

托吡酯单药治疗酒依赖的 meta 分析

胡巧织*[△] 占美* 王凌[△] 徐珽**

【摘要】目的 系统评价托吡酯单药治疗酒依赖的有效性和安全性。**方法** 检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、CNKI、VIP、CBM 等数据库关于托吡酯单药治疗酒依赖与安慰剂对照或与其他药物对照的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 文献, 进行数据提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 13 项 RCT。meta 分析显示, 以安慰剂为对照, 托吡酯组强制性饮酒问卷评分降低 ($MD=-5.90, 95\% CI: -10.99 \sim -0.82, P=0.02$), 平均饮酒量降低 ($MD=-6.94, 95\% CI: -12.20 \sim -1.68, P=0.01$), 观察期间戒酒天数所占比例增加 ($MD=15.36, 95\% CI: 4.15 \sim 6.56, P<0.01$), 不良反应方面, 托吡酯组感觉异常、味觉异常、头晕、记忆力或注意力减退、精神运动迟滞、体重下降、食欲减退发生率高于安慰剂组 (均 $P<0.01$), 其余不良反应两组差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 以纳曲酮为对照, 托吡酯组首次复发时间延迟优于纳曲酮组 ($MD=2.10, 95\% CI: 0.23 \sim 3.97, P=0.03$), 不良反应方面两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 目前研究数据结果显示, 托吡酯单药治疗酒依赖的有效性和安全性良好。

【关键词】 托吡酯 酒依赖 系统评价 Meta 分析

【中图分类号】 R749.6

【文献标识码】 A

Topiramate monotherapy for alcohol dependence: a meta-analysis. HU Qiaozhi, ZHAN Mei, WANG Ling, XU Ting. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China. Tel: 028-854226.

【Abstract】Objective To assess the efficacy and safety of topiramate monotherapy in the treatment of alcohol dependence. **Methods** The Cochrane library, PubMed, EMBase, CNKI, VIP and CBM database were searched to collect the randomized controlled trials (RCTs) of topiramate monotherapy to compare with placebo or positive control drug in alcohol dependence. Data were extracted from the included literatures after the literatures' qualities were assessed. The meta-analyses were conducted with RevMan 5.2 software. **Results** Thirteen trials were included. Compared with placebo, topiramate reduced score of obsessive compulsive drinking scale ($MD=-5.90, 95\% CI: -10.99 \sim -0.82, P=0.02$), decreased drinks per drinking day ($MD=-6.94, 95\% CI: -12.20 \sim -1.68, P=0.01$), and increased percentage of days abstinent ($MD=15.36, 95\% CI: 4.15 \sim 6.56, P<0.01$). The incidence of paraesthesia, taste perversion, weight loss, memory or concentration impairment, dizziness, psychomotor retardation in topiramate group was higher. But the incidence of other adverse events was similar between groups. Compared with naltrexone, topiramate significantly postponed the days to first relapse ($MD=2.10, 95\% CI: 0.23 \sim 3.97, P=0.03$). The adverse events were similar between groups. **Conclusions** Topiramate in treatment of alcohol dependence is effective and safety.

【Key Words】 Topiramate Alcohol dependence Systematic review Meta-analyses

我国多地研究显示, 随着我国饮酒人数增多, 酒依赖发生率逐年上升^[1-5]。目前应用于临床治疗酒依赖的药物主要有纳曲酮、阿坎酸、纳美芬等^[6]。托吡酯 (topiramate) 是一种具有独特结构的新型抗癫痫药, 具有多重药理作用机制, 可抑制神经元活性^[7], 近年来开始用于酒依赖的治疗。本研究采

用meta分析方法系统地评价托吡酯治疗酒依赖的疗效和安全性,以期为其应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准 纳入标准:①随机对照试验,无论是否采用盲法;②中文或英文;③研究对象符合《中国精神障碍分类方案与诊断标准第3版》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders, CCMD-3)、《美国精神障碍诊断与统计手册第四版》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV)、或《国际疾病与相关健康问题统计分类》(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10)酒依赖诊断标准;④允许研究对象在患有酒依赖的基础上合并其他药物依赖;⑤治疗组使用托吡酯单药治疗,对照组可为使用安慰剂或其他阳性药物。排除标准:综述、个案报道、动物实验等文献。

1.2 文献检索 检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、中文文献检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP),起止时间均为从建库至2015年1月。英文检索词包括 topiramate、epitomax、USL255、McN 4853、alcohol dependence、alcoholism、alcohol abuse、randomized controlled trial等,中文检索词包括托吡酯、妥泰、酒依赖、随机、对照等。同时追溯检出文献的参考文献,以降低漏检的可能性。

1.3 资料提取与质量评价 采用统一的数据提取表,2名研究者独立对纳入的文献进行数据提取,并交叉核对,必要时联系原文作者确定试验实施详情,如遇到分歧,通过讨论或由第3名研究者判定。文献方法学质量评价采用Cochrane系统评价手册5.1版RCT质量的评价标准^[8]。

1.4 统计学方法 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件,按对照组使用的不同对照药物分别进行meta分析。纳入研究的异质性检验采用 χ^2 检验:若各研究存在统计学异质性($P<0.10$, $I^2>50%$),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。平均饮酒量、戒酒天数所占比例等连续性变量采用均数差(mean difference, MD)作为合并效应量;不良反应等非连续性变量,用危险比(risk ratio, RR)作为合并效应量。检验水准 α 为0.05。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检获得199篇相关文献,其中英文195篇,中文4篇。排除重复文献2篇,排除动物研究、观察性研究与综述167篇,排除研究对象、药物使用、结局指标不符合纳入标准的文献10篇,排除数据不全文献6篇,排除仅有的1篇以戒酒硫为对照的研究文献(1篇文献无法合并分析)。经筛选最终纳入13篇文献,共包括1640例诊断为酒依赖患者。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价 4项研究^[9-12]为多中心试验,5项研究^[9-10,13-15]说明随机序列产生方式,8项研究^[9,12-14,16-19]实施盲法,详见表2。纳入文献质量较高,产生偏倚风险较低。

2.3 以安慰剂为对照meta分析结果

2.3.1 强制性饮酒问卷 10项安慰剂对照研究中,4项研究^[10-11,15,19]报道用药前后强制性饮酒问卷(obsessive compulsive drinking scale, OCDS)评分的变化。各研究间存在异质性($\chi^2=35.38$, $P<0.10$, $I^2=92%$),故选用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,托吡酯组较安慰剂组OCDS评分降低($MD=-5.90$, $95\%CI:-10.99\sim-0.82$),差异具有统计学意义($Z=2.27$, $P=0.02$),见图1。

2.3.2 平均饮酒量 4项研究^[9,13,16-17]报道用药前后患者平均饮酒量的变化。各研究间存在异质性($\chi^2=69.29$, $P<0.10$, $I^2=96%$),故选用随机效应模型进行分析。Meta分析显示,托吡酯组较安慰剂组平均饮酒量降低($MD=-6.94$, $95\%CI:-12.20\sim-1.68$),差异具有统计学意义($Z=2.59$, $P=0.01$),见图2。

2.3.3 戒酒天数 3项研究^[9,16-17]报道用药前后观察期间累计戒酒天数(day abstinence)所占比例的变化。研究间存在异质性($\chi^2=5.69$, $P=0.06$, $I^2=65%$),故选用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,托吡酯组较安慰剂组戒酒天数所占比

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	发表时间	诊断标准	试验组				
			n	年龄(岁)	性别(男/女)	首次酒精中毒年龄(岁)	干预措施(托吡酯)
Johnson 等 ^[16]	2003年	DSM-IV	75	41.51±8.75	52/23	12.69±9.09	25~300 mg/d
Johnson 等 ^[9]	2007年	DSM-IV	183	46.7±9.4	133/46	32.7±11.8	25~300 mg/d
Likhitsathian 等 ^[13]	2013年	DSM-IV	53	42.4±8.4	53/0	28.8±7.3	100~300 mg/d
Martinotti 等 ^[10]	2014年	DSM-IV	26	46.6±11.5	16/10	未提及	25~100 mg/d
Paparrigopoulos 等 ^[11]	2011年	DSM-IV	30	43.8±8.10	27/3	24.1±6.2	25~75 mg/d
Rubio 等 ^[17]	2009年	DSM-IV	38	42.5±9.31	38/0	37.31±4.21	250 mg/d
马建华等 ^[18]	2011年	CCMD-3	39	18~65	39/0	未提及	100 mg/d
Batki 等 ^[14]	2014年	DSM-IV	14	49.5±13.9	0/14	未提及	20~300 mg/d
Kampman 等 ^[12]	2013年	DSM-IV	83	45±7.0	65/18	未提及	25~300 mg/d
Baltieri 等 ^[19]	2008年	ICD-10	52	45.5±9.2	52/0	36.5±9.6	25~300 mg/d
Florez 等 ^[15]	2008年	ICD-10	51	47.03±8.56	44/7	未提及	50~200 mg/d
Florez 等 ^[21]	2011年	ICD-10	91	48.05±9.54	80/11	未提及	50~200 mg/d
Narayama 等 ^[20]	2008年	ICD-10	41	39.5	41/0	未提及	100~125 mg/d

第一作者	对照组					试验周期
	n	年龄(岁)	性别(男/女)	首次酒精中毒年龄(岁)	干预措施	
Johnson 等 ^[16]	75	42.05±8.83	55/50	14.73±9.87	安慰剂	12周
Johnson 等 ^[9]	188	47.8±8.7	133/52	34.4±10.8	安慰剂	14周
Likhitsathian 等 ^[13]	53	40.7±9.3	53/0	29.8±10.0	安慰剂	12周
Martinotti 等 ^[10]	26	45.5±11	16/10	未提及	安慰剂	6周
Paparrigopoulos 等 ^[11]	60	46.3±11.0	48/7	27.3±9.6	安慰剂	16周
Rubio 等 ^[17]	38	42.5±9.31	38/0	36.2±5.44	安慰剂	12周
马建华等 ^[18]	39	18~65	39/0	未提及	安慰剂	24周
Batki 等 ^[14]	16	50.4±12.8	0/16	未提及	安慰剂	12周
Kampman 等 ^[12]	87	43±8.0	70/17	未提及	安慰剂	13周
Baltieri 等 ^[19]	组1:49	44.1±7.2	49/0	34.0±8.1	纳曲酮50 mg/d	12周
	组2:54	43.4±8.8	54/0	33.5±9.6	安慰剂	
Florez 等 ^[15]	51	46.52±8.78	43/8	未提及	纳曲酮50 mg/d	6月
Florez 等 ^[21]	91	47.46±8.96	75/16	未提及	纳曲酮50 mg/d	6月
Narayama 等 ^[20]	组1:37	37.3	37/0	未提及	纳曲酮50 mg/d	12月
	组2:40	38	40/0		阿坎酸333 mg/d	

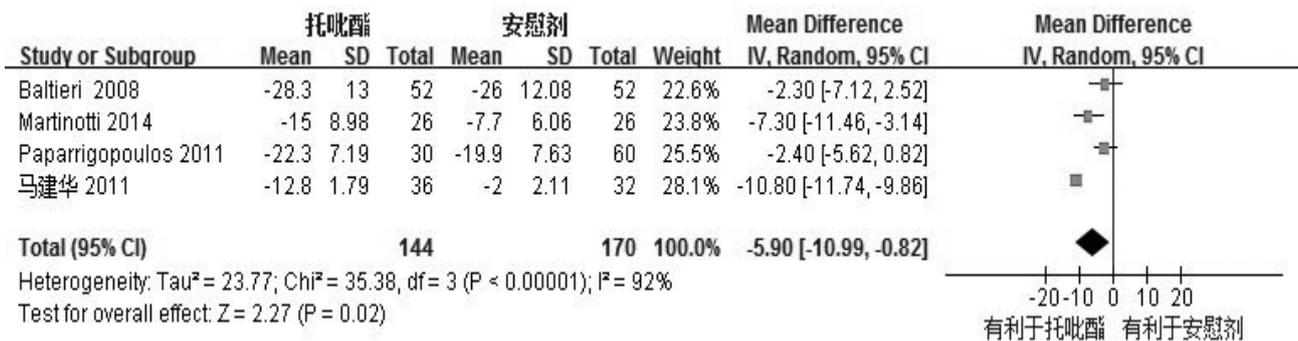


图1 托吡酯组与安慰剂组 OCDS 评分的 meta 分析

例增加($MD=15.36, 95\%CI: 4.15\sim 26.56$), 差异具有统计学意义($Z=2.69, P<0.01$), 见图3。

2.3.4 不良反应 8项研究^[9-14,17,19]报道托吡酯组和安慰剂组不良反应的发生情况。在所观察到的不良反应中,托吡酯组感觉异常、头晕、食欲减退、味

觉异常、记忆力或注意力减退、精神运动迟滞、体重下降的发生率高于安慰剂组(均 $P<0.01$);其余不良反应在两组间无统计学差异($P>0.05$)。见表3。

2.4 以纳曲酮为对照 meta 分析结果

2.4.1 强制性饮酒问卷 在4项纳曲酮对照研究中,

表2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机序列的产生	分配隐藏	受试者与研究人员盲法	结果分析盲法	不完整资料偏倚	选择结果报告	其他偏倚	是否采用ITT分析
Johnson等 ^[16]	未提及	未提及	是	无	低	低	无	否
Johnson等 ^[9]	计算机随机	中心随机	是	无	低	低	无	是
Likhitsathian等 ^[13]	计算机随机	中心随机	是	是	低	低	无	否
Martinotti等 ^[10]	计算机随机	中心随机	单盲	无	低	低	无	不清楚
Paparrigopoulos等 ^[11]	未提及	未提及	无	无	低	低	无	是
Rubio等 ^[17]	未提及	未提及	是	无	低	低	无	否
马建华等 ^[18]	未提及	未提及	是	无	低	低	无	否
Batki等 ^[14]	计算机随机	是	是	是	低	低	无	是
Kampman等 ^[12]	未提及	未提及	是	否	低	低	无	是
Baltieri等 ^[19]	随机数列表	是	是	否	低	低	低	是
Florez等 ^[15]	未提及	未提及	单盲	否	低	低	低	否
Florez等 ^[21]	未提及	未提及	单盲	否	低	低	低	否
Narayama等 ^[20]	未提及	未提及	否	未提及	低	低	低	否

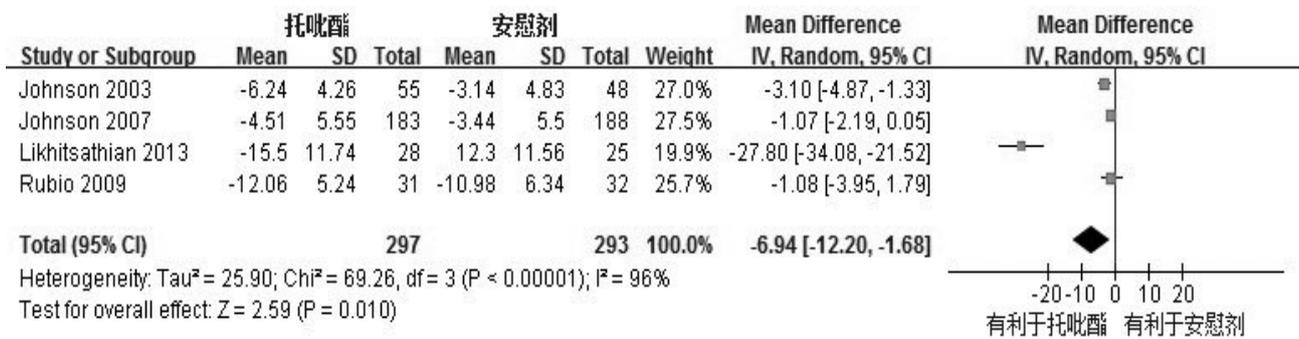


图2 托吡酯组与安慰剂组平均饮酒量的meta分析

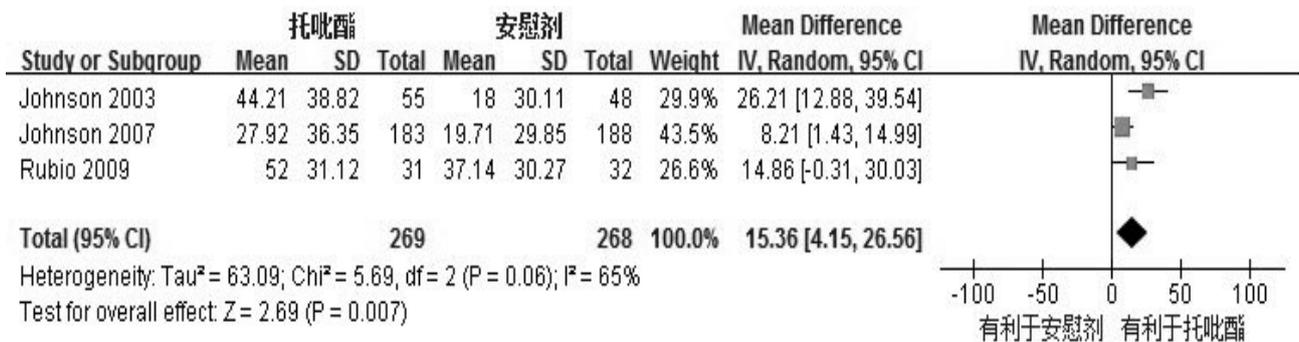


图3 托吡酯组与安慰剂组戒酒天数所占比例的meta分析

3项研究^[15,19,21]报道了治疗前后OCDS的变化,各研究异质性无统计学意义($\chi^2=3.33, P=0.19, I^2=40\%$),故选用固定效应模型进行分析。Meta分析显示,托吡酯组OCDS减少值与纳曲酮组比较($MD=-0.18, 95\%CI: -1.93\sim 1.57$),差异无统计学意义($Z=0.20, P=0.84$),见图4。

2.4.2 饮酒情况 2项研究^[19-20]对饮酒情况进行报道,但所报道的指标不同,故各指标无法合并。其中1项研究的结果显示,托吡酯组首次复发时间延迟优于纳曲酮组($MD=2.10, 95\%CI: 0.23\sim 3.97$),差异有统计学意义($Z=2.20, P=0.03$);其余指标在两组间差异无统计学差异($P>0.05$)。见表4。

2.4.3 不良反应 2项研究^[19,21]报道托吡酯组与纳曲

酮组不良反应的发生情况。各不良反应发生率在托吡酯组和纳曲酮组间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5。

3 讨论

本meta分析结果显示,以安慰剂为对照,托吡酯能有效地降低患者平均饮酒量,增加戒酒天数,降低患者的OCDS评分;不良反应方面,托吡酯组的感觉异常、味觉异常、头晕、记忆力或注意力减退、精神运动迟滞、体重下降、食欲不振发生率明显高于安慰剂组,这与已报道的托吡酯常见不良反应基本吻合^[22]。以纳曲酮为对照的结果显示,托吡酯较纳曲酮更能改善患者的饮酒情况,但在

表3 托吡酯组与安慰剂组不良反应发生率的meta分析结果

不良反应	RR	RR的95%CI	P
感觉异常	4.59	3.37~6.26	<0.01
头晕	2.30	1.47~3.60	<0.01
食欲减退/厌食症	2.12	1.37~3.29	<0.01
嗜睡	1.30	0.85~1.98	0.23
胃肠道症状	1.17	0.98~1.40	0.07
味觉异常	4.26	2.33~7.79	<0.01
记忆力或注意力减退	2.56	1.72~3.82	<0.01
精神运动迟滞	2.47	1.32~4.64	<0.01
疲劳	1.26	0.84~1.87	0.26
瘙痒	2.73	0.85~8.82	0.09
失眠	1.21	0.80~1.83	0.38
头痛	0.85	0.62~1.17	0.31
紧张不安	1.58	0.92~2.73	0.10
注意力不集中	2.69	0.88~8.20	0.08
上呼吸道症状	0.88	0.52~1.49	0.64
体重下降	2.05	1.34~3.15	<0.01

表4 托吡酯组与纳曲酮组饮酒情况指标的比较结果

饮酒情况指标	效应量	95%CI	P
首次复发时间	$MD=2.10$	0.23~3.97	0.03
累积戒酒时间	$MD=1.60$	0.23~3.97	0.09
累积酗酒周数	$MD=-1.60$	-0.24~3.44	0.10
一年内未复发人数	$RR=1.32$	-3.48~0.28	0.14
一年内复发人数	$RR=0.56$	0.91~1.92	0.12

表5 托吡酯组与纳曲酮组不良反应发生率的meta分析结果

不良反应	RR	RR的95%CI	P
感觉异常	5.65	0.71~45.29	0.10
失眠	0.46	0.21~1.03	0.06
疲乏	0.38	0.09~1.56	0.18
头晕	1.65	0.42~6.45	0.47
食欲减退/厌食症	8.49	0.47~153.70	0.15
嗜睡	0.66	0.27~1.60	0.26
胃肠道症状	0.57	0.01~34.77	0.79

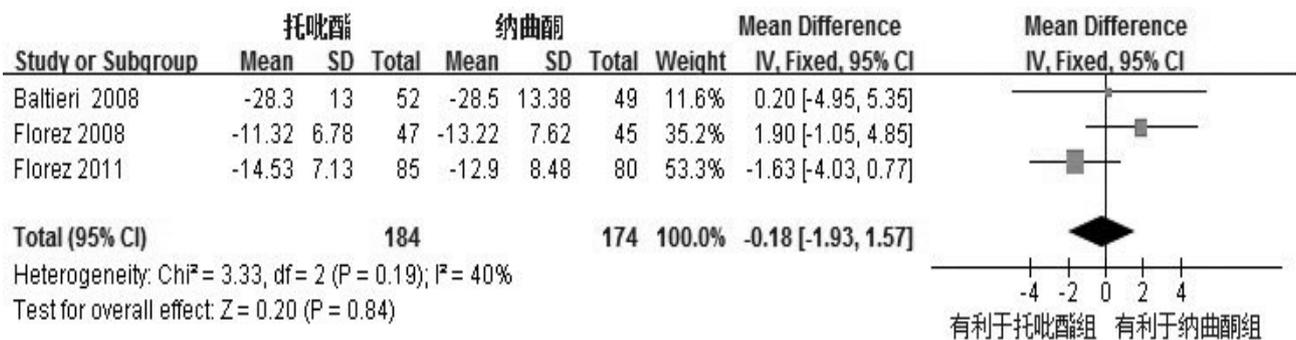


图4 托吡酯组与纳曲酮组强制性饮酒问卷的meta分析

改善 OCDS 评分方面,两者无明显差异;两种药物不良反应发生率差异无统计学意义。

本研究存在的局限性在于:①虽纳入 13 篇文献,但纳入的研究对象数量较少,且不同对照组和不同指标分析时,文献较少,可能影响分析结果;②结局指标方面,由于评价标准不同,部分结局指标无法合并,使分析结果受到影响;③研究对象的诊断标准和纳入标准在各试验中不完全一致,患者病情可能存在异质性;④观察时间差异较大(6周至9个月),可能造成研究间异质性;⑤不良反应数据不完整,部分文献并未列出不良反应结果,可能导致偏倚。

综上所述,托吡酯可以有效改善酒依赖患者平均饮酒量,增加戒酒天数,缓解患者酒精强迫情况。但托吡酯阳性对照的 RCT 较少,尚需大样本的多中心性试验对其安全性和有效性进行进一步验证。

参 考 文 献

- [1] 张维熙,沈渔邨. 中国七个地区精神疾病流行病学调查[J]. 中华精神科杂志, 1998, 31(2): 69-71.
- [2] 刘兆玺,张敬悬. 山东省酒依赖流行病学 10 年对比研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 1999, 8(4): 293-295.
- [3] 石其昌,章健民,徐方忠,等. 浙江省 15 岁及以上人群精神疾病流行病学调查[J]. 中华预防医学杂志, 2005, 39(4): 229-236.
- [4] Zhou L, Conner KR, Caine ED, et al. Epidemiology of alcohol use in rural men in two provinces of China[J]. J Stud Alcohol Drugs, 2011, 72(2): 333-340.
- [5] Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey[J]. Lancet, 2009, 373(9680): 2041-2053.
- [6] 汤宜朗,郝伟. 预防酒依赖复发的药物治疗进展[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2013, 19(5): 305-310.
- [7] Swift RM. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: initiating abstinence[J]. Lancet, 2003, 361(9370): 1666-1667.
- [8] Higgins JPT, Altman DG. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0[EB/OL]. Cochrane Collaboration, 2011[2013-04-01]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [9] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2007, 298(14): 1641-1651.
- [10] Martinotti G, Di Nicola M, De Vita O, et al. Low-dose topiramate in alcohol dependence: a single-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2014, 34(6): 709-715.
- [11] Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, et al. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study[J]. BMC psychiatry, 2011, 11(1): 41.
- [12] Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence[J]. Drug Alcohol Depend, 2013, 133(1): 94-99.
- [13] Likhitsathian S, Uttawichai K, Booncharoen H, et al. Topiramate treatment for alcoholic outpatients recently receiving residential treatment programs: a 12-week, randomized, placebo-controlled trial[J]. Drug Alcohol Depend, 2013, 133(2): 440-446.
- [14] Batki SL, Pennington DL, Lasher B, et al. Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2014, 38(8): 2169-2177.
- [15] Flórez G, García-Portilla P, Alvarez S, et al. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2008, 32(7): 1251-1259.
- [16] Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2003, 361(9370): 1677-1685.
- [17] Rubio G, Martínez-Gras I, Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: implications for the treatment of alcohol dependence[J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29(6): 584-589.
- [18] 马建华,李雅忠,刘忠,等. 托吡酯治疗酒依赖临床疗效观察[J]. 中国健康心理学杂志, 2011, 19(2): 156-158.
- [19] Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, et al. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence[J]. Addiction, 2008, 103(12): 2035-2044.
- [20] Narayana PL, Gupta AK, Sharma PK. Use of anti-craving agents in soldiers with alcohol dependence syndrome[J]. Med J Armed Forces India, 2008, 64(4): 320-324.
- [21] Flórez G, Saiz PA, García-Portilla P, et al. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone[J]. Eur Addict Res, 2011, 17(1): 29.
- [22] 赵忠新,黄坚. 抗癫痫新药托吡酯临床应用研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(1): 65-67.

(收稿日期:2015-03-02)

(责任编辑:肖雅妮)