

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 13 №2

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Исследование эффективности и безопасности мидазолама при буккальном введении в сравнении с диазепамом при внутривенном введении для купирования первично-генерализованных эпилептических приступов у детей

Притыко А.Г.¹, Осипова К.В.¹, Соколов П.Л.¹, Ежова Е.А.²,
Котельникова И.Г.², Лукьянова Е.Г.¹, Осипова Г.А.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119619, Россия)

² Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод» (Новохохловская ул., д. 25, Москва 109052, Россия)

Для контактов: Притыко Андрей Георгиевич, e-mail: npcprakt@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: доказать сопоставимость профиля терапевтической эффективности и сходный профиль безопасности препаратов «Мидазолам, раствор щечный» (международное непатентованное название (МНН) – мидазолам) и «Сибазон, раствор для внутривенного и внутримышечного инъектирования» (МНН – диазепам) у детей от 1 года до 18 лет с первично-генерализованными и билатеральными тоническими, клоническими и тонико-клоническими судорогами.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование 24 пациентов с первично-генерализованными и билатеральными тоническими, клоническими и тонико-клоническими судорогами, вызванными эпилепсией или эпилептическим синдромом. Дозы Мидазолама при однократном буккальном введении: 5 мг для детей младшей возрастной группы (1 тубик-капельница 5 мг/мл), 7,5 мг для детей средней возрастной группы (1 тубик-капельница 5 мг/мл и 1 тубик-капельница 2,5 мг/мл), 10 мг для детей старшей возрастной группы (2 тубик-капельницы по 5 мг/мл). В группе сравнения использовалось однократное внутримышечное введение дозы препарата Сибазон. Эффективность препаратов оценивали по первичному и вторичным критериям. В качестве первичного критерия использовали количество случаев применения в каждой группе, при которых судороги закончились в течение 10 мин после применения препарата и не возобновлялись в течение 60 мин после введения препарата. В качестве вторичных критериев применяли следующие: отсутствие повторного судорожного припадка в течение 24 ч после введения препарата, отсутствие повторного судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата, время до повторного судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата. Клиническую оценку проводили по данным физикального осмотра, электроэнцефалографического исследования, электрокардиографии, клинических анализов крови и мочи, а также биохимического исследования крови, включавшего в себя исследования на глюкозу, общий белок, альбумин, общий билирубин, холестерин, аспартатаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу, креатинфосфокиназу, щелочную фосфатазу, креатинин, мочевины и определение клиренса креатинина.

Результаты. Соответствие первому критерию эффективности при применении Мидазолама было отмечено у 11 (84,6%) пациентов, а при использовании Сибазона – у 9 (75,0%). Различия были статистически незначимы.

(точный критерий Фишера (ТКФ): $p=0,645$). Количество случаев отсутствия повторного судорожного припадка в течение 24 ч после введения препарата в 1-й группе составило 12 (92,3%), а во 2-й группе – 6 (50%) (ТКФ: $p=0,030$). Количество случаев отсутствия повторного судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата в 1-й группе составило 12 (92,3 %), во 2-й группе – 5 (41,7%) (ТКФ: $p=0,0112$). Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости профиля терапевтической эффективности и сходном профиле безопасности препаратов «Мидазолам, раствор щечный» и «Сибазон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения», что согласуется с результатами многочисленных проведенных ранее исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, дети, генерализованные эпилептические припадки, эпилептический статус, мидазолам, Сибазон, диазепам, буккальное введение, щечное введение, внутривенное введение, безопасность, эффективность.

Статья поступила: 15.06.2021 г.; **в доработанном виде:** 28.06.2021 г.; **принята к печати:** 30.06.2021 г.

Конфликт интересов

Е.А. Ежова и И.Г. Котельникова являются сотрудниками ФГУП «Московский эндокринный завод».

Финансирование

Спонсором исследования выступила компания-производитель ФГУП «Московский эндокринный завод», что не повлияло на структуру исследования, анализ и интерпретацию данных, а также на принятие решения о публикации полученных результатов.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Притыко А.Г., Осипова К.В., Соколов П.Л., Ежова Е.А., Котельникова И.Г., Лукьянова Е.Г., Осипова Г.А. Исследование эффективности и безопасности мидазолама при буккальном введении в сравнении с диазепамом при внутривенном введении для купирования первично-генерализованных эпилептических приступов у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (2): 97–105. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.088>

Assessing efficacy and safety of buccally inoculated midazolam and intravenously administered diazepam for relieving pediatric primary generalized epileptic seizures

Prityko A.G.¹, Osipova K.V.¹, Sokolov P.L.¹, Ezhova E.A.², Kotel'nikova I.G.², Lukyanova E.G.¹, Osipova G.A.¹

¹ Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (38 Aviators Str., Moscow 119619, Russia)

² Moscow Endocrine Plant (25 Novokhokhlovskaya Str., Moscow 109052, Russia)

Corresponding author: Andrey G. Prityko, e-mail: npcprakt@mail.ru

SUMMARY

Objective: to confirm a therapeutic equivalence and similar safety profile of “Midazolam, oromucosal (buccal) solution” and “Sibazon, solution for intravenous and intramuscular administration” used in children aged from 1 year to 18 years suffering from primary generalized and bilateral tonic, clonic and tonic-clonic seizures.

Material and methods. An open-label, randomized clinical trial on efficacy and safety was conducted with 25 patients having primary generalized and bilateral tonic, clonic and tonic-clonic seizures due to epilepsy or epileptic syndrome. The study used age-appropriate doses of Midazolam with a single buccal administration as well as diazepam (Sibazon) for single intramuscular administration. Midazolam dosing was as follows: 5 mg for children of the younger age group (1 tube-dropper 5 mg/ml), 7.5 mg for children of the middle age group (1 tube-dropper 5 mg/ml and 1 tube-dropper 2.5 mg/ml), 10 mg for older children (2 tube-droppers 5 mg/ml). The drug effectiveness was assessed by primary and secondary criteria. The number of cases of drug administration in each group was used as the primary criteria, in which the convulsions ended up within 10 minutes after using the drug and did not resume within 60 minutes after drug administration. The following criteria were used as secondary: no repeated convulsive seizures within 24 hours after drug administration, no repeated convulsive seizure within 48 hours after drug administration, time before repeated convulsive seizure within 48 hours after drug administration. Clinical assessment was carried out according to clinical data, electroneurophysiologic (electroencephalographic) studies, electrocardiography, clinical blood and urine tests, as

well as biochemical blood tests by measuring glucose, total protein, albumin, total bilirubin, cholesterol, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, alkaline phosphatase, creatinine, urea, and creatinine clearance level.

Results. Compliance with the first efficacy criterion after using Midazolam and Sibazon was observed in 11 (84.6%) and 9 (75%) patients in Group 1 and Group 2, respectively, showing insignificant differences (Fisher's exact test (FET): $p=0.645$). The number of no cases of repeated convulsive seizure within 24 hours after drug administration differed significantly and was 12 (92.3%) and 6 (50%), respectively (FET: $p=0.030$). The number of cases with no second seizures within 48 hours after drug administration in Group 1 and Group 2 was 12 (92.3%) and 5 (41.7%), respectively, showing insignificant differences (FET: $p=0.0112$). No serious adverse events were reported during the study. No patients cancelled participation in the study due to developed adverse event.

Conclusion. The data obtained evidence about compatibility of therapeutic efficacy profile and similar safety profile for "Midazolam, oromucosal (buccal) solution" and "Sibazon, solution for intravenous and intramuscular administration" that agrees with multiple data of earlier studies.

KEYWORDS

Epilepsy, children, generalized epileptic seizures, epileptic seizures, epileptic status, midazolam, Sibazon, diazepam, buccal administration, post-buccal administration, intravenous administration, safety, effectiveness.

Received: 15.06.2021; **in the revised form:** 28.06.2021; **accepted:** 30.06.2021

Conflict of interests

E.A. Ezhova and I.G. Kotel'nikova work for the Moscow Endocrine Plant.

Funding

The research was sponsored by the Moscow Endocrine Plant, which did not affect the study structure, analysis, and interpretation of the data as well as the decision on the publication of the obtained results.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Prityko A.G., Osipova K.V., Sokolov P.L., Ezhova E.A., Kotel'nikova I.G., Lukyanova E.G., Osipova G.A. Assessing efficacy and safety of buccally inoculated midazolam and intravenously administered diazepam for relieving pediatric primary generalized epileptic seizures. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (2): 97–105 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.088>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия – наиболее часто встречающееся хроническое неврологическое заболевание детского возраста, которым страдают 0,5–1% детей во всем мире. У подавляющего большинства таких детей эпилепсия купируется самостоятельно и имеет хороший прогноз, однако широко известно, что эпилептическая активность может оказывать отрицательное воздействие на развитие мозга [1]. В связи с этим актуальной остается проблема своевременной диагностики и назначения адекватного лечения. Терапия судорожных состояний подразделяется на два больших блока: лечение, направленное на предотвращение развития припадков (и тем самым на достижение нейрофизиологической и клинической ремиссии), и терапия, направленная на прерывание развившегося припадка. Промежуточное положение занимают меры, предпринимаемые для предотвращения развития припадков при значимой его провокации – к примеру, у детей с гипертермией, имеющих в анамнезе эпизоды фебрильных судорог.

Мидазолам – препарат бензодиазепинового ряда, обладающий хорошими анксиолитическими свойствами и применяющийся с целью премедикации, при вводимом наркозе, в качестве седативного компонента при комбинированной анестезии, для седации в интенсивной терапии. Мидазолам является сильнодействующим противосудорожным средством и быстро всасывается со слизистой оболочки прямой кишки, носа и щек [2]. В Российской Федерации мидазолам зарегистрирован в следующих лекарственных формах: раствор для внутривенного и внутримышечного введения, раствор защечный (с декабря 2020 г.).

Результаты исследований, проведенных в различных популяциях [2–4], показали, что мидазолам в форме оромуккозального раствора эффективен в предотвращении судорог у детей. Введение препарата через слизистую оболочку рта позволяет избежать метаболизма через печень, и в результате его биодоступность выше, чем у пероральной лекарственной формы [5]. Мидазолам, введенный через слизистые оболочки рта, начинает действовать быстрее и имеет небольшую продолжительность эффекта (классифи-

цируется по короткому периоду полувыведения мидазолама и его активного метаболита) [5].

Оромукозальная (буккальная) форма мидазолама имеет ряд преимуществ по сравнению с парентеральной формой. В частности, удобство введения и отсутствие необходимости предварительной подготовки инъекции делают буккальную форму более практичной в использовании, особенно в педиатрической практике [5, 6].

Опубликованные результаты проведенных исследований показали как минимум сходную эффективность и безопасность мидазолама буккального в сравнении с ректально введенным Сибазоном [2, 4, 7, 8]. Эффективность препарата определяет интерес к нему со стороны клиницистов и фармакологов, поэтому продолжаются попытки создания новых форм препарата, например его наносуспension [9].

Цель – доказать сопоставимость профиля терапевтической эффективности и сходный профиль безопасности препаратов «Мидазолам, раствор защитный» (международное непатентованное название (МНН) – мидазолам) и «Сибазон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения» (МНН – диазепам) у детей от 1 года до 18 лет с первично-генерализованными и билатеральными тоническими, клоническими и тонико-клоническими судорогами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Протокол клинического исследования / Clinical study protocol

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата «Мидазолам, раствор защитный» в сравнении с препаратом «Сибазон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения» у детей с генерализованными тоническими, клоническими и тонико-клоническими судорогами. Рандомизацию пациентов осуществляли методом конвертов. Клиническое исследование проводили в условиях стационара.

Критерии включения / Inclusion criteria

В исследовании использовались следующие критерии включения:

- возраст 12–18 лет для первой страты, 7–11 лет для второй страты, 1–6 лет для третьей страты;
- дети с установленным диагнозом эпилепсии;
- судорожный приступ с первично-генерализованными или билатеральными тоническими, клоническими и тонико-клоническими судорогами, требующий медикаментозного лечения бензодиазепинами;
- подписание короткой версии информированного листа пациента родителем ребенка при оказании скорой помощи или подписание полной формы ин-

дивидуальной лечебно-реабилитационной программы при применении препарата в стационаре.

Включение пациента в исследование происходило только в случае наступления судорожного припадка.

Критерии не включения / Non-inclusion criteria

Критериями не включения являлись:

- фебрильные и симптоматические судороги;
- судороги, вызванные другими причинами кроме эпилепсии;
- предшествующее участие в данном исследовании (эпизод) в ближайшее 72 ч до скрининга;
- гиперчувствительность к мидазоламу, другим компонентам препарата и другим бензодиазепинам;
- острые заболевания печени и почек в анамнезе;
- острая интоксикация лекарственными средствами;
- фобические расстройства, навязчивые состояния, хронический психоз, гиперкинез;
- расстройства дыхания центрального происхождения и тяжелая дыхательная недостаточность независимо от причины;
- тяжелая миастения;
- тяжелая печеночная недостаточность (возможно увеличение периода полувыведения препарата);
- порфирия.

Критерии исключения / Withdrawal criteria

Использовались следующие критерии исключения:

- отзыв родителем пациента или пациентом информированного согласия;
- возникновение серьезных нежелательных явлений (НЯ);
- нежелательные явления, не отвечающие критериям серьезности, при развитии которых, по мнению исследователя, дальнейшее участие в исследовании может оказаться пагубным для здоровья или благополучия пациента;
- административные причины (прекращение исследования спонсором или регуляторными органами), а также грубые нарушения протокола, способные повлиять на результаты исследования;
- рвота в течение 3 мин после введения мидазолама в полость рта.

Наблюдение за исключенными субъектами в связи с развитием НЯ и серьезных НЯ проводилось до выписки пациента из стационара или стабилизации НЯ.

Этические аспекты / Ethical aspects

В соответствии с регуляторными требованиями получено разрешение на проведение клинических исследований от 26.08.2020 № 456 на основании решения Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола от 21.07.2020 № 237).

Исследование проводилось при условии наличия информированного добровольного согласия родителей (законных представителей) пациента или ребенка старшей возрастной группы. Все они подписали информированное согласие и информационный листок родителя пациента.

Все больные были включены в исследование в соответствии с Протоколом исследования.

Пациенты / Patients

В исследовании приняли участие 25 пациентов с первично-генерализованными и билатеральными тоническими, клоническими и тонико-клоническими судорогами, вызванными эпилепсией или эпилептическим синдромом (табл. 1). Больные были разделены на две группы: в 1-й группе (n=13) применяли терапию мидазоломом, во 2-й группе – диазепамом. Пациенты обеих групп получали препараты в дозах, соответствующих возрасту и весу. Распределение участников по возрасту и полу представлено в таблицах 2 и 3.

Группы соответствовали критериям сравнимости (точный критерий Фишера (ТКФ): $p=1,00$) по полу (см. табл. 3) и основным антропометрическим показателям – весу, росту и индексу массы тела (табл. 4).

Дозы препаратов / Drug dosage

В 1-й группе использовали следующие дозы мидазолама при однократном зашечном введении: 5 мг для детей младшей возрастной группы (1 тубик-капельница 5 мг/мл), 7,5 мг для детей средней возрастной группы (1 тубик-капельница 5 мг/мл и 1 тубик-

капельница 2,5 мг/мл), 10 мг для детей старшей возрастной группы (2 тубик-капельницы по 5 мг/мл). Дозы исследуемого препарата были выбраны исходя из международной практики и на основании сведений, представленных в регуляторных документах зарубежных лекарственных средств.

Во 2-й группе применяли однократное внутримышечное введение дозы диазепама согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

Оценка эффективности препарата / Assessing drug efficacy

Эффективность препарата оценивали по первичному и вторичным критериям. В качестве первичного использовали количество случаев применения в каждой группе, при которых судороги закончились в течение 10 мин после введения препарата и не возобновлялись в течение 60 мин после применения препарата.

В качестве вторичных использовались следующие критерии:

- отсутствие повторного судорожного припадка в течение 24 ч после введения препарата;
- отсутствие повторного судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата;
- время до повторного судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата.

Клиническую оценку проводили по данным физического осмотра, электронейрофизиологического исследования (электроэнцефалография, ЭЭГ), электрокардиографии, клинических анализов крови и мочи, а также биохимического исследования крови, включавшего в себя исследования на глюкозу, общий белок,

Таблица 1. Распределение пациентов по диагнозам, n (%)

Table 1. Diagnose-related patient distribution, n (%)

Диагноз Diagnosis	1-я группа (мидазолом) Group 1 (midazolam)	2-я группа (diaзепам) Group 2 (diazepam)	Всего Total
Первично-генерализованный припадок / Primary generalized seizure	4 (30,8)	2 (16,7)	6 (25,0)
Первично-билатеральный тонический припадок / Primary bilateral tonic seizure	3 (23,1)	2 (16,7)	5 (20,8)
Первично-билатеральный тонико-клонический припадок / Primary bilateral tonic-clonic seizure	5 (38,5)	4 (33,3)	9 (37,5)
Вторично-генерализованный тонико-клонический судорожный припадок / Secondary generalized tonic-clonic seizure	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (4,0)
Гемиклонические припадки / Hemiclonic seizures	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (4,0)
Правосторонний гемиклонический припадок с вторичной генерализацией / Right-sided hemiclonic seizure with secondary generalization	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (4,0)
Серия фокальных приступов с вторичной генерализацией / A series of focal-onset seizures with secondary generalization	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (4,0)
Нет данных / No data	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (4,0)
Итого / Total	13 (100,0)	12 (100,0)	25 (4,0)

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту, n (%)

Table 2. Age-related patient distribution, n (%)

Возрастная группа Age group	1-я группа (мидазолам) Group 1 (midazolam)	2-я группа (диазепам) Group 2 (diazepam)	Всего Total
12–18 лет / 12–18 years	4 (30,8)	5 (41,7)	9 (36,0)
7–11 лет / 7–11 years	4 (30,8)	3 (25,0)	7 (28,0)
1–6 лет / 1–6 years	5 (38,5)	4 (33,3)	9 (36,0)
Итого / Total	13 (100,0)	12 (100,0)	25 (100,0)

Таблица 3. Распределение пациентов по полу, n (%)

Table 3. Sex-related patient distribution, n (%)

Пол Sex	1-я группа (мидазолам) Group 1 (midazolam)	2-я группа (диазепам) Group 2 (diazepam)	Всего Total
Мужской / Male	5 (38,5)	5 (41,7)	10 (40,0)
Женский / Female	8 (67,1)	7 (58,3)	15 (60,0)
Итого / Total	13 (100,0)	12 (100,0)	25 (100,0)

Примечание. Точный критерий Фишера: $p=1,00$.

Note. Fisher's exact test: $p=1.00$.

Таблица 4. Основные антропометрические показатели пациентов (данные на начало исследования)

Table 4. Major antropometric patient parameters (baseline data)

Параметр Parameter	Группа Group	N	Среднее Mean	CO SD	Min	Max	Медиана Median	Q1	Q3	Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test
Масса тела, кг / Body mass, kg	1-я группа (мидазолам) / Group 1 (midazolam)	13	27,91	15,76	9	60	25	13	40,5	$p=0,568$
	2-я группа (диазепам) / Group 2 (diazepam)	12	31,14	14,12	12	59,6	27,85	20	41,55	
	Итого / Total	25	29,46	14,78	9	60	27	17	40,5	
Рост, м / Height, m	1-я группа (мидазолам) / Group 1 (midazolam)	13	122,69	25,66	80	160	126	105	138	$p=0,567$
	2-я группа (диазепам) / Group 2 (diazepam)	12	127,92	21,61	75	151	135	118	141,5	
	Итого / Total	25	125,2	23,46	75	160	130	107	140	
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	1-я группа (мидазолам) / Group 1 (midazolam)	13	16,91	4,06	11,57	24,69	16,02	14,77	17,23	$p=0,744$
	2-я группа (диазепам) / Group 2 (diazepam)	12	18,25	4,45	13,8	26,49	15,82	14,72	21,3	
	Итого / Total	25	17,55	4,22	11,57	26,49	16,02	14,72	21,27	

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; N – число пациентов; CO – стандартное отклонение; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; Q – квартиль.

Note. BMI – body mass index; N – number of patients; SD – standard deviation; Min – minimal value; Max – maximal value; Q – quartile.

альбумин, общий билирубин, холестерин, аспартатами-нотрансферазу, аланинаминотрансферазу, креатин-фосфокиназу, щелочную фосфатазу, креатинин, моче-вину, а также определение клиренса креатинина.

ЭЭГ-исследование выполняли с использованием стандартных отведений электродов по международ-ной системе «10–20».

Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием специализированного программно-го обеспечения – статистического пакета SAS 9.4 (ли-цензия АНО «Клинические исследования»). описа-тельная статистика непрерывных количественных

данных представлена в виде среднего значения (M), минимального (Min), максимального (Max) значений и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении, а также в виде медианы (Me) и значений верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей при распределении, отличном от нормального.

Описательная статистика количественных данных представлена с помощью следующих характеристик: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, нижний (25%) и верхний (75%) квартили, минимум, максимум. Для качественных данных указаны частоты (доли и/или проценты). Сравнение частот между группами выполнено с помощью точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона.

Сравнение клинико-лабораторных показателей на периодах исследования было проведено у пациентов с помощью непараметрического (рангового) критерия Вилкоксона и критерия Манна–Уитни. Выбор критерия (параметрический или непараметрический) был осуществлен после проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с применением критерия Шапиро–Уилкса.

Категориальные данные описаны с помощью процентов и абсолютных значений. Сравнение категориальных данных проводили с использованием точного критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона или критерия равенства частот.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Оценка эффективности / Assessing efficacy

Количество случаев, при которых судороги закончились в течение 10 мин после применения препарата и не возобновлялись в течение 60 мин после введения препарата Мидазолам (1-я группа), составило 11 (84,6%), а после применения препарата Сибазон (2-я группа) – 9 (75%). Различия были статистически незначимы (ТКФ: $p=0,645$).

Число случаев отсутствия повторного судорожного припадка в течение 24 ч после введения препарата в 1-й группе составило 12 (92,3%), а во 2-й группе – 6 (50%). Различия были статистически значимы (ТКФ: $p=0,030$).

Количество случаев отсутствия повторного судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата в 1-й группе составило 12 (92,3%), а во 2-й группе – 5 (41,7%). Различия были статистически незначимы (ТКФ: $p=0,0112$).

Оценка безопасности / Assessing safety

Серьезных НЯ в ходе исследования зарегистрировано не было. Ни один из пациентов не прекратил участия в исследовании по причине развития нежелательного явления.

В общей сложности зарегистрировано 16 НЯ у 16 больных: у 8 (61,5%) в 1-й группе и у 8 (66,7%) во 2-й группе. Различия между группами статистически незначимы (ТКФ: $p=1,000$).

Большинство нежелательных явлений (15 НЯ) представляли собой нарушения со стороны нервной системы и проявлялись в виде развития у пациентов медикаментозной седации и сонливости в течение нескольких часов после введения препаратов. Данные НЯ являются ожидаемыми и объясняются механизмом действия исследуемых препаратов. Ни одному из пациентов не было назначено дополнительных препаратов для коррекции НЯ.

Общее состояние всех больных на заключительном визите оценивалось как удовлетворительное. Различий между группами по жалобам не наблюдалось.

Различий между группами по показателям физического осмотра не отмечено.

Все основные физиологические показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела) на заключительном визите находились в пределах нормальных значений. Различий между группами по физиологическим показателям не зарегистрировано.

При сравнении групп по количеству пациентов с отклонениями от нормы в электрокардиограмме и ЭЭГ значимых отличий не наблюдалось.

Результаты проведенных лабораторных исследований подтвердили, что введение исследуемых препаратов не оказывает негативного влияния на основные показатели клинического и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В рамках проведенного исследования установлено, что отклонения лабораторных показателей от нормы носили единичный характер и нельзя предполагать наличие общих трендов к изменению соответствующих показателей у получавших исследуемые препараты пациентов. Эффективность и безопасность препаратов подтверждены, что согласуется с литературными данными и сопоставимо с результатами исследований, проведенных в разных популяциях [3, 4, 5, 10].

Прием большинства противоэпилептических препаратов сопровождается возникновением побочных эффектов. Риск развития НЯ от проводимой антиконвульсантной терапии возрастает при неоправданном назначении высоких доз препаратов или при полипрагмазии. При оценке действия препаратов для быстрого купирования припадка, не предназначенных для длительного приема, к которым относятся различные лекарственные формы диазепама, основное значение имеют показатели эффективности, к которым мы отнесли не только способность прервать развившийся припадок, но и влияние на его невозникновение в ближайшие часы и в течение 2 сут после введения. Свойства диазепама при внутримышечном введении хорошо известны клиницистам на протяжении многих лет, поскольку препарат является базовым средством купирования уже случившегося припадка. Однако особенности течения эпилеп-

сии и сложившаяся практика ведения таковы, что пациенты лечатся в основном амбулаторно. Патогенез, характер течения заболевания и возможности имеющихся на сегодняшний день фармакотерапевтических средств вовсе не исключают возможности развития припадков. Поэтому купировать его приходится в амбулаторных условиях родителям или близким ребенка. Отсутствие навыков внутримышечного введения и существенная зарегламентированность возможности приобретения инъекционных форм препаратов приводят к тому, что чаще всего для получения спасительной инъекции ребенку и семье приходится дожидаться приезда скорой помощи. При развившемся припадке, тем более при течении эпилептического статуса, промедление с экстренным введением антиконвульсанта дорого обходится детскому мозгу. Эпилептический статус длительно более 30 мин уже приводит к весьма существенным изменениям в головном мозге, а потому как можно более раннее прерывание припадков имеет огромное значение. В такой ситуации наличие у родителей и близких ребенка возможности самостоятельно ввести быстродействующий антиконвульсант становится определяющим. При этом, из тех же соображений, препарат должен обладать достаточной эффективностью.

Конечно, местный, локальный метаболизм препарата при буккальном способе введения зависит от множества факторов: степени его липофильности, способности раздражать слизистую ротовой полости, интенсивности слюноотделения, pH жидких сред в полости рта. Существует два пути транспортировки абсорбированного лекарства в системный кровоток: абсорбция препарата происходит в капиллярах, но также может быть значительным поглощение в лимфе, и оба пути обеспечивают достаточную эффективность защежных форм [11].

По данным зарубежных авторов, пиковая концентрация мидазолама в плазме крови при интраназальном введении составила $72,2 \pm 27,3$ нг/мл за $10,2 \pm 2$ мин. Через 10 мин после введения препарата средняя концентрация в плазме в группе интраназального введения составляла 57% от показателя в группе, получавшей мидазолам внутривенно [12].

Полученные нами данные вполне согласуются с опубликованными ранее результатами исследова-

ния R. Appleton et al. (1995 г.) [13] и более поздней работы Н. Yoshinaga et al. (2021 г.) [3], в которых показано, что эффективность буккального или назального введения антиконвульсантов вполне сопоставима с результатами их внутривенного введения.

Наше исследование продемонстрировало достаточную эффективность не только самого мидазолама, но и альтернативного, буккального способа его введения, что вселяет надежду на обеспечение данным препаратом в данной лекарственной форме всех нуждающихся в нем пациентов.

Немаловажное значение, особенно тогда, когда речь идет о самостоятельном применении антиконвульсанта в амбулаторной практике, имеет его безопасность. Являясь типичным бензодиазепиновым производным, мидазолам имеет все характерные для этой группы побочные эффекты, прежде всего признаки угнетения центральной нервной системы: вялость, сонливость, сохраняющиеся несколько часов после введения. Наше исследование показало, что выраженность данных эффектов не зависит от способа введения (в нашем случае – инъекционного или защежного), что также соответствует утвердившемуся в научном сообществе мнению о низкой частоте побочных явлений [10, 14]. Кроме того, оно подтвердило сведения об их допустимости, особенно с учетом ценности немедленного антиконвульсивного действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Препарат «Мидазолам, раствор защежный» эффективен при купировании первично-генерализованных судорожных припадков у детей, страдающих эпилепсией.
2. Эффективность препарата «Мидазолам, раствор защежный» сопоставима с эффективностью в аналогичных клинических ситуациях препарата «Сибазон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения».
3. «Мидазолам, раствор защежный» безопасен, обладает хорошей переносимостью и может быть рекомендован для клинического применения в рамках рутинной медицинской практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bastos F., Cross J.H. *Epilepsy. Handb Clin Neurol.* 2020; 174: 137–58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64148-9.00011-9>.
2. Ashrafi M.R., Khosroshahi N., Karimi P., et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14 (5): 434–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.05.009>.
3. Yoshinaga H., Benitez A., Takeda S., et al. A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects. *Epilepsy Res.* 2021; 174: 106651. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106651>.
4. Mpimbaza A., Ndeezee G., Staedke S., et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 2008; 121 (1): e58–64. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0930>.
5. Garnock-Jones K.P. Oromucosal midazolam: a review of its use in pediatric patients with prolonged acute convulsive seizures. *Paediatr Drugs.* 2012; 14 (4): 251–61. <https://doi.org/10.2165/11209320-000000000-00000>.
6. McTague A., Martland T., Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in

- children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1 (1): CD001905. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001905.pub3>.
7. Midazolam oral transmucosal route. An alternative to rectal diazepam for some children. *Prescrire Int.* 2013; 22 (140): 173–7.
8. McIntyre J., Robertson S., Norris E., et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9481): 205–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66909-7).
9. Soroushnia A., Ganji F., Vashghani-Farahani E., Mobedi H. Preparation, optimization, and evaluation of midazolam nanosuspension: enhanced bioavailability for buccal administration. *Prog Biomater.* 2021; 10 (1): 19–28. <https://doi.org/10.1007/s40204-020-00148-x>.
10. Scott L.J., Lyseng-Williamson K.A., Garnock-Jones K.P. Oromucosal midazolam: a guide to its use in paediatric patients with prolonged acute convulsive seizures. *CNS Drugs.* 2012; 26 (10): 893–7. <https://doi.org/10.2165/11209350-000000000-00000>.
11. De Boer A.G., de Leede L.G., Breimer D.D. Drug absorption by sublingual and rectal routes. *Br J Anaesth.* 1984; 56 (1): 69–82. <https://doi.org/10.1093/bja/56.1.69>.
12. Walberg E.J., Wills R.J., Eckhart J. Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology.* 1991; 74 (2): 233–5. <https://doi.org/10.1097/00000542-199102000-00007>.
13. Appleton R., Sweeney A., Choonara I., et al. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37 (8): 682–8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1995.tb15014.x>.
14. Chamberlain J.M., Altieri M.A., Futterman C., et al. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care.* 1997; 13 (2): 92–4. <https://doi.org/10.1097/00006565-199704000-00002>.

Сведения об авторах

Притыко Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор, академик Российской академии естественных наук, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8899-4107>; РИНЦ SPIN-код: 5045-6357. E-mail: npcprakt@mail.ru.

Осипова Каринэ Вартановна – к.м.н., заведующая отделением психоневрологии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5503-4529>.

Соколов Павел Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0625-1404>; РИНЦ SPIN-код: 6579-9234.

Ежова Екатерина Александровна – заместитель генерального директора по развитию лекарственных препаратов ФГУП «Московский эндокринный завод» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0638-0529>.

Котельникова Ирина Геннадьевна – к.фарм.н., начальник медицинского управления ФГУП «Московский эндокринный завод» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1584-8739>.

Лукьянова Екатерина Геннадьевна – ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>.

Осипова Гаяне Арсеновна – ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6453-0930>.

About the authors

Andrey G. Prityko – Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Director, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8899-4107>; RSCI SPIN-code: 5045-6357. E-mail: npcprakt@mail.ru.

Karine V. Osipova – MD, PhD, Head of Department of Psychoneurology, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5503-4529>.

Pavel L. Sokolov – Dr. Med. Sc., Leading Researcher, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0625-1404>; RSCI SPIN-code: 6579-9234.

Ekaterina A. Ezhova – Deputy Director General for the Development of Medicines, Moscow Endocrine Plant (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0638-0529>.

Irina G. Kotelnikova – PhD (Pharm.), Head of Medical Department, Moscow Endocrine Plant (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1584-8739>.

Ekaterina G. Lukyanova – Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>.

Gayane A. Osipova – Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6453-0930>.