



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Diazepamum
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-49/2015

Data ukończenia: 10 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Drgawki inne niż określone w ChPL.....	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	10
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	14
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	16
4. Źródła.....	18
5. Załączniki.....	19
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-49/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej diazepamum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: drgawki inne niż określone w ChPL.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. we wskazaniu pozarejestacyjnym „drgawki inne niż określone w ChPL” refundowane są obecnie dwa produkty lecznicze zawierające substancję czynną diazepamum: Relsed 2 mg i Relsed 4 mg. Oba produkty mają postać mikrowlewek doodbytniczych. Tym samym przyjęto, że przedmiotem niniejszego raportu będzie diazepam w postaci doodbytniczej.

Produkty lecznicze Relsed 2 mg i Relsed 4 mg objęte są refundacją we wskazaniu: padaczka. Ponadto oba produkty zarejestrowane są we wskazaniach:

- drgawki gorączkowe,
- stan padaczkowy,
- rzucawka ciężarnych,
- napady lęku,
- stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym,
- tężec,
- premedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym.

Biorąc pod uwagę, że zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających diazepamum w leczeniu drgawek innych niż określone w ChPL populacji niniejszego raportu nie mogli stanowić pacjenci z drgawkami gorączkowymi, stanem padaczkowym i rzucawką ciężarnych. Ponadto ze względu na to, iż produkty Relsed 2 mg i Relsed 4 mg refundowane są w leczeniu padaczki, populacji docelowej w niniejszym opracowaniu nie mogli stanowić również pacjenci z padaczką. Tym samym w ramach niniejszego raportu poszukiwane będą dowody dotyczące zastosowania diazepamum w postaci doodbytniczej w leczeniu drgawek z przyczyn innych niż przedstawione powyżej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 28.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu, uwzględnionych w raporcie AOTMiT-OT-434-49/2015 z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (http://www.sign.ac.uk);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group (<http://www.health.govt.nz/>);
- Tripdatabase (https://www.tripdatabase.com);
- <https://www.google.com/>.

Zidentyfikowane w ramach wyszukiwania wytyczne wskazują, że diazepam podawany doodbytniczo jest zalecany:

- w kontroli ostrych napadów drgawkowych u dzieci i dorosłych, jeśli brak jest możliwości leczenia dożylnego (WHO 2016 i 2015),
- w przypadku przedłużających się lub powtarzających się drgawek u dzieci, młodzieży oraz dorosłych, kiedy brak jest możliwości leczenia dożylnego (NICE 2012/2018),
- w leczeniu ostrego stanu związanego z odstawieniem alkoholu oraz drgawek związanych z odstawieniem alkoholu (NICE 2010/2018) oraz
- w leczeniu drgawek występujących podczas opieki paliatywnej (SEN 2016).

W odnalezionych wytycznych na zbliżonym poziomie zaleceń do diazepamum znajdują się przede wszystkim inne leki z grupy benzodiazepin, tj. midazolam, który może być podawany doustnie lub donosowo oraz doodbytniczo lub donosowo lorazepam.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>WHO 2016 (World Health Organization) międzynarodowe</p>	<p>Wytyczne WHO z 2016 r. dotyczą oceny i leczenia chorych pediatrycznych w nagłych wypadkach w stanie krytycznym.</p> <p>W kontroli ostrych napadów (w tym napadów drgawkowych) u dzieci, jeśli brak jest możliwości leczenia dożylnego, należy zastosować nieparenteralne drogi podania benzodiazepin. Jako możliwe opcje leczenia wymieniono: doodbytniczy diazepam, doustny lub donosowy midazolam i doodbytniczy lub donosowy lorazepam. Niektóre benzodiazepiny (lorazepam lub midazolam) można podawać domięśniowo, co jednak wymaga dodatkowego doświadczenia i wydatków. Wybór leczenia może zależeć od dostępności, doświadczenia i preferencji społecznych (siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: niska).</p> <p>U dzieci z ostrymi napadami, w przypadku gdy jest możliwość leczenia dożylnego, zalecane jest stosowanie dożylnego diazepamum lub dożylnego lorazepamum (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: bardzo niska).</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów. Nie zidentyfikowano żadnego konfliktu interesów, który uznano by za szkodliwy i wszyscy autorzy w pełni uczestniczyli w tworzeniu rekomendacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Federacja Rosyjska oraz United Nations Life Saving Commodities Commission wsparły przygotowanie publikacji.</i></p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji oparte zostały na skali GRADE.</i></p> <p><i>Poziom jakości dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>wysoki – istnieje bardzo duża pewność, że rzeczywisty wynik jest bardzo zbliżony do szacowanego;</i> • <i>umiarkowany – umiarkowana pewność, co do szacowanego wyniku. Możliwe, że szacowany wynik jest</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>zbliżony do rzeczywistego, ale istnieje też możliwość, że efekty te różnią się znacząco;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>niski – pewność co do oszacowanego wyniku jest ograniczona. Rzeczywisty wynik może być znacząco inny;</i> <i>bardzo niski – pewność co do oszacowanego wyniku jest bardzo niska. Możliwe, że prawdziwy wynik jest znacząco inny.</i> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>silna – pożądane rezultaty przestrzegania zaleceń zdecydowanie przewyższają niepożądane efekty. W większości przypadków zalecenie może zostać przyjęte jako reguła;</i> <i>warunkowa – pożądane rezultaty interwencji prawdopodobnie przewyższają niepożądane efekty. Jednakże rekomendacja dotyczy jedynie specyficznej grupy chorych, populacji lub warunków; lub nowe dowody mogą zmienić relację ryzyka do korzyści; lub spodziewane korzyści mogą nie spełniać wymagań dotyczących kosztów lub zasobów w danych warunkach;</i> <i>brak rekomendacji – dalsze prace badawcze są wskazane zanim jakkolwiek rekomendacja będzie mogła być wydana.</i>
<p>WHO 2015 (World Health Organization) międzynarodowe</p>	<p>Rekomendacja WHO z 2015 r. dotyczy zastosowania leków przeciwpadaczkowych w pierwszej linii leczenia ostrych napadów drgawkowych, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego.</p> <p>Celem kontroli ostrych napadów drgawkowych u dorosłych, jeśli brak jest możliwości leczenia dożylnego, należy zastosować benzodiazepiny podawane nieparenteralnie. Jako możliwe opcje leczenia wymieniono: doodbytniczy diazepam, doustny lub donosowy midazolam i doodbytniczy lub donosowy lorazepam. Niektóre benzodiazepiny (lorazepam lub midazolam) można podawać domięśniowo, jednak wymaga to dodatkowego doświadczenia i wydatków. Wybór leczenia może zależeć od dostępności, doświadczenia i preferencji społecznych (siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: niska).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji oparte zostały na skali GRADE.</i></p> <p><i>Poziom jakości dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>wysoki – istnieje bardzo duża pewność, że rzeczywisty wynik jest bardzo zbliżony do szacowanego;</i> <i>umiarkowany – umiarkowana pewność, co do szacowanego wyniku. Możliwe, że szacowany wynik jest zbliżony do rzeczywistego, ale istnieje też możliwość, że efekty te różnią się znacząco;</i> <i>niski – pewność co do oszacowanego wyniku jest ograniczona. Rzeczywisty wynik może być znacząco inny;</i> <i>bardzo niski – pewność co do oszacowanego wyniku jest bardzo niska. Możliwe, że prawdziwy wynik jest znacząco inny.</i> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>silna – pożądane rezultaty przestrzegania zaleceń zdecydowanie przewyższają niepożądane efekty. W większości przypadków zalecenie może zostać przyjęte jako reguła;</i> <i>warunkowa – pożądane rezultaty interwencji prawdopodobnie przewyższają niepożądane efekty. Jednakże rekomendacja dotyczy jedynie specyficznej grupy chorych, populacji lub warunków; lub nowe dowody mogą zmienić relację ryzyka do korzyści; lub spodziewane korzyści mogą nie spełniać wymagań dotyczących kosztów lub zasobów w danych warunkach;</i> <i>brak rekomendacji – dalsze prace badawcze są wskazane zanim jakkolwiek rekomendacja będzie mogła być wydana.</i>
<p>NICE 2012/2018 (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania</p>	<p>Wytyczne NICE z 2012 r. (ostatnia aktualizacja w 2018 r.) dotyczą diagnostyki i leczenia epilepsji oraz drgawek u dzieci, młodzieży oraz dorosłych.</p> <p>Wytyczne opisują między innymi zalecany sposób postępowania w przypadku przedłużających się lub powtarzających się drgawek oraz drgawkowego stanu padaczkowego. Dzieciom, młodzieży i dorosłym, którzy mieli wcześniej epizod lub serię napadów drgawkowych należy przepisywać jedynie podopiecznikowy midazolam lub doodbytniczy diazepam.</p> <p>W pierwszej linii leczenia dzieci, młodzieży i dorosłych z przedłużającymi się lub powtarzającymi się drgawkami należy zastosować podopiecznikowy midazolam. Diazepam należy zastosować, jeśli jest on preferowany lub jeśli podopiecznikowy midazolam nie jest dostępny. W przypadku dostępu żylnego u pacjenta oraz gdy dostępny jest sprzęt do reanimacji, pacjentowi należy podać dożylnie lorazepam.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność podczas odstawiania benzodiazepin (może to trwać do 6 mies. lub dłużej) ze względu na możliwość wystąpienia objawów związanych z odstawieniem leczenia i/lub nawrotów napadów.</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy musieli przedstawić konflikt interesów zgodnie z zasadami przygotowywania wytycznych przez NICE.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Jakość dowodów i siła informacji: brak danych.</i></p>
<p>NICE 2010/2018 (National Institute for Health and Care Excellence)</p>	<p>Wytyczne NICE z 2010 r. (ostatnia aktualizacja w 2018 r.) dotyczą diagnostyki i sposobu postępowania w przypadku zaburzeń związanych ze spożyciem alkoholu.</p> <p>W przypadku ostrego stanu związanego z odstawieniem alkoholu należy rozważyć zastosowanie benzodiazepin lub karbamazepiny. Klometiazol może być stosowany jako opcja alternatywna dla benzodiazepin i karbamazepiny. Jednakże, lek ten powinien być stosowany ostrożnie, jedynie u pacjentów leczonych w placówkach zamkniętych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	<p>i zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku drgawek związanych z odstawieniem alkoholu wskazują, że w takim przypadku należy rozważyć zastosowanie szybko działających benzodiazepin (np. lorazepamu) celem redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnych drgawek. Nie należy stosować fenytoiny w przypadku drgawek spowodowanych odstawieniem alkoholu.</p> <p>W treści dokumentu zaznaczono również, że benzodiazepiny są stosowane w Wielkiej Brytanii w leczeniu objawów związanych z odstawieniem alkoholu, jednak tylko diazepam i chlordiazepoksyd w momencie publikacji (kwiecień 2017 r.) miały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Wielkiej Brytanii w leczeniu ostrych objawów odstawienia alkoholu. Alprazolam, klobazam i lorazepam nie były zarejestrowane w tym wskazaniu. Dodatkowo w ChPL dla alprazolamu wskazano, że benzodiazepiny należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, którzy byli uzależnieni od alkoholu.</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy musieli przedstawić konflikt interesów zgodnie z zasadami przygotowywania wytycznych przez NICE.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Jakość dowodów i siła informacji: brak danych.</i></p>
<p>SEN 2016 (Sociedad Española de Neurología) Hiszpania</p>	<p>Wytyczne SEN 2016 dotyczą postępowania w napadach (w tym napadach drgawkowych) występujących podczas opieki paliatywnej.</p> <p>Biorąc pod uwagę profil pacjentów objętych opieką paliatywną, zaleca się wybór leków przeciwpadaczkowych o niskim potencjale interakcji, które można podać drogą pozajelitową, najlepiej dożylnie. Na podstawie dowodów klinicznych zebranych w wyniku systematycznego przeglądu bazy Medline (via PubMed) diazepam i midazolam wydają się być najodpowiedniejszymi lekami przeciwpadaczkowymi w fazie ostrej, podczas gdy lewetyracetam, kwas walproinowy i lakozamid są zalecane w przypadkach opornych na leczenie i długotrwałej terapii.</p> <p>Jako leki przeciwpadaczkowe pierwszego wyboru wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • benzodiazepiny podawane dożylnie – lorazepam i diazepam stanowią leki pierwszego wyboru biorąc pod uwagę wysoki poziom dowodów (1) oraz poziom zaleceń; • alternatywne sposoby podawania benzodiazepin: midazolam stanowi lek z wyboru w przypadku użycia domięśniowego (poziom dowodów: 2). Midazolam wykazał wyższość w stosunku do doodbytniczego diazepamu (poziom dowodów: 2). Doodbytniczy diazepam stanowi opcję alternatywną dla niedożylnego midazolamu. Opublikowanych zostało wiele dowodów naukowych dotyczących jego zastosowania u dzieci i dorosłych. Podskórny klonazepam stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną w leczeniu paliatywnym. Również lorazepam podawany dojelitowo może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla leczenia paliatywnego; • opcje alternatywne dla benzodiazepin: w przypadku niewydolności oddechowej lub utrudnienia oddychania z powodu sedacji lub gdy nie jest wskazana intubacja, można rozpocząć leczenie kwasem walproinowym lub lidokainą podawaną dożylnie. <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak finansowania publicznego i prywatnego.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom 1 – kontrolowane, prospektywne badania kliniczne z zaślepioną oceną wyników przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, przeglądy systematyczne kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w reprezentatywnej populacji. W obu kategoriach wymagane są: a) randomizacja, b) jasno zdefiniowane cele, c) jasno zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia, d) liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, e) zbliżona charakterystyka pacjentów w grupach lub dostosowanie odnośnie różnic; • poziom 2 – prospektywne badania kohortowe dla reprezentacyjnej populacji z zaślepioną oceną wyników spełniające powyższe kryteria a-e lub prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z zaślepieniem oceny wyników dla reprezentacyjnej populacji niespełniające jednego z kryteriów a-e; • poziom 3 – wszystkie inne kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w których ocena wyników nie zależy od zastosowanego leczenia; • poziom 4 – niekontrolowane badania kliniczne, opisy i serie przypadków, opinie ekspertów.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Drgawki inne niż określone w ChPL

W raporcie nr AOTMiT-OT-434-49/2015, do którego aneks stanowi niniejsze opracowanie oraz na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej diazepamum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: drgawki inne niż określone w ChPL, powołano się na dowody kliniczne opisane w raporcie AOTM/RK/434/5/2013. W raporcie AOTMiT-OT-434-49/2015 nie podano daty aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych. Wskazano jedynie, że w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM/RK/434/5/2013. Tym samym w ramach niniejszego opracowania arbitralnie przyjęto, że ze względu na to, iż ostatnia Opinia Rady Przejrzystości, dotycząca analizowanego zagadnienia, została wydana dnia 1 lutego 2016 roku, aktualizacja wyszukiwania dowodów naukowych obejmie okres od czerwca 2015 roku do dnia aktualizacji wyszukiwania.

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dnia 28.11.2018 roku Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną diazepam w leczeniu drgawek innych niż określone w ChPL. Ze względu na to, że produkty lecznicze Relsed 2 mg i 4 mg, refundowane obecnie we wskazaniu pozarejestacyjnym „drgawki inne niż określone w ChPL”, mają postać mikrowlewek doodbytniczych, strategię wyszukiwania zawężono do diazepamu stosowanego doodbytniczo. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Embase) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.06.2015 r., tj. data przyjęta arbitralnie.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z drgawkami innymi niż określone w ChPL (czyli innymi niż drgawki gorączkowe, stan padaczkowy, rzucawka ciężarnych); ponadto ze względu na to, iż produkty lecznicze Relsed 2 mg i 4 mg są refundowane we wskazaniu padaczka, nie uwzględniono pacjentów z drgawkami padaczkowymi.

Interwencja: diazepam (podanie doodbytnicze).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania diazepamu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane lub jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku wielu dowodów będą kwalifikowane w pierwszej kolejności badania o najwyższym poziomie wiarygodności (najwyższej jakości).

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy 3 przeglądy systematyczne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diazepamu doodbytniczego w porównaniu z innymi terapiami w leczeniu drgawek różnego typu. Populacja w odnalezionych przeglądach nie w pełni odpowiada populacji docelowej niniejszego opracowania, jednakże ze względu na brak lepszych dowodów zdecydowano o ich włączeniu do analizy.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Źródło	Metodyka
<p>McTague 2018 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research <i>Dwóch na trzech autorów zgłosiło konflikt interesów.</i></p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Cel opracowania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdrgawkowych w leczeniu ostrych, toniczno-klonicznych drgawek o dowolnym czasie trwania, w tym potwierdzonego drgawkowego (toniczno-klonicznego) stanu padaczkowego u dzieci, będących w szpitalu lub na oddziale ratunkowym.</p> <p>Przeszukane bazy m.in.: MEDLINE (via Ovid), Rejestr Cochrane Epilepsy Group's, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Register of Studies Online (CRSO), ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (data wyszukiwania: 23 maj 2017).</p> <p>Kryteria selekcji badań: badania randomizowane, badania quasi-randomizowane, równoległe, zaślepiene bądź niezaślepiene</p> <p>Kryteria selekcji populacji: dzieci w wieku od jednego miesiąca do 16 roku życia, które trafiły do oddziału ratunkowego lub oddziału szpitalnego (bezpośrednio ze społeczeństwa) z ostrymi, toniczno-klonicznymi drgawkami i którzy otrzymali leczenie lekiem przeciwpadaczkowym, niezależnie od czasu trwania drgawek.</p> <p>Kwalifikowano dzieci, u których wystąpił pierwszy napad, jak również te ze zdiagnozowaną padaczką. Kwalifikowano drgawki wywołane dowolnymi przyczynami (włączając stan padaczkowy). Włączano badania, w których co najmniej 70% populacji miało uogólnione napady toniczno-kloniczne lub wtórne napady uogólnione, w których zaprezentowano wyniki dotyczące dzieci.</p> <p>Kryteria selekcji interwencji: wyłącznie leki pierwszego rzutu (pierwszy lek podany dziecku w szpitalu); leki podane jako drugie, po niepowodzeniu pierwszego nie były przedmiotem analizy; kwalifikowano badania, w których porównano 2 lub więcej terapii lub dwa lub więcej sposobów podania tego samego leku; lekami rozpatrywanymi w ramach przeglądu były benzodiazepiny (diazepam, lorazepam, midazolam), fenytoina i paraldehyd.</p> <p>Do przeglądu włączono łącznie 18 randomizowanych badań klinicznych obejmujących 2199 pacjentów, u których zastosowano szereg leków przeciwdrgawkowych, podawanych w różnych dawkach i mających różne drogi podania. Sześć z zakwalifikowanych badań dotyczyło diazepamum podawanego doodbytniczo, który porównano z midazolamem podawanym w różny sposób.</p> <p>Włączone badania dotyczące diazepamum:</p> <p>4 badania RCT: (Ashrafi 2010, Baysun 2005, McIntyre 2005, Mplmbaza 2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Terapie: podpoliczkowy midazolam: dawka 0,25-0,5 mg/kg vs doodbytniczy diazepam: dawka 0,3-0,5 mg/kg; – Liczebność populacji: łącznie 648 dzieci; – Wiek: od 2 miesięcy do 16 lat; <p>Figini 2002 (RCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Terapie: donosowy midazolam: dawka 0,2 mg/kg vs doodbytniczy diazepam: dawka 0,3 mg/kg; – Liczebność populacji: 45 dzieci; – Wiek: od 1 miesiąca do 13 lat; <p>Momen 2015 (RCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Terapie: domięśniowy midazolam: nie podano dawki vs doodbytniczy diazepam: nie podano dawki; – Liczebność populacji: 100 dzieci; – Wiek: od 1 miesiąca do 16 lat; <p>Oceniane punkty końcowe:</p> <p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – występowanie drgawek/epizodu drgawkowego stanu padaczkowego, który ustąpił po podaniu leków; – czas od momentu podania leku w szpitalu do momentu ustąpienia drgawek; – częstość występowania specyficznych działań niepożądanych (tj. depresja oddechowa, arytmia serca, niedociśnienie); <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – konieczność włączenia kolejnego leku przeciwdrgawkowego w celu zatrzymania drgawek; – nawrót drgawek w przeciągu 24 godzin od zatrzymania napadu drgawkowego; – częstość przyjmowania na oddział intensywnej terapii. <p>Ocena jakości włączonych badań:</p> <p>Jakość większości uwzględnionych badań waha się od umiarkowanej do bardzo wysokiej. Jednakże jakość dowodów dla niektórych, istotnych punktów końcowych jest niska lub bardzo niska, w szczególności dla porównań leków podawanych drogą inną niż dożylnie. Obniżano ocenę jakości dowodów w przypadku:</p>

Źródło	Metodyka
	<ul style="list-style-type: none"> nieprecyzyjnych wyników (gdym dostępne były tylko ograniczone dane) i szerokich przedziałów ufności, co utrudniało interpretację wyników; niedociągnięć metodologicznych, które mogły doprowadzić do zafalszowania wyników; braku spójności analiz zbiorczych. <p>Największa niepewność co do jakości badań wynikała z braku spójnej definicji „ustąpienia drgawek/napadów drgawkowych po zastosowaniu badanej interwencji”. W zakwalifikowanych badaniach definicja ustąpienia drgawek przedstawiona została jako np.: „ocena kliniczna lekarza”, „zatrzymanie uogólnionych drgawek”, „ustąpienie wszystkich widocznych objawów aktywności drgawkowej” czy też „ustąpienie wszystkich widocznych objawów aktywności motorycznej napadu”.</p>
<p>Jain 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Zadeklarowano brak finansowania Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Cel opracowania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych u dzieci i dorosłych, kiedy brak jest możliwości leczenia dożylnego.</p> <p>Przeszukane bazy m.in.: MEDLINE (od 1980 r. do maja 2015 r.), EMBASE (od 1980 r. do maja 2015 r.), Cochrane CENTRAL i Google Scholar (do maja 2015 r.). Ponadto dokonano ręcznego przeszukiwania wybranych czasopism oraz doniesień konferencyjnych.</p> <p>Kryteria selekcji badań: randomizowane i quasi-randomizowane badania kontrolowane niezależnie od zaślepienia bądź jego braku.</p> <p>Kryteria selekcji populacji: pacjenci (>1 mies. życia) z ostrymi napadami drgawkowymi leczeni w szpitalu lub poza szpitalem. Włączano pacjentów z pierwszymi drgawkami <i>de novo</i> i tych z postawionym rozpoznaniem padaczki. Do przeglądu włączano pacjentów z wszystkimi typami drgawek bez względu na przyczynę (również pacjentów z drgawkowym stanem padaczkowym). Wykluczano pacjentów, którzy przyjmowali leki przeciwdrgawkowe przed badaniem.</p> <p>Kryteria selekcji interwencji: do przeglądu włączano badania porównujące dwa leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu ostrych napadów drgawkowych, przy czym przynajmniej jeden z komparatorów musiał być podawany inną drogą niż dożylnie. Lekami stanowiącymi przedmiot analizy były: midazolam, diazepam, lorazepam i paraldehyd. Analizowano różne sposoby podania leku, w tym doodbytniczą, donosową, podpoliczkową, podjęzykową i domięśniową.</p> <p>Włączone badania: do przeglądu włączono łącznie 26 badań, w tym 12 badań, w których jednym z komparatorów był diazepam doodbytniczy. Ponadto do przeglądu włączono badania oceniające inne leki z grupy benzodiazepin, tj. midazolam, diazepam w postaci innej niż doodbytnicza, lorazepam oraz paraldehyd (brak porównania z diazepamem). Większość pacjentów w przeglądzie stanowiły dzieci. Spośród 12 badań uwzględniających diazepam podawany doodbytniczo 10 dotyczyło dzieci, jedno dzieci i młodych dorosłych, a jedno tylko dorosłych. Łączna liczba chorych w tych badaniach wyniosła 1708 chorych, z czego 838 przyjmowało diazepam drogą doodbytniczą.</p> <p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowe: odsetek pacjentów z klinicznym ustaniem napadów w ciągu 10 minut od podania leku, drugorzędowe: czas od przyjęcia pacjenta do klinicznego ustania napadów (w minutach); czas od podania leczenia do klinicznego ustania napadów (w minutach); częstość występowania zdarzeń niepożądanych: istotna niewydolność oddechu wymagająca wentylacji, bezdech, spowolniony oddech, niedociśnienie. <p>Ocena jakości badań: jakość poszczególnych porównań oceniono przy zastosowaniu programu GRADE Profiler software (V.3.2). W programie ocenianych jest pięć parametrów: ograniczenia dotyczące projektu badania RCT, niespójność wyników, nieobjaśniona heterogeniczność, wykorzystanie dowodów pośrednich, brak precyzji w wynikach oraz stronniczość publikacji. Jakość porównań dla doodbytniczego diazepam oceniono na: bardzo niską dla porównania z doodbytnicznym lorazepamem, niską dla porównań z domięśniowym midazolamem, podjęzykowym lorazepamem i donosowym midazolamem oraz umiarkowaną dla porównania z podpoliczkowym midazolamem. Niska jakość badań wynikała głównie z ryzyka stronniczości i braku precyzji opisanych wyników.</p>
<p>Haut 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Autorzy nie otrzymali wynagrodzenia za swoją pracę. Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>	<p>Metodyka: przegląd systematyczny.</p> <p>Cel opracowania: ocena bezpieczeństwa i skuteczności, jak również satysfakcji pacjentów i opiekunów, leczonych benzodiazepinami podawanymi w różny sposób w celu leczenia nagłych napadów drgawkowych (ang. seizure).</p> <p>Przeszukane bazy: EMBASE, MEDLINE (via PubMed)(data odcięcia 21 kwiecień 2015 r.).</p> <p>Kryteria selekcji badań: randomizowane badania kliniczne; kontrolowane badania nierandomizowane, zarówno retrospektywne jak i prospektywne.</p> <p>Kryteria selekcji populacji: pacjenci w każdym wieku z nagłym napadem epileptycznym lub nieepileptycznym.</p> <p>Kryteria selekcji interwencji: diazepam, lorazepam, midazolam, klobazam, klonazepam podawane</p>

Źródło	Metodyka
	<p>w dowolny sposób (doustnie, podjęzykowo, podpoliczkowo, dożylnie, doodbytniczo, donosowo, domięśniowo)</p> <p>Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 75 badań, w tym 22 badania dotyczące diazepamum stosowanego doodbytniczo w populacji pediatrycznej oraz 5 badań dotyczących diazepamum stosowanego doodbytniczo w populacji osób dorosłych lub w populacji bez ograniczeń wiekowych.</p> <p>Oceniane punkty końcowe: czas do zastosowania leczenia, czas do przerwania napadu drgawkowego, niepowodzenie leczenia nagłego napadu drgawkowego, zapobieganie nawrotom napadów, bezpieczeństwo</p> <p>Ocena jakości włączonych badań: jakość badań została oceniona łącznie dla wszystkich badań narzędziem Cochrane do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Większość badań (64%, 48 badań) została uznana za badania o wysokim ryzyku popełnienia błędu systematycznego ze względu na projekt badania (retrospektywne, z pojedynczą ślepą próbą, niezaślepienie itp.) podczas gdy 24 badań (36%) uznano za badania o niskim ryzyku (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo).</p>

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Badanie wtórne McTague 2018

W przeglądzie McTague 2018 uwzględniono 6 badań RCT, w których oceniano skuteczność midazolamu podawanego na trzy sposoby (podpoliczkowo, donosowo, domięśniowo) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo. Szczegóły analizy przeprowadzonej przez autorów badania McTague 2018 przedstawiono w tabeli poniżej.

Metaanaliza wyników czterech badań, w których porównano podpoliczkowy midazolam z doodbytniczym diazepamem wykazała, że diazepam jest statystycznie istotnie mniej skuteczny w leczeniu drgawek niż midazolam. Jednakże wynik metaanalizy wskazał na znaczną heterogeniczność badań ($I^2=81\%$). Powtórna metaanaliza z zastosowaniem efektu losowego wykazała brak IS różnicy między grupami ($p=0,08$). Przyczyną heterogeniczności może być ocena punktu końcowego w różnym momencie w poszczególnych badaniach. Ponadto w ramach porównania podpoliczkowego midazolamu z diazepamem doodbytniczym wykazano IS większe ryzyko włączenia kolejnego leku w celu zatrzymania drgawek podczas terapii diazepamem.

W badaniu dotyczącym oceny skuteczności donosowego midazolamu w porównaniu do doodbytniczego diazepamum, diazepam okazał się IS mniej skuteczny w zatrzymaniu drgawek w porównaniu do midazolamu. W badaniu odnotowano ponadto trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia konieczności podania kolejnego leku w celu zatrzymania drgawek podczas terapii diazepamem.

W badaniu dotyczącym oceny domięśniowego midazolamu w porównaniu do doodbytniczego diazepamum, w grupie midazolamu drgawki ustąpiły u 48 z 50 pacjentów, a w grupie diazepamum u 47 z 50 pacjentów. Nie wykazano IS różnicy między grupami. Wskazano natomiast IS różnicę pod względem czasu od podania leczenia do ustania drgawek na niekorzyść diazepamum.

Wyłącznie dla porównania domięśniowego midazolamu z doodbytniczym diazepamem jakość dowodów została uznana za umiarkowaną. W przypadku pozostałych porównań jakość została uznana za niską lub bardzo niską co oznacza, że brak jest pewności co do uzyskanych wyników i że kolejne dowody mogą zmienić wnioskowanie.

Tabela 3. Zestawienie skuteczności midazolamu stosowanego w różny sposób w porównaniu z diazepamem doodbytniczym – wyniki przeglądu systematycznego McTague 2018

Punkt końcowy	Ryzyko względne RR (95% CI)	Liczba pacjentów (ilość badań)	Ocena jakości wg GRADE
Podpoliczkowy midazolam vs doodbytniczy diazepam			
Ustanie drgawek: w czasie od 5 minut do godziny Okres obserwacji: do 24 godzin*	1,25 (1,13; 1,38), $p<0,001$ (wynik IS na korzyść midazolamu)	648 (4 badania)	Bardzo niska
Czas od podania leczenia do ustania drgawek Okres obserwacji: do 24 godzin	W jednym badaniu odnotowano brak różnicy pomiędzy grupami. W jednym badaniu zarówno mediana czasu rozpoczęcia terapii i czasu uzyskania efektu była IS krótsza w grupie midazolamu niż diazepamum.	141 (2 badania)	Niska
Częstość występowania niewydolności oddechowej Okres obserwacji: do 24 godzin	0,88 (0,61; 1,25), $p=0,47$ (brak IS różnicy)	648 (4 badania)	Niska

Punkt końcowy	Ryzyko względne RR (95% CI)	Liczba pacjentów (ilość badań)	Ocena jakości wg GRADE
Konieczność włączenia kolejnego leku w celu zatrzymania drgawek Okres obserwacji: do 24 godzin	0,58 (0,42; 0,79), p<0,001 (wynik IS na korzyść midazolamu)	177 (1 badanie)	Niska
Donosowy midazolam vs doodbytniczy diazepam			
Ustanie drgawek: w ciągu 10 minut Okres obserwacji: do 24 godzin	1,47 (1,00; 2,16), p=0,05 (wynik IS na korzyść midazolamu)	45 (1 badanie)	Niska
Częstość występowania depresji oddechowej	Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem działań sercowo-oddechowych lub działań niepożądanych.	45 (1 badanie)	Niska
Konieczność włączenia kolejnego leku w celu zatrzymania drgawek Okres obserwacji: do 24 godzin	0,32 (0,10; 1,03), p=0,06 (brak IS różnicy)	45 (1 badanie)	Niska
Domięśniowy midazolam vs doodbytniczy diazepam			
Ustanie drgawek Okres obserwacji: do 24 godzin	1,02 (0,93; 1,12), p=0,65 (brak IS różnicy)	100 (1 badanie)	Umiarkowana
Czas od podania leczenia do ustania drgawek Okres obserwacji: do 24 godzin	m. 66 s. vs m. 130 s., p<0,001 (IS różnica na korzyść midazolamu)	100 (1 badanie)	Umiarkowana
Częstość występowania niewydolności oddechowej Okres obserwacji: do 24 godzin	U żadnego z pacjentów nie odnotowano depresji oddechowej, oprócz pacjenta, który przez przypadek otrzymał podwójną dawkę domięśniowego midazolamu.	100 (1 badanie)	Umiarkowana
Nawrót drgawek w ciągu 24 godzin Okres obserwacji: do 24 godzin	Wśród pacjentów, u których napady drgawkowe ustąpiły nie odnotowano ich nawrotu w ciągu 24 godzin.	100 (1 badanie)	Umiarkowana

m. – mediana

*Pomiary czasu ustania drgawek były analizowane w podgrupach: ustanie drgawek w ciągu 5 minut: RR=1,22 (95%CI: 1,07; 1,40, p=0,004), ustanie drgawek w ciągu 10 minut: RR=1,07 (95%CI: 0,95; 1,21, p=0,26), ustanie drgawek w ciągu 1 godziny: RR=2,05 (95%CI: 1,45; 2,91, p<0,001)

Ocena jakości wg GRADE:

Umiarkowana – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o oszacowanym efekcie i mogą zmienić oszacowanie

Niska – jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na przekonanie o oszacowanym efekcie i prawdopodobnie zmienią oszacowanie

Bardzo niska – brak pewności co do oszacowań

Badanie wtórne Jain 2016

Odnalezione porównania uwzględniają diazepam podawany doodbytniczo jako komparator dla następujących interwencji: doodbytniczego lorazepamu, domięśniowego midazolamu, podjęzykowego lorazepamu, donosowego midazolamu oraz podpoliczkowego midazolamu.

W jedynym porównaniu w przeglądzie dla diazepamu podawanego doodbytniczo, którego jakość dowodów została uznana za umiarkowaną wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść midazolamu podawanego podpoliczkowo w zakresie ustania napadu w ciągu 10min od podania leku (RR = 1,14; 95% CI: 1,06; 1,24, p=0,0008 dla porównania midazolam vs diazepam). W pozostałych porównaniach jakość dowodów oceniono na niską lub bardzo niską. W zakresie porównań o niskiej jakości zidentyfikowano różnice istotne statystycznie zarówno na korzyść, jak i niekorzyść ocenianej interwencji, jednak wyniki RR nie wskazują na duże różnice w zakresie skuteczności ocenianych benzodiazepin.

Tabela 4. Główne wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy Jain 2016

Porównanie	Źródło danych, jakość dowodów w skali GRADE	Ustanie napadu w ciągu 10 min RR (95%CI)	Czas do ustania napadu	
			od przyjęcia leku	od przyjęcia pacjenta
lorazepam R vs diazepam R	1 badanie (25 pacjentów), bardzo niska jakość	3,17 (1,63; 6,14), p = 0,0006 (wynik IS na korzyść lorazepamu)	0,62 min vs 0,63 min (brak IS różnicy)	nie raportowano

Porównanie	Źródło danych, jakość dowodów w skali GRADE	Ustanie napadu w ciągu 10 min RR (95%CI)	Czas do ustania napadu	
			od przyjęcia leku	od przyjęcia pacjenta
midazolam IM vs diazepam R	1 badanie (100 pacjentów), niska jakość	1,02 (0,93; 1,12), p = 0,46 (brak IS różnicy)	66 s vs 130 s; p <0,001 (średni czas IS krótszy na korzyść midazolamu)	127 s vs 243 s; p <0,001 (średni czas IS krótszy na korzyść midazolamu)
lorazepam SL vs diazepam R	1 badanie (436 pacjentów), niska jakość	0,71 (0,62; 0,81); p < 0,0001 (wynik IS na korzyść diazepamum)	nie raportowano	nie raportowano
midazolam IN vs diazepam R	2 badania* (analizowano dla p.k. odpowiednio 233 i 280 epizodów) niska jakość	1,14 (1,00; 1,25); brak wartości p (wynik IS na korzyść midazolamu)	178,6 s vs 116,7 s; p = 0,005 4,3 min vs 3 min (średni czas IS krótszy na korzyść diazepamum w jednym badaniu)	nie raportowano
midazolam B vs diazepam R	7/6 badań**, umiarkowana jakość	1,14 (1,06; 1,24), p = 0,0008 (wynik IS na korzyść midazolamu)	brak możliwości metaanalizy, w 5 badaniach raportowano krótsze czasy dla midazolamu	nie raportowano

*2 różne badania dla analizowanych punktów końcowych; **7 badań dla ustania napadu w ciągu 10 min i 6 badań dla czasu do ustania napadu od przyjęcia leku

Skróty: B – podpoliczkowo (ang. buccal), IM – domięśniowo (ang. intramuscular), IN – donosowo (ang. intranasal), IS – istotny statystycznie, N – liczba pacjentów, R – doodbytniczo (ang. rectal), SL – podjęzykowo (ang. sublingual), p.k. – punkt końcowy

Ocena jakości wg GRADE:

Umiarkowana – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o oszacowanym efekcie i mogą zmienić oszacowanie.

Niska – jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na przekonanie o oszacowanym efekcie i prawdopodobnie zmienią oszacowanie.

Bardzo niska – brak pewności co do oszacowań.

Badanie wtórne Haut 2016

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii

W odnalezionych przez autorów publikacji Haut 2016 badaniach diazepamum w postaci doodbytniczej, w których raportowano szybkość podania leku wykazano, że diazepam doodbytniczy podawany był szybciej niż terapia dożylna oraz w podobnym czasie do terapii domięśniowej, podjęzykowej/podpoliczkowej oraz terapii donosowej (Tabela 5).

W publikacji Haut 2016 wskazano, że wszystkie oceniane w badaniach benzodiazepiny były ogólnie równoważne pod względem skuteczności przerywania napadów drgawkowych, jednak nie przedstawiono wyników dla poszczególnych leków a jedynie podano łącznie wyniki dla poszczególnych sposobów podania benzodiazepin. Zgodnie z analizą autorów badania Haut 2016 czas do przerwania aktywności napadowej wyniósł w przypadku podania: dożylnego 0,3–5,7 min (21 badań), doodbytniczego 0,6–15,0 min (10 badań), podjęzykowego/podpoliczkowego 2,8–8,0 min (6 badań), domięśniowego 1,1–7,9 min (6 badań), donosowego 2,3–7,5 min (9 badań) i doustnego 24,4 min (1 badanie).

W zakwalifikowanych badaniach w przypadku wszystkich analizowanych interwencji odsetki niepowodzeń leczenia w ciągu 10 minut mieściły się w zakresie od 0 do 67%, odsetki niepowodzeń w ciągu 20 minut mieściły się w zakresie od 0 do 71%, a odsetek niepowodzeń w okresie dla którego nie wskazano przedziału czasowego mieścił się w zakresie od 0 do 89%. W badaniach podania doodbytnicze, podpoliczkowe/podjęzykowe, domięśniowe oraz donosowe były ogólnie tak samo skuteczne jak podania dożylna. W grupie leczonych diazepamem doodbytniczym odsetek niepowodzeń w okresie 10 minut od podania leczenia wyniósł 0–59%, w okresie 20 minut od podania leczenia wyniósł 0–19%, a w przedziale dla którego nie przedstawiono zakresu czasu wyniósł 3–89%. Tak duży obserwowany zakres może być wynikiem różnic pomiędzy badaniami pod względem: badanych populacji (np.: pod względem typu napadów, wieku pacjentów), mocy badania (wiele badań oceniało niepowodzenie leczenia jako drugorzędowy punkt końcowy) oraz definicji niepowodzenia leczenia stosowanej w przeglądzie Haut 2016.

Odsetek pacjentów leczonych benzodiazepinami, w badaniach włączonych do przeglądu Hunt 2016, stosowanymi dożylnie, doodbytniczo, domięśniowo, podpoliczkowo/podjęzykowo lub donosowo doświadczających nawrotów napadów drgawkowych w ciągu 24 godzin wyniósł od 0 do 70%. Niezależnie od czasu półtrwania poszczególnych benzodiazepin, terapia żadnym z analizowanych leków nie zapobiegła całkowicie nawrotom napadów drgawkowych w ciągu 1 godziny, 12 godzin oraz 24 godzin po podaniu terapii. W grupie pacjentów leczonych diazepamem doodbytniczym odsetek pacjentów z nawrotem napadów drgawkowych w ciągu 1 godziny od podania terapii wyniósł 0–31%, w ciągu 12 godzin od podania leczenia

wyniósł 2-70%, a w ciągu 24 godzin od podania leczenia wyniósł 37–39%. Ponadto ze wszystkich ocenianych w badaniach benzodiazepin podawanych co najmniej 3 drogami (np.: diazepam (doodbytniczo, donosowo, domięśniowo), lorazepam (podpoliczkowo/podjęzykowo, donosowo, dożylnie, doodbytniczo) i midazolam (podpoliczkowo/podjęzykowo, domięśniowo, donosowo, dożylnie) najniższą częstość nawrotów odnotowano w przypadku midazolamu, z wyjątkiem podania domięśniowego ocenionego 1 godzinę po podaniu leku (brak wyników dla midazolonu po 24 godz. od podania leczenia).

Tabela 5. Zestawienie skuteczności diazepamum doodbytniczego w porównaniu z innymi benzodiazepinami oraz diazepamem podawanym inaczej niż doodbytniczo – wyniki przeglądu systematycznego Hunt 2016

Punkt końcowy		Porównane terapie / Zastosowana terapia	Źródło danych	Wyniki
Średni czas do podania leczenia (czas od momentu gdy lekarz, sanitariusz lub opiekun zdecydował o leczeniu napadu do momentu podania leku), minuty		Diazepam R vs Diazepam IV	1 badanie	6,8 vs 10,7
		Diazepam R vs Lorazepam IV	1 badanie	12,0* vs 20,0
		Diazepam R vs Midazolam IM	1 badanie	1,1 vs 1,1*
		Diazepam R vs Midazolam B	3 badania	6,3 vs 6,1; 3,0 vs 2,0*; 2,0 vs 2,0
		Diazepam R vs Midazolam IN	2 badania	5,0 vs 5,0; 1,1 vs 0,8*
Zakres procentowy odsetka niepowodzeń leczenia (konieczność podania wielu dawek leku lub zastosowania dodatkowych leków przeciwpadaczkowych w celu zakończenia aktywności napadów)	Niepowodzenia w ciągu 10 minut po podaniu leku	Diazepam R	12 badań	0–59%
		Diazepam IV	12 badań	0–60%
		Diazepam IM	1 badanie	0%
		Lorazepam IV	6 badań	5–67%
		Lorazepam B	1 badanie	44%
		Midazolam B	7 badań	0–47%
		Midazolam IV	2 badania	0–6%
		Midazolam IM	2 badania	8–13%
		Klonazepam O	1 badanie	32%
	Klonazepam IV	1 badanie	0%	
	Niepowodzenia w ciągu 20 minut po podaniu leku	Diazepam R	3 badania	0–19%
		Diazepam IV	1 badanie	0%
		Lorazepam IV	4 badania	0–71%
		Lorazepam B	1 badanie	17%
		Lorazepam IN	2 badania	17–25%
		Midazolam IN	8 badań	0–33%
	Czas nieokreślony	Klobazam O	1 badanie	60%
		Diazepam R	9 badań	3–89%
		Diazepam IV	13 badań	0–57%
		Diazepam IM	1 badanie	22%
		Lorazepam IV	13 badań	0–41%
		Lorazepam R	1 badanie	0%
		Midazolam IV	3 badania	0–35%
		Midazolam IM	4 badanie	4–27%
Zakres procentowy odsetka nawrotów napadów drgawkowych	Nawrót w ciągu 1 godziny po podaniu leku	Midazolam IN	2 badania	0–11%
		Klonazepam IV	1 badanie	54%
		Diazepam R	3 badania	0–31%
		Diazepam IV	6 badań	3–60%
		Diazepam IM	1 badanie	25%
		Lorazepam IV	3 badania	5–41%
		Lorazepam IN	1 badanie	38%
		Midazolam IV	1 badanie	5%
	Midazolam B	1 badanie	0%	
Midazolam IM	1 badanie	31%		
Nawrót w ciągu	Diazepam R	6 badań	2-70%	

Punkt końcowy		Porównane terapie / Zastosowana terapia	Źródło danych	Wyniki
	12 godzin po podaniu leku	Diazepam IV	5 badań	10–69%
		Diazepam IM	2 badania	22–35%
		Lorazepam IV	4 badania	0–18%
		Midazolam IV	1 badanie	5%
		Midazolam B	1 badanie	9%
		Midazolam IM	1 badanie	11%
		Midazolam IN	1 badanie	2%
		Klonazepam IV	1 badanie	18%
	Nawrót w ciągu 24 godzin po podaniu leku	Diazepam R	2 badania	37–39%
		Diazepam IV	2 badania	35–43%
		Lorazepam IV	4 badania	22–43%
		Lorazepam R	1 badanie	0%
		Lorazepam B	1 badanie	36%
		Lorazepam IN	1 badanie	10%
Klonazepam IV	1 badanie	18%		

*mediana

Skórty: R – doodbytniczo (ang. rectal), IV – dożylnie (ang. Intravenous), IM – domięśniowo (ang. Intramuscular), B - podpoliczkowo/podjęzykowo (ang. buccal), IN – donosowo (ang. intranasal); O – doustne (ang. oral)

Punkty końcowe dotyczące zadowolenia z zastosowanego leczenia

W publikacji Haut 2016 przedstawiono ponadto wyniki badań, w których oceniono satysfakcję pacjentów lub opiekunów z zastosowanego leczenia. W trzech badaniach, w których pacjenci byli leczeni wcześniej diazepamem w postaci doodbytniczej, 78–87% pacjentów oraz 69% opiekunów zgłosiło większą chęć stosowania midazolamu donosowo lub klonazepamem doustnie niż diazepamem stosowanego doodbytniczo. W innym badaniu przeprowadzonym w ośrodku leczenia padaczki, 100% pielęgniarek i 86% pacjentów preferowało stosowanie midazolamu podpoliczkowo/podjęzykowo w porównaniu z diazepamem doodbytniczym.

W dwóch kontrolowanych badaniach raportujących satysfakcję opiekunów, w jednym 94% badanych było zadowolonych ze stosowania midazolamu podpoliczkowo/podjęzykowo w porównaniu z 14% zadowolonych ze stosowania diazepamem doodbytniczo; w drugim badaniu odnotowano większe zadowolenie ze stosowania midazolamu donosowo niż diazepamem doodbytniczo (odpowiednio 92,5% vs 72,5%). W innym badaniu bez grupy kontrolnej 87,5% i 90% opiekunów raportowało zadowolenie z terapii doodbytniczym diazepamem po odpowiednio 12 i 24 miesiącach.

Odsetek łatwości stosowania terapii w trzech badaniach wahał się od 90 do 100% zarówno dla diazepamem stosowanego doodbytniczo jak i midazolamu stosowanego donosowo. Ponadto w 3 badaniach bez grupy kontrolnej, w których oceniono percepcję opiekunów odnotowano 45% redukcję umiarkowanego stresu u rodziców chorego dziecka i o 37% „lepsze” oraz o 58% łatwiejsze opanowanie stanu pacjenta z zastosowaniem doodbytniczego diazepamem.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie wtórne McTague 2018

W badaniach włączonych do przeglądu McTague 2018 działania niepożądane odnotowywano bardzo rzadko. Najczęstszym i najbardziej istotnym klinicznie działaniem niepożądanym była depresja oddechowa, której częstość występowania waha się pomiędzy 0-18%. W żadnym badaniu nie wykazano IS różnicy w częstości występowania depresji oddechowej.

Badanie wtórne Jain 2016

W przeglądzie raportowano zdarzenia związane z układem oddechowym, tj. znacząca depresja oddechowa wymagająca wentylacji/bezdech/spowolnienie oddechu. W porównaniu lorazepamem stosowanego doodbytniczo z diazepamem doodbytniczym odnotowano, że 1 pacjent w grupie diazepamem miał znaczącą depresję oddechową. W porównaniu z midazolamem stosowanym domięśniowo nie raportowano znaczących działań niepożądanych. W porównaniu lorazepamem stosowanego podjęzykowo z doodbytniczym diazepamem raportowano brak depresji oddechowej, jednak odnotowano zgony u 6% pacjentów z grupy diazepamem i 3% pacjentów z grupy lorazepamem ($p=0,13$; malaria mózgową była główną przyczyną zgonów w obu grupach).

W porównaniu midazolamu stosowanego donosowo i diazepamum stosowanego doodbytniczo 1 dziecko w grupie midazolamu miało depresję oddechową wymagającą wentylacji. W porównaniu midazolamu stosowanego podpoliczkowo i diazepamum stosowanego doodbytniczo, w jednym z badań 2 pacjentów w grupie midazolamu i 3 pacjentów w grupie diazepamum miało znaczącą depresję oddechową wymagającą wentylacji, a 1 pacjent z grupy diazepamum w innym badaniu miał spowolnienie oddechu i desaturację.

Badanie wtórne Haut 2016

W publikacji Haut 2016 podano, że zdarzenie niepożądane w występujące w miejscu podania leku raportowano dla wszystkich typów podań z wyjątkiem podania dożylnego. Do raportowanych zdarzeń należały: w przypadku podania podpoliczkowego/podjęzykowego odrętwienie jamy ustnej, gorzki smak w ustach, w przypadku podania domięśniowego i doodbytniczego świąd i wysypka oraz nieprzyjemne odczucie w przypadku podania donosowego. Letarg, senność i uspokojenie zgłaszano w przypadku wszystkich sposobów podania leków z wyjątkiem podania donosowego, podobnie jak ból głowy i zaburzenia psychiczne (w tym halucynacje i pobudzenie).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w co najmniej 3 badaniach dla danej substancji czynnej (bez względu na sposób podania) oraz odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń. Ogólnie, podania doodbytnicze i dożylne skutkowały większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi sposobami podania leku, z wyjątkiem podania podpoliczkowego, które skutkowało wysokim (34%) odsetkiem pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. W przypadku pacjentów leczonych diazepamem doodbytniczym najczęściej raportowano senność (9–94%) oraz letarg/uspokojenie (8–49%).

Zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego, takie jak depresja oddechowa, hipowentylacja, duszność i bezdech - zgłaszano w 32% wszystkich badań włączonych do przeglądu Haut 2016. Podanie doodbytnicze oraz dożylne leku wiązało się z większym odsetkiem pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego. Jednakże warto zaznaczyć, że badań leków podawanych doodbytniczo i dożylnie odnaleziono i włączono najwięcej do przeglądu. Ponadto, jak wskazano w przeglądzie, zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego wywołane stosowaniem doodbytniczego diazepamum powodowały niski odsetek ciężkich powikłań i zgonów.

Tabela 6. Zakres odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego Haut 2016

Zdarzenie niepożądane*	DZP R	DZP IV	DZP IM	LZP IV	LZP R	LZP IM	MDZ IV	MDZ B	MDZ IM	MDZ IN	KZP IV
Letarg / uspokojenie	8-49%	3-50%	2%	19-70%	-	-	-	21%	-	-	42%
Ataksja / nieprawidłowa koordynacja	5-11%	88%	2-3%	4-62%	-	-	-	5%	-	-	-
Niedociśnienie	3%	4-15%	-	1-38%	-	-	-	22%	3-6%	-	-
Wymioty	2-10%	13-17%	3-8%	15%	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia psychiczne	1%	42%	3-5%	8%	-	-	-	34%	-	-	-
Senność	9-94%	45%	1-6%	8-10%	-	-	10%	-	-	-	-
Podrażnienie w miejscu podania leku	3%	-	12-17%	-	-	-	-	21%	-	8%	-
Zawroty głowy	2-3%	-	6%	5%	-	-	nie podano %	-	-	-	-
Ból głowy	2%	-	3-17%	-	-	-	-	-	-	-	-
Nadpobudliwość / ślinotok	-	13%	-	-	-	-	6%	-	-	-	nie podano %
Zapalenie płuc	-	1-4%	-	6-15%	-	-	-	-	-	-	-
Bezdech	-	3-7%	-	5%	-	-	-	-	-	-	-
Letarg / sedacja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oddechowe zdarzenia niepożądane łącznie	0-31%	3-46%	-	0-48%	0%	1%	0-24%	1-5%	6%	0-11%	-

* wyłącznie zdarzenia, które raportowano w co najmniej 3 badaniach

Skóty: DZP – diazepam, LZP – lorazepam, MDZ – midazolam, KZP – klonazepam, R – doodbytniczo (ang. rectal), IV – dożylnie (ang. Intravenous), IM – domięśniowo (ang. intramuscular), B – podpoliczkowo/podjęzykowo (ang. buccal), IN – donosowo (ang. intranasal); O – doustne (ang. oral)

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Do niniejszej analizy włączono 3 przeglądy systematyczne, z czego w dwóch przeprowadzono metaanalizę zebranych danych (McTague 2018 i Jain 2016). W powyższych dwóch badaniach wtórnych jakość zebranych dowodów oceniono skalą GRADE. Zgodnie z oceną autorów obu przeglądów jakość większości porównań została uznana za niską lub bardzo niską, co wskazuje na brak pewności odnośnie uzyskanych wyników oraz prawdopodobieństwo, że kolejne dowody mogą zmienić wnioskowanie.

Zgodnie z powyższym, ograniczeniem niniejszej analizy jest brak możliwości wyciągnięcia jednoznacznych wniosków z odnalezionych dowodów. Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych wskazali, że jakość badań pierwotnych oceniających skuteczność stosowania benzodiazepin w leczeniu drgawek jest ogólnie niska i że nowe dowody mogą zmienić wyniki przeprowadzonych analiz. Najwyższa jakość dowodów w przeglądach została oceniona na umiarkowaną.

W przeglądzie McTague 2018 jedynie w przypadku porównania domięśniowego midazolamu z doodbytniczym diazepamem jakość dowodów oceniono na umiarkowaną (1 badanie z udziałem 100 pacjentów). W ramach porównania powyższych terapii wykazano brak różnicy między grupami pod względem częstości występowania ustąpienia drgawek. W badaniu w grupie midazolamu drgawki ustąpiły u 48 z 50 pacjentów, a w grupie diazepamem u 47 z 50 pacjentów. Wykazano natomiast IS różnicę pod względem czasu od podania leczenia do ustania drgawek na niekorzyść diazepamem (mediana 66 sek. vs mediana 130 sek., $p < 0,001$).

Podobnie w przeglądzie Jain 2016 wyłącznie dla jednego porównania jakości dowodów uznano za umiarkowaną. W ramach porównania midazolonu stosowanego podpoliczkowo z diazepamem stosowanym doodbytniczo wykazano IS różnicę na korzyść midazolamu w zakresie ustania napadu w ciągu 10 min od podania leku (RR=1,14; 95% CI: 1,06; 1,24, $p=0,0008$ dla porównania midazolam vs diazepam; 7 badań RCT).

Niniejsza analiza obarczona jest ponadto szeregiem innych ograniczeń. Głównym ograniczeniem jest to, iż populacja w odnalezionych badaniach wtórnych nie w pełni odpowiada populacji docelowej niniejszego przeglądu. W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych, dotyczących pacjentów cierpiących na drgawki inne niż określone w ChPL oraz inne niż drgawki padaczkowe. Nie odnaleziono badań w pełni odpowiadających przyjętemu założeniu. Z tego względu do niniejszego opracowania zakwalifikowano badania, w których część pacjentów spełniała przyjęte kryteria: dwa przeglądy systematyczne z 2016 r. oceniające skuteczność stosowania leków przeciwpadaczkowych, w tym wnioskowanej technologii (diazepamem podawanego doodbytniczo) u chorych z nagłymi napadami epileptycznymi lub nieepileptycznymi (Haut 2016) oraz u chorych z ostrymi napadami drgawkowymi (Jain 2016) oraz jeden przegląd z 2018 roku dotyczący dzieci i młodzieży z ostrymi, toniczno-klonicznymi drgawkami oraz gwałtownymi stanami padaczkowymi (McTague 2018).

Ponadto ograniczeniem niniejszego przeglądu jest również fakt, iż populacja w odnalezionych badaniach zapewne nie pokrywa w 100% wszystkich typów napadów innych niż określone w ChPL oraz innych niż napady padaczkowe, które mogą być leczone refundowanymi produktami leczniczymi zawierającymi diazepamem doodbytniczy (Relsed 2 mg, Relsed 4 mg).

W badaniach zakwalifikowanych do niniejszego raportu diazepam w postaci doodbytniczej porównano z innymi benzodiazepinami stosowanymi w różny sposób. Dostępność poszczególnych substancji czynnych w Polsce zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dostępność w Polsce produktów zawierających substancje czynne oceniane w badaniach wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego opracowania

Substancja czynna, z którą porównano diazepam doodbytniczy w zakwalifikowanych badaniach	Sposoby podania leku stosowane w badaniach	Postacie farmaceutyczne leków zawierających analizowane substancje czynne dostępne w Polsce	Refundowane postacie farmaceutyczne (źródło: Obwieszczenie MZ)*
Midazolam	<ul style="list-style-type: none"> • podpoliczkowy • donosowy • domięśniowy • dożylny 	<ul style="list-style-type: none"> • roztwór do stosowania w jamie ustnej • tabletki • roztwór do wstrzykiwań • roztwór do wstrzykiwań lub infuzji 	-
Lorazepam	<ul style="list-style-type: none"> • podpoliczkowy • podjęzykowy • doodbytniczy • dożylny • donosowy 	<ul style="list-style-type: none"> • tabletki 	-

Substancja czynna, z którą porównano doodbytniczy w zakwalifikowanych badaniach	Sposoby podania leku stosowane w badaniach	Postacie farmaceutyczne leków zawierających analizowane substancje czynne dostępne w Polsce	Refundowane postacie farmaceutyczne (źródło: Obwieszczenie MZ)*
Diazepam	<ul style="list-style-type: none"> • dożylny • domięśniowy 	<ul style="list-style-type: none"> • mikrowlewka doodbytnicza, roztwór • roztwór doodbytniczy • tabletki • roztwór do wstrzykiwań • zawiesina doustna 	<ul style="list-style-type: none"> • zawiesina doustna • mikrowlewka doodbytnicza, roztwór
Klonazepam	<ul style="list-style-type: none"> • doustny • dożylny 	<ul style="list-style-type: none"> • roztwór do wstrzykiwań • tabletki 	<ul style="list-style-type: none"> • tabletki
Klobazam	<ul style="list-style-type: none"> • doustny 	<ul style="list-style-type: none"> • tabletki 	-

*część leków m.in. stosowanych jako infuzje dożylnie lub iniekcje domięśniowe może być refundowana w ramach leczenia szpitalnego

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Haut 2016 Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2016 Oct;63:109-117.
- Jain 2016 Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. 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 May;122:47-55.
- McTague 2018 McTague A1, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 10;1:CD001905.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- NICE 2010/2018 NICE. Alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications. Clinical guideline [CG100]. Published date: June 2010. Last updated: April 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg100> [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- NICE 2012/2018 NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Published date: January 2012. Last updated: April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- SEN 2016 León Ruiz M1, Rodríguez Sarasa ML2, Sanjuán Rodríguez L3, Pérez Nieves MT4, Ibáñez Estélez F5, Arce Arce S6, García-Albea Ristol E7, Benito-León J8. Guidelines for seizure management in palliative care: Proposal for an updated clinical practice model based on a systematic literature review. *Neurologia.* 2017 Feb 27. pii: S0213-4853(17)30003-8.
- WHO 2015 WHO. Anti-epileptic medications for management of acute convulsive seizures when no intravenous access is available. [Updated 2015]. http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/epilepsy/q1/en/ [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- WHO 2016 WHO. Paediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children. Updated guideline 2016. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/paediatric-emergency-triage-update/en/ [data dostępu: 28.11.2018 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Relsed 2 mg/ml Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Relsed, 5 mg/2,5 ml. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7954> [data dostępu: 28.11.2018 r.]
- ChPL Relsed 4 mg/ml Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Relsed, 10 mg/2,5 ml. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7955> [data dostępu: 28.11.2018 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 8. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)								
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	5909990751518	16,09	16,89	20,32	12,45	ryczałt	11,07
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	5909990751617	18,58	19,51	24,90	24,90	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Diazepam [MeSH]	17 539
#2	Diazepam [Title/Abstract] OR Diazemuls [Title/Abstract] OR Faustan [Title/Abstract] OR Valium [Title/Abstract] OR Seduxen [Title/Abstract] OR Sibazon [Title/Abstract] OR Stesolid [Title/Abstract] OR Apaurin [Title/Abstract] OR Relanium [Title/Abstract]	19 824
#3	#1 OR #2	25 272
#4	Administration, Rectal [MeSH]	2 426
#5	Rectal [Title/Abstract] OR Anal [Title/Abstract] OR Rectally [Title/Abstract] OR Infusion [Title/Abstract]	319 549
#6	#4 OR #5	320 144
#7	#3 AND #6	1 139
#8	Seizures [MeSH]	59 086
#9	Seizure [Title/Abstract] OR Seizures [Title/Abstract] OR Convulsion [Title/Abstract] OR Convulsios [Title/Abstract]	113 840
#10	#8 OR #9	135 834
#11	#7 AND #10	454
#12	Search (#7 AND #10) Filters: Publication date from 2015/06/01 to 2018/12/31	46

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'Diazepam'/syn	80 764
#2	'Diazepam':ti,ab OR 'Diazemuls':ti,ab OR 'Faustan':ti,ab OR 'Valium':ti,ab OR 'Seduxen':ti,ab OR 'Sibazon':ti,ab OR 'Stesolid':ti,ab OR 'Apaurin':ti,ab OR 'Relanium':ti,ab OR 'Relsed':ti,ab	25 993
#3	#1 OR #2	80 770
#4	'Administration, Rectal'/syn	19 168
#5	'Rectal':ti,ab OR 'Anal':ti,ab OR 'Rectally':ti,ab OR 'Infusion':ti,ab	443 635
#6	#4 OR #5	455 604
#7	#3 AND #6	4 073
#8	'Seizures'/syn	225 932
#9	'Seizure':ti,ab OR 'Seizures':ti,ab OR 'Convulsion':ti,ab OR 'Convulsions':ti,ab	181 311

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	#8 OR #9	238 745
#11	#7 AND #10	1 600
#12	#7 AND #10 AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [polish]/lim) AND [humans]/lim AND [2015-2018]/py	147

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1 913
#2	"Diazepam":ti,ab,kw OR "Diazemuls":ti,ab,kw OR "Faustan":ti,ab,kw OR "Valium":ti,ab,kw OR "Seduxen":ti,ab,kw OR "Sibazon":ti,ab,kw OR "Stesolid":ti,ab,kw OR "Aparin":ti,ab,kw OR "Relanium":ti,ab,kw OR "Relsed":ti,ab,kw	5 306
#3	#1 OR #2	5 315
#4	MeSH descriptor: [Administration, Recta] explode all trees	542
#5	"Rectal":ti,ab,kw OR "Anal":ti,ab,kw OR "Rectally":ti,ab,kw OR "Infusion":ti,ab,kw	52 102
#6	#4 OR #5	52 102
#7	#3 AND #6	405
#8	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	877
#9	"Seizure":ti,ab,kw OR "Seizures":ti,ab,kw OR "Convulsion":ti,ab,kw OR "Convulsions":ti,ab,kw	6 421
#10	#8 OR #9	6 442
#11	#7 AND #10	102
#12	#11 from 2015 to November 2018	17