

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

刘庆庆

四川创安太平科技有限公司江西分公司

摘要:目的:对国产左乙拉西坦替代原药左乙拉西坦用于小儿癫痫的有效性和安全性进行评估。方法:对某医院自2022年5月~2020年12月收治的154例儿童癫痫患者进行回顾性分析,接受左乙拉西坦的国产仿制药替换治疗的154例癫痫患儿的临床资料,对国产非专利药物左乙拉西坦替代原研药的疗效和安全性进行研究。结果:154名儿童在基线期癫痫的控制率为77.3%(119/154),而更换6个月后为83.8%(129/154),有显著性差异($P<0.05$)。在基线和置换之间,6个月的惊厥发生率无显著性($P>0.05$)。替换治疗后无效儿童发生难治性癫痫的比率明显高于有效患儿($P<0.05$)。在更换治疗之前,只有1名儿童(0.6%)表现出困倦;替换治疗后,3名儿童(1.9%)出现轻微的副作用,包括头晕、嗜睡、易激动和易怒等,与置换前相比无显著性($P>0.05$)。结论:用国产左乙拉西坦替代原药进口左乙拉西坦是一种安全、有效的治疗方法,但仍需进行更多的RCT研究以确认。

关键词:治疗;左乙拉西坦;国产;安全性;仿制药;疗效;儿童癫痫

【DOI】10.12252/j.issn.2096-6288.2022.10.230

癫痫是一种常见的慢性脑疾病,其发病率在全国范围内高达3.6%~7.0%,60%的患儿在幼年发病,经过正规的药物治疗后,有70%的患儿病情得到了控制。左乙拉西坦(LEV)是一种新型抗癫痫药,由于它的疗效和耐受性好,是目前临床上应用最广的局部及全身性癫痫治疗药物。

儿童癫痫需要长期使用抗癫痫药,加起来花费很大。通常,同一种药品的仿制药与普通药品的价格相差在80%左右,用仿制药代替原研药可以有效地降低医药费用。非专利药物可以在病人中使用,条件是符合生物等效性的;然而,现有的等效性研究仅限于较少的青年受试者,其研究成果并不能推广到全部癫痫病人,且大部分抗癫痫药的疗效指标较低,且存在较大的毒副作用,尤其是对已控制的癫痫病人。由于对药物的严密监控,药物副作用和反复发作的概率可能会提高,而且由于对药物进行严密监控,所产生的费用也会增加。所以非专利药替代疗法一直是备受争议的问题。2019年,国务院下发了《国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知》,自那以后,LEV就被引进到了医院,一些原来用过的儿童也开始改用国产LEV了。尽管LEV仿制药替代原研药的安全性和有效性存在很大差异,但缺乏针对儿童人群的高质量临床研究。为此,我们对该院接受LEV仿制药替代方案的儿童癫痫患者的临床特点进行回顾性分析,评价其替代原研药的有效性和安全性。

一、资料与方法

1. 研究对象

采用某医院电子病案数据库,对154例小儿癫痫患者进行回顾性分析,并对其进行回顾性分析。

入选条件:(1)在接受置换术时,2~18岁的儿童接受置换术。(2)符合国际抗癫痫联盟关于癫痫的诊断标准:至少2次间隔 >24 h的非诱发性(或反射性)发作;1次非诱发性(或反射性)发作,并且在未来10年内,再次发作风险与2次非诱发性发作后的再发风险相当(至少60%) (3)患者的依从性较好。(4)更换治疗之前,必须连续服食原药进口LEV单剂或组合疗法半年,更换治疗后继续口服国产非专利药物LEV6。

排除标准:①更换治疗前、后半年内未使用过其他抗癫痫药物,也未做过癫痫灶的手术;(2)有特定的发作方式,或有明显的精神障碍,行为异常等,对癫痫发作频度有一定的影响。(3)肝、肾功能不全;(4)病历内容不全,未就诊者。

由儿童家属自愿申请转为非强制药品,其主要依据处方者的临床评价及患者家属的意愿。该研究已经在医院伦理委员会通过,患者签署了知情同意书。

2. 方法

本研究招募的儿童在接受非专利药替代疗法之前,已连续使用原药进口LEV(UCBPharmaS.A.,国药准字H20140642,0.25g \times 30片)6个月,然后用同等剂量的国产LEV(浙江京新药业股份有限公司,国药准字H20143177,规格为0.25g \times 30片)替代,连续使用6个

月。

3. 资料收集

对患儿的年龄、性别、发病年龄、病程、发作方式、家族史、影像学资料、用药情况、基线期和置换后癫痫发作的比率、癫痫发作的频率等进行统计分析。

4. 评价指标

将患儿接受国产LEV治疗的日期定义为替换日期，以替代疗法之前的6个月作为T0，替换治疗后6个月定义为T1期。癫痫发作的发生率由儿童家属报告决定，通过替换治疗前后6个月内的发作次数确定平均癫痫发作频率；癫痫发作频率增加定义为替换治疗后6个月内平均癫痫发作频率较替换治疗前增加50%以上；癫痫发作次数的降低是指在置换疗法之后的6个月中，与置换之前相比，癫痫发作的发生率降低了超过50%。癫痫得到有效控制是指在接受治疗之前或之后的6个月中，在一定时间内没有发作的患者。癫痫复发定义为癫痫控制的患儿在替换治疗后再次出现癫痫发作。

替代疗法有效的定义是：T1阶段的惊厥发生率与T0期相比没有明显的改变或降低；替代疗法无效是指在T1阶段比T0阶段更频繁的发作，或者在替代后再次发生癫痫。难治性癫痫定义为两种或两种以上耐受性良好的抗癫痫药物单独或组合使用，且不能持续超过1年，也不能超过最长发作间隔期的3倍。

主要疗效评定标准：T0期与T1期癫痫控制率。次要疗效评价指标：T0期与T1期癫痫发作频率。

其安全性评估的依据是移植后6个月的常规检查和患者家属上报的副作用。

5. 统计学分析

所得结果用SPSS25.0进行统计分析。计量数据不服从正态分布，用中位数（四分位数间隔）[M（P25，P75）]来表示，使用配对样本比较的Wilcoxon符号秩检验评估替换治疗前后癫痫发作频率的差异。计数资料以病例数及百分数表示，并以卡方检定或费氏确知概率进行比较。P<0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般情况

154名儿童癫痫患者，包括97名男，57名女，纳入的年龄为4~17岁，平均10（8，13）岁，中位发病年龄为3.8（1.4，6.8）岁，中位病程为6~8年，20例儿童有癫痫家族史，占13.0%，T0期119例（77.3%），难治性癫痫23例（14.9%）。影像学异常的有31例

（20.1%），包含海马变硬、海马神经元减少、局部脑软化、髓鞘化、脑室扩大、脑萎缩、皮层发育不良等。其中128例为全面性发作，占83.1%，有26位患者为局灶，占16.9%。

2. 替代疗法对惊厥的控制作用

在T0阶段119例未发生惊厥的儿童中，其中有116例患儿T1期维持无发作状态，3例患儿T1期出现癫痫复发。T0期有癫痫发作的35例患儿中，其中13例T1期未出现惊厥；22名患儿仍有惊厥发生，18名患儿在置换前、置换后均无变化，3例癫痫发作频率增加，1名患儿癫痫发作频率明显减少。129例儿童在T1阶段（83.8%）无惊厥发作。T1期癫痫的控制率比T0期癫痫的控制率高（P<0.05），见表1。

表1

T0期	T1期	
	无癫痫发作	有癫痫发作
无癫痫发作	116 (75.3)	3 (1.9)
有癫痫发作	13 (8.4)	22 (14.3)

3. 替代疗法对惊厥发生率的影响

T1期癫痫发作次数为0（0，0），T1期0（0，0），两组比较无显著性（Z=1.41，P=0.16）。

4. 替代疗法疗效与替代疗法无效组的影响因素

置换治疗无效的儿童难治性癫痫发生率明显高于置换治疗的有效组（P<0.05）。2组患儿在性别、年龄、首发年龄、病程、T0期癫痫发作次数、家族史、放射学异常、多药联用及癫痫发作类型等方面均无显著性（P>0.05）。

5. 不良反应

在更换治疗之前，只有1例（0.6%）出现副作用，以嗜睡为主；在更换药物后，3名儿童（1.9%）出现了轻微的副作用，如嗜睡、易怒和易怒等。置换后与置换前相比，均无显著性差异（P=0.623）。

三、讨论

在药品专利保护期届满的背景下，非处方药的应用引起了广泛的重视，而抗癫痫药就是其中一个颇具争议的类型：一方面，它能极大地节省药品经费，另一方面，仿制药与原研药之间的等效性也被质疑。抗癫痫药物的非专利竞争已经持续了十多年，但在新一代抗癫痫药物研发过程中，其仿制药是否安全有效仍是个大问题。多项临床试验和临床病例研究表明，非专利药替代可导致癫痫复发，甚至是复发的独立危险因素。2000年

至2008年,许多医疗组织都反对非专利的抗癫痫药替代疗法。然而,新一代抗癫痫药替代疗法在临床上是一种安全、高效的新一代抗癫痫药,而使用LEV可显著降低癫痫发作的危险性。美国癫痫学会在2016年发表了一项新的声明:非专利药物替代疗法被美国FDA认可,它可以减少费用,并且不会对效果产生任何影响。

非专利药物的药效与其水溶性、药动学和治疗指标等密切相关。英国药品与健康管理局将非专利抗癫痫药分类为3个类别,以协助医师和病人判断是否要改换药品生产商。第1种药物,如苯妥英和卡马西平等,不建议改变生产厂家;第2种为丙戊酸盐、拉莫三嗪、吡仑帕奈、奥卡西平、托吡酯,这些药品的生产商根据癫痫的发作和用药历史来确定;第3类药物为LEV、拉考沙胺等,非专利药物可用于替代疗法。

左乙拉西坦作为一种新型抗癫痫药物,其独特的药理作用使其在治疗儿童癫痫方面具有显著的优势。它不仅对多种类型的癫痫发作有显著的疗效,而且对患者的认知功能影响较小,安全性高。与原研药相比,国产仿制药的价格更为亲民,能够减轻许多家庭的经济负担。同时,国产仿制药的质量和疗效也有了很大的提升,为更多的患者提供了治疗的机会。然而,随着左乙拉西坦在临床应用中的普及,我们也需要关注一些问题。首先,我们需要加强药品监管,确保仿制药的质量和疗效与原研药相当。其次,我们需要加强对患者和医生的宣传教育,提高患者对药品的了解和医生的用药水平,确保用药的安全和有效性。

研究发现,国产LEV代替进口LEV对儿童癫痫的疗效显著,只有3例(1.9%)出现惊厥,3例(1.9%)出现惊厥,而更换治疗后惊厥的控制率比更换前有所提高,而置换后6个月的惊厥发生率与基线期相比没有显著差别,提示国产LEV并不比进口产品差。这些副作用都是轻微的、短暂的,没有引起停用或改换成原药的现象。

这一发现与此前国内外对非专利药物替代疗法的研究并不一致。一些学者发现,在癫痫发作中,19.3%的病人出现了复发,42.9%的病人转而使用原药治疗。近期已有研究显示,非专利药物LEV替代疗法对癫痫的发生次数及毒副作用的影响并没有显著性,且癫痫发作次数及复发率也较低。结论不一致的原因可能是由于各研究对象自身特点的差异或其他干扰因素所致。首先,由于癫痫发作难以预料,更换药物后短期出现惊厥,有可能被误认为是非专利药物,再加上病人和家人对非专利

药物的担心,产生了“反安慰剂”效应,从而导致更多的“假报告”。即使不良反应与仿制药替换治疗有关联,现有的证据也不能判定两者之间的因果联系,所以当发现替代药物后,如果发现药物替代疗法的副作用,应首先进行药物依从性的评价,或者对仿制药的用量进行适当的调整,而非马上将其转换为原研药。

研究显示,难治性癫痫在置换疗法无效的儿童中占较高的比例,且多种药物的联用与难治性癫痫的发生发展关系密切。一些学者认为,多种药物的联用可能会导致药物置换术后的惊厥发生率升高,这一点也为我们的研究结果提供了佐证。我们前期研究显示,国产LEV置换术对儿童的疗效和无效患者在年龄上没有显著差别,这一点与前人研究中发现替代疗法可使儿童惊厥发生率更低的结论相矛盾。

这项研究有其不足之处。第一,这是一项回顾性的队列研究,必然会有一些偏差;第二,目前医院没有有效的检测方法检测左旋咪唑类药物的血药浓度,因此不能进行生物利用度的对比;第三,由于该研究对象大部分为控制较好的癫痫儿童,因此无法将其扩展至未得到有效控制的儿童和成年儿童。

总的来说,左乙拉西坦国产仿制药的出现为我国儿童癫痫治疗带来了新的希望。在未来,我们期待更多的国产仿制药能够进入市场,为更多的患者提供更好的治疗选择。让我们共同期待这一天的到来,为我国的医疗事业贡献自己的力量。

结论

总之,LEV替代原药进口LEV是一种安全、有效的治疗方法,但尚需更大规模的随机双盲对照前瞻性研究加以验证。

参考文献

- [1]田利,王氏杰.左乙拉西坦对儿童癫痫的疗效及对BDNF、骨代谢的影响[J].黑龙江医药科学.2021,(1):44-45
- [2]徐新齐,高春利.左乙拉西坦单药对癫痫患儿的疗效分析[J].中国实用神经疾病杂志.2018,(10):66-67

作者简介:刘庆庆,性别:女,民族:汉,籍贯(省市):江西省赣州市,出生年月:1990年10月,研究方向:制药工程,职称:助理工程师,学历:大专,作者单位名称:四川创安太平科技有限公司江西分公司。