

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2021 Vol. 13 №3

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 ректального введения раствора Сибазона в сравнении с его внутривенным введением при купировании генерализованных эпилептических припадков 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 г. Москвы «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» (Новохоловская ул., д. 25, Москва 109052, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Цель: доказать терапевтическую эквивалентность и сходный профиль безопасности препаратов «Сибазон, раствор ректальный» (международное непатентованное наименование: диазепам) и «Сибазон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения» при применении у детей с первично-генерализованными и билатеральными тоническими, клоническими и тонико-клоническими судорогами.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности с участием 20 пациентов, страдающих эпилепсией с генерализованными припадками в возрасте от 1 года до 17 лет. В диагностике использовали клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, холестерин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевина, клиренс креатинина), данные электрокардиографического (ЭКГ) и электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследований. Больные были разделены на две группы: в 1-й группе (n=8) применяли ректальный раствор, во 2-й группе (n=12) – раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Результаты. Количество случаев, при которых судороги закончились в течение 10 мин после применения препарата и не возобновлялись в течение 60 мин, в 1-й группе составило 7 (87,5%), во 2-й группе – 9 (75,0%) (точный критерий Фишера (ТКФ): $p=0,617$). Повторные первично-генерализованные или билатеральные тонические/клонические/тонико-клонические судорожные припадки в течение 24 ч после введения препарата в 1-й группе отсутствовали у 5 (62,5%) пациентов, во 2-й группе – у 6 (50%) (ТКФ: $p=0,670$); в течение 48 ч после введения препарата – у 5 (62,5%) и 7 (58,3%) детей соответственно (ТКФ: $p=1,00$). У всех пациентов на заключительном визите физикальный осмотр не выявил патологии. При сравнении результатов ЭКГ и ЭЭГ на заключительном визите не было обнаружено различий между группами по количеству детей с отклонениями от нормы. Данные лабораторных исследований подтвердили, что введение исследуемых препаратов не оказывает негативного влияния на основные показатели клинического и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи.

Заключение. Эффективность ректальной формы препарата Сибазон при купировании генерализованных эпилептических припадков у детей сопоставима с эффективностью формы, предназначенной для внутримышечного введения. Ректальная форма препарата в силу простоты введения предпочтительнее для использования в амбулаторной практике. Препарат «Сибазон, раствор ректальный» безопасен, обладает хорошей переносимостью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, дети, эпилептический статус, серия припадков, противосудорожные препараты, диазепам, ректальная форма.

Статья поступила: 18.08.2021 г.; **в доработанном виде:** 16.09.2021 г.; **принята к печати:** 30.09.2021 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».

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 ректального введения раствора Сибазона в сравнении с его внутривенным введением при купировании генерализованных эпилептических припадков у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (3): 200–209. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.096>

Assessing efficacy and safety of rectally vs. intravenously administered Sibazon in treatment of generalized epileptic seizures in children

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 for Specialized Medical Care to 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 prove the therapeutic equivalence and similar safety profile of “Sibazon, rectal solution” (international nonproprietary name: diazepam) and “Sibazon, solution for intravenous and intramuscular administration” in children with 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 in 20 patients suffering from epilepsy with generalized seizures aged 1 to 17 years. Clinical blood and urine tests, biochemical blood analysis were used for diagnostics (glucose, total protein, albumin, total bilirubin, cholesterol, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, alkaline phosphatase, creatinine, urea, creatinine clearance), as well as data on electrocardiographic (ECG) and electroencephalographic (EEG) studies. The patients were divided into two groups: in Group 1 (n=8), a rectal solution was used, in Group 2 (n=12) – a solution for intravenous and intramuscular administration.

Results. The number of cases in which seizures were completed within 10 minutes after using the drug without resuming within subsequent 60 minutes, in Group 1 was 7 (87.5%), and in Group 2 – 9 (75.0%) (Fisher exact test (FET): p=0.617). Repeated primary generalized or bilateral tonic/clonic/tonic-clonic seizures within 24 hours after drug administration, in Group 1 were absent in 5 (62.5%) patients, in Group 2 – in 6 (50%) (FET: p=0.670); within 48 hours after drug administration – in 5 (62.5%) and 7 (58.3%) children, respectively (FET: p=1.00). Physical examination revealed no pathology in all patients at the final visit. While comparing ECG and EEG data at the final visit, no inter-group differences were found by the number of children with deviations from the norm. The results of laboratory studies confirmed that using the studied drugs had no negative effect on the main indicators of clinical and biochemical blood tests as well as clinical urine analysis.

Conclusion. The effectiveness of the rectal form of Sibazon in relieving pediatric generalized epileptic seizures is comparable to that of Sibazon for intramuscular administration. The drug rectal form, due to easy-to-use administration, is preferable for outpatient practice. “Sibazon, rectal solution” is safe and has good tolerability.

KEYWORDS

Epilepsy, children, status epilepticus, cluster of seizures, anticonvulsants, diazepam, rectal form.

Received: 18.08.2021; **in the revised form:** 16.09.2021; **accepted:** 30.09.2021

Conflict of interests

E.A. Ezhova and I.G. Kotelnikova work for the Moscow Endocrine Plant.

Funding

The research was sponsored by the Moscow Endocrine Plant.

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 rectally vs. intravenously administered Sibazon in treatment of generalized epileptic seizures in children. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania/Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (3): 200–209 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.096>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний нервной системы у детей. По данным литературы, 10,5 млн детей во всем мире страдают активной эпилепсией [1]. По данным популяционных эпидемиологических исследований, у 40–70 человек на 100 тыс. населения в развитых странах и у 100–190 человек на 100 тыс. населения в развивающихся странах ежегодно выявляется эпилепсия. Согласно Rochester Epidemiology Project, одной из самых больших и самых значительных баз данных по эпилепсии, ежегодная заболеваемость составляет 52,3 случая на 100 тыс. человек. У 20–30% больных эпилепсия является пожизненной, несмотря на то что заболевание традиционно ассоциировано с группами населения детского и подросткового возраста [2]. Около 20 из 100 тыс. детей ежегодно страдают судорожным эпилептическим статусом [3].

Генерализованный судорожный припадок является частным случаем мозговой катастрофы [4]. При этой форме приступа происходят грубые нарушения биоэлектрической активности мозга, дыхания, сердечной деятельности. Наиболее тяжело протекают генерализованные тонико-клонические припадки. Самым серьезным патофизиологическим компонентом таких приступов является отек головного мозга, во многом определяющий тяжесть состояния ребенка в процессе приступа и некоторое время после его окончания. Учитывая, что длительный эпилептический статус (более 30 мин) приводит к необратимым изменениям в головном мозге, раннее лечение эпилептического статуса становится критически важным. Это определяет стремление клиницистов как можно быстрее прервать припадок, предотвратив усугубление функциональных расстройств в головном мозге, дыхательной и сердечно-сосудистой системах.

Для купирования эпилептических приступов более 20 лет используются различные формы диазепама [5, 6]. Основным механизмом воздействия препарата заключается в потенцировании центрального действия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Диазепам избирательно стимулирует действие ГАМК на рецепторы в ретикулярной формации ствола мозга, вследствие чего отмечается уменьшение возбуждения коры головного мозга, а также таламуса, гипота-

ламуса и лимбической системы. Перечисленные механизмы определяют противосудорожный эффект диазепама, а их сочетание с миорелаксирующим действием (основанным на угнетении полисинаптических спинальных рефлексов) является основой эффективности препарата в экстренной терапии судорожных припадков.

Диазепам способствует повышению устойчивости нервных тканей в условиях гипоксии, а анксиолитический и гипноседативный компоненты определяют дополнительную его эффективность в постсудорожном состоянии. Для экстренного купирования эпилептических припадков применяются различные формы и способы введения препарата: оральная, внутривенная, ректальная. Неинъекционные формы бензодиазепинов признаны в качестве эффективных средств для прерывания эпилептических припадков [7, 8].

Ректальные формы препарата давно используются за рубежом не только для купирования припадков, но и для профилактики развития фебрильных приступов [5, 9, 10]. Удобство использования ректальной формы диазепама определяется отсутствием дефекта кожных покровов при введении и необходимости предварительной их подготовки к проведению инъекции. Эти факторы особо значимы в педиатрической практике. Кроме того, применение данной формы препарата не предполагает наличия у родителей больного ребенка медицинского образования или хотя бы навыка проведения инъекций [11].

Ректальная форма диазепама входит в основной перечень лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения 18-го издания (апрель 2013 г.). По результатам проведенных исследований, по показателям эффективности и безопасности она сопоставима с парентеральной формой [3, 6, 12].

Приведенные факты определяют актуальность применения ректальных форм диазепама в терапии генерализованных эпилептических припадков у детей.

Цель – доказать терапевтическую эквивалентность и сходный профиль безопасности препаратов «Сибазон, раствор ректальный» (международное непатентованное наименование (МНН): диазепам) и «Сибазон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения» при применении у детей с первично-генерализованными и билатеральными тоническими, клоническими и тонико-клоническими судорогами.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL
AND METHODS****Дизайн исследования / Study design**

Открытое рандомизированное клиническое исследование было выполнено на базе ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого» в условиях стационара. Спонсором исследования выступил разработчик и производитель препарата – ФГУП «Московский эндокринный завод» (Российская Федерация).

Этические аспекты / Ethical aspects

Родители пациентов, имеющих высокую вероятность развития судорожного припадка, заранее подписывали добровольное информированное согласие на проведение индивидуальной лечебно-реабилитационной программы.

Пациенты / Patients

С целью оценки эффективности и безопасности исследуемого препарата «Сибазон, раствор ректальный» (МНН: диазепам) проведена оценка предварительных результатов, полученных после включения в исследование 20 пациентов детского возраста, страдающих эпилепсией с генерализованными припадками, в возрасте от 1 года до 17 лет.

При возникновении эпилептического статуса пациента рандомизировали в одну из двух групп: в 1-й

группе диазепам вводили ректально, во 2-й группе – внутримышечно. Фиксировали время окончания припадка, после чего проводили электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование и последующее наблюдение за пациентом.

В 1-ю группу были включены 6 девочек и 2 мальчика. Средний возраст больных составил $5,13 \pm 4,19$ года, средняя масса тела – $17,79 \pm 6,33$ кг, средний рост – $107,3 \pm 22,04$ см, средний индекс массы тела (ИМТ) – $15,29 \pm 1,96$ кг/м².

Во 2-ю группу вошли 4 девочки и 8 мальчиков. Средний возраст составил $9 \pm 4,84$ года, средняя масса тела – $30,73 \pm 14,46$ кг, средний рост – $126,7 \pm 22,2$ см, средний ИМТ – $18,26 \pm 4,44$ кг/м².

Группы были однородны по полу ($p=0,170$) (табл. 1), возрасту ($p=0,087$) (табл. 2), весу ($p=0,070$), ИМТ ($p=0,1696$) (табл. 3). Группы статистически значимо различались по росту ($p=0,030$). В качестве метода проверки гипотезы об однородности групп использовался критерий Манна–Уитни.

Течение заболевания определялось первично- и вторично-генерализованными, гемиклоническими, гемиклоническими с вторичной генерализацией приступами, сериями фокальных припадков с вторичной генерализацией (табл. 4).

Лекарственная терапия / Drug therapy

В 1-й группе использовали следующие дозы Сибазона: 5 мг/2,5 мл для детей младшей возрастной группы и 10 мг/2,5 мл для детей средней и старшей возрастных страт. Препарат вводился ректально. Дозы

Таблица 1. Распределение пациентов по полу, n (%)**Table 1.** Sex-related patient distribution, n (%)

Пол / Sex	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	Всего / Total
Мужской / Male	2 (25,0)	8 (66,7)	10 (40,0)
Женский / Female	6 (75,0)	4 (33,3)	10 (50,0)
Итого / Total	8 (100,0)	12 (100,0)	20 (100,0)

Примечание. Точный критерий Фишера $p=0,170$.

Note. Fisher's exact test $p=0,170$.

Таблица 2. Возрастные показатели по группам, лет**Table 2.** Age-related parameters in groups, years

Группа / Group	Среднее / Mean	CO / SD	Min	Max	Медиана / Median	Q1	Q3	Критерий Манна–Уитни / Mann–Whitney test
1-я группа / Group 1	5,13	4,19	1	12	4	1,5	8,5	p=0,087
2-я группа / Group 2	9	4,84	1	17	10	5	12	
Итого / Total	7,45	4,88	1	17	7	3	12	

Примечание. CO – стандартное отклонение; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; Q – квартиль.

Note. SD – standard deviation; Min – minimal value; Max – maximal value; Q – quartile.

Таблица 3. Основные антропометрические показатели пациентов (данные на начало исследования)

Table 3. Major patient antropometric 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 / Group 1	8	17,79	6,33	9,6	28,6	15,5	13,8	22,75	p=0,070
	2-я группа / Group 2	12	30,73	14,46	12	59,6	27,85	17,5	41,55	
	Итого / Total	20	25,55	13,34	9,6	59,6	22,75	15,5	33,5	
Рост, см / Height, cm	1-я группа / Group 1	8	107,3	22,04	78	141	105,5	88,5	125,5	p=0,030
	2-я группа / Group 2	12	126,7	22,22	75	151	135	110,5	141,5	
	Итого / Total	20	118,9	23,66	75	151	125	105,5	139	
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	1-я группа / Group 1	8	15,29	1,96	12,76	19,38	14,78	14,28	16,04	p=0,132
	2-я группа / Group 2	12	18,26	4,44	13,8	26,49	15,84	14,77	21,3	
	Итого / Total	20	17,07	3,88	12,76	26,49	14,86	14,68	20,1	

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.

соответствовали утвержденной инструкции по применению препарата Сибазон.

Во 2-й группе применяли дозы Сибазона в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: 5 мг/мл для детей младшей возрастной страты и 10 мг/2 мл для детей средней и старшей возрастных страт. Препарат вводился внутримышечно.

Задачей исследования являлось определение эффективности, безопасности и переносимости препаратов, в связи с чем была запрещена любая терапия противосудорожными средствами до применения исследуемого препарата или препарата сравнения и в течение 10 мин после него. Через 10 мин после введения исследуемого препарата или препарата сравнения была разрешена вся необходимая терапия. До применения исследуемого препарата или препарата сравнения была разрешена вся необходимая терапия, кроме противосудорожных средств.

Критерии эффективности / Criteria of efficiency

В качестве первичного критерия эффективности было принято количество случаев, при которых судороги закончились в течение 10 мин после применения препарата и не возобновлялись в течение 60 мин после него. Вторичными критериями эффективности считали отсутствие повторного судорожного припадка в течение 24 ч после введения препарата, отсутствие повторного судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата, время до развития повторного судорожного припадка в течение 48 ч после введения.

Методы лабораторной и инструментальной диагностики / Methods of laboratory and instrumental diagnostics

Для клинической верификации состояния пациента применяли клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, холестерин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, определение клиренса креатинина), данные электрокардиографического (ЭКГ) и ЭЭГ-исследований.

ЭКГ проводили с использованием стандартной 12-электродной схемы отведения и монтажа, ЭЭГ – с применением комбинированных моно- и биполярных монтажей по международной системе «10–20%».

Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили с использованием специализированного программного обеспечения: статистического пакета SAS 9.4 (SAS, США). Основными инструментами анализа были описательная статистика и графические представления. Полученные данные обобщены при помощи дискретных групп, в которых представлены частота случаев и проценты. Описательная статистика (средние значения, минимальные, максимальные значения, стандартные отклонения, медианы, верхний и нижний квартили) указана для каждого визита и для всех количественных показателей безопасности. Непрерывные коли-

Таблица 4. Распределение пациентов по группам и диагнозам, n (%)

Table 4. Group- and diagnosis-related patient distribution, n (%)

Диагноз / Diagnose	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	Всего / Total
Первично-генерализованный судорожный припадок Primary generalized seizure	3 (37,5)	2 (0,0)	5 (25,0)
Первично-билатеральный тонический судорожный припадок Primary bilateral tonic seizure	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (5,0)
Первично-билатеральный клонический судорожный припадок Primary bilateral clonic seizure	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (5,0)
Первично-билатеральный тонико-клонический судорожный припадок Primary bilateral tonic-clonic seizure	4 (50,0)	4 (8,3)	8 (40,0)
Вторично-генерализованный тонико-клонический судорожный приступ Secondary generalized tonic-clonic seizure	1 (12,5)	1 (33,3)	2 (10,0)
Гемиклонический припадок Hemiclonic seizure	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (5,0)
Правосторонний гемиклонический припадок с вторичной генерализацией Right-sided hemiclonic seizure with secondary generalization	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (5,0)
Серия фокальных припадков с вторичной генерализацией A series of focal seizures with secondary generalization	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (5,0)

чественные данные представлены 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.

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 него, в 1-й группе (ректальный раствор Сибазона) составило 7 (87,5%), а во 2-й группе (раствор Сибазона для внутривенного и внутримышечного введения) – 9 (75%). Различия были статистически незначимы ($p=0,617$) (табл. 5). Анализ биномиальных доверительных интервалов (ДИ) показал, что нижняя граница 95% ДИ в 1-й группе (95% ДИ 64,6–100) не опускается ниже 10% от нижней границы 95% ДИ во 2-й группе (95% ДИ 50,5–99,5). Тем самым была подтверждена гипотеза не меньшей эффективности ректального раствора по сравнению с раствором для внутривенного и внутримышечного введения при купировании генерализованных судорожных припадков у детей в возрасте от 1 до 17 лет.

При оценке вторичных критериев эффективности количество случаев отсутствия повторного первично-генерализованного или билатерального тонического/клонического/тонико-клонического судорожного припадка в течение 24 ч после введения препарата в 1-й

группе составило 5 (62,5%), а во 2-й в группе – 6 (50%). Различия были статистически незначимы ($p=0,670$) (табл. 6). Нижняя граница 95% ДИ в 1-й группе (95% ДИ 29,0–96,05) не опускалась ниже 10% от нижней границы 95% ДИ во 2-й группе (95% ДИ 21,7–78,3). Таким образом, была подтверждена гипотеза об отсутствии превосходства препарата для внутривенного и внутримышечного введения.

Количество случаев отсутствия повторного первично-генерализованного или билатерального тонического/клонического/тонико-клонического судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата в 1-й группе составило 5 (62,5%), во 2-й группе – 7 (58,3%). Различия были статистически незначимы ($p=1,00$) (табл. 7). Нижняя граница 95% ДИ в 1-й группе (95% ДИ 29,0–96,05) не опускалась ниже 10% от нижней границы 95% ДИ во 2-й группе (95% ДИ 30,4–86,2). Таким образом, была подтверждена гипотеза не меньшей эффективности ректального раствора диазепама.

В анализ времени до повторного первично-генерализованного или билатерального тонического/клонического/тонико-клонического судорожного припадка были включены показатели времени только тех пациентов, у которых приступ произошел до момента выписки из стационара. Медиана времени до повторного припадка Me [Q1; Q3] в 1-й группе составила 14 [9,75; 16,13] ч, во 2-й группе – 11 [2,00; 19,17] ч. Различия были статистически незначимы ($p=0,936$) (табл. 8 и рис. 1).

Оценка безопасности / Assessing safety

Всего за время проведения исследования зарегистрировано 16 нежелательных явлений (НЯ) у 15 паци-

Таблица 5. Количество случаев, при которых судороги закончились в течение 10 мин после применения препарата и не возобновлялись в течение 60 мин после него, n (%)

Table 5. Number of cases with seizures completed within subsequent 10 minutes after using the drug and without resuming within subsequent 60 minutes, n (%)

Время купирования приступа / Timeframe for seizure relief	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	Всего / Total
Менее 10 мин / Less than 10 minutes	7 (87,5)	9 (75,0)	16 (80,0)
10 мин и более / 10 minutes or more	1 (12,5)	3 (25,0)	4 (20,0)
Итого / Total	8 (100,0)	12 (100,0)	20 (100,0)

Примечание. Точный критерий Фишера $p=0,617$.

Note. Fisher's exact test $p=0,617$.

Таблица 6. Количество случаев отсутствия повторного первично-генерализованного или билатерального тонического/клонического/тоники-клонического судорожного припадка в течение 24 ч после введения препарата, n (%)

Table 6. Number of cases lacking repeated primary generalized or bilateral tonic/clonic/tonic-clonic seizure within 24 hours after using the drug, n (%)

Время до следующего приступа / Time till next seizure	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	Всего / Total
24 ч и более / 24 hours or more	3 (37,5)	6 (50,0)	9 (45,0)
Менее 24 ч / Less than 24 hours	5 (62,5)	6 (50,0)	11 (55,0)
Итого / Total	8 (100,0)	12 (100,0)	20 (100,0)

Примечание. Точный критерий Фишера $p=0,670$.

Note. Fisher's exact test $p=0,670$.

Таблица 7. Количество случаев отсутствия повторного первично-генерализованного или билатерального тонического/клонического/тоники-клонического судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата, n (%)

Table 7. Number of cases lacking repeated primary generalized or bilateral tonic/clonic/tonic-clonic seizure within 48 hours after using the drug, n (%)

Приступы до момента выписки из стационара / Seizures before discharge from hospital	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	Всего / Total
Присутствовали / Yes	3 (37,5)	5 (41,7)	8 (40,0)
Отсутствовали / No	5 (62,5)	7 (58,3)	12 (60,0)
Итого / Total	8 (100,0)	12 (100,0)	20 (100,0)

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

Note. Fisher's exact test $p=1,00$.

Таблица 8. Обобщенные характеристики времени до повторного первично-генерализованного или билатерального тонического/клонического/тоники-клонического судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата, ч

Table 8. Summarized timeframe characteristics for repeated primary generalized or bilateral tonic/clonic/tonic-clonic seizure within 48 hours after using the drug, hours

Группа / Group	N	Среднее / Mean	CO / SD	Min	Max	Медиана / Median	Q1	Q3	Критерий Манна-Уитни / Mann-Whitney test
1-я группа / Group 1	5	12,93	4,42	7,08	17,67	14,00	9,75	16,13	$p=0,070$
2-я группа / Group 2	7	10,55	9,70	0,03	26,25	11,33	2,00	19,17	

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

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

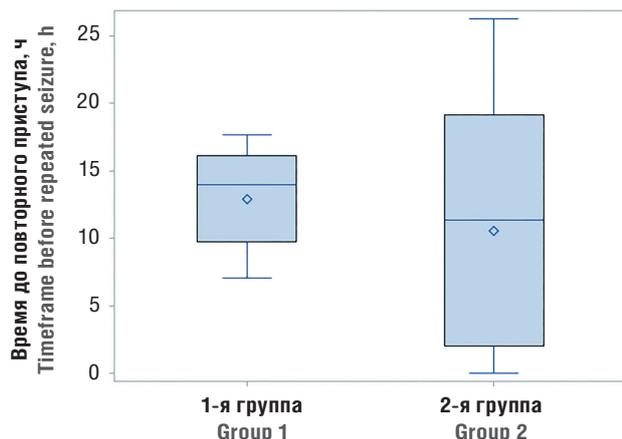


Рисунок 1. Ящичная диаграмма времени до повторного первично-генерализованного или билатерального тонического/клонического/тонико-клонического судорожного припадка в течение 48 ч после введения препарата

Figure 1. Time box diagram before repeated primary generalized or bilateral tonic/clonic/tonic-clonic seizure within 48 hours after using the drug

ентов: у 7 (87,5%) в 1-й группе и у 8 (66,7%) во 2-й группе. Различия между группами были статистически незначимы ($p=0,603$) (табл. 9).

Большинство нежелательных явлений (14 НЯ) представляли собой нарушения со стороны нервной системы и проявлялись в виде развития у пациентов сонливости и медикаментозной седации в течение нескольких часов после введения препарата. Данные НЯ являются ожидаемыми и объясняются механизмом действия диазепама. Все они охарактеризованы как связанные с исследуемой терапией. Связь с препаратом зарегистрирована для 14 НЯ у 10 пациентов: 9 больных в 1-й группе и 1 пациент во 2-й группе. Различия между группами статистически значимы ($p=0,016$).

У 2 пациентов отмечены НЯ, не связанные с исследуемым препаратом. У одного больного из 1-й группы наблюдалась задержка мочеиспускания в течение 8 ч, у другого – отклонения в лабораторных анализах, в частности в клиническом анализе крови (лейкоцитоз до $17,1 \times 10^9/\text{л}$ и увеличение скорости оседания эритроцитов до 55 мм/ч). Данные отклонения были связаны с перенесенной правосторонней пневмонией на фоне COVID-19.

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

Состояние всех пациентов на заключительном визите / The patients' condition at the final visit

Общее состояние всех пациентов на заключительном визите оценивалось как удовлетворительное.

У 1 больного отмечены жалобы на снижение аппетита. Различий между группами по жалобам не наблюдалось. У всех пациентов данные физикального осмотра не выявили патологии. Все основные физиологические показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела) находились в пределах нормальных значений.

При сравнении результатов ЭКГ и ЭЭГ на заключительном визите не было обнаружено различий между группами по количеству пациентов с отклонениями от нормы. Данные лабораторных исследований подтвердили, что введение указанных препаратов не оказывает негативного влияния на основные показатели клинического и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи. Отклонения лабораторных показателей от нормы носили единичный характер, и нельзя предполагать наличие общих трендов к изменению соответствующих показателей у получавших исследуемые препараты пациентов. Клинически значимых отклонений лабораторных показателей от нормы, связанных с препаратом, не зарегистрировано ни у одного больного.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Экстренное купирование развившегося припадка у больного эпилепсией – задача большой важности, особенно у ребенка, поскольку воздействие приступа на головной мозг в детском возрасте особенно вредно [3, 7]. Большое значение имеет доступность экстренной антиконвульсивной терапии, складывающейся из двух компонентов: доступности самого препарата согласно действующим нормативным актам и доступности его введения. Ввести препарат парентерально родные и близкие ребенка не могут, и им приходится ждать приезда бригад скорой помощи, из-за чего теряется воистину драгоценное время. Простота введения ректальной формы диазепама определяет не только комфортность, но и своевременность применения препарата на начальных стадиях развития пароксизма, что очень важно не только для купирования самого припадка, но и для предупреждения такого грозного явления, как эпилептический статус.

Полученные нами данные о сопоставимых эффективности и безопасности ректальной и инъекционной форм диазепама согласуются с результатами неоднократно проведенных ранее исследований. Более того, в исследовании J.J. Cereghino et al. [10] эффективность ректального диазепама (препарат Диастат) была равна 55%. R.C. Scott et al. [3] указали на эффективное прерывание припадка в 59% случаев, тогда как по нашим данным, препарат прерывал судорожный пароксизм в 87% случаев.

J.J. Cereghino et al. [10] и другие авторы указывают в качестве наиболее часто возникающих НЯ симптомы угнетения центральной нервной системы. Сход-

Таблица 9. Сводные данные о нежелательных явлениях по физиологическим системам и связи с препаратом

Table 9. Summary data on drug-related adverse events in diverse physiological systems

Нежелательное явление / Adverse event	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		Всего / Total
	С / R	НС / NR	С / R	НС / NR	
<i>Значительные отклонения в лабораторных анализах / Significant deviations in laboratory tests</i>					
Лейкоцитоз, повышение СОЭ / Leukocytosis, increased ESR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (6,3)
<i>Нарушения со стороны мочевыводящих путей / Disorders of urinary tract</i>					
Задержка мочи / Urinary retention	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
<i>Нарушения со стороны нервной системы / Nervous system disorders</i>					
Медикаментозная седация / Medical sedation	7 (87,5)	0 (0,0)	5 (62,5)	0 (0,0)	12 (75,0)
Сонливость / Sleepiness	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (12,5)

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; С – связанное с терапией; НС – не связанное с терапией.

Note. ESR – erythrocyte sedimentation rate; R – related to therapy; NR – unrelated to therapy.

ную картину мы наблюдали и у наших пациентов: большинство НЯ представляли собой нарушения со стороны нервной системы и проявлялись в виде развития сонливости и медикаментозной седации в течение нескольких часов после введения препарата. Данные НЯ вполне ожидаемы и объясняются механизмом действия исследуемого препарата.

Лекарственный препарат «Сибазон, раствор ректальный» (МНН: диазепам) одобрен Минздравом России и зарегистрирован на территории Российской Федерации. Мы убеждены, что введение в оборот ректальной формы диазепама существенно расширит возможности экстренного купирования пароксизмов и позволит избежать многих проблем у детей, страдающих эпилепсией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- эффективность ректальной формы препарата диазепам при купировании генерализованных эпилептических пароксизмов у детей сопоставима с эффективностью формы, предназначенной для внутримышечного введения;
- ректальная форма препарата в силу простоты введения предпочтительнее для использования в амбулаторной практике;
- препарат безопасен, обладает хорошей переносимостью и может быть рекомендован для клинического применения в рамках рутинной медицинской практики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 367 (9509): 499–524. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8).
2. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В. и др. Эпидемиология детской эпилепсии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012; 2: 44–50.
3. Scott R.C., Besag F.M., Neville B.G. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 (9153): 623–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06425-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06425-3).
4. Nunley S., Glynn P., Rust S., et al. A hospital-based study on caregiver preferences on acute seizure rescue medications in pediatric patients with epilepsy: intranasal midazolam versus rectal diazepam. *Epilepsy Behav*. 2019; 92: 53–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.007>.
5. Haut S.R., Seinfeld S., Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2016; 63: 109–17. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.018>.
6. Mula M. New non-intravenous routes for benzodiazepines in epilepsy: a clinician perspective. *CNS Drugs*. 2017; 31 (1): 11–7.
7. Raspall-Chaure M., Martinez-Bermejo A., Sanchez-Carpintero R., et al. Cost-effectiveness of buccal midazolam in the treatment of prolonged convulsive seizures in the outpatient setting in Spain. *Rev Neurol*. 2014; 58 (11): 481–6 (in Spanish).
8. Jain P., Sharma S., Dua T., et al. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2016; 122: 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.02.006>.
9. Wallace A., Wirrell E., Payne E. Seizure rescue medication use among US pediatric epilepsy providers: a survey of the Pediatric Epilepsy Research Consortium. *J Pediatr*. 2019; 212: 111–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.034>.
10. Cereghino J.J., Mitchell W.G., Murphy J., et al. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology*. 1998; 51 (5): 1274–82. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.5.1274>.
11. Jafarpour S., Hirsch L.J., Gainza-Lein M., et al. Seizure cluster: definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*. 2019; 68: 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.013>.
12. Dreifuss F.E., Rosman N.P., Cloyd J.C., et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med*. 1998; 338 (26): 1869–75. <https://doi.org/10.1056/NEJM199806253382602>.

REFERENCES:

- Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 367 (9509): 499–524. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8).
- Shneider N.A., Shapovalova E.A., Dmitrenko D.V., et al. Epidemiology of children epilepsy. *Siberian Medical Review*. 2012; 2: 44–50 (in Russ.).
- Scott R.C., Besag F.M., Neville B.G. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 (9153): 623–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06425-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06425-3).
- Nunley S., Glynn P., Rust S., et al. A hospital-based study on caregiver preferences on acute seizure rescue medications in pediatric patients with epilepsy: intranasal midazolam versus rectal diazepam. *Epilepsy Behav*. 2019; 92: 53–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.007>.
- Haut S.R., Seinfeld S., Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2016; 63: 109–17. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.018>.
- Mula M. New non-intravenous routes for benzodiazepines in epilepsy: a clinician perspective. *CNS Drugs*. 2017; 31 (1): 11–7.
- Raspall-Chaure M., Martinez-Bermejo A., Sanchez-Carpintero R., et al. Cost-effectiveness of buccal midazolam in the treatment of prolonged convulsive seizures in the outpatient setting in Spain. *Rev Neurol*. 2014; 58 (11): 481–6 (in Spanish).
- Jain P., Sharma S., Dua T., et al. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2016; 122: 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.02.006>.
- Wallace A., Wirrell E., Payne E. Seizure rescue medication use among US pediatric epilepsy providers: a survey of the Pediatric Epilepsy Research Consortium. *J Pediatr*. 2019; 212: 111–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.034>.
- Cereghino J.J., Mitchell W.G., Murphy J., et al. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology*. 1998; 51 (5): 1274–82. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.5.1274>.
- Jafarpour S., Hirsch L.J., Gainza-Lein M., et al. Seizure cluster: definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*. 2019; 68: 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.013>.
- Dreifuss F.E., Rosman N.P., Cloyd J.C., et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med*. 1998; 338 (26): 1869–75. <https://doi.org/10.1056/NEJM199806253382602>.

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