

# 仿制与原研左乙拉西坦注射用浓溶液疗效、安全性与经济性比较的真实世界研究



冯英楠<sup>1</sup>, 董宪喆<sup>1</sup>, 彭静<sup>2</sup>, 王可<sup>1</sup>, 王之舟<sup>1</sup>, 栾家杰<sup>2</sup>, 张兰<sup>1</sup>, 岳小林<sup>1</sup>

1. 首都医科大学宣武医院药学部 (北京 100053)

2. 皖南医学院第一附属医院 (弋矶山医院) 药学部 (安徽芜湖 241001)

**【摘要】目的** 比较国家集中带量采购中标药品左乙拉西坦注射用浓溶液仿制药与原研药的疗效、安全性与经济性。**方法** 回顾性收集带量采购政策实施后 (2021年11月—2022年3月) 首都医科大学宣武医院使用原研的左乙拉西坦注射用浓溶液的住院患者病历资料 (原研药组) 和皖南医学院第一附属医院 (弋矶山医院) 使用仿制的左乙拉西坦注射用浓溶液的住院患者病历资料 (仿制药组), 比较2组在预防和治疗癫痫方面的疗效、安全性及经济性。**结果** 原研药组和仿制药组治疗用药的患者分别纳入18, 17例, 有效率为50.00%和58.82%, 均未发生药品不良反应, 原研药组与仿制药组日均费用的中位数 (四分位数间距) 分别为255.00 (255.00, 510.00) 元和131.78 (131.78, 131.78) 元。倾向性评分匹配后, 原研药组和仿制药组预防用药的患者各76例, 有效率分别为97.37%和100.00% ( $P > 0.05$ ), 药品不良反应发生率均为0%, 原研药组与仿制药组日均费用的中位数 (四分位数间距) 分别为170.00 (170.00, 170.00) 元和131.78 (131.78, 131.78) 元, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。**结论** 仿制与原研左乙拉西坦注射用浓溶液在预防癫痫方面的临床疗效基本一致, 安全性相当, 经济性优于原研药; 治疗癫痫时, 两药的有效率相近, 但需进一步扩大样本量, 验证结果。

**【关键词】** 左乙拉西坦注射用浓溶液; 仿制药; 原研药; 疗效; 安全性; 经济性; 药品集中带量采购; 真实世界研究

## Comparison of effectiveness, safety, and economy of generic and original levetiracetam concentrated solution for injection: a real-world study

FENG Yingnan<sup>1</sup>, DONG Xianzhe<sup>1</sup>, PENG Jing<sup>2</sup>, WANG Ke<sup>1</sup>, WANG Zhizhou<sup>1</sup>, LUAN Jiajie<sup>2</sup>, ZHANG Lan<sup>1</sup>, YUE Xiaolin<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College (Yijishan Hospital), Wuhu 241001, Anhui Province, China

Corresponding author: ZHANG Lan, Email: xwzhanglan@126.com; YUE Xiaolin, Email: yuexlxwhosp@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the effectiveness, safety and economy of the

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312037

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09101001-002-044); 北京市医院管理中心“登峰”计划专项 (DFL20190803); 中国科学技术协会科技智库青年人才计划项目 (20220615ZZ07110070); 首都卫生发展科研专项 (首发 2022-2Z-20113); 北京市中医药管理局第六批北京市级中医药专家学术经验传承工作项目

通信作者: 张兰, 博士, 教授, 主任药师, 博士研究生导师, Email: xwzhanglan@126.com

岳小林, 硕士, 主任药师, Email: yuexlxwhosp@163.com

clinical application of levetiracetam (LEV) concentrated solution for injection generic drug and the original drug in the national centralized volume-based procurement. **Methods** The information of inpatients using original LEV concentrated solution for injection in the Xuanwu Hospital of Capital Medical University (original drug group) and inpatients using generic LEV concentrated solution for injection in the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College (generic drug group) was retrospectively analyzed after the implementation of the procurement policy (from November 2021 to March 2022). To compare the effectiveness, safety and economy of the two in the prevention and treatment of epilepsy. **Results** In the original drug group and the generic drug group, 18 and 17 patients were enrolled in the treatment of epilepsy respectively, the effective rates were 50.00% and 58.82%, the incidence of adverse reactions were both 0%, and the median daily cost was 255.00 (255.00, 510.00) yuan and 131.78 (131.78, 131.78) yuan. After propensity score matching, both the original drug group and the generic drug group had 76 patients each received preventive medication, the effective rates were 97.37% and 100% ( $P>0.05$ ), and the incidence of adverse reactions were both 0%. The median daily fee for the original the generic drug group was 170.00 (170.00, 170.00) yuan and 131.78 (131.78, 131.78) yuan, there were significant difference ( $P<0.01$ ). **Conclusion** The clinical effect of generic and original LEV concentrated solution for injection in preventing epilepsy is basically the same, the clinical safety are equivalent, the generic has better economy than the original. The effective rate of the treatment of epilepsy is similar, while the sample size needs to be further expanded to verify the results.

**【Keywords】** Levetiracetam concentrated solution for injection; Generic drugs; Original drugs; Effectiveness; Safety; Economy; Drug centralized procurement; Real-world study

癫痫是神经系统最常见且最严重的慢性疾病之一，据调查研究<sup>[1-2]</sup>显示，全球的癫痫患者约 7 000 万，目前，药物治疗是癫痫的主要治疗措施，约 80% 的患者通过规范的药物治疗可以缓解癫痫发作。左乙拉西坦作为一种新型的抗癫痫药物，已广泛应用于临床，对多种癫痫类型有效，其安全性较好，药品不良反应及药物相互作用较少<sup>[3]</sup>。左乙拉西坦注射用浓溶液原研药于 2006 年 3 月在欧盟获批上市，2017 年 7 月在我国获批进口。其仿制药于 2020 年 8 月在我国获批上市，两药均为第三批国家药品集中带量采购中标品种。自 2019 年国家实施药品集中带量采购后，药品价格真正降低，人民群众医药费用所致的经济负担明显减轻<sup>[4]</sup>。同时，仿制药的质量和临床疗效一直是监管部门和临床工作者关注的重点。既往没有关于集中带量采购中标的左乙拉西坦注射用浓溶液疗效、安全性与经济性研究<sup>[5]</sup>。受国家医保局委托，首都医科大学宣武医院牵头开展“国家组织集采中选仿制药疗效和安全性真实世界评价”，皖南医学院第一附属医院（弋矶山医院）为项目

成员单位，两家医疗机构分别使用原研药中标和仿制药中标的左乙拉西坦注射用浓溶液。因此，本研究对仿制和原研左乙拉西坦注射用浓溶液的疗效、安全性与经济性进行回顾性研究，为临床合理使用仿制药品提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用医院电子病历系统，回顾性收集 2021 年 11 月—2022 年 3 月首都医科大学宣武医院使用的原研中标左乙拉西坦注射用浓溶液（规格：5 mL : 500 mg，生产企业：Patheon Italia S.p.A）的住院患者病历资料，和皖南医学院弋矶山医院使用国产仿制中标左乙拉西坦注射用浓溶液（规格：5 mL : 500 mg，生产企业：海南普利制药股份有限公司）的住院患者病历资料。纳入标准：①根据癫痫诊断标准<sup>[6]</sup>，诊断为癫痫、症状性癫痫、继发性癫痫、癫痫持续状态（status epilepticus, SE）等患者，年龄不限；②无癫痫病史，但因颅脑疾病需要预防癫痫的患者<sup>[7]</sup>，年龄不限。排除

标准：行癫痫病灶切除术、使用记录不全、预防癫痫仅1次用药的患者。

## 1.2 方法

### 1.2.1 研究设计

本次研究采用双中心、回顾性真实世界研究方法。本研究已通过首都医科大学宣武医院伦理委员会审批(伦理批件号:临研审[2022]063号),并得到了皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)伦理委员会的认证,均豁免患者知情同意。

### 1.2.2 数据采集与患者分组

收集研究时段内符合纳入标准住院患者的相关信息,包括性别、年龄、住院时长、用药时长、诊断信息、家族史、合并用药、药品不良反应等。以使用仿制左乙拉西坦注射用浓溶液者为仿制药组,以使用原研左乙拉西坦注射用浓溶液者为原研药组。根据左乙拉西坦注射用浓溶液的使用目的不同,分为预防用药亚组和治疗用药亚组。

### 1.2.3 结局指标

有效性评估指标为有效率,在治疗用药亚组中,有效率为使用原研药和仿制药期间2组患者停止癫痫发作的比例;在预防用药亚组中,有效率为使用原研药和仿制药期间2组患者未发作癫痫的比例<sup>[8]</sup>。安全性评估指标为药品不良反应发生率,调取患者病程记录,收集左乙拉西坦注射用浓溶液导致不良反应的信息,其常见的不良反应,包括嗜睡、乏力、头痛、感染和头晕<sup>[9]</sup>,并计算观察期内其不良反应的发生率。经济性评估指标为每例患者日均费用,观察期内左乙拉西坦注射用浓溶液的日均费用=左乙拉西坦注射用浓溶液使用期间的总费用/使用天数,原研与仿制左乙拉西坦注射用浓溶液的价格分别为85.00元/

500 mg和65.89/500 mg。

## 1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;不符合正态分布的计量资料则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。如果2组患者之间基线数据不平衡,则应用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM),卡钳值设定为0.02,匹配比例为原研药组:仿制药组=1:1。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

原研药组患者340例,排除预防用药亚组仅1次用药65例,行癫痫病灶切除术53例,最终纳入患者222例,其中治疗用药亚组18例,预防用药亚组204例。仿制药组患者177例,排除预防用药亚组仅1次用药患者51例,共纳入患者126例,其中治疗用药亚组17例,预防用药亚组109例。

治疗用药亚组中,原研药组男7例,女11例,平均年龄( $44.83 \pm 20.67$ )岁;仿制药组男11例,女6例;平均年龄( $48.00 \pm 19.89$ )岁,见表1,2组患者联合其他抗癫痫药物的比例较高,其中原研药组合并1~3种抗癫痫药物的患者分别为7,6,2例,合并使用频次前3位的分别是注射用丙戊酸钠、注射用苯巴比妥钠、地西洋注射液;仿制药组合并1~2种抗癫痫药物患者分别为6,9例,合并使用频次前3位的分别是丙戊酸钠缓释片、注射用丙戊酸钠和地西洋注射液。

表1 治疗癫痫患者基本情况比较 $[n(\%), \bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

Table 1. Comparison of the basic information of epilepsy patients  $[n(\%), \bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

基本情况	原研药组 ( $n=18$ )	仿制药组 ( $n=17$ )	$t/U$	$P$
男性	7 (38.89)	11 (64.71)	-	0.826
年龄(岁)	$44.83 \pm 20.67$	$48.00 \pm 19.89$	-0.461	0.648
诊断				
癫痫	1 (5.56)	3 (17.65)	-	0.338
症状性癫痫	2 (11.11)	2 (11.76)	-	1.000
继发性癫痫	0 (0.00)	5 (29.41)	-	0.019
SE	11 (61.11)	7 (41.18)	-	0.238
超级难治性SE(全面惊厥性)	1 (5.56)	0 (0.00)	-	1.000

续表1

基本情况	原研药组 (n=18)	仿制药组 (n=17)	t/U	P
新发难治性SE	1 (5.56)	0 (0.00)	-	1.000
惊厥性SE	1 (5.56)	0 (0.00)	-	1.000
全面惊厥性SE	1 (5.56)	0 (0.00)	-	1.000
癫痫家族史	0 (0.00)	0 (0.00)	-	1.000
住院天数 (d)	25.00 (12.00, 34.75)	9.00 (5.00, 29.50)	-1.537	0.124
左乙拉西坦疗程 (d)	1.00 (1.00, 3.00)	3.00 (1.50, 6.00)	-2.291	0.022
左乙拉西坦日均剂量 (mg)	1 500.00 (1 500.00, 3 000.00)	1 000.00 (1 000.00, 1 000.00)	-4.336	<0.001
合并其他抗癫痫药物	15 (83.33)	15 (88.24)	-	1.000

预防用药亚组中，共纳入 313 例患者，原研药组 204 例，仿制药组 109 例，2 组患者在性别、年龄、住院天数、左乙拉西坦日剂量、开颅手术比例方面差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。PSM 后 2 组各纳入 76 例，在年龄、住院天数、左乙拉西坦的日剂量和疗程、开颅手术比例、癫痫家族史比例、合并其他抗癫痫药物方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 2。

## 2.2 有效性评价

### 2.2.1 治疗用药亚组有效率

原研药组 9 例患者控制住癫痫发作，仿制药组 10 例患者控制住癫痫发作，治疗癫痫的有效率分别为 50.00% 和 58.82%，有效率接近。

### 2.2.2 预防用药亚组有效率

原研药组 74 例患者用药期间未发作癫痫，

有效率为 97.37%；仿制药组患者用药期间均未发生癫痫，有效率为 100.00%，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.507, P > 0.05$ )。

## 2.3 安全性评价

原研药组和仿制药组在治疗及预防用药中均未发现药品不良反应。

## 2.4 经济性评价

在治疗用药亚组中，原研药和仿制药日均费用的  $M(P_{25}, P_{75})$  分别为 255.00 (255.00, 510.00) 元和 131.78 (131.78, 131.78) 元。在预防用药亚组中，原研药组与仿制药组的日均费用的  $M(P_{25}, P_{75})$  分别为 170.00 (170.00, 170.00) 元和 131.78 (131.78, 131.78) 元 ( $Z=-11.478, P < 0.01$ )，仿制药的经济性优于原研药组。

表2 预防癫痫患者基本情况比较[n(%),  $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 2. Comparison of the basic situation of patients with epilepsy prevention [n(%),  $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	匹配前				匹配后			
	原研药组 (n=204)	仿制药组 (n=109)	$\chi^2/Z$	P	原研药组 (n=76)	仿制药组 (n=76)	$\chi^2/t$	P
男性	107 (52.45)	78 (71.56)	10.732	0.001	66 (86.84)	50 (65.79)	9.318	0.002
年龄 (岁)	50.00 (26.25, 62.00)	57.00 (51.00, 70.00)	-5.519	<0.001	59.00 (50.00, 66.75)	55.50 (50.00, 67.00)	-0.669	0.503
住院天数 (d)	15.00 (11.00, 21.00)	25.00 (10.50, 42.50)	-4.265	<0.001	17.00 (13.00, 24.00)	22.00 (7.00, 35.75)	-1.067	0.286
左乙拉西坦日剂量 (mg)	1 000 (1 000, 1 000)	1 000 (1 000, 1 000)	-2.681	0.007	1 000 (1 000, 1 000)	1 000 (1 000, 1 000)	-0.441	0.659
左乙拉西坦疗程 (d)	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (1.00, 8.00)	-0.242	0.809	4.00 (2.00, 7.00)	2.00 (1.00, 6.00)	-1.497	0.134
开颅手术	178 (87.25)	69 (63.30)	24.493	<0.001	54 (71.05)	55 (72.37)	0.032	0.857
癫痫家族史	1 (0.49)	0 (0.00)	0.858	1.000	0	0	-	-
合并其他抗癫痫药物	25 (12.25)	20 (18.35)	2.143	0.176	6 (7.89)	9 (11.84)	0.666	0.415



### 3 讨论

左乙拉西坦是第2代新型抗癫痫药物,具有抗癫痫谱广、不良反应少、耐受性好和安全性高等优点。越来越多的临床证据显示其对癫痫全身强直痉挛发作、肌阵挛发作、难治性癫痫、SE等方面也有较好疗效,为癫痫的临床治疗提供了更多选择<sup>[9]</sup>。本研究显示,治疗用药亚组的诊断以SE为主,还包括症状性癫痫、继发性癫痫等。有研究<sup>[10]</sup>证明,左乙拉西坦在成人、儿童和老年SE患者中都具有较高的有效性,治疗SE患者的疗效范围为44%~94%,能在给药10 min内有效终止早期SE患者的临床癫痫发作。本研究显示,原研药组和仿制药组在治疗癫痫的有效率分别为50.00%和58.82%。

癫痫发作是颅脑疾病比较常见的伴随症状,在颅脑外科手术中,3%~40%的患者出现癫痫发作<sup>[7]</sup>。近年来左乙拉西坦已广泛应用于神经外科术后癫痫的预防,在预防创伤性脑损伤和术后癫痫发作方面疗效确切,优于苯妥英钠<sup>[11-12]</sup>。本研究显示,在预防用药亚组中,原研药组与仿制药组有效率分别为97.37%和100%,两组疗效无差异性,治疗效果均较好。

在安全性方面,左乙拉西坦由于其独特的抗癫痫机制及良好的药动学特性,不良反应较传统抗癫痫药少,最常见的不良反应有困倦、乏力等<sup>[13]</sup>,这些不良反应通常在开始使用左乙拉西坦治疗的1个月内出现,发生率较低,且一般为轻中度,不经干预可自行缓解,无明显的剂量相关性<sup>[14]</sup>。有研究<sup>[12]</sup>显示,静脉注射左乙拉西坦对肿瘤相关癫痫的围手术期治疗是有效且安全的。本研究显示,原研药组与仿制药组均未观察到发生药品不良反应,安全性均较高,该结果在一定程度上反映仿制药的安全性不劣于原研药。

经济性方面,本研究比较的原研药和仿制药,均为集中带量采购品种,通过带量采购使原研药品价格下降,回归到合理价格,减轻患者的经济负担,提高药品的可及性。国外相关研究<sup>[15]</sup>也表明,在药品政策的支持下,仿制药可增加患者获得有效药物的机会。本研究结果显示,在预防用药亚组中,仿制药组的日均费用低于原研药组,显著降低了治疗费用。

本研究存在一定的局限性:①在治疗用药亚

组中,原研药和仿制药2组的样本量较小,因为治疗用药亚组患者诊断以SE为主,左乙拉西坦不是SE的一线治疗用药<sup>[16-17]</sup>,尽管国外有大量使用左乙拉西坦治疗SE的文献报道,并积累了丰富的临床经验,但左乙拉西坦注射用浓溶液在国内上市时间不长,因而缺少研究积累<sup>[18]</sup>。虽然本研究已纳入了2家医疗机构所有使用左乙拉西坦注射用浓溶液治疗的癫痫病例,但样本量仍较小。②治疗亚组中,原研药和仿制药2组患者癫痫的诊断类别比例不同,原研药组中患者以各种类型的SE为主,在《终止癫痫持续状态发作的专家共识》<sup>[18]</sup>中建议,给药后无效则停药,所以原研组的治疗疗程比仿制药组的疗程短。鉴于治疗用药亚组中,原研药和仿制药2组基线存在较大差异,且入组样本量较少,故未做PSM匹配,也未能计算2组有效率差异的统计检验结果。③预防用药亚组中,PSM匹配后性别仍存在统计学差异,因为在《中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南》<sup>[19]</sup>、《临床诊疗指南—癫痫病分册》<sup>[6]</sup>中,未显示性别差异对癫痫发病率的影响,故本次研究为了预防用药亚组保留更多的样本量,进而忽略了PSM匹配后性别仍存在统计学差异。④由于本研究从医院电子病历系统回顾性收集住院患者信息,从病程中提取药品不良反应信息,可能会低估药品不良反应发生率等指标。在今后的研究中,需要进一步增加样本量,进而验证、评价左乙拉西注射用浓溶液在治疗癫痫的疗效、安全性与经济性的结果。

综上,左乙拉西注射用浓溶液在治疗癫痫时,仿制药组与原研药组的疗效和安全性相似。在预防癫痫时,仿制药与原研药的临床疗效一致,安全性相似。在经济性方面,国产仿制药在保持疗效与安全性的同时能有效减轻患者的经济负担。

### 参考文献

- 1 Beghi E. The epidemiology of epilepsy[J]. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185-191. DOI: 10.1159/000503831.
- 2 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
- 3 陈玉秀, 赵玉华. 抗癫痫药物左乙拉西坦治疗癫痫的研究进展[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(1): 42-45. [Chen YX, Zhao YH. Research progress

- in the treatment of epilepsy with the antiepileptic drug levetiracetam[J]. *Journal of Epileptology and Electroneurophysiology (CHINA)*, 2023, 32(1): 42–45.] DOI: 10.19984/j.cnki.1674–8972.2023.01.08.
- 4 北京药理学学会, 中国药师协会, 中国老年保健医学研究会合理用药与综合评价分会, 等. 北京市医疗机构落实国家组织药品集中采购专家共识 [J]. *中国医药*, 2022, 17(11): 1601–1604. DOI: 10.3760/j.issn.1673–4777.2022.11.001.
  - 5 岳小林, 付娜, 赵艳玲, 等. 国家集中带量采购中选药品疗效与安全性的真实世界研究 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(6): 43–48. [Yue XL, Fu N, Zhao YL, et al. Efficacy and safety evaluation of selected drugs in the national volume-based procurement: a real-world study[J]. *Clin Med J*, 2022, 20(6): 43–48.] DOI: 10.3969/j.issn.1672–3384.2022.06.008.
  - 6 中国抗癫痫协会, 主编. 临床诊疗指南—癫痫病分册, 第 2 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1–140.
  - 7 中国抗癫痫协会专家组. 颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识 (试行) [J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(7): 751–754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001–2346.2012.07.034.
  - 8 梁明娟, 邱炜凤, 张静雯, 等. 左乙拉西坦的国产仿制药替换治疗儿童癫痫的疗效及安全性研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(3): 285–289. [Liang MJ, Qiu WF, Zhang JW, et al. Efficacy and safety of switching from brand-name to domestic generic levetiracetam in children with epilepsy[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2022, 24(3): 285–289.] DOI: 10.7499/j.issn.1008–8830.2111033.
  - 9 杨黎, 董宪喆, 齐晓涟, 等. 左乙拉西坦在临床应用中疗效与安全性的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(7): 607–610. [Yang L, Dong XZ, Qi XL, et al. Research progress on efficacy and safety of levetiracetam in clinical application[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2021, 30(7): 607–610.] DOI: 10.3969/j.issn.1003–3734.2021.07.006.
  - 10 Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus[J]. *Seizure*, 2017, 44: 65–73. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.001.
  - 11 Chaari A, Mohamed AS, Abdelhakim K, et al. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in brain injured patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J ClinPharm*, 2017, 39(5): 998–1003. DOI: 10.1007/s11096–017–0507–6.
  - 12 Zhao L, Wu YP, Qi JL, et al. Efficacy of levetiracetam compared with phenytoin in prevention of seizures in brain injured patients: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(48): e13247. DOI: 10.1097/MD.00000000000013247.
  - 13 李蕊, 申红霞, 徐鲁杰, 等. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫安全性的 Meta 分析 [J]. *儿科药学杂志*, 2022, 28(9): 21–25. [Li R, Shen HX, Xu LJ, et al. Meta-analysis on safety of levetiracetam in the treatment of epilepsy in children[J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2022, 28(9): 21–25.] DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672–108X.2022.09.006.
  - 14 Howard P, Remi J, Remi C, et al. Levetiracetam[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2018, 56(4): 645–649. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.07.012.
  - 15 Elek P, Harsányi A, Zelei T, et al. Policy objective of generic medicines from the investment perspective: the case of clopidogrel[J]. *Health Policy*, 2017, 121(5): 558–565. DOI: 10.1016/j.healthpol.2017.02.015.
  - 16 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 成人全面性惊厥性癫痫持续状态治疗中国专家共识 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(1): 1–4. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.001.
  - 17 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(2): 133–137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006–7876.2013.02.017.
  - 18 中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会. 终止癫痫持续状态发作的专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(7): 639–646. DOI: 10.11855/j.issn.0577–7402.2022.07.0639.
  - 19 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(12): 1341–1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694–20220411–00289.

收稿日期: 2023 年 03 月 20 日 修回日期: 2023 年 11 月 08 日  
本文编辑: 杨燕 周璐敏