发Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症,甚至产生自杀意念等严重不良反应^[3]。由此可见,尽管CLB对难治性癫痫有治疗作用,但其安全性也需要引起高度重视,尤其是在儿童人群中。然而,目前关于CLB在儿童难治性癫痫中的疗效和安全性方面的研究还有很多不足:一方面,虽然CLB已被美国在内的多个国家批准用于儿童LGS的附加治疗,但仍缺乏有效性、安全性方面的临床试验、真实世界数据、系统评价等有效证据;虽然目前已有关于CLB随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的系统评价^[4-5]和网状Meta分析,但主要集中在不同抗癫痫药物间的比较^[6-7],且纳入的研究非常有限。另一方面,国内指南虽然推荐将CLB用于儿童难治性癫痫的治疗^[1],但该指南中关于CLB在儿童人群中应用的循证证据主要来源于同时纳入成人和儿童的研究数据^[8-9],该药是否完全适合在儿童患者中应用还有待考量,急需相关研究来填补CLB附加治疗儿童难治性癫痫的有效性和安全性方面的空白。为此,本研究拟开展CLB治疗儿童难治性癫痫的有效性和安全性单组率的Meta分析,为CLB在儿童难治性癫痫治疗中的有效性及安全性提供循证证据,进而为临床决策提供参考,提高儿童安全合理用药水平。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型包括:RCT、非RCT(如病例对照研究、队列研究、回顾性研究及其他能提供关键信息的论文);语种包括中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的对象包括诊断为难治性癫痫或顽固性癫痫(经1种及以上抗癫痫药物规范治疗^[10],癫痫未能控制)的患儿,年龄≤18岁,性别、种族、地域不限。

1.1.3 干预措施

患儿最后附加使用的抗癫痫药物仅为CLB 1种。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括:(1)有效性——①无癫痫发作(癫痫发作减少100%)的患儿占比;②癫痫发作减少≥75%的患儿占比;③癫痫发作减少≥50%的患儿占比;④癫痫发作减少<50%或无变化的患儿占比;⑤癫痫发作增加的患儿占比。(2)安全性——①发生不良反

应的患儿占比;②因不良反应停用CLB的患儿占比;③不良反应情况。其中,癫痫发作减少≥50%的患儿占比组包括无癫痫发作(癫痫发作减少100%)和癫痫发作减少≥75%的患儿;癫痫发作减少≥75%的患儿占比组包括无癫痫发作(癫痫发作减少100%)的患儿。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)联合用药(最后1次加用的抗癫痫药物除CLB外同时还有其他抗癫痫药物);(2)既往有CLB治疗史;(3)患有退行性中枢神经系统疾病的患儿;(4)患有脑肿瘤的患儿。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国知网、维普网、万方数据等中英文数据库。英文检索词为“epilepsy”“epilepsia”“seizure”“seizures”“clobazam”“Frisium”“Onfi”“child”“children”“pediatrics”“adolescent”“infant”;中文检索词为“癫痫”“氯巴占”“儿童”“小儿”“青少年”等。检索时限均为各数据库建库起至2023年11月。以PubMed为例的英文检索式见图1。

| 步骤 | 检索式 |
|-----|-------------------------------|
| #1 | "epilepsy"[MeSH Terms] |
| #2 | "epilepsia"[MeSH Terms] |
| #3 | "seizure"[MeSH Terms] |
| #4 | "seizures"[MeSH Terms] |
| #5 | "clobazam"[MeSH Terms] |
| #6 | "frisium"[MeSH Terms] |
| #7 | "onfi"[MeSH Terms] |
| #8 | "child"[MeSH Terms] |
| #9 | "children"[MeSH Terms] |
| #10 | "pediatrics"[MeSH Terms] |
| #11 | "adolescent"[MeSH Terms] |
| #12 | "infant"[MeSH Terms] |
| #13 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 |
| #14 | #5 OR #6 OR #7 |
| #15 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 |
| #16 | #13 AND #14 AND #15 |

图1 PubMed文献检索流程

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立完成文献筛选与资料提取并交叉核对,如遇分歧,则由第3名研究者进行判定。提取资料包括:第一作者及发表年份、研究类型、患者例数、性别、年龄、干预措施、CLB剂量、随访时间、结局指标。

1.4 纳入文献质量评价

根据纳入研究的类型,采用非RCT的方法学评价指标(methodological index for non-RCT, MINORS)质量评价工具对纳入文献行质量评价,具体包括:研究目的是否明确,纳入患者的连贯性,是否收集预期数据,终点指标能否恰当地反映研究目的,终点指标评价的客观性,是否充分随访,研究失访率是否小于5%,是否估算了样本量;每项评分为0~2分,其中0分表示未报告,1分表示报告但不充分,2分表示报告且充分,理想分数为16分^[11]。

1.5 统计学方法

因单臂试验缺乏对照组,故需对无对照的二分类数据进行转换,转换公式为:方法1—— $P=X/n$, $SE(P)=\sqrt{P(1-P)/n}$;方法2—— $P=\ln(\text{odds})=\ln[X/(n-X)]$, SE

$(P) = SE[\ln(\text{odds})] = \sqrt{1/X + 1/(n-X)}$ 。式中, n 为纳入患儿总例数, odds 为比数, X 为事件发生例数, P 为发生率, $SE(P)$ 为标准误。当 n 足够大, 发生率 P 不接近于 0 和 1, 且 $n \times P$ 和 $n \times (1-P)$ 均大于 5, 此时 P 的抽样分布接近正态分布, 采用方法 1 进行数据转换; 反之, 则采用方法 2 进行数据转换。采用 RevMan 5.3 软件进行单组率的 Meta 分析, 计算危险差 (risk difference, RD) 或比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。当采用方法 2 进行数据转换时, 需再通过效应指标转换得到实际发生率 (P_f) 及其 95% CI, $P_f = OR / (1 + OR)$, 并按转换公式得到 95% CI 下限 (lower limit, LL) [$LL = LL_{OR} / (1 + LL_{OR})$], 95% CI 上限 (upper limit, UL) [$UL = UL_{OR} / (1 + UL_{OR})$] [11]。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析, 若 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$, 表示各研究间有统计学异质性, 采用随机效应模型进行合并分析; 反之, 则采用固定效应模型进行合并分析。采用 RevMan 5.3 软件进行敏感性和发表偏倚分析。Meta 分析检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。统计不良反应发生例数并对结果进行描述。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献 805 篇, 经阅读文题、摘要及全文后, 最终纳入文献 18 篇 [3, 10, 12-27], 共计 1 424 例患儿。文献筛选流程图见图 2, 纳入研究基本信息见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价结果

18 篇研究的 MINORS 评分为 8~14 分。结果见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效性

(1) 无癫痫发作 (癫痫发作减少 100%) 的患儿占比: 该指标下共纳入 14 项研究 [3, 12-24], 因不符合正态分布, 故

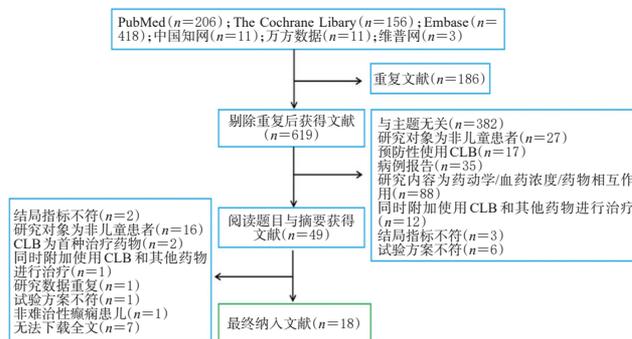


图 2 文献筛选流程图

采用方法 2 进行原始数据转换。各研究间有统计学异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 85\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与加用 CLB 之前比, CLB 附加治疗后, 无癫痫发作 (癫痫发作减少 100%) 的患儿占比升高, 差异具有统计学意义 [$OR = 0.32$, 95% CI (0.22, 0.48), $P < 0.000 01$], 经转换后的 P_f 为 24% [95% CI (0.18, 0.32), $P < 0.000 01$]。结果见图 3。

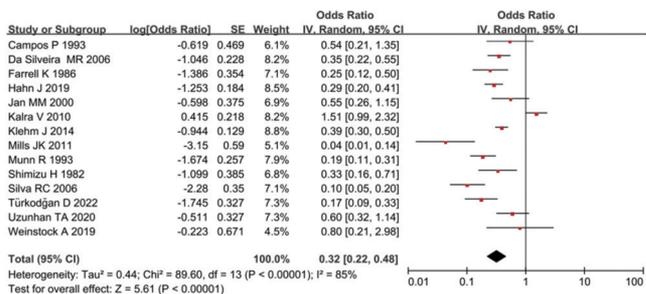


图 3 无癫痫发作 (癫痫发作减少 100%) 的患儿占比森林图

(2) 癫痫发作减少 $\geq 75\%$ 的患儿占比: 该指标下共纳入 16 项研究 [3, 10, 12-25], 因不符合正态分布, 故采用方法 2 进行原始数据转换。各研究间有统计学异质性 ($P <$

表 1 纳入研究基本信息及文献质量评价结果

| 第一作者及发表年份 | 研究类型 | 干预措施 | 例数 | 性别(男性/女性)/例 | 年龄 | CLB 剂量 | 随访时间 | 结局指标 | 文献质量评价/分 |
|----------------------------------|-------|----------|-----|-------------|-----------|--------------------|----------|----------|----------|
| Uzunhan 2020 ^[3] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 40 | 23/17 | 5.88 岁 | 0.7 mg/(kg·d) | - | ①②③④⑥⑦⑧ | 10 |
| Sheth 1995 ^[10] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 63 | 30/33 | 10.7 岁 | 0.8 mg/(kg·d) | 31 个月 | ②③④⑥⑦⑧ | 10 |
| Campos 1993 ^[12] | 观察性研究 | CLB 附加疗法 | 20 | 10/10 | 22 个月 | 1~1.5 mg/(kg·d) | 6~45 个月 | ①②③④⑤⑥⑦⑧ | 12 |
| Da Silveira 2006 ^[13] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 100 | 61/39 | 8 岁 | 23.6 mg/d | 18 个月 | ①②③④⑤⑥⑦⑧ | 11 |
| Farrell 1986 ^[14] | 观察性研究 | CLB 附加疗法 | 50 | - | 2~16 岁 | 5~40 mg/d | 3 个月以上 | ①②③⑥⑧ | 10 |
| Hahn 2019 ^[15] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 171 | 99/72 | 0.68 岁 | 10.2 mg | 50.2 个月 | ①②③④⑥⑦⑧ | 11 |
| Jan 2000 ^[16] | 观察性研究 | CLB 附加疗法 | 31 | 21/10 | 4.6 岁 | 0.25~2 mg/(kg·d) | 3~12 个月 | ①②③④⑥⑦⑧ | 11 |
| Kalra 2010 ^[17] | 观察性研究 | CLB 附加疗法 | 88 | 59/29 | 7 个月~12 岁 | 0.3~2 mg/(kg·d) | 6 个月~3 年 | ①②③④⑥⑦⑧ | 14 |
| Klehm 2014 ^[18] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 300 | 147/153 | 9.1 岁 | 0.25~1 mg/(kg·d) | 5 个月 | ①②③⑥⑦⑧ | 13 |
| Mills 2011 ^[19] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 73 | - | 7.6 岁 | 0.7 mg/(kg·d) | 2~12 个月 | ①②③⑥⑦⑧ | 10 |
| Munn 1993 ^[20] | 观察性研究 | CLB 附加疗法 | 115 | 68/47 | 8.4 岁 | 0.9 mg/(kg·d) | >5 个月 | ①②③④⑥⑦⑧ | 8 |
| Shimizu 1982 ^[21] | 前瞻性研究 | CLB 附加疗法 | 36 | 18/18 | 8 岁 | 0.71 mg/kg | 1~12 个月 | ①②③⑤⑥⑧ | 12 |
| Silva 2006 ^[22] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 97 | 58/39 | 9.9 岁 | 37.5 mg/d | 13 个月 | ①②③④⑥⑦⑧ | 13 |
| Türkođğan 2022 ^[23] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 74 | 45/29 | 7.45 岁 | 0.25~1.5 mg/(kg·d) | 3~12 个月 | ①②③④⑥⑧ | 11 |
| Weinstock 2019 ^[24] | 前瞻性研究 | CLB 附加疗法 | 10 | 9/1 | 6.6 岁 | 5~40 mg/d | 9 周 | ①②③④⑤⑥⑦ | 10 |
| Munn 1988 ^[25] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 27 | 17/10 | 9.1 岁 | 0.3~2.9 mg/(kg·d) | 4 个月 | ②③⑤⑥⑧ | 10 |
| Keene 1990 ^[26] | 观察性研究 | CLB 附加疗法 | 21 | 10/11 | 11 岁 | 0.5~1.0 mg/(kg·d) | 8 个月 | ③⑥⑦⑧ | 12 |
| Perry 2013 ^[27] | 回顾性研究 | CLB 附加疗法 | 108 | 56/52 | 8.66 岁 | <0.5~1 mg/(kg·d) | 16 个月 | ③⑥⑦⑧ | 8 |

①: 无癫痫发作 (癫痫发作减少 100%) 的患儿占比; ②: 癫痫发作减少 $\geq 75\%$ 的患儿占比; ③: 癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患儿占比; ④: 癫痫发作减少 $< 50\%$ 或无变化的患儿占比; ⑤: 癫痫发作增加的患儿占比; ⑥: 发生不良反应的患儿占比; ⑦: 因不良反应停用 CLB 的患儿占比; ⑧: 不良反应情况。

0.000 01, $I^2=85%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与加用 CLB 之前比, CLB 附加治疗后, 癫痫发作减少 $\geq 75%$ 的患儿占比升高, 差异具有统计学意义 [$OR=0.47, 95%CI(0.34, 0.67), P<0.000 1$], 经转换后的 P_f 为 32% [95%CI(0.25, 0.40), $P<0.000 1$]。结果见图 4。

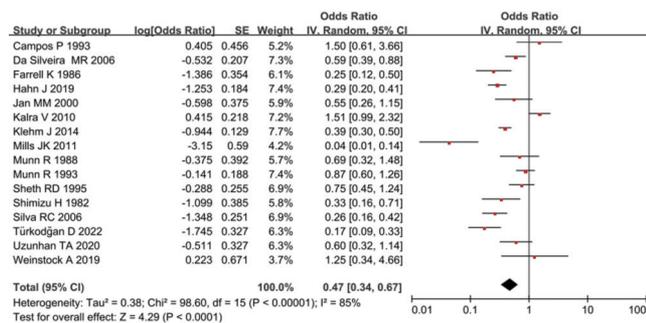


图4 癫痫发作减少 $\geq 75%$ 的患儿占比森林图

(3) 癫痫发作减少 $\geq 50%$ 的患儿占比: 该指标下共纳入 18 项研究^[3,10,12-27], 其中 2 项^[23,27] 因随访时间不同而有多个数据。因符合正态分布, 故采用方法 1 进行原始数据转换。各研究间有统计学异质性 ($P<0.000 01, I^2=93%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与加用 CLB 之前比, CLB 附加治疗后, 癫痫发作减少 $\geq 50%$ 的患儿占比升高, 为 53% [95%CI(0.44, 0.61), $P<0.000 01$], 差异具有统计学意义。结果见图 5。

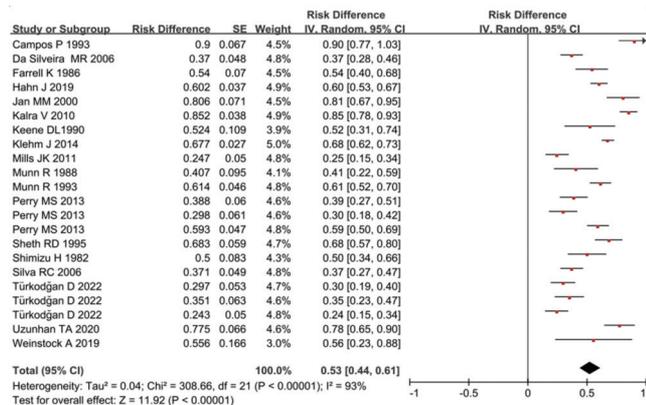


图5 癫痫发作减少 $\geq 50%$ 的患儿占比森林图

(4) 癫痫发作减少 $< 50%$ 或无变化的患儿占比: 该指标下共纳入 11 项研究^[3,10,12-13,15-17,20,22-24], 其中 1 项^[23] 因随访时间不同而有多个数据。因不符合正态分布, 故采用方法 2 进行原始数据转换。各研究间有统计学异质性 ($P<0.000 01, I^2=92%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与加用 CLB 之前比, CLB 附加治疗后, 癫痫发作减少 $< 50%$ 或无变化的患儿占比升高, 差异具有统计学意义 [$OR=0.55, 95%CI(0.31, 0.98), P=0.04$], 经转换后的 P_f 为 35% [95%CI(0.24, 0.49), $P=0.04$]。结果见图 6。

(5) 癫痫发作增加的患儿占比: 该指标下共纳入 5 项研究^[12-13,21,24-25]。因不符合正态分布, 故采用方法 2 进行

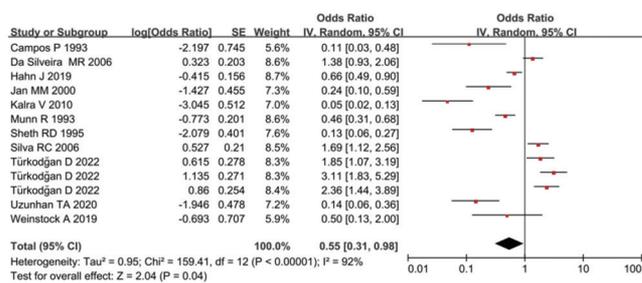


图6 癫痫发作减少 $< 50%$ 或无变化的患儿占比森林图

原始数据转换。各研究间有统计学异质性 ($P=0.02, I^2=64%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与加用 CLB 之前比, CLB 附加治疗后, 癫痫发作增加的患儿占比升高, 差异具有统计学意义 [$OR=0.10, 95%CI(0.05, 0.22), P<0.000 01$], 经转换后的 P_f 为 9% [95%CI(0.05, 0.18), $P<0.000 01$]。结果见图 7。

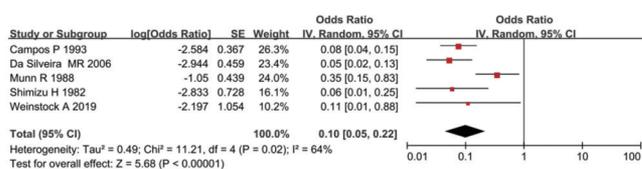


图7 癫痫发作增加的患儿占比森林图

2.3.2 安全性

(1) 发生不良反应的患儿占比: 该指标下共纳入 18 项研究^[3,10,12-27]。因不符合正态分布, 故采用方法 2 进行原始数据转换。各研究间有统计学异质性 ($P<0.000 01, I^2=89%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与加用 CLB 之前比, CLB 附加治疗后, 发生不良反应的患儿占比升高, 差异具有统计学意义 [$OR=0.45, 95%CI(0.31, 0.67), P<0.000 01$], 经转换后的 P_f 为 31% [95%CI(0.23, 0.40), $P<0.000 01$]。结果见图 8。

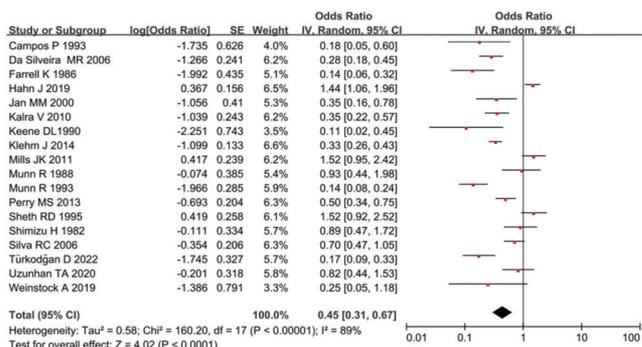


图8 发生不良反应的患儿占比森林图

(2) 因不良反应停用 CLB 的患儿占比: 该指标下共纳入 14 项研究^[3,10,12-13,15-20,22,24,26-27]。因不符合正态分布, 故采用方法 2 进行原始数据转换。各研究间有统计学异质性 ($P<0.000 01, I^2=77%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与加用 CLB 之前比, CLB 附加治疗后, 因不良反应停用 CLB 的患儿占比升高, 差异具有统计学意义 [$OR=0.11, 95%CI(0.07, 0.17), P<0.000 01$],

经转换后的 P_t 为10%[95%CI(0.07, 0.15), $P < 0.000 01$]。结果见图9。

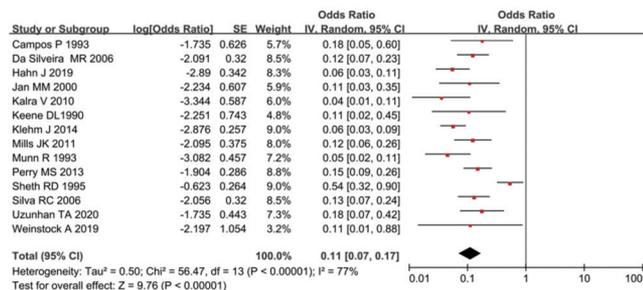


图9 因不良反应停用CLB的患儿占比森林图

(3) 不良反应情况: 该指标下共纳入17项研究^[3, 10, 12-23, 25-27], 对纳入的研究中关于不良反应发生例数的描述进行统计分析, 发现最常见的不良反应为嗜睡、疲劳、行为改变、镇静、多动和失眠, 而后为共济失调、烦躁易怒、体重增加、流涎增多、焦虑抑郁(其中2名抑郁患儿自杀)等, 详见表2。

表2 发生的不良反应情况

| 不良反应症状 | 例数 | 不良反应症状 | 例数 | 不良反应症状 | 例数 |
|--------|-----|--------|----|---------|----|
| 嗜睡 | 100 | 体重增加 | 13 | 厌食 | 2 |
| 疲劳 | 86 | 流涎增多 | 12 | 气管分泌物增加 | 2 |
| 行为改变 | 50 | 焦虑抑郁 | 12 | 攻击性 | 2 |
| 镇静 | 41 | 恶心呕吐 | 9 | 视觉模糊 | 2 |
| 多动 | 33 | 冷漠 | 7 | 过敏 | 1 |
| 失眠 | 30 | 头昏眼花 | 5 | 发绀 | 1 |
| 共济失调 | 18 | 便秘 | 5 | 月经不调 | 1 |
| 烦躁易怒 | 18 | 头痛 | 2 | | |

2.4 敏感性分析

对各结局指标下纳入的研究分别逐一剔除后, 异质性仍较大, 但合并效应量后未发生明显变化, 结果较稳健。

3 讨论

儿童是癫痫的高发人群。癫痫患儿不仅存在骨折、外伤和猝死的风险, 而且在学校、社会以及独立生活方面还面临着重大的挑战^[28]。因此, 尽早、及时的治疗对提高患儿生活质量尤为重要。然而, 尽管经有效的药物治疗, 仍有30%~40%的患者癫痫反复发作, 这称为难治性癫痫^[1], 其在儿童研究中的累计发生率为25%^[29], 在治疗方面极具挑战。因此, 为提高儿童难治性癫痫的控制率, 探索新的治疗药物迫在眉睫。

本研究结果显示, 在有效性方面, CLB作为儿童难治性癫痫的附加治疗时, 无癫痫发作(癫痫发作减少100%)的患儿占比为24%, 癫痫发作减少 $\geq 75\%$ 的患儿占比为32%, 癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患儿占比为53%。据报道, CLB治疗后的无癫痫发作(癫痫发作减少100%)的占比一般在9%~60%之间, 癫痫发作率减少 $\geq 50\%$ 的占比为32%~75%^[2], 故本研究结果与先前报道结果一致。但先前报道的结果提示, 在不同研究中CLB的有效率差异较大^[2], 而本研究结果作为Meta分析结果, 比单一研究结果更有参考价值。另外, 有研究报道,

CLB治疗难治性癫痫患儿的癫痫发作减少 $> 50\%$ 的患儿占比分别为77%、85%^[3, 17]。这提示CLB的有效率较高, 疗效较好。然而, 若单一参考高有效率的研究结果, 可能导致CLB的有效率被高估。因此, 本研究结果能更客观地说明CLB附加治疗对难治性癫痫患儿的疗效。在安全性方面, 本研究结果显示, CLB引发不良反应的患儿占比为31%, 而在一些研究报道中, CLB在儿童中的不良事件和或副作用发生率为17.6%~45%^[3, 17, 30], 本研究结果与之一致。可见, CLB的不良反应发生率并不低。本研究结果还显示, 因不良反应停用CLB的患儿占比为10%。目前尚未见总结因不良反应停用CLB的报道。另外, 据报道, CLB作为一种苯二氮草类药物, 除了会引起情绪波动、易怒、抑郁、攻击性、镇静等副作用外^[2], 还会发生Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症、自杀意念等严重不良反应^[3]。本研究结果显示, 常见的不良反应为嗜睡、疲劳、行为改变、镇静、多动和失眠, 但也有因抑郁自杀的患儿。因此, 临床需时刻警惕并高度重视CLB在儿童患者中应用的安全性。

异质性是单组率的Meta分析中有待解决及思考的问题^[11]。本研究中各结局指标的异质性较大, 但未找到导致异质性较大的影响因素, 无法进行亚组分析。原因可能是纳入的研究在癫痫类型、治疗方案、用药剂量、用药疗程、随访时间、患儿年龄、种族等多个方面存在差异, 从而导致异质性较大。从敏感性分析结果看, 本研究各结局指标结果稳健、可靠。另外, 较纳入RCT的Meta分析而言, 单组率的Meta分析在文献质量、结果可比性等方面处于劣势, 但在缺乏RCT等有对照的研究的情况下, 单组率的Meta分析结果也是有价值的循证证据。本研究纳入的样本量有限, 质量评分相对不高, 故本研究所得结论还需更多高质量、大样本的临床研究进一步验证。

总之, CLB作为附加疗法, 在治疗儿童难治性癫痫时的有效性较高, 但发生不良反应的患儿占比及因发生不良反应停用CLB的患儿占比略高。可见, CLB是治疗儿童难治性癫痫的有效附加药物, 但需警惕其不良反应。

参考文献

- [1] 张波, 张抒扬, 许婷婷, 等. 氯巴占治疗难治性癫痫专家共识: 2022[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(5): 768-782. ZHANG B, ZHANG S Y, XU T T, et al. Expert consensus on clobazam in the treatment of refractory epilepsy: 2022[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2022, 13(5): 768-782.
- [2] KAMAŞAK T, SERDAROĞLU E, YILMAZ Ö, et al. The effectiveness and tolerability of clobazam in the pediatric population: adjunctive therapy and monotherapy in a large-cohort multicenter study[J]. Epilepsy Res, 2022, 184: 106963.
- [3] UZUNHAN T A, GOR Z. Efficacy and side effect profile of clobazam in children with different etiologies of epi-

- lepsy from a single center[J]. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2020, 54(2):236-244.
- [4] ARYA R, GIRIDHARAN N, ANAND V, et al. Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7):CD009258.
- [5] BRESNAHAN R, MARTIN-MCGILL K J, WILLIAMSON J, et al. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10):CD004154.
- [6] DEVI N, MADAAAN P, AMEEN R, et al. Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox-Gastaut syndrome: a network meta-analysis[J]. *Seizure*, 2022, 99:164-175.
- [7] ZHANG L L, WANG J, WANG C Z. Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(3):305-313.
- [8] CONRY J A, NG Y T, PAOLICCHI J M, et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(5):1158-1166.
- [9] NG Y T, CONRY J A, DRUMMOND R, et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome[J]. *Neurology*, 2011, 77(15):1473-1481.
- [10] SHETH R D, RONEN G M, GOULDEN K J, et al. Clobazam for intractable pediatric epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 1995, 10(3):205-208.
- [11] 易小琦, 邓红彬, 李龙浩, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂用于膀胱癌新辅助治疗疗效和安全性的单组率 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2023, 34(18):2256-2262.
- YI X Q, DENG H B, LI L H, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for neoadjuvant treatment of bladder cancer: meta-analysis of single-group rates[J]. *China Pharm*, 2023, 34(18):2256-2262.
- [12] CAMPOS P. Clobazam use in refractory epilepsies in children[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 1993, 51(1):66-71.
- [13] DA SILVEIRA M R, MONTENEGRO M A, FRANZON R C, et al. Effectiveness of clobazam as add-on therapy in children with refractory focal epilepsy[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006, 64(3B):705-710.
- [14] FARRELL K. Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1986, 27(Suppl. 1):S45-S52.
- [15] HAHN J, LEE H, KANG H C, et al. Clobazam as an adjunctive treatment for infantile spasms[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 95:161-165.
- [16] JAN M M, SHAABAT A O. Clobazam for the treatment of intractable childhood epilepsy[J]. *Saudi Med J*, 2000, 21(7):622-624.
- [17] KALRA V, SETH R, MISHRA D, et al. Clobazam in refractory childhood epilepsy[J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77(3):263-266.
- [18] KLEHM J, THOME-SOUZA S, SÁNCHEZ FERNÁNDEZ I, et al. Clobazam: effect on frequency of seizures and safety profile in different subgroups of children with epilepsy[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(1):60-66.
- [19] MILLS J K, LEWIS T G, MUGHAL K, et al. Retention rate of clobazam, topiramate and lamotrigine in children with intractable epilepsies at 1 year[J]. *Seizure*, 2011, 20(5):402-405.
- [20] MUNN R, FARRELL K. Open study of clobazam in refractory epilepsy[J]. *Pediatr Neurol*, 1993, 9(6):465-469.
- [21] SHIMIZU H, ABE J, FUTAGI Y, et al. Antiepileptic effects of clobazam in children[J]. *Brain Dev*, 1982, 4(1):57-62.
- [22] SILVA R C, MONTENEGRO M A, GUERREIRO C A, et al. Clobazam as add-on therapy in children with epileptic encephalopathy[J]. *Can J Neurol Sci*, 2006, 33(2):209-213.
- [23] TÜRKODĞAN D, ÖZTÜRK G. CLB add-on treatment in patients with epileptic encephalopathy: a single center experience with long-term follow-up[J]. *Acta Neurol Belg*, 2022, 122(1):51-57.
- [24] WEINSTOCK A, AGARWAL N, FAROOQ O, et al. Evaluation of the effects of clobazam on seizure control and quality of life in children with Lennox-Gastaut syndrome: a pilot study[J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(8):432-439.
- [25] MUNN R, CAMFIELD P, CAMFIELD C, et al. Clobazam for refractory childhood seizure disorders: a valuable supplementary drug[J]. *Can J Neurol Sci*, 1988, 15(4):406-408.
- [26] KEENE D L, WHITING S, HUMPHREYS P. Clobazam as an add-on drug in the treatment of refractory epilepsy of childhood[J]. *Can J Neurol Sci*, 1990, 17(3):317-319.
- [27] PERRY M S, BAILEY L, MALIK S, et al. Clobazam for the treatment of intractable epilepsy in children[J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(1):34-39.
- [28] FLEEMAN N, BRADLEY P M, PANEBIANCO M, et al. Care delivery and self-management strategies for children with epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4):CD006245.
- [29] SULTANA B, PANZINI M A, VEILLEUX CARPENTIER A, et al. Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021, 96(17):805-817.
- [30] SATISHCHANDRA P, RATHORE C, APTE A, et al. Evaluation of one-year effectiveness of clobazam as an add-on therapy to anticonvulsant monotherapy in participants with epilepsy having uncontrolled seizure episodes: an Indian experience[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 130:108671.

(收稿日期:2024-01-19 修回日期:2024-06-25)

(编辑:刘明伟)