

咪达唑仑鼻内给药治疗儿童癫痫持续状态的 Meta 分析

周光勇¹, 许畅², 于志华², 周钟阳², 汪恩焕²

作者单位:¹蚌埠医学院第二附属医院神经外科, 安徽 蚌埠 233000

²蚌埠市第三人民医院神经外科, 安徽 蚌埠 233000

通信作者: 汪恩焕, 主任医师, 研究生导师, 研究方向为癫痫外科, E-mail: wehweh@126.com

摘要:目的 评价咪达唑仑经鼻腔给药控制儿童癫痫持续状态的有效性 & 安全性, 为院前急救提供参考。方法 计算机网上检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库和万方数据库, 收集咪达唑仑对比地西洋治疗癫痫持续状态的随机对照研究(RCT), 采用 RevMan5.3 软件对提取的数据进行分析。结果 初检出 257 篇文献(PubMed 145 篇, Cochrane 图书馆 78 篇, CNKI 28 篇, 万方 6 篇), 根据纳入与排除标准筛选, 共有 6 篇 RCT 文献, 465 例病人纳入。Meta 分析显示: (1) 咪达唑仑经鼻腔给药的快速控制效果(10 min 内)与地西洋经静脉给药无明显差异[RR 值(95% CI)为: 0.99(0.92, 1.07), $P=0.88$], 但较地西洋经直肠给药好[RR 值(95% CI)为: 1.14(1.05, 1.25), $P=0.003$]。 (2) 咪达唑仑经鼻腔给药(鼻咪)的显效时间较地西洋经静脉给药短(地静)[RR 值(95% CI)为: 0.72(0.19, 1.25), $P=0.007$]。 (3) 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋(静脉或直肠)不良反应(主要是呼吸抑制)差异无统计学意义[鼻咪 vs. 地静 RR 值(95% CI)为: 0.29(0.01, 6.69), $P=0.44$; 鼻咪 vs. 地直 RR 值(95% CI)为: 0.29(0.01, 8.43), $P=0.52$]。结论 咪达唑仑经鼻给药疗效确切、操作方便、起效迅速, 可成为院外患儿父母、监护人等急救癫痫持续状态便捷而又可靠的选择, 为送往医疗机构进一步诊治赢得宝贵时间。

关键词: 咪达唑仑; 癫痫持续状态; 地西洋; 儿童; Meta 分析

Intranasal Midazolam for the treatment of status epilepticus in children: a Meta-analysis

ZHOU Guangyong¹, XU Chang², YU Zhihua², ZHOU Zhongyang², WANG Enhuan²

Author Affiliations: ¹Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College,

Bengbu, Anhui 233000, China; ²Department of Neurosurgery, The Third People's Hospital of

Bengbu, Bengbu, Anhui 233000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Midazolam in the treatment of children with status epilepticus (SE) and to provide reference for pre-hospital care. **Methods** A computer-based retrieval of PubMed, Cochrane library, Chinese Journal Full-text Database and Wanfang database was conducted to collect randomized controlled trials (RCT) of midazolam compared with diazepam in the treatment of status epilepticus. RevMan 5.3 software was used to analyze the extracted data. **Results** There were 257 articles (145 from PubMed, 78 from Cochrane, 28 from CNKI, 6 from Wanfang) detected. According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 6 articles were included in the study, covering a total of 465 cases. Meta-analysis results were as follows: there was no significant difference between intranasal Midazolam by fast control effect (within 10 min) and intravenous Diazepam [RR value (95% CI): 0.99 (0.92, 1.07), $P=0.88$], but the fast control effect of intranasal Midazolam was better than that of rectal Diazepam [RR value (95% CI): 1.14 (1.05, 1.25), $P=0.003$]; intranasal Midazolam had shorter effective time than Diazepam [RR value (95% CI): 0.72 (0.19, 1.25), $P=0.007$]; there was no significant difference between intranasal Midazolam and intravenous or rectal Diazepam in adverse reactions (mainly respiratory inhibition) [intranasal Midazolam vs. intravenous Diazepam: RR value (95% CI): 0.29 (0.01, 6.69), $P=0.44$; intranasal Midazolam vs. rectal Diazepam: RR value (95% CI): 0.29 (0.01, 8.43), $P=0.52$]. **Conclusions** Intranasal Midazolam has the advantages of definite efficacy, easy operation and fast acting, which can be used as a convenient and reliable choice for parents and guardians of pediatric patients in handling emergency SE to save time for further treatment in medical institutes.

Key words: Midazolam; Status epilepticus; Diazepam; Children; Meta-analysis

癫痫持续状态(SE)是神经内外科、急诊科、儿科以及重症医学科常见的危急重症之一, 如果不及

时加以控制, 可有严重后果如死亡、永久性脑损害等。研究表明, 约 33%~50% 的 SE 可发展成难治性癫痫持续状态(RSE)^[1-2], 其中约 40% 的病人转归不佳^[3]。研究显示, 15 岁以下的 SE 病人, 病死率达

3%~20%^[4]。因此,院前急救时予以迅速控制发作十分必要。目前苯二氮䓬类药物地西洋是临床常用的抗 SE 一线药物。由于地西洋有潜在呼吸抑制的风险,操作不便(静脉注射或肌肉注射),尤其是在院前急救时难以把控,容易出现意外。可卡因成瘾者常通过鼻黏膜血管途径给药^[5],给人以启发。咪达唑仑能够经鼻黏膜迅速吸收,并且迅速进入血液及脑脊液中,因而为院前 SE 急救提供新的选择。本研究通过对已有研究进行荟萃分析,以期为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献筛选 国内外期刊杂志发表的有关咪达唑仑经鼻给药对比地西洋经静脉或直肠给药治疗儿童 SE 的随机对照研究。排除标准:(1)急性发作不符合国际抗癫痫联盟(ILAE)提出的关于癫痫持续状态定义以及 Lowenstein 等^[6]的操作性定义;(2)非随机对照研究(RCT);(3)非仅对比咪达唑仑与地西洋两种药物;(4)综述、会议文献、重复文献等以及数据不全的文献;(5)非儿童病人癫痫持续状态的治疗研究。

1.2 研究对象 SE 儿童(≤ 15 岁)病人,性别、家庭等背景不限。据干预措施分为观察组:咪达唑仑经鼻腔给药组,对照组:地西洋经静脉或直肠组。

1.3 结局指标 包括有效性指标:10 min 内发作控制率、显效时间(到达急诊致发作控制间隔时间);不良反应指标:呼吸抑制发生率。

1.4 检索策略 PubMed 上以“Status Epilepticus [mesh]”“status epilepticus”“seizure *”“midazolam”“diazepam”“child *”为检索词进行检索,Cochrane 图书馆以相应的检索词检索,以“咪达唑仑”“地西洋”

“癫痫持续状态”为检索词在万方数据库以及中国期刊全文数据库(CNKI)进行检索。检索时间为建库至 2017 年 2 月,并检索纳入文献的参考文献。

1.5 文献筛选、数据提取以及质量评价 按照纳入与排除标准,两名评价员分别查读检索所得文献的标题、摘要、全文内容,排除不符要求的文献,校对结果并讨论,存在争议时与第三名评价员沟通讨论。对最终纳入的研究提取如下资料:(1)基本资料:标题、作者、杂志名称、发表日期等;(2)研究内容:包含研究对象的基本信息、总人数、试验组与对照组各组人数、各组干预方法、观察项目;(3)测量项目:10 min 内发作控制率、显效时间以及呼吸抑制发生率。文献质量评价:采用 Cochrane 系统评价手册 5.1 版本对纳入文献进行质量评价。

1.6 统计学方法 初检出 257 篇文献(PubMed 145 篇,Cochrane 图书馆 78 篇,CNKI 28 篇,万方 6 篇),根据以上标准筛选后,共有 6 篇 RCT 文献,465 例病人纳入。采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。对研究资料行统计分析,计数资料以相对危险度(RR)为效应量,计量资料以加权均数差(WMD)为效应量,结果以各效应量及其 95% 可信区间(CI)表示,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。纳入研究一般特征见表 1。

2 结果

2.1 10 min 内 SE 发作控制率

2.1.1 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋经静脉给药比较 有 4 项随机对照研究,共 232 例患儿纳入,Meta 分析显示: $P = 0.97$, $I^2 = 0\%$,纳入研究无异质性,应用固定效应模型,合并结果示:RR 值(95% CI)为:0.99(0.92,1.07),差异无统计学意义($P = 0.88$),提示咪达唑仑经鼻腔给药的快速控制效果(10 min 内)

表 1 纳入研究的一般特征

第一作者	年份	组别	例数	年龄	干预措施	10 min 内 控制率/%	给药至发作 控制间隔	呼吸抑制 例数
Lahat ^[11]	2000 年	观察组	26	6 个月至 5 岁	咪达唑仑(0.2 mg/kg)	23	3.1 min($SD = 2.2$)	0
		对照组	26		地西洋(0.3 mg/kg)	24	2.5 min($SD = 1.9$)	0
Mahmoudia ^[12]	2004 年	观察组	35	2 个月至 15 岁	咪达唑仑(0.2 mg/kg)	35	3.58 min($SD = 1.68$)	0
		对照组	35		地西洋(0.2 mg/kg)	35	2.94 min($SD = 2.62$)	0
Javadzade ^[13]	2012 年	观察组	30	2 个月至 15 岁	咪达唑仑(0.2 mg/kg)	30	3.16 min($SD = 1.24$)	0
		对照组	30		地西洋(0.3 mg/kg)	30	2.16 min($SD = 1.02$)	0
Thakker ^[14]	2013 年	观察组	27	1 个月至 12 岁	咪达唑仑(0.2 mg/kg)	18	3.01 min($SD = 2.79$)	0
		对照组	23		地西洋(0.3 mg/kg)	15	2.67 min($SD = 2.31$)	1
Fisgin ^[15]	2002 年	观察组	23	1 个月至 13 岁	咪达唑仑(0.2 mg/kg)	20	无相关数据	0
		对照组	22		地西洋(0.5 mg/kg)	13	无相关数据	0
Bhattacharyya ^[16]	2006 年	观察组	92	3 个月至 12 岁	咪达唑仑(0.2 mg/kg)	89	1.95 min($SD = 2.1$)	0
		对照组	96		地西洋(0.3 mg/kg)	85	2.98 min($SD = 3.0$)	1

与地西洋经静脉给药差异无统计学意义,见图1。

2.1.2 咪达唑仑经鼻给药与地西洋经直肠给药比较 有2项随机对照研究,共233例患儿纳入,Meta分析显示: $P=0.09$, $I^2=66\%$,纳入研究有异质性,应用随机效应模型,合并结果示:RR值(95%CI)为:1.14(1.05, 1.25),差异有统计学意义($P=0.003$),提示咪达唑仑经鼻腔给药的快速控制效果(10 min内)较地西洋经直肠给药好,见图2。

2.2 显效时间

2.2.1 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋经静脉给药比较 有4项随机对照研究,共232例患儿纳入,Meta分析显示: $P=0.86$, $I^2=0\%$,纳入研究无异质性,应用固定效应模型,合并结果示:WMD值(95%CI)为:0.72(0.19, 1.25),差异有统计学意义($P=$

0.007),提示咪达唑仑经鼻腔给药的显效时间较地西洋经静脉给药短,见图3。

2.2.2 咪达唑仑经鼻给药与地西洋经直肠给药比较 有2项随机对照研究,共233例患儿纳入,由于其中一项研究未给出具体标准差SD数值,最终仅一项研究纳入,Meta分析结果可靠性差,两者显效时间无法有效对比,故予以排除。

2.3 呼吸抑制发生率

2.3.1 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋经静脉给药比较 有4项随机对照研究,共232例患儿纳入,Meta分析结果示:RR值(95%CI)为:0.29(0.01, 6.69),差异无统计学意义($P=0.44$),提示咪达唑仑经鼻腔给药的不良反应发生率与地西洋经静脉给药差异无统计学意义,见图4。

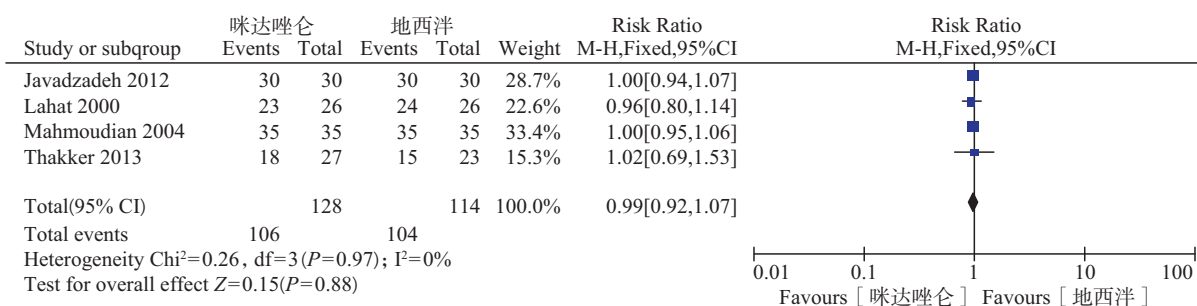


图1 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋经静脉给药10 min内控制率的比较

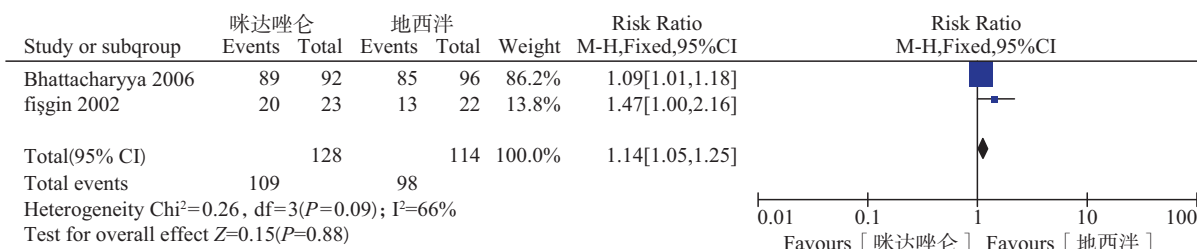


图2 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋经直肠给药10 min内控制率的比较

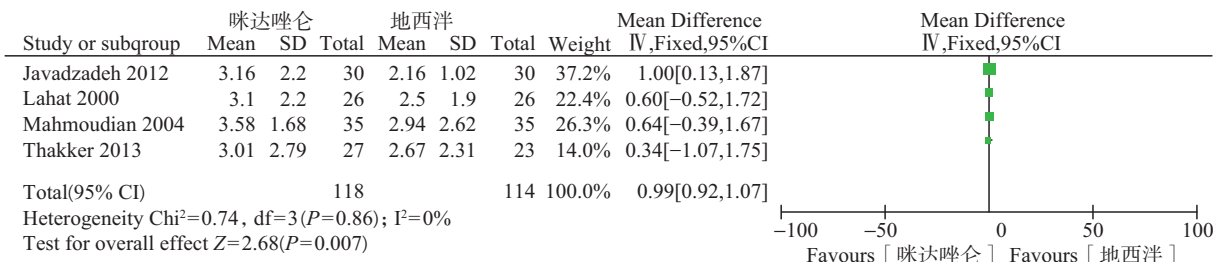


图3 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋经静脉给药显效时间的比较

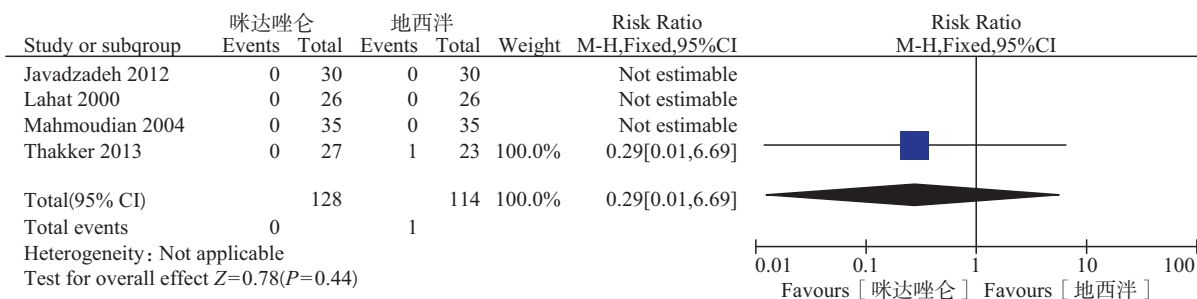


图4 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋经静脉给药呼吸抑制发生率的比较

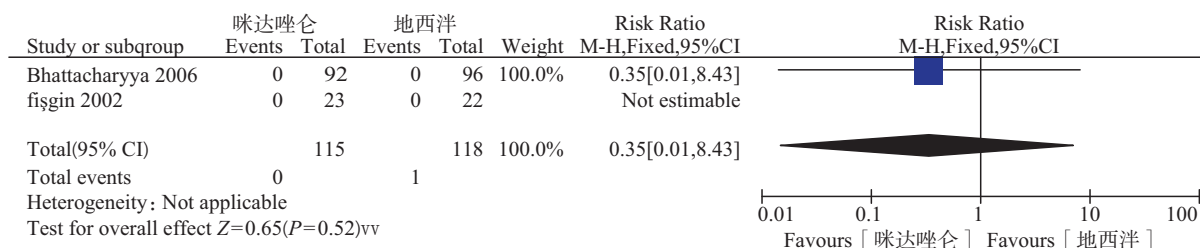


图5 咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋经直肠给药呼吸抑制发生率的比较

2.3.2 咪达唑仑经鼻给药与地西洋经直肠给药比较 有2项随机对照研究,共233例患儿纳入,合并结果示:RR值(95%CI)为:0.29(0.01,8.43),差异无统计学意义($P=0.52$),提示咪达唑仑经鼻腔给药的不良反应发生率与地西洋经直肠给药差异无统计学意义,见图5。

3 讨论

随着研究与实践的深入,癫痫持续状态的定义也得到不断更新与完善,2001年国际抗癫痫联盟(ILAE)将SE定义为:发作持续时间超过绝大多数该类病人,或再发频繁,发作间期的神经系统功能持续在基线水平以下^[7],2015年又对SE的定义进行了补充^[8],新定义中增加两个时间窗: t_1 :对持续发作进行干预的时间, t_2 :持续发作产生不可逆损害的时间。由于2015年定义仍没有给出具体时间窗,本文纳入文献中SE的判定符合ILAE提出的关于癫痫持续状态定义以及Lowenstein等的操作性定义。

SE可并发进展性的脑部与全身功能的损害,是临床上常见的危急重症之一,具有高死亡率与高致残率的特点。另一潜在的风险是,随着SE的频繁发作,其可能进展为难治性SE甚至超难治性SE,治疗更为棘手,效果也更不理想。SE治疗的首要目标是迅速控制发作,以便为后续支持与保护措施的实施。由于绝大多数的SE都早发于医院以外的地方,因而简便、安全而又有效的干预措施十分重要。

咪达唑仑是20世纪80年代生产的新型苯二氮草类药物,作用广泛,可用于镇静、抗焦虑以及术前麻醉等,随着相关研究的展开,逐渐应用于癫痫持续状态的控制。咪达唑仑具有独特的结构特点,生理pH下可由开环状态变为闭环状态,其化学特性也由水溶性变为亲脂性,因而能够经鼻黏膜迅速吸收,并且迅速进入血液及脑脊液发挥作用^[9]。咪达唑仑的半衰期在1.5~3.5h之间^[10],在体内代谢完全,无积累效应,便于及早的进行神经系统功能的评价。相比较传统的抗癫痫药物,咪达唑仑独特的药理与药代动力学优势,决定其用于控制癫痫持续状态的广阔前景。本文通过对纳入的6篇RCT文

献共465例患儿进行Meta分析,结果显示,(1)咪达唑仑经鼻腔给药的快速控制效果(10min内)与地西洋经静脉无明显差异,但较地西洋经直肠给药好。咪达唑仑与地西洋同为苯二氮草类药物,尽管用药途径不同,但两者药理作用相似,两者不同的地方主要在于药代动力学方面,另外,本研究纳入样本容量小,文献质量高低不一,均可能对研究结果产生影响,因而需要大样本、高质量的RCT以获得可靠的结论。(2)咪达唑仑经鼻腔给药的显效时间较地西洋经静脉给药短。静脉途径给药首先需要建立静脉通道,儿童静脉系统较成人细小以及配合程度差,难以操作,而且,由于各级医院的护理人员业务熟练程度不一,也导致建立静脉通道出现时间上的延迟。由于人们主观上对经直肠给药接受程度不佳,家属更愿意选择经其他治疗途径,本研究仅纳入2篇关于地西洋直肠给药的研究,其中一篇缺乏相关数据,实际仅1篇文献参与该项比较,Meta分析结果可靠性差,两者显效时间无法有效对比,因而需要更进一步的相关研究以确定优劣。(3)咪达唑仑经鼻腔给药与地西洋(静脉或直肠)不良反应(主要是呼吸抑制)差异无统计学意义。不良反应的出现不仅与药物本身药理有关,病人本身的体质、原发病因、相关并发症等也可对其产生不同程度的影响,尚不能确定咪达唑仑与地西洋在不良反应上的优劣,仍需要进一步论证。

本研究建立在既往研究的基础之上,原始研究数据等对本研究可产生一定影响,不足之处:文献来源于不同国家,纳入研究原文中无患儿在人种方面的差异的相关数据,是否对研究结果产生影响尚不可知,另外教育环境、性别、年龄层次差异、发作类型、原发病因、医疗条件等均可能对结果产生一定程度影响;纳入文献数量有限,样本容量不够大,研究质量高低不一,甚至部分研究缺乏相关数据;以上均可能影响研究结果的论证强度。

综上所述,咪达唑仑经鼻给药疗效确切、操作方便、起效迅速,可成为院外患儿父母、监护人等急救SE便捷而又可靠的选择,为送往医疗机构进一步诊治赢得宝贵时间。