

奥卡西平与卡马西平对前庭阵发症的疗效及安全性比较的 meta 分析

刘悦^{1a,2}, 叶珊^{1b}, 化晓凯³, 刘芳^{1a*} (1.北京大学第三医院, a.药剂科, b.神经内科, 北京 100191; 2.山东中医药大学附属医院药剂科, 济南 250014; 3.山东中医药大学第二附属医院药剂科, 济南 250001)

摘要: 目的 系统评价奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)治疗前庭阵发症(vestibular paroxysmia, VP)的疗效和安全性是否优于卡马西平(carbamazepine, CBZ)。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、万方、中国知网、维普、中国生物医学文献服务系统(SinoMed), 收集直接比较 OXC 和 CBZ 治疗 VP 的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT), 检索时限为建库以来到 2022 年 4 月, 使用 RevMan5.4 软件对临床总有效率、眩晕障碍程度评定(dizziness handicap inventory, DHI)评分、发作频率、眩晕程度、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、不良反应发生率 7 个结局指标进行 meta 分析, 按照 GRADE 标准对结局指标进行证据质量评价。结果 共纳入 6 项 RCT, 包含 425 例患者, 其中 OXC 组 211 例, CBZ 组 214 例。Meta 分析显示, OXC 和 CBZ 在治疗 VP 总有效率[RR=1.04, 95%CI(0.90, 1.20), $P=0.57$]和降低 VP 患者眩晕程度[SMD=-0.80, 95%CI(-2.14, 0.54), $P=0.24$]方面无明显差异;OXC 组在降低患者 DHI 评分[MD=-8.81, 95%CI(-14.59, -3.03), $P=0.003$]、发作频率[SMD=-1.86, 95%CI(-3.32, -0.41), $P=0.01$]、SAS 评分[MD=-7.77, 95%CI(-14.09, -1.46), $P=0.02$]、SDS 评分[MD=-10.45, 95%CI(-15.36, -5.54), $P<0.0001$]方面均优于 CBZ 组, 且不良反应较少[RR=0.43, 95%CI(0.29, 0.63), $P<0.0001$]。GRADE 证据质量评价显示, 不良反应发生率为低质量证据, 其余指标为极低质量证据。结论 OXC 对眩晕发作频率、生活质量、抑郁焦虑状态的改善效果优于 CBZ, 且不良反应较少。但目前研究的样本量较小, 证据级别较低, 因此还需更多大样本、高质量的临床研究进一步分析证实。

关键词: 奥卡西平; 卡马西平; 前庭阵发症; 疗效; 安全性; meta 分析; GRADE 评价

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)15-2140-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222825

引用本文: 刘悦, 叶珊, 化晓凯, 等. 奥卡西平与卡马西平对前庭阵发症的疗效及安全性比较的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(15): 2140-2147.

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Oxcarbazepine and Carbamazepine in the Treatment of Vestibular Paroxysmia

LIU Yue^{1a,2}, YE Shan^{1b}, HUA Xiaokai³, LIU Fang^{1a*} [1. Peking University Third Hospital, a. Department of Pharmacy, b. Department of Neurology, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine(TCM), Jinan 250014, China; 3. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of oxcarbazepine(OXC) and carbamazepine(CBZ) in the treatment of vestibular paroxysmia(VP). **METHODS** Randomized controlled trials(RCTs) comparing OXC and CBZ in treating VP were searched in PubMed, Cochrane Library, Embase, Wanfang, CNKI, VIP, China Biomedical Literature Database(SinoMed), from the establishment of the database to April 2022. RevMan5.4 software was used to perform meta-analysis on outcomes including total effective rate, the dizziness handicap inventory(DHI) score, attack frequency, degree of vertigo, self-rating anxiety scale(SAS) score, self-rating depression scale(SDS) score and adverse reactions. The quality of evidence for each outcome was evaluated using GRADE standard. **RESULTS** A total of 6 RCTs were included with a total sample size of 425 cases, including 211 cases in the OXC group and 214 cases in the CBZ group. Meta analysis results showed that there was no significant difference in the total effective rate in treating VP[RR=1.04, 95%CI(0.90, 1.20), $P=0.57$] and the degree of vertigo[SMD=-0.80, 95%CI(-2.14, 0.54), $P=0.24$]; OXC group was lower than CBZ group in DHI score[MD=-8.81, 95%CI(-14.59, -3.03), $P=0.003$], attack frequency[SMD=-1.86, 95%CI(-3.32, -0.41), $P=0.01$], SAS

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(2020-1-2031); 山东省药品临床综合评价项目(2021YZ003)

作者简介: 刘悦, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: liuyue05050@163.com *通信作者: 刘芳, 女, 硕士, 主任药师 E-mail: liufang8-111@163.com

score[MD=-7.77, 95%CI(-14.09, -1.46), $P=0.02$], SDS score[MD=-10.45, 95%CI(-15.36, -5.54), $P<0.000\ 1$] and had fewer adverse reactions[RR=0.43, 95%CI(0.29, 0.63), $P<0.000\ 1$]. GRADE evidence quality evaluation showed that the quality for the adverse reactions rate was low and the quality for the other index was very low. **CONCLUSION** Compared with CBZ, OXC has better effects on the frequency of vertigo attacks, quality of life, depression and anxiety and adverse reactions. However, the sample size of the current studies is small and the evidence is low-quality. Large-sample, high-quality RCTs are need to provide further evidence.

KEYWORDS: oxcarbazepine; carbamazepine; vestibular paroxysmia; efficacy; safety; meta-analysis; GRADE evaluation

前庭阵发性(vestibular paroxysmia, VP)是发作性外周前庭疾病的一种,目前认为第VIII脑神经近端部分受到邻近组织的压迫而导致的假突触放电是VP的神经学基础^[1]。VP发病率约为3.7%^[2],主要特征为反复发作的旋转性或非旋转性眩晕,每日发作次数可>30次,亦可达到上百次^[3],伴随症状有步态不稳、耳鸣等,严重影响患者的生活质量与工作状态。VP主要有微血管减压手术及药物2种治疗手段,手术治疗操作难度大,易损伤脑神经及听觉神经,故临床多采用抗癫痫药物进行治疗^[4]。目前卡马西平(carbamazepine, CBZ)是VP的一线治疗药物,但CBZ口服吸收慢,生物利用度差异大,药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)和相互作用多。奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)是第2代抗癫痫药,是CBZ的10-酮基结构类似物。《前庭阵发症的诊断标准》^[5]推荐应用CBZ或OXC进行诊断性治疗,但未给出二者的优劣比较,给临床用药选择带来困惑。本研究按照Cochrane系统评价方法,比较OXC和CBZ治疗VP的临床有效性及安全性,为VP药物治疗选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 根据Cochrane系统评价的PICOS原则制定纳入标准。①研究对象:VP患者(诊断标准符合下列之一:Hüfner等^[6]制定的VP诊断标准且经MRI扫描显示前庭神经周围有神经血管交互压迫现象;经头颅高分辨率MRI检查确诊为VP,符合Barany学会前庭疾病分类委员会制定的VP诊断标准^[7];Brandt等^[8-9]提出的VP诊断标准)。②干预组:服用OXC。③对照组:服用CBZ。④结局指标:总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数、发作频率、眩晕程度评分、眩晕障碍程度评定(dizziness handicap inventory, DHI)评分(用于评估生活质量,包括躯体、情感和功能3方面)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、ADR发生率。⑤研究类型:随机对照

研究(randomized clinical trial, RCT),无论是否采用盲法。

1.1.2 排除标准 个案报告、综述、涉及手术治疗的临床试验及研究目的不符的临床研究。

1.2 文献检索

1.2.1 检索数据库 检索自建库以来至2022年4月25日的中文数据库包括中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)以及英文数据库PubMed、EMbase、Cochrane Library。

1.2.2 检索词 中文检索词:“奥卡西平”“卡马西平”“前庭阵发性”“致残性位置性眩晕”;英文检索词:“carbamazepine”“CBZ”“oxcarbazepine”“OXC”“vestibular paroxysmia”“VP”“disabling positional vertigo”“DPV”“RCT”“randomized controlled trial”“randomized control trial”。建立以查全为目的的检索策略,首先采用主题词结合自由词进行检索,根据不同数据库及检索结果调整检索方式并进行多次全面检索,如字段限定检索,包括主题、摘要、全文等,以及MeSH主题词检索、EMtree主题词检索等,确定最终检索策略。

1.3 文献筛选

由2名评价员独立筛选文献,首先阅读题目与摘要,在排除明显不符合纳入标准的研究后,对可能符合纳入标准的研究阅读全文,以确定是否符合纳入标准,而后交叉核对,意见不一致时通过讨论或征求第三方意见解决。

1.4 纳入研究的质量评价

采用Cochrane系统评价手册提供的风险偏倚评估工具对各个研究进行方法学质量评估。

1.5 数据提取

数据提取使用自拟资料提取表,内容包括:第一作者、年份、例数、平均年龄、性别、给药剂量、疗程、结局指标。必要时可与文献作者取得联系,明确研究相关信息。

1.6 证据质量 GRADE 分级

对纳入研究的7项关键性结局指标(总有效率、DHI评分、发作频率、眩晕程度、SAS评分、

SDS 评分、ADR 发生率)进行 GRADE 证据质量评价。GRADE 系统将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级,有以下 5 项因素可以降低证据等级,分别为偏倚风险、不一致性、不精确性、间接性和发表偏倚。利用 GRADEpro 软件分别对 7 项结局指标的上述 5 个因素进行评价,并将每项结局指标的的证据质量确定为以下 4 个级别之一:高质量、中等质量、低质量、极低质量。

1.7 统计学方法

运用 RevMan5.4 软件行分析。对于二分类变量使用相对危险度(risk ratio, RR)或危险度差值(risk difference, RD)和 95%可信区间(confidence interval, CI),连续性变量使用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD)和 95%CI 作为合并统计量。若 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 认为各研究之间不存在明显的统计学异质性,采用固定效应模型合并数据;若 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 认为各研究之间存在明显的异质性,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入文献特征

初检获得 116 篇文献,通过删除重复文献、阅读文题、摘要和全文,最终纳入 6 项 RCT^[4,10-14],中文 5 项,英文 1 项。文献筛选遵循 PRISMA 流程,见图 1。6 项 RCT 共纳入 425 例 VP 患者,其中 OXC 组 211 例,CBZ 组 214 例。6 篇文献都详细列出了诊断标准,均描述了治疗组与对照组基线资料具有可比性,组间差异不具有统计学意义,

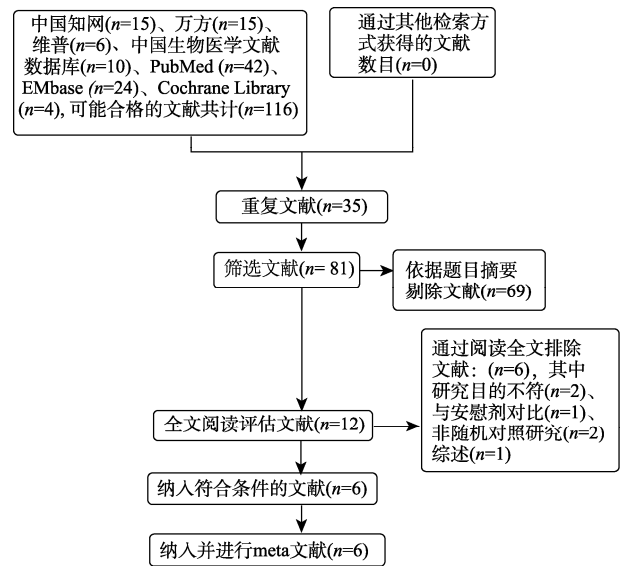


图 1 文献检索及纳入流程图

Fig. 1 Literature retrieval and inclusion flow chart

基线信息主要包括性别、年龄及病程。6 项 RCT 均详细报告了药品 ADR 的类型和人数,纳入研究的基本信息见表 1。

2.2 文献质量评价

6 项 RCT 中只有 1 项^[14]提及使用随机数字表法进行随机分组,其余 5 项未提及随机方法;6 项 RCT 均未明确报道是否采用分配隐藏及盲法;2 项 RCT^[10,12]报告了退出原因及人数,其余 4 项均无退出或失访;所有纳入研究均报告试验的结局,体现完整性。所有纳入研究均未提及其他偏倚风险。纳入研究的质量评价结果见图 2。

表 1 纳入研究基本信息

Tab. 1 General information of included studies

第一作者及 年份	随机 方法	样本量		性别/男:女		年龄/岁		给药方法		观察 时间	结局 指标
		OXC	CBZ	OXC	CBZ	OXC	CBZ	OXC	CBZ		
常虎飞 2020 ^[4]	未提及	28	28	15:13	18:10	63.16±7.68	64.31±7.70	OXC 0.3 g bid	CBZ 0.2 g tid	1 月	①②③④⑦
薛海龙 2015 ^[10]	未提及	25	29	13:12	12:17	36~62	32~67	OXC 0.3 g bid	CBZ 0.1 g tid	3 月	①⑦
陈素芬 2017 ^[11]	未提及	20	20	25:15		41~68		OXC 0.3 g bid+ BMT 12 mg, tid+ 基础治疗	CBZ 0.1 g tid+ BMT 12 mg tid+ 基础治疗	3 月	②④⑦
Hui Xue2018 ^[12]	未提及	93	92	48:45	49:43	59.15±8.17	57.86±8.50	OXC 0.3 g bid+ BMT 12 mg 或 18 mg tid	CBZ 0.2 g bid+ BMT 12 mg 或 18 mg tid	12 周	①②④⑦
陈敏芬 2019 ^[13]	未提及	20	20	9:11	11:9	64.40±10.30	59.15±10.32	OXC 75 mg bid 或 75 mg tid	CBZ 50 mg bid 或 50 mg tid	4 周	②③⑤⑥⑦
周伟锋 2021 ^[14]	随机数 字表法	25	25	13:12	14:11	59.63±7.72	59.53±7.59	OXC 0.3 g bid	CBZ 0.1 g bid	3 月	①②③⑤⑥⑦

注: VP-前庭阵发症; OXC-奥卡西平组; CBZ-卡马西平组; BMT-甲磺酸倍他司汀片; ①总有效率; ②眩晕发作频率; ③眩晕障碍程度评定评分; ④眩晕程度评分; ⑤自评焦虑量表(SAS)评分; ⑥自评抑郁量表(SDS)评分; ⑦不良反应。

Note: VP-vestibular paroxysm; OXC-oxcarbazepine group; CBZ-carbamazepine group; BMT-Betahistine Mesylate Tablets; ①total effective rate; ②frequency of dizziness attacks; ③evaluation score of verigo disorder degree; ④vertigo degree score; ⑤self rated anxiety scale(SAS) score; ⑥self rating depression scale(SDS) score; ⑦adverse reactions.

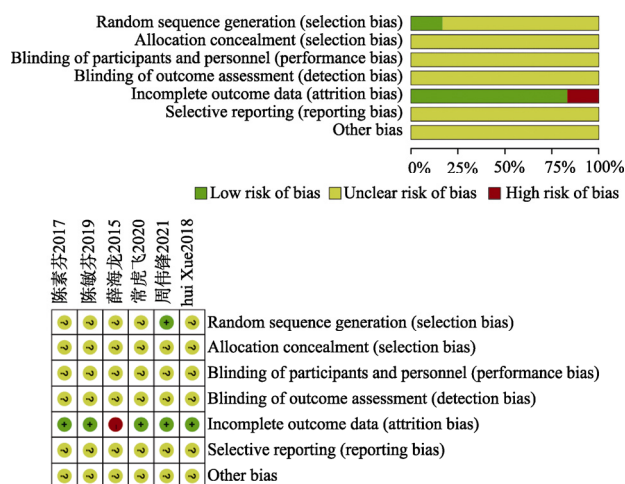


图2 纳入研究的偏倚风险评价
Fig. 2 Risk of bias assessment for included studies

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 4 项研究^[4,10,12,14]报告了总有效率, OXC 组为 84.80%, CBZ 组为 83.33%, meta 分析结果见图 3。各研究间存在中度异质性($P=0.10$, $I^2=52\%$), 采用随机效应模型, 总有效率的 RR 值为 1.04[95%CI(0.90, 1.20)], 表明 OXC 和 CBZ 在治疗 VP 的总有效率上无明显差异。

2.3.2 DHI 评分、发作频率、眩晕程度、SAS 评分和 SDS 评分 3 项研究^[4,13-14]报道了患者用药前后的 DHI 评分, meta 分析结果见图 4。各研究之间存在一定的异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=93\%$), 采用随机效应模型进行分析; 与 CBZ 组相比, OXC 组在改善患者 DHI 评分方面具有优势, 差异具有统计学意义[MD=-8.81, 95%CI(-14.59, -3.03), $P=0.003$]。

5 项研究^[4,11-14]报道了 OXC 组和 CBZ 组治疗前后患者 VP 发作频率的变化情况, meta 分析结果见图 4。各项研究之间存在一定的异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$), 采用随机效应模型进行分析; 与 CBZ 组相比, OXC 组在降低患者 VP 发作频率方面具有优势, 差异具有统计学意义[SMD=-1.86, 95%CI(-3.32, -0.41), $P=0.01$]。

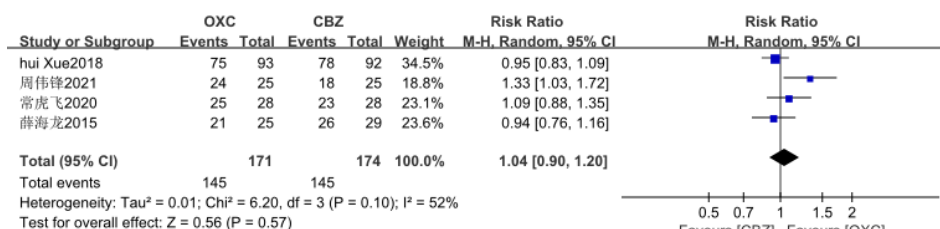


图3 纳入研究总有效率的 meta 分析
Fig. 3 Meta analysis of total effective rate in included studies

3 项研究^[4,11-12]报道了 OXC 组和 CBZ 组治疗前后患者眩晕程度的变化情况, meta 分析结果见图 4。各项研究之间存在一定的异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=95\%$), 采用随机效应模型进行分析; 与 CBZ 组相比, OXC 在降低 VP 患者眩晕程度方面无显著性差异[SMD=-0.80, 95%CI(-2.14, 0.54), $P=0.24$]。

2 项研究^[13,14]分别报道了 OXC 组和 CBZ 组治疗前后患者 SAS、SDS 评分的变化情况, meta 分析结果见图 4。SAS 评分($P<0.000\ 1$, $I^2=94\%$)和 SDS 评分($P=0.07$, $I^2=70\%$)均显示各项研究之间存在一定的异质性, 故两者均采用随机效应模型进行分析; 与 CBZ 组相比, OXC 组在降低患者 SAS、SDS 评分方面具有优势, 差异有统计学意义[MD=-7.77, 95%CI(-14.09, -1.46), $P=0.02$]_{SAS}、[MD=-10.45, 95%CI(-15.36, -5.54), $P<0.000\ 1$]_{SDS}。

2.3.3 ADR 发生率 6 项研究^[4,10-14]均报道了 ADR 发生情况, OXC 组总 ADR 发生率为 13.27% (28/211), CBZ 组总 ADR 发生率为 30.84% (66/214), meta 分析结果见图 5。同质性检验($P=0.56$, $I^2=0\%$)表明为低度异质性, 用固定效应模型进行分析, OXC 组 ADR 发生率较 CBZ 组少, 差异有统计学意义[RR=0.43, 95%CI(0.29, 0.63), $P<0.000\ 1$]。具体 ADR 种类包括皮肤 ADR(Steven-Johnson 综合征、皮疹)、胃肠道 ADR(恶心、呕吐、胃部不适)和中枢神经系统 ADR(嗜睡或困倦、头晕、头疼、共济失调、行走不稳、难以集中注意力、复视)。亚组分析显示 OXC 与 CBZ 在皮肤 ADR 发生率方面差异没有统计学意义[RD=-0.06, 95%CI(-0.13, 0.01), $P=0.10$]，但有 1 项研究^[10]报道了 1 例 CBZ 诱发的 Steven-Johnson 综合征, 且因此而停药。奥卡西平胃肠道[RD=-0.07, 95%CI(-0.12, -0.02), $P=0.008$]和中枢神经系统[RD=-0.10, 95%CI(-0.16, -0.03), $P=0.003$] ADR 发生率低于卡马西平, 见表 2。

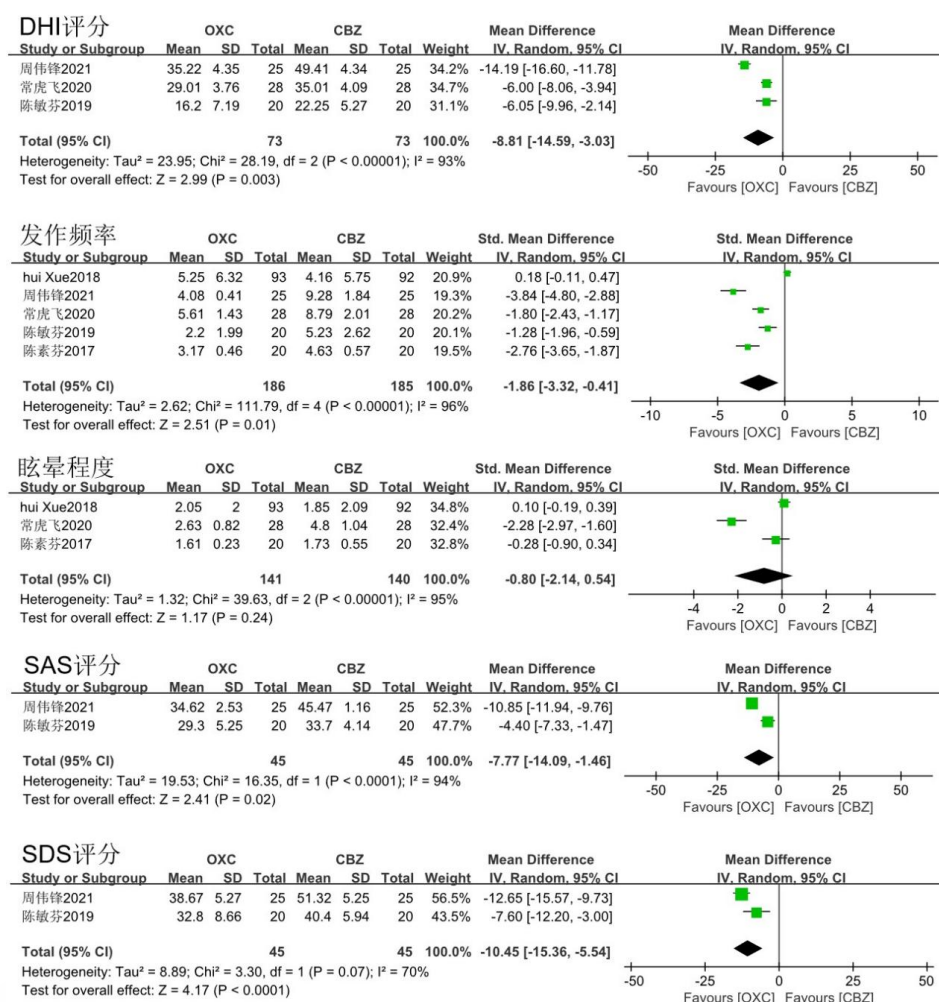


图4 纳入研究 DHI 评分、发作频率、眩晕程度、SAS 评分、SDS 评分的 meta 分析

Fig. 4 Meta analysis of DHI score, attack frequency, degree of vertigo, SAS score, SDS score in included studies

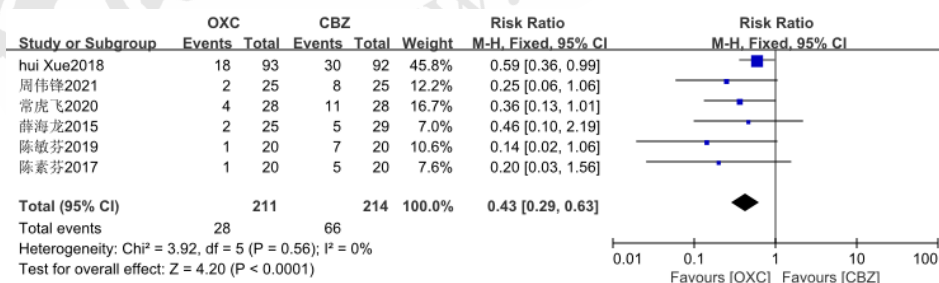


图5 纳入研究不良反应的 meta 分析

Fig. 5 Meta analysis of adverse reactions in included studies

2.3.4 敏感性分析 采用逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析,以明确结论的稳定性,结果见表3。结果显示,剔除周伟锋等^[14]的研究后,总有效率与DHI评分的 I^2 分别由52%和93%降至0%,提示研究间异质性减小,但合并效应值未发生方向性改变,表明该研究未对meta分析结果产生影响。对于眩晕程度,剔除常虎飞等^[4]的研究

后, I^2 由95%降低为13%,考虑该研究可能为异质性的主要来源,原因可能与该研究与其他2项研究相比为单药治疗有关,见表1,但结果未发生改变。

2.3.5 GRADE 证据质量评价 对纳入的7项结局指标运用GRADE方法对其进行质量分级,其中低质量证据1项,极低质量证据6项。结果见表4。

表 2 不良反应亚组 meta 分析结果

Tab. 2 Results of subgroup meta-analysis of ADR

不良反应类型	RD(95%, CI)	发生率		I ² /%	Z 值	P 值
		OXC	CBZ			
皮肤不良反应(Steven-Johnson 综合征、皮疹)	-0.06(-0.13, 0.01)	3/98	9/102	9	1.66	0.100
胃肠道不良反应(恶心、呕吐、胃部不适)	-0.07(-0.12, -0.02)	3/166	14/165	0	2.64	0.008
神经系统不良反应(嗜睡或困倦、头晕、头疼、共济失调、行走不稳、难以集中注意力、复视)	-0.10(-0.16, -0.03)	18/211	39/214	23	3.01	0.003

表 3 敏感性分析结果

Tab. 3 Results of sensitivity analysis

结局指标	剔除研究	剔除研究后的 RR/MD/SMD(95%, CI)	I ² /%	Z 值	P 值
总有效率	未剔除	RR=1.04(0.90, 1.20)	52	0.56	0.10
	Hui Xue 2018	RR=1.10(0.90, 1.33)	54	0.92	0.11
	周伟锋 2021	RR=0.98(0.88, 1.08)	0	0.49	0.53
	常虎飞 2020	RR=1.04(0.86, 1.25)	65	0.36	0.06
	薛海龙 2015	RR=1.09(0.90, 1.31)	64	0.85	0.06
DHI 评分	未剔除	MD=-8.81(-14.59, -3.03)	93	2.99	<0.000 01
	周伟锋 2021	MD=-6.01(-7.83, -4.19)	0	6.47	0.98
	常虎飞 2020	MD=-10.27(-18.24, -2.30)	92	2.53	0.0005
	陈敏芬 2019	MD=-10.07(-18.10, -2.04)	96	2.46	0.01
发作频率	未剔除	SMD=-1.86(-3.32, -0.41)	96	2.51	<0.000 01
	Hui Xue2018	SMD=-2.37(-3.40, -1.35)	86	4.53	<0.000 1
	周伟锋 2021	SMD=-1.38(-2.74, -0.02)	96	1.98	<0.000 01
	常虎飞 2020	SMD=-1.89(-3.73, -0.05)	97	2.01	<0.000 01
	陈敏芬 2019	SMD=-2.02(-3.89, -0.15)	97	2.11	<0.000 01
	陈素芬 2017	SMD=-1.64(-3.23, -0.06)	97	2.03	<0.000 01
眩晕程度	未剔除	SMD=-0.80(-2.14, 0.54)	95	1.17	<0.000 01
	Hui Xue 2018	SMD=-1.28(-3.24, 0.69)	94	1.27	<0.000 1
	常虎飞 2020	SMD=0.01(-0.29, 0.32)	13	0.09	0.28
	陈素芬 2017	SMD=-1.07(-3.41, 1.26)	97	0.90	<0.000 01

表 4 纳入文献的 GRADE 证据质量评价

Tab. 4 Evidence quality of GRADE evidence of the included studies

结局指标	研究数量	证据质量评价					结果总结			
		风险偏倚	一致性	间接性	精确性	发表偏倚	病例数		RR/MD/SMD (95% CI)	质量
							OXC 组	CBZ 组		
总有效率	4 项 RCT	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	145/171	145/174	RR 1.04(0.90, 1.20)	⊕
DHI 评分	2 项 RCT	-1 ^①	-1 ^②	0	-1 ^③	-1 ^④	73	73	MD -8.98(-10.44, -7.53)	⊕
发作频率	5 项 RCT	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	186	185	SMD -1.86(-3.32, -0.41)	⊕
眩晕程度	3 项 RCT	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	141	140	SMD -0.80(-2.14, 0.54)	⊕
SAS 评分	2 项 RCT	-1 ^①	-1 ^②	0	-1 ^③	-1 ^④	45	45	MD -7.77(-14.09, -1.46)	⊕
SDS 评分	2 项 RCT	-1 ^①	-1 ^②	0	-1 ^③	-1 ^④	45	45	MD -10.45(-15.36, -5.54)	⊕
ADR 发生率	6 项 RCT	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	28/211	66/214	RR 0.43(0.29, 0.63)	⊕⊕

注：0—不降级；-1—降一级；①纳入研究在随机分组、分配方案隐藏、盲法方面存在缺陷；②不同研究间异质性较大，且未给出合理说明；③纳入研究样本量较小，可信区间宽，跨越无效线；④纳入 RCT 数量较少(<10)或结果一致(均为阳性或阴性)。⊕⊕—低质量；⊕—极低质量。

Note: 0—Do not downgrade; -1—descend by one level; ①There were deficiencies in randomized grouping, hidden allocation plans, and blind methods in the included studies; ②There was significant heterogeneity among different studies and no reasonable explanation had been provided; ③The sample size included in the study was small, with a wide confidence interval and crossing the invalid line; ④The number of RCTs included was relatively small(<10) or the results were consistent(both positive or negative). ⊕⊕—low quality; ⊕—extremely low quality.

3 讨论

国际权威的前庭科学与眩晕医学研究学会巴拉尼协会 2016 年 VP 诊断标准^[5]以及中华医学会神经病学分会 2017 年发布的《眩晕诊治多学科专家共识》^[15]中,推荐 VP 的诊断标准之一为 CBZ 或 OXC 试验性治疗,阳性反应支持诊断。但以上诊断标准均未对 CBZ 和 OXC 的疗效和安全性进行比较,目前也未见相关系统评价发表。CBZ 和 OXC 是同类药物,CBZ 为常用抗癫痫药,存在较多药物 ADR 和相互作用,但该药上市早,临床应用经验较多;OXC 为新一代抗癫痫药,ADR 和相互作用发生率低于 CBZ,对于二者有效性及安全性的比较,有利于临床合理选择药物。

在头对头直接比较证据缺乏或相关研究数量较少的情况下,可采用网状 meta 分析进行间接比较^[16],但该方法中各个研究与最终的合并效应量关系复杂,当任何一个独立的研究存在偏倚时,会影响到多个合并效应估计^[17]。Cochrane 手册推荐当 2 种来源证据同时存在时,应优先考虑直接比较证据,故此本研究全面收集 OXC 与 CBZ 头对头比较用于治疗 VP 的 RCT,进行系统评价和 meta 分析,通过对多个直接比较研究的合并,克服单个小样本研究的缺陷,提高统计检验效能,为 2 种治疗措施的比较提供更可靠的证据。本研究发现,在疗效方面,两者总体有效率无显著差异,但在降低 VP 发作频率、改善患者生活质量及焦虑抑郁状态方面 OXC 具有优势。与之相应,2018 年一项 OXC 治疗 VP 的随机双盲、安慰剂对照交叉试验证实,OXC 干预下能显著减少 VP 的发作^[18]。在安全性方面,OXC 总 ADR、胃肠道和中枢神经系统 ADR,均显著低于 CBZ;两者皮肤 ADR 发生率虽没有统计学差异,但 CBZ 组报道了一例 Steven-Johnson 综合征,且因此而停药^[10]。Steven-Johnson 综合征致死率高达 10%,和中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是同一种疾病的不同表现形式^[19]。据报道,HLA-B*1502 与东亚人服用 CBZ 后发生 Steven-Johnson 综合征/TEN 的风险密切相关^[20];而 OXC 与 HLA-B*1502 的相关性不同研究所报道结果并不一致^[21]。OXC 不会被 CYP450 代谢成环氧化物衍生物,而环氧化物的产生可能与 CBZ 导致的严重 ADR 相关,故 OXC 的耐受性强于 CBZ^[22]。薛慧等^[23]对 26 例 VP 患者予 OXC 治疗,显示 OXC 治疗 VP 疗效显著,

ADR 轻微,患者有较好的依从性及耐受性。

对于 OXC 的给药方案,研究表明 300~900 mg·d⁻¹ 的 OXC 对 VP 患者有效^[24],本研究纳入的 6 项 RCT 中有 5 项^[4,10-12,14]中 OXC 的剂量 300 mg bid,随访时间 4~12 周不等,均有效,提示 OXC 300 mg bid 可能是一个合适剂量,但还没有大规模研究数据支持。

本研究采用 GRADE 证据分级评价了总有效率、DHI 评分、发作频率、眩晕程度、SAS 评分、SDS 评分、ADR 发生率 7 个结局指标,其中 ADR 发生率为低质量证据,其余 6 个结局指标为极低质量证据。对重要结局指标进行 GRADE 分级评价,为今后相关指南或专家共识的制定提供一定的证据支持。

本研究的局限性:①本研究纳入的文献质量较低,且每项 RCT 所报道的结局指标各不相同,如 DHI 评分、眩晕程度都各有 3 项 RCT,SDS 评分、SAS 评分分别各有 2 项 RCT,样本量小,数据合并后的结果可信度低。②药物剂量和疗程的差异(OXC 300 mg bid 或 75 mg bid;CBZ 200 mg bid 或 50 mg bid)、随访时间的差异(1~3 个月不等)、干预措施的差异(如涉及基础治疗和其他的辅助药物 BMT)等影响各研究之间的同质性。③纳入的 6 项 RCT 中,1 项为英文文献,但数据来源仍为中国人群,数据代表性不够。

虽然本研究存在一定的局限性,但本系统评价是对 OXC 与 CBZ 治疗 VP 头对头比较的现有证据的总结,且对每项结局指标的证据质量进行了 GRADE 分级。OXC 和 CBZ 治疗 VP 的总有效率相当,但 OXC 对眩晕发作频率、生活质量、抑郁焦虑状态的改善效果较明显,且 ADR 较少。考虑到纳入研究的数量较少、质量较低,且异质性大,并可能存在一定的发表偏倚,因此对于 OXC 和 CBZ 治疗 VP 的比较还需更多大样本、高质量的临床研究提供证据。

REFERENCES

- [1] CHEN M F, NIU Z P. Clinical research progress of vestibular paroxysm[J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2019, 17(7): 1016-1019.
- [2] STRUPP M, DIETERICH M, BRANDT T. The treatment and natural course of peripheral and central vertigo[J]. Dtsch Arztebl Int, 2013, 110(29/30): 505-515; quiz 515-516.
- [3] WARD B K, GOLD D R. Tinnitus, Oscillopsia, and hyperventilation-induced nystagmus: Vestibular paroxysmia[J].

- Open J Clin Med Case Rep, 2016, 2(7): 1100.
- [4] CHANG H F, HAO J. Effects of oxcarbazepine and carbamazepine on vertigo symptoms and quality of life in patients with vestibular paroxysmia[J]. Clin Res Pract(临床医学研究与实践), 2020, 5(35): 69-70.
 - [5] STRUPP M, LOPEZ-ESCAMEZ J A, KIM J S, et al. Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria[J]. J Vestib Res, 2016, 26(5/6): 409-415.
 - [6] HÜFNER K, BARRESI D, GLASER M, et al. Vestibular paroxysmia: Diagnostic features and medical treatment[J]. Neurology, 2008, 71(13): 1006-1014.
 - [7] SHEN B, SI L H, LIU C L, et al. Vestibular Paroxysmia: Diagnostic criteria[J]. Neur Injury Funct Reconstr(神经损伤与功能重建), 2019, 14(12): 603-607.
 - [8] BRANDT T, DIETERICH M. Vestibular paroxysmia: Vascular compression of the eighth nerve?[J]. Lancet, 1994, 343(8900): 798-799.
 - [9] BRANDT T D M S M. Vertigo and dizziness[M]. London: Springer, 2013: 145.
 - [10] XUE H L, LI C X, XIAO W, et al. Comparison of therapeutic effects between oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of vestibular paroxysm[J]. J Apoplexy Nerv Dis(中风与神经疾病杂志), 2015, 32(9): 829.
 - [11] CHEN S F, ZHAO Y Z, HU Y, et al. The efficiency of oxcarbazepine in treatment of vestibular paroxysmia[J]. Guide China Med(中国医药指南), 2017, 15(11): 29-30.
 - [12] XUE H, XIANG W P, YU Y C, et al. Randomized trial of betahistine mesilate tablets as augmentation for oxcarbazepine and carbamazepine in treating vestibular paroxysmia[J]. Drug Des Devel Ther, 2018(12): 837-843.
 - [13] CHEN M F. Comparison of efficacy and safety of oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of vestibular paroxysmia[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2019.
 - [14] ZHOU W F, ZHANG S S. Comparison of clinical effects of oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of vestibular paroxysmia[J]. Clin Res Pract(临床医学研究与实践), 2021, 6(17): 67-69.
 - [15] 韩军良, 吴子明, 鞠奕. 眩晕诊治多学科专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(11): 805-812.
 - [16] ZENG X T, CAO S Y, SUN F, et al. Meta-analysis series 6: Indirect comparison and network analysis[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med(中国循证心血管医学杂志), 2012, 4(5): 399-402.
 - [17] LIU G W, YU L L, JIA H X, et al. Progress of indirect comparison and network meta-analysis method research in systematic reviews[J]. Chin J Evid Based Med(中国循证医学杂志), 2014, 14(10): 1276-1280.
 - [18] BAYER O, BRÉMOVÁ T, STRUPP M, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over trial (Vestparoxy) of the treatment of vestibular paroxysmia with oxcarbazepine[J]. J Neurol, 2018, 265(2): 291-298.
 - [19] FANG S, GONG Z C. Adverse effects of oxcarbazepine[J]. Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志), 2015, 17(4): 414-419.
 - [20] SHI Y W, MIN F L, ZHOU D, et al. HLA-A*24: 02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions[J]. Neurology, 2017, 88(23): 2183-2191.
 - [21] LV Y D, MIN F L, LIAO W P, et al. The association between oxcarbazepine-induced maculopapular eruption and HLA-B alleles in a northern Han Chinese population[J]. BMC Neurol, 2013(13): 75.
 - [22] YAO N N, TIAN T T, HUANG S, et al. Research progress of gene polymorphism on novel antiepileptic drug: Oxcarbazepine[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(6): 856-860.
 - [23] XUE H, CHONG Y, XIANG W P, et al. Curative effect and adverse reaction of oxcarbazepine on treating vestibular paroxysmia[J]. J Brain Nerv Dis(脑与神经疾病杂志), 2017, 25(10): 614-616.
 - [24] CHOI S Y, CHOI J H, CHOI K D. The nystagmus of vestibular paroxysmia[J]. J Neurol, 2018, 265(7): 1711-1713.

收稿日期: 2022-08-09

(本文责编: 李艳芳)