

# Midazolam (Buccolam<sup>®</sup>) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Neuraxpharm.

**Zamawiający**

Neuraxpharm  
Poleczki 35  
02-822 Warszawa

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
Słowa kluczowe .....	8
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>10</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	10
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	12
<b>3 Metody .....</b>	<b>14</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	14
3.1.1 Kryteria włączenia .....	14
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	15
3.2 Źródła danych .....	15
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	16
3.4 Selekcja informacji .....	19
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	19
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	20
3.7 Analiza statystyczna .....	20
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>21</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	21
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych .....	24
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	27
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	29
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	32
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	33
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	33
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	34
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia .....	35
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	35
<b>5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ .....</b>	<b>36</b>
5.1 Odpowiedź na leczenie .....	37
5.2 Czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego .....	38
5.3 Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut .....	39
5.4 Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie .....	40
5.5 Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego .....	42

---

<b>6</b>	<b>ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA</b> .....	<b>44</b>
6.1	Depresja oddechowa.....	44
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej</b> .....	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Dodatkowe dowody naukowe</b> .....	<b>47</b>
8.1	Ashrafi 2010 .....	50
8.2	Mpimbaza 2008 .....	51
8.3	Scott 1999 .....	52
8.4	Kutlu 2003 .....	53
8.5	Baysun 2005 .....	53
8.6	Khan 2014.....	54
8.7	Moretti 2019 .....	55
8.8	Yoshinaga 2021.....	56
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne</b> .....	<b>60</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 60	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	60
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	61
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	61
<b>10</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>63</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>65</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych</b> .....	<b>69</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>71</b>
<b>14</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>72</b>
14.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	72
14.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane .....	72
14.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	74
14.4	Spis badań włączonych .....	79
14.5	Spis badań wykluczonych.....	80
14.6	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych .....	82
14.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	87
	<b>Spis rysunków</b> .....	<b>90</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>91</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>93</b>

---

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
$N_i$	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
$N_k$	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
ns	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
SE	stan padaczkowy (ang. <i>status epilepticus</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZN	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych wybrano diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych.

### Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 16 listopada 2021 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz na podstawie opracowań wtórnych.

### Wyniki przeglądu systematycznego

Do dnia 16 listopada 2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dzieci (w wieku  $\geq 6$  mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do szpitala (badanie McIntyre 2005). Badanie włączone do analizy przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych.

Analiza skuteczności midazolamu podawanego podpoliczkowo na podstawie badania McIntyre 2005 wykazała:

- istotnie statystycznie większą częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, w przypadku zastosowania midazolamu niż diazepamowi w obu wariantach analizy:

- wszystkie epizody drgawkowe: OR=3,39 [95%CI: 1,93; 5,96],  $p < 0,0001$ ; RD=0,29 [95%CI: 0,16; 0,41],  $p < 0,00001$ ; NNT=4 [95%CI: 3; 7];
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=2,90 [95%CI: 1,55; 5,41],  $p = 0,0009$ ; RD=0,25 [95%CI: 0,11; 0,39],  $p = 0,0005$ ; NNT=4 [95%CI: 3; 10];
- istotnie statystycznie krótszy czas do ustania napadu drgawkowego po podaniu midazolamu w porównaniu z diazepamem w obu wariantach analizy:
  - wszystkie epizody drgawkowe: mediana 8 minut [IQR: 5; 20] vs 15 minut [IQR: 5; 31],
    - HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,90],  $p = 0,01$ ;
  - pierwsze epizody drgawkowe: mediana 10 minut [IQR: 5; 22] vs 15 minut [IQR: 6; 32],
    - HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,96],  $p = 0,01$ ;
- istotnie statystycznie większe w grupie midazolamu niż w grupie diazepamem odsetki chorych, u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut
  - wszystkie epizody drgawkowe: OR=2,70 [95%CI: 1,56; 4,67],  $p = 0,0004$ ; RD=0,24 [95%CI: 0,11; 0,37],  $p = 0,0002$ ; NNT=5 [95%CI: 3; 9];
  - pierwsze epizody drgawkowe: OR=2,12 [95%CI: 1,16; 3,86],  $p = 0,01$ ; RD=0,19 [95%CI: 0,04; 0,33],  $p = 0,01$ ; NNT=6 [95%CI: 4; 25];
- istotnie statystycznie większe w grupie diazepamem niż w grupie midazolamu odsetki chorych, u których podano lorazepam dożylnie w przypadku nieustąpienia napadu drgawkowego w ciągu 10 minut:
  - wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,37 [95%CI: 0,21; 0,64],  $p = 0,0004$ ; RD=-0,24 [95%CI: -0,37; -0,11],  $p = 0,0002$ ; NNH=na;
  - pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,45 [95%CI: 0,25; 0,83],  $p = 0,01$ ; RD=-0,19 [95%CI: -0,34; -0,05],  $p = 0,008$ ; NNH=na;
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego w przypadku zastosowaniu midazolamu niż diazepamem w obu wariantach analizy:
  - wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,33 [95%CI: 0,13; 0,82],  $p = 0,02$ ; RD=-0,19 [95%CI: -0,35; -0,03],  $p = 0,02$ ; NNH=na;
  - pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,29 [95%CI: 0,10; 0,82],  $p = 0,02$ ; RD=-0,21 [95%CI: -0,39; -0,03],  $p = 0,02$ ; NNH=na.

Analiza bezpieczeństwa midazolamu podawanego podpoliczkowo na podstawie badania McIntyre 2005 wykazała porównywalną częstość występowania depresji oddechowej po podaniu midazolamu i diazepamem w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego:

- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,71 [95%CI: 0,22; 2,30],  $p = \text{ns}$ ; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04],  $p = \text{ns}$ ;

- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,60 [95%CI: 0,16; 2,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI:-0,10; 0,04], p=ns.

Wysoką skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepamu podawanego doodbytniczo w zakresie przerywania napadów drgawkowych u dzieci potwierdzają również randomizowane badania kliniczne Ashrafi 2010 i Mpimbaza 2008 przeprowadzone w innych populacjach, tj. azjatyckiej i afrykańskiej, uwzględnionych w ramach niniejszej analizy jako dodatkowe dowody naukowe.

Wyniki opracowań wtórnych zidentyfikowanych w ramach niniejszej analizy, w których uwzględniono główne badanie kliniczne McIntyre 2005, jak również badania kliniczne opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych, potwierdzają większą skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo niż diazepam podawanego doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa, w szczególności w zakresie występowania depresji oddechowej.

### Wnioski

Wyniki porównania bezpośredniego midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo wskazują na istotną statystycznie i klinicznie przewagę midazolamu w kontekście przerywania napadów drgawkowych u dzieci oraz skrócenia czasu trwania napadu drgawkowego, tj. czasu od podania leku do momentu ustania napadu drgawkowego. **Należy zaznaczyć, że przewagę kliniczną midazolamu nad diazepamem wykazano w obrębie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Spójność wyników podnosi więc wiarygodność przeprowadzonej analizy.**

Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania depresji oddechowej oraz napadów drgawkowych wymagających intubacji, zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w celu przerywania napadu drgawkowego może być uznane za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo.

Mając na uwadze jednoznaczne wyniki z głównego badania klinicznego włączonego w niniejszej analizie oraz potwierdzenie ich w ramach badań uzupełniających (badania kliniczne uwzględnione w ramach dodatkowych do dowodów naukowych), jak również ugruntowaną pozycję leku (pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011 r.) nie należy spodziewać się przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w populacji pediatrycznej.

Wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej, tj. wytycznych Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2018 r., *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2021 r. i *American Epilepsy Society* (AES) z 2016 r. **Należy zaznaczyć, że wytyczne NICE z 2021 r. wskazują, że midazolam podawany podpoliczkowo jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu.**



## Słowa kluczowe

midazolam, napady drgawkowe, analiza kliniczna

# 1 Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla midazolamu podawanego podjęzykowo w analizowanej populacji chorych wybrano diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dzieci. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dzieci. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	niemowlęta, dzieci, małe dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe
Interwencja (I)	midazolamu podawany podopiecznikowo (Buccolam®)
Komparator (C)	diazepam podawany doodbytniczo
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie - przerwanie napadu drgawkowego,</li> <li>• czas do momentu ustania napadu drgawkowego</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną;</li> <li>• badania wtórne;</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną.</li> </ul>

### 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Padaczka, nazwana przez Hipokrates „wielką chorobą” dotyka aż 50 mln ludzi na świecie (Padaczka 2020). Napady drgawkowe występują u ok. 1% populacji, z czego w ok. 80% przypadków u osób przed osiągnięciem 20 roku życia (populacja pediatryczna). **Można zatem przyjąć, że padaczka stanowi chorobę społeczną (Górecki 2019).**

Aktualnie padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży, a u ok. 3% dzieci chorych na padaczkę obserwuje się stany padaczkowe, czasem jako pierwszą manifestację choroby (Kawalec, 2013). 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę (PTE 2018).

Konwulsyjny stan padaczkowy (CSE, ang. *convulsive status epilepticus*) jest najczęstszym i najpoważniejszym stanem neurologicznym u dzieci. Historycznie konwulsyjny stan padaczkowy definiowano jako drgawki trwające co najmniej 30 minut, z kolei dowody naukowe sugerują, że drgawki trwające co najmniej 5 minut wymagają leczenia. Zdaniem autorów badania epidemiologicznego Mitchell 2021 częstość występowania

i rozpowszechnienie CSE zgodnie obecną definicją ILAE nie jest znana. Wyniki kohortowego badania przeprowadzonego w Szkocji w populacji dzieci przyjętych na pediatryczne oddziały ratunkowe wskazują, że roczna chorobowość CSE wynosi ok. 0,81 [95%CI: 0,72; 0,91] na 1 000 dzieci w wieku od 0 do 14 lat (Mitchell 2021).

Szacuje się, że w Polsce na padaczkę choruje ok. 300 tysięcy osób i liczba ta stale rośnie (Padaczka 2020). W około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% - do 11 roku życia, w 70% - do 14 r. ż., i w ok. 80% - do 20 r. ż. (Górecki, 2019). Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przeciągu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych (Martuzalska 2015).

Analizując dostępne dane, pochodzące z regionów europejskich (Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy i Szwajcaria) dotyczące dzieci (w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia), napady drgawkowe występują ze częstością 0,32-1,26/miesiąc (Lee, 2014).

Tab. 2. Częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci (Lee 2014).

Kraj	Częstość występowania napadów drgawkowych w miesiącu	Roczna częstość występowania napadów drgawkowych
Szkocja	1,26	15,12
Walia	1,17	14,04
Niemcy	1,27	15,24
Hiszpania	0,75	9,00
Francja	0,27	3,24
Włochy	0,37	4,44
Szwajcaria	0,32	3,84

Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie. Najczęściej z powodu napadów padaczkowych cierpią najmłodszy, w pierwszej dekadzie życia (14, /100 000), oraz najstarsi pacjenci w wieku >60 lat. (PTE 2018).

Dostępne doniesienia dla północnego Londynu wskazują, że współczynnik zachorowalności na konwulsyjny stan padaczkowy u dzieci wynosi 18-20/100 000/rok i jest wyższy niż w przypadku dorosłych (4-6/100 000/rok) (Novorol 2007). W badaniu NLSTEPSS (*North London Status Epilepticus in Childhood Surveillance Study*) przeprowadzonym w celu oceny występowania stanu padaczkowego w populacji pediatrycznej w Londynie, największy współczynnik zachorowalności odnotowano dla dzieci poniżej 1 roku życia. Wyniósł on 51/100 000/rok (Chin 2006), czyli ponad 2 razy więcej niż sugerują dane obejmujące cały okres dzieciństwa. Zaobserwowano również spadek liczby nowych przypadków konwulsyjnego stanu padaczkowego wraz z wiekiem chorych. Współczynnik zachorowalności wyniósł: 29/100 000/rok w przypadku dzieci w wieku 1-4 lat, 9/100 000/rok u dzieci w wieku 5-9 lat i 2/100 000/rok u dzieci w wieku 10-15 lat (Chin 2006). Obserwowana dysproporcja ukazująca znacznie częstsze występowanie omawianego schorzenia u noworodków i niemowląt tłumaczona jest niedojrzałością mózgu (przewaga neurotransmisji aktywującej nad hamującą), czy wrodzonymi i metabolicznymi schorzeniami występującymi w tej grupie wiekowej (Millichap 2007).

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2021 r. (stan na 30.06.2021 r.) dotyczących liczby ludności w Polsce w podziale ze względu na wiek (GUS 2021), częstości występowania padaczki u dzieci w wieku poniżej 18 lat oraz odsetka chorych z padaczką, u których występują napady drgawkowe/stany padaczkowe pomimo leczenia podstawowego (leki przeciwpadaczkowe) oszacowano liczbę chorych w wieku <18 lat z występującymi napadami drgawkowymi (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem).

Z informacji dotyczących dzieci hospitalizowanych w oddziałach pediatrycznych Specjalistycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu z powodu drgawek gorączkowych, wynika, że drgawki gorączkowe (w momencie przeprowadzenia badania) stanowią aż 82,63% wszystkich napadów drgawkowych u dzieci od 6 miesiąca do 5 roku życia.

Drgawki noworodkowe dotyczą szacunkowo 1-5 przypadków, przypadających na 1000 żywych urodzeń. Zdecydowanie częściej, bo 50-130/1 000 żywych urodzeń występują u wcześniaków. 85% z nich przyjmuje postać ostrych drgawek objawowych i wykazuje tendencję w kierunku samoograniczenia (Terczyńska, 2018).

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu napadów drgawkowych, finansowany jest diazepam we wlewkach doodbytniczych.

Szczegółowe informacje wraz z zakresami wskazań objętych refundacją zostały zamieszczone w Tab. 3.

**Tab. 3. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.**

Nr. Grupy	Nazwa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
181.1	Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	Padaczka	drgawki inne niż określone w ChPL

**Midazolam (Buccolam®) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ, 2021).**

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu napadów drgawkowych wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie midazolamu podawanego podjęzykowo oraz wybranego komparatora. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- niemowlęta, dzieci, małe dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe;

##### Interwencja (I):

- midazolam podawany podjęzykowo w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego<sup>1</sup> (Buccolam ChPL).

##### Komparatory (C):

- diazepam podawany doodbytniczo.

##### Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- odpowiedź na leczenie - przerwanie napadu drgawkowego,
- czas do momentu zatrzymania napadu drgawkowego

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane (w szczególności depresja oddechowa).

##### Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

---

<sup>1</sup> Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zazwyczaj stosowane dawki midazolamu w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci są następujące: od 6 miesięcy do <1 rok - 2,5 mg; od 1 roku do <5 lat - 5 mg; od 5 lat do <10 lat - 7,5 mg; od 10 lat do <18 lat - 10 mg.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych (dzieci z napadami drgawkowymi).

Do przeglądu **badań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji dzieci z napadami drgawkowymi.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych z Azji i Afryki,
- badania porównujące różne dawki midazolamu lub badania, w których midazolam stosowany był w dawkowaniu innym niż przedstawione w ChPL,
- nieadekwatny cel badania,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 16 listopada 2021 r.
- EMBASE z datą odcięcia 16 listopada 2021 r.
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 16 listopada 2021 r.
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 16 listopada 2021 r.



Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 16 listopada 2021 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- Bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- Wyszukiwarek internetowych,
- Rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 16 listopada 2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 16.11.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	seizures [MeSH]	67 796
#2	seizures	157 207
#3	convulsants [MeSH]	3 698
#4	convulsants	165 958
#5	convulsions	165 958

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	convulsive seizures	132 388
#7	status epilepticus	14 899
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	191 176
#9	midazolam [NM]	9 259
#10	midazolam	15 356
#11	midazolam maleate	15 355
#12	maleate, midazolam	15 355
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	15 356
#14	buccal OR buccally OR oromucosal	30 159
#15	#13 AND #14	164
#16	Buccolam	10
#17	#15 OR #16	164
#18	#8 AND #17	121

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 16.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'seizures'/exp	165 140
#2	seizures	152 176
#3	'convulsants'/exp	1 334
#4	convulsants	1 058
#5	convulsions	21 512
#6	'convulsive seizures'	2 306
#7	'status epilepticus'	21 349
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	253 771
#9	'midazolam'/exp	51 922
#10	midazolam	54 063
#11	'midazolam maleate'	1 506
#12	'maleate, midazolam'	0
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	54 603
#14	buccal OR buccally OR oromucosal	40 841
#15	#13 AND #14	587
#16	Buccolam	40
#17	#15 OR #16	600
#18	#8 AND #17	422

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 16.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	1 148

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#2	seizures	6 703
#3	MeSH descriptor: [Convulsants] in all MeSH products	6
#4	convulsants	46
#5	convulsions	730
#6	convulsive seizures	337
#7	status epilepticus	553
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7 452
#9	MeSH descriptor: [Midazolam] explode all trees	3 147
#10	midazolam	9 242
#11	midazolam maleate	85
#12	maleate, midazolam	85
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	9 242
#14	buccal OR buccally OR oromucosal	4 471
#15	#13 AND #14	77
#16	Buccolam	1
#17	#15 OR #16	77
<b>#18</b>	<b>#8 AND #17</b>	<b>36</b>
#19	#18 in Cochrane Reviews	2
#20	#18 in Trials	33
#21	#18 in Clinical Answers	1

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 16.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	seizures	387
#2	convulsants	7
#3	convulsions	37
#4	#1 OR #2 OR #3	418
#5	midazolam	145
#6	buccal OR buccally OR oromucosal	52
#7	#5 AND #6	4
#8	Buccolam	2
#9	#7 OR #8	5
<b>#10</b>	<b>#4 AND #9</b>	<b>5</b>

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jada 1999) i COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 14.1, 14.2, 14.3).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- Opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- Charakterystyki grupy osób badanych,
- Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- Wskazania źródeł finansowania badania,
- Liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- Okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

W aneksie 14.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- Metodologia badania,
- Charakterystyka populacji badanych,
- Wyniki zdrowotne,
- Zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *relative risk*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH).

Analizowane zmienne przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 365 i w programie RevMan wersja 5.3.5.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji dzieci z napadami drgawkowymi, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 16 listopada 2021 r. (patrz rozdz. 3.1.1, 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 10 publikacji, spośród których 3 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.5). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 7 opracowań wtórnych: Appleton 2008, Brigo 2015a, Brigo 2015b, Haut 2016, Jain 2016, McMullan 2010, McTague 2018.

#### **Appleton 2008**

Celem opracowania wtórnego **Appleton 2008** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu ostrych drgawek klonicznych o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonego stanu padaczkowego (SE, ang. *status epilepticus*), u dzieci przyjętych do szpitala lub oddziału ratunkowego. W tym celu autorzy przeglądu przeprowadzili przegląd systematyczny w bazach: *the Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register*, *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) i MEDLINE. Poszukiwano badań klinicznych, zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych, w których porównywano stosowanie leków przeciwdrgawkowych w leczeniu drgawek, w tym stanu padaczkowego, u dzieci. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 4 badania, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 przedstawione w opracowaniu wtórnym Appleton 2008 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 5 i 6).

#### **Brigo 2015a**

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy **Brigo 2015a** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podawanego donosowo w porównaniu z midazolamem podawanym podpoliczkowo w leczeniu wczesnego stanu padaczkowego poprzez porównanie pośrednie z zastosowaniem diazepamem podawanego dożylnie i doodbytniczo jako komparatorów pośrednich. W tym celu autorzy badanie przeprowadzili systematyczny

przegląd piśmiennictwa z data odcięcia do 21 lipca 2015 r., który objął następujące bazy danych: MEDLINE, the *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), EMBASE oraz strony internetowe: ClinicalTrials.gov i LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/en/>). Przeprowadzono również przegląd referencji w zidentyfikowanych w ramach przeglądu sygnatycznych publikacjach oraz materiałów konferencyjnych opublikowanych w magazynach *Epilepsia* i *Epilepsy and Behavior*. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących midazolam podawany donosowo lub podpoliczkowo z diazepamem podawany dożylnie lub doodbytniczo w populacji chorych z SE. Wykluczono badania nierandomizowane i badania bez grupy kontrolnej. Ostatecznie do analizy włączono 15 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Dla porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo włączono 5 badań, w których analizowano łącznie 769 napadów drgawkowych. Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność w przerywaniu napadów drgawkowych w przypadku zastosowania midazolamu niż diazepam (OR 1,78 [95%CI: 1,11; 2,85]).

### **Brigo 2015b**

Celem opracowania wtórnego **Brigo 2015b** było ustalenie, czy midazolam podawany niedożylnie jest tak samo skuteczny i bezpieczny jak diazepam podawany dożylnie lub doodbytniczo w przerywaniu wczesnych stanów padaczkowych (SE) u dzieci i dorosłych. W tym celu autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa w bazach danych: *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) i MEDLINE. Poszukiwano również badań z rejestru *ClinicalTrials.gov*. Włączono badania przeprowadzone w populacji chorych (bez względu na wiek) z wczesnym stanem padaczkowym, zdefiniowanym jako napad drgawkowy trwający >5 minut lub drgawki w momencie przyjęcia w szpitalnym oddziale ratunkowym, i porównujące zastosowanie midazolamu i diazepam. Zidentyfikowano 733 publikacje, które oceniono pod kątem włączenia do przeglądu. Ostatecznie w metaanalizie uwzględniono 19 badań, w tym główne badanie RCT opisane w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w analizie ilościowej przeprowadzonej w badaniu Brigo 2015b są zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 5 i 6).

### **Haut 2016**

Celem opracowania wtórnego **Haut 2016** była ocena wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, a także satysfakcji z leczenia pacjentów i ich opiekunów w badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji dzieci lub dorosłych leczonych benzodiazepinami (bez względu na drogę podania) w odpowiedzi na nagłe napady drgawkowe. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny z datą odcięcia do 21 kwietnia 2015 r. w bazach danych: EMBASE i PubMed. Poszukiwano kontrolowanych randomizowanych i nierandomizowanych (prospektywnych lub retrospektywnych) badań, w których włączono chorych (bez względu na wiek) z napadami padaczkowymi lub o podłożu innym niż padaczka. Spośród 1 170 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu, do analizy włączono 75 badań, w tym badanie McIntyre 2005.

Autorzy badania Haut 2016 wskazują, że w ponad połowie badań uwzględnionych w przeglądzie, porównujących czas do przerwania napadu drgawkowe, wykazano szybsze działanie m. in. leków podawanych podpoliczkowo niż leków podawanych dożylnie lub doodbytniczo. Dodatkowo w badaniu Ashrafi 2010 (badanie wykluczone z części głównej niniejszej analizy, opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych w rozdz. 8) wykazano większą satysfakcję z leczenia i drogi podania leku wśród opiekunów dzieci z występującymi napadami drgawkowymi w grupie midazolamu (94%) w porównaniu z diazepamem (14%).

### **Jain 2016**

Celem opracowania wtórnego **Jain 2016** było zbadanie istniejących dowodów naukowych dotyczących leków przeciwdrgawkowych i dróg ich podania w leczeniu ostrych napadów drgawkowych u dzieci i dorosłych w przypadku braku ustalonego dostępu dożylnego. W tym celu autorzy badania przeprowadzili przegląd systematyczny z datą odcięcia do maja 2015 r. w bazach danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane* i *Google Scholar*. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie leków przeciwdrgawkowych (midazolamu, diazepamu, lorazepamu i paraldehydu) w leczeniu ostrych napadów drgawkowych. Ostatecznie do przeglądu włączono 19 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w badaniu Jain 2016 są zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 5 i 6). Wykazano większą skuteczność w przerywaniu napadów drgawkowych po podaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo niż diazepamem we wlewkach doodbytniczych.

### **McMullan 2010**

Celem opracowania wtórnego **McMullan 2010** była ustalenie za pomocą przeglądu systematycznego, czy midazolam podawany niedożylnie jest tak samo skuteczny i bezpieczny jak diazepam (bez względu na drogę podania) w przerywaniu stanów padaczkowych (SE) u dzieci i dorosłych. Przeprowadzono przegląd systematyczny z datą odcięcia od 1 stycznia 1950 r. do 4 lipca 2009 r. w następujących bazach danych: PubMed, *Web of Knowledge*, Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *American College of Physicians Journal Club*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *the Cumulative Index to Nursing*, *Allied Health Literature* i *International Pharmaceutical Abstracts*. Przeprowadzono również ręczne przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych publikacji oraz abstraktów prezentowanych na konferencjach naukowych w latach 2006-2008. Poszukiwano badań porównujących midazolam z diazepamem w leczeniu stanu padaczkowego u dzieci lub dorosłych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Ostatecznie do przeglądu włączono 6 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w metaanalizie McMullan 2010 są zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 5 i 6).

### **McTague 2018**



Celem opracowania wtórnego **McTague 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu ostrych drgawek toniczno-klonicznych o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonego stanu padaczkowego u dzieci przyjętych do szpitala lub oddziału ratunkowego. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny z datą odcięcia do 23 maja 2017 r. w następujących bazach danych: the *Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register*, the *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) i MEDLINE oraz rejestry: *ClinicalTrials.gov* i *WHO International Clinical Trials Registry Platform*. Przeprowadzony w badaniu McTague 2018 przegląd systematyczny stanowi aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w badaniu Appleton 2008 opisanym powyżej. Zgodnie ze zmodyfikowanym w porównaniu do badania Appleton 2008 protokołem, poszukiwano kontrolowanych badań z randomizacją, w których porównywano stosowanie co najmniej dwóch różnych leków przeciwdrgawkowych lub co najmniej dwóch takich samych leków przeciwdrgawkowych różniących się sposobem podania w populacji dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 16 lat) przyjętych do szpitala z ostrymi drgawkami toniczno-klonicznymi. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 18 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 przedstawione w opracowaniu wtórnym McTague 2018 są zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 5 i 6).

#### 4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Większość opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej charakteryzowała się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań, uwzględnienia ryzyka błędu podczas interpretacji wyników badania lub oceny wpływu błędu publikacji. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Appleton 2008	Brigo 2015a	Brigo 2015b	Haut 2016	Jain 2016	McMullan 2010	McTague 2018
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	częściowo tak	tak	tak	nie	nie	nie	tak
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	tak	tak	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Appleton 2008	Brigo 2015a	Brigo 2015b	Haut 2016	Jain 2016	McMullan 2010	McTague 2018
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?	nie	nie	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	nie	nie	tak	tak	nie	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie	tak	tak	nie	tak	tak	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	nie	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	nie	tak	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak
<b>Ogólna ocena</b>	<b>niska</b>	<b>niska</b>	<b>niska</b>	<b>niska</b>	<b>niska</b>	<b>niska</b>	<b>niska</b>

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 7) midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 25 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo (badanie McIntyre 2005).

Do analizy włączono dodatkowo 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo przeprowadzone w populacji chorych z Azji lub Afryki (badania Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo wykluczone z części głównej analizy ze względu na dawkowanie midazolamu inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (badanie Scott 1999). Badania to zostały opisane w rozdz. 8 jako dodatkowe dowody naukowe.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

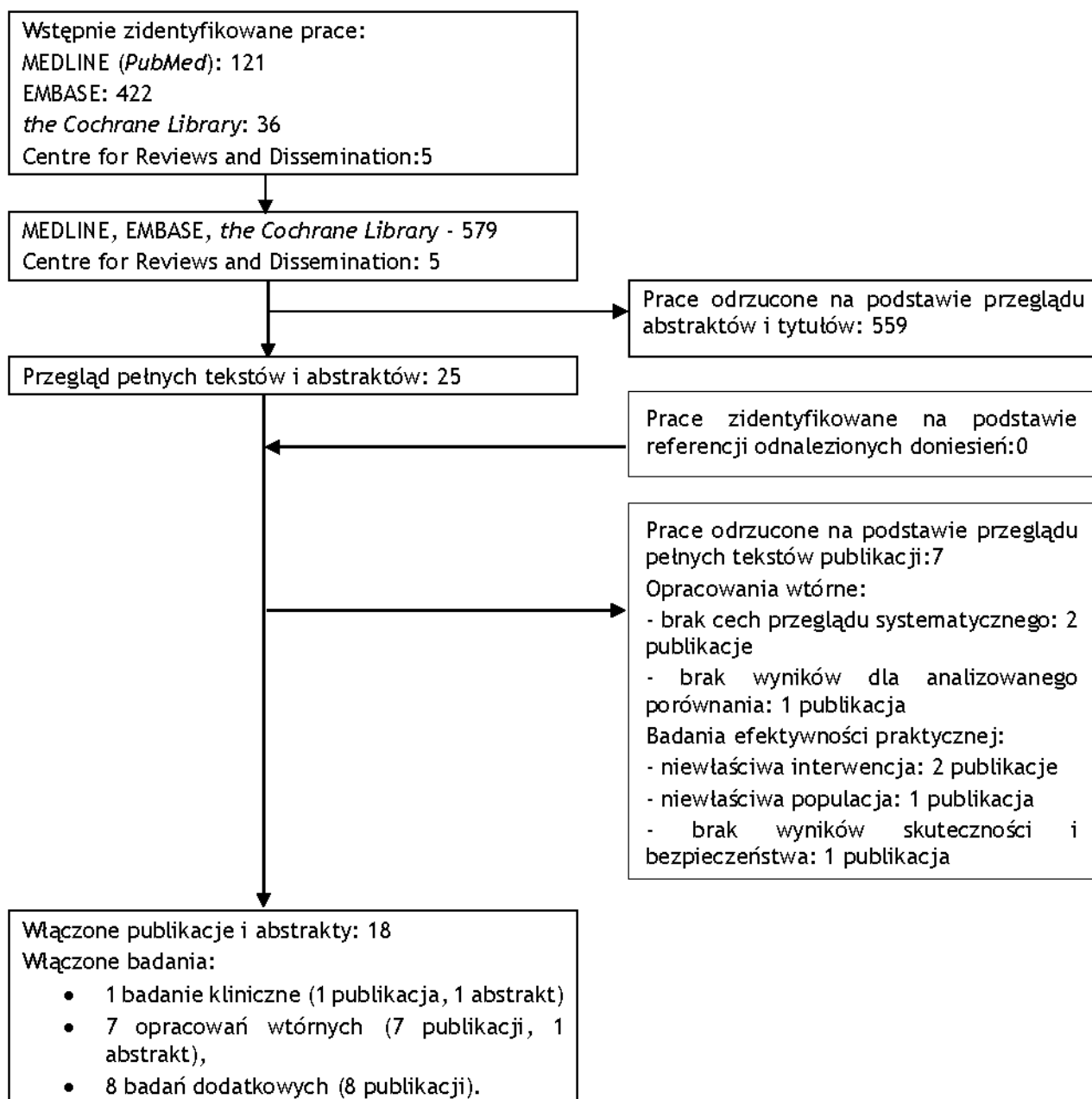
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej midazolamu przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla midazolamu (diagram QUOROM/PRISMA).



## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównującego stosowanie midazolam podawany podpoliczkowo i diazepam podawany doodbytniczo (badania McIntyre 2005).

Badanie **McIntyre 2005** to wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w populacji dzieci (w wieku  $\geq 6$  mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do jednego z czterech szpitali w Wielkiej Brytanii. Badanie włączone do analizy przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych. Szczegółową charakterystykę chorych w badaniu włączonym do analizy przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Dla każdego z czterech ośrodków uczestniczących w badaniu losowo wybierano cotygodniowe bloki leczenia midazolamem podawanym podpoliczkowo lub diazepamem podawanym doodbytniczo. Sekwencja randomizacji była generowana przez pielęgniarkę z tabeli liczb losowych, a następnie przekazywana bezpośrednio personelowi oddziału ratunkowego. Wcześniejsze ustalenie harmonogramu dla każdego szpitala umożliwiło sprawne przejścia pomiędzy tygodniami.

Badanie dopuszczało włączenie jednego chorego więcej niż jeden raz ze względu na potencjalne opóźnienia w leczeniu w przypadku konieczności sprawdzenia przez klinicystów wcześniejszego uczestnictwa w badaniu. W związku z tym, do badania włączono 177 chorych i analizowano łącznie 219 napadów drgawkowych. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące rekrutacji do badania w poszczególnych ośrodkach z uwzględnieniem występowania więcej niż jednego napadu drgawkowego u jednego chorego.

Tab. 9. Proces rekrutacji do badania McIntyre 2005.

Szpital	Liczba przyjęć do szpitala z aktywnymi napadami drgawkowymi						
	1	2	3	4	5	6	Suma
AHCH	106	176	4	3	2	1	133
DCH	26	6	4	1	-	-	37
BCH	30	2	2	-	-	-	34
QMC	15	-	-	-	-	-	15
Łącznie	177 (81%)	25 (11%)	10 (5%)	4 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	219

AHCH - Alder Hey Children's Hospital; DCH - Derbyshire Children's Hospital; BCH - Birmingham Children's Hospital; QMC - Queen's Medical Centre.

Dawkowanie midazolamu i diazepamu w badaniu uzależnione było od wieku dziecka i zaprojektowane tak, aby podawać ok. 0,5 mg/kg masy ciała:

- w wieku od 3/6 do 12 miesięcy: 2,5 mg,
- w wieku od 1 roku do 4 lat: 5 mg
- w wieku od 5 do 9 lat: 7,5 mg,

- w wieku  $\geq 10$  lat: 10 mg.

Ze względu na różne drogi podania analizowanych leków (midazolam podpoliczkowo, diazepam doodbytniczo), badanie miało charakter otwarty, tj. osoby podające lek i oceniające odpowiedź na leczenie były świadome podawanego leku. Podejście, w którym wszystkie dzieci otrzymywałyby dwa preparaty (jeden podpoliczkowy, drugi doodbytniczy), z których tylko jeden byłby aktywny, zostało uznane za niewłaściwe ze względu na wprowadzenie dodatkowego opóźnienia w leczeniu oraz konieczność podania doodbytniczo placebo u ponad 100 dzieci.

Głównym punktem końcowym w badaniu włączonym do analizy była odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny, ang. *therapeutic success*) zdefiniowana jako ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny. W przypadku napadów drgawkowych trwających ponad 10 minut i ustalenia dostępu dożylnego podawano lorazepam dożylnie (100g/kg) i inne dodatkowe leki zgodnie z protokołem i wytycznymi danego szpitala. Podanie lorazepamu lub innego leku przeciwdrgawkowego klasyfikowano jako niepowodzenie leczenia analizowanym w badaniu lekiem.

Wyniki badania przedstawiono w dwóch wariantach: dla wszystkich analizowanych epizodów drgawkowych (łącznie 219 epizodów) oraz dla pierwszych epizodów drgawkowych u chorych włączonych do badania (łącznie 177 epizodów).

Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji**	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
McIntyre 2005	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	równoległe	4 ośrodki w Wielkiej Brytanii	177 chorych, 219 napadów drgawkowych*	przyjęcie do szpitala, podanie jednego z dwóch badanych leków (wybranego losowo), a w przypadku nieustąpienia napadu drgawkowego w ciągu 10 minut podanie lorazepamu dożylnie	dzieci (w wieku $\geq 6$ mies.) przyjęte do szpitala z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• midazolam: ok. 0,5 mg/kg<sup>***</sup>, N=92 chorych, 109 napadów drgawkowych</li> <li>• diazepam: ok. 0,5 mg/kg<sup>***</sup>, N=85 chorych, 110 napadów drgawkowych</li> </ul>

\*jeden chory mógł być przyjęty do szpitala z aktywnymi drgawkami więcej niż jeden raz; \*\*brak dokładnych informacji dotyczących czasu obserwacji; rekrutacja do badania trwała około 172 tygodni; \*\*2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg ( $\geq 10$  lat).

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
McIntyre 2005	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez SEARCH. Dodatkowe wsparcie: <i>Derbyshire Children's Research Fund</i> i <i>Alder Hey Children's Hospital Research Funds</i> .	Tak	bd	Tak

bd - brak danych.



## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2011).

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie włączone do analizy oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Ocena wynika z braku zaślepienia badania.

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznanie i wysokie.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. W domenach: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Zaślepienie oceny efektów” wykazano nieznanie ryzyko błędu systematycznego, natomiast w domenie „Ukrycie kodu randomizacji” - wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 12. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
McIntyre 2005	2	0	1*	3	IIA

\*przedstawiono opis chorych wykluczonych z badania przed randomizacją (patrz rozdz. 4.2.6); w analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych/wszystkie epizody drgawkowe uwzględnione w momencie randomizacji.

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	McIntyre 2005	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja blokowa.
Ukrycie kodu randomizacji	wysokie	Brak ukrycia kodu randomizacji.*

Badanie	McIntyre 2005	Komentarz
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.**
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	Brak zaślepienia oceny efektów.**
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$ .
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zgłoszonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

\*w badaniu wskazano, że nie ukrywano przydziału przed personelem; \*\*biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie w badaniu (ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników; ponadto ze względu na inne dogi podania obu leków zaślepienie badania nie było możliwe.

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu włączonym do analizy

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
McIntyre 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy,</li> <li>przyjęcie do jednego z 4 ośrodków z aktywnym napadem drgawkowym,</li> <li>brak ustalonego dostępu dożylnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci z przewlekłą epilepsją (padaczką),</li> <li>dzieci, które otrzymały pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe*,</li> <li>napady drgawkowe częściowe lub napady niedrgawkowe</li> </ul>

\*wykluczono chorych, którzy uzyskali m. in. lorazepam dożylnie lub paraldehyd doodbytniczo.

### 4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu McIntyre 2005 stanowiły dzieci w wieku  $\geq 6$  mies. przyjęte do szpitala z aktywnymi drgawkami bez ustalonego dostępu dożylnego.

W badaniu analizowano epizody drgawkowe, które randomizowano do jednej z dwóch grup: midazolam podawany podpoliczkowo lub diazepam podawany doodbytniczo. Ostatecznie w badaniu uwzględniono 219 epizodów drgawkowych u 177 chorych, w tym 109 epizodów (u 92 chorych) leczonych midazolamem i 110 epizodów (u 85 chorych) leczonych diazepamem. Spośród 42 chorych zrekrutowanych ponownie do badania, siedmiu było ponownie zrekrutowanych w ciągu tygodnia, 4 w ciągu miesiąca, pozostali chorzy w ciągu  $\geq 2$  miesięcy.

Mediana wieku chorych wyniosła 2 lata (IQR: 1; 5) w grupie midazolamu i 3 lata (IQR: 1;6) w grupie diazepamem. Rozkład wieku w pierwszych epizodach drgawkowych był skierowany

w kierunku małych dzieci w wieku przedszkolnym. Zarówno dla wszystkich, jak i dla pierwszych epizodów drgawkowych, większość dzieci była w wieku od 1 roku do 4 lat.

W przypadku 157 (72%) epizodów drgawkowych u chorych występowały wcześniej napady drgawkowe oraz w przypadku 115 (53%) epizodów chorzy przyjmowali wcześniej leki przeciwpadaczkowe.

Epizody drgawkowe w badaniu sklasyfikowano jako: drgawki gorączkowe bez przyjmowania leków przeciwpadaczkowych (56, 26%), drgawki gorączkowe i stosowanie leków przeciwpadaczkowych (22, 10%), drgawki bez gorączki i stosowanie leków przeciwpadaczkowych (93, 42%). W przypadku epizodów sklasyfikowanych jako „inne” u 24 chorych nie występowały wcześniej napady drgawkowe lub nie określone stanu chorobowego będące przyczyną napadu.

Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do analizowanych grup.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego McIntyre 2005 uwzględnionego w niniejszej analizie w kontekście analizowanych epizodów drgawkowych.

Tab. 15. Charakterystyka chorych w badaniu McIntyre 2005.

Charakterystyka	Wszystkie epizody drgawkowe		Pierwsze epizody drgawkowe	
	Midazolam (N=109)	Diazepam (N=110)	Midazolam (N=92)	Diazepam (N=85)
Mężczyźni, n (%)	59 (54)	64 (58)	52 (57)	46 (54)
Temperatura w momencie przyjęcia, °C, mediana (IQR)	37,3 (36,2; 38,5)	37,1 (36,3; 38,1)	37,3 (36,3; 38,2)	37,6 (36,3; 38,5)
Wiek, lata, mediana (IQR)	2 (1; 5)	3 (1; 6)	2 (1; 5)	3 (1; 6)
Wystąpienie napadu drgawkowego w przeszłości, n (%)	78 (72)	79 (72)	61 (66)	55 (65)
Przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, n (%)	52 (48)	63 (57)	37 (40)	42 (49)
Epizod z przedszpitalnym leczeniem doraźnym, n (%)	35 (32)	33 (30)	28 (30)	22 (26)
Czas trwania napadu przed podaniem leku, min, mediana (IQR)	30 (10; 49)	41 (10; 61)	30 (14; 45)	37 (10; 60)

N - liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych;

#### 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
McIntyre 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie* (sukces terapeutyczny, ang. <i>therapeutic success</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas podania leków, wystąpienia i ustania napadów drgawkowych,</li> <li>• depresja oddechowa</li> </ul>

\*zdefiniowana jako ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny.

#### 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

Ze względu na specyfikę choroby, tj. napady drgawkowe oraz udział w badaniu i podanie jednego z analizowanych leków w momencie wystąpienia napadu drgawkowego, w badaniu nie przedstawiono przepływu pacjentów wraz z odsetkami chorych, którzy nie kończyli badania/leczenia. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT, ang. *intention to treat*).

Spośród 231 początkowo zidentyfikowanych epizodów drgawkowych u dzieci, przed procesem randomizacji wykluczono 46 epizodów drgawkowych z następujących powodów:

- wycofanie zgody (5 epizodów),
- naruszenie protokołu (4 epizody),
- podanie lorazepamu dożylnie (30 epizodów),
- podanie paraldehydu doodbytniczo (7 epizodów).

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W ramach przeglądu rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) nie odnaleziono badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci (data ostatniego przeszukania: 16.11.2021 r.).

## 5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie midazolam podawany podjęzykowo i diazepam podawany doodbytniczo (badania McIntyre 2005).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny,
- czas do momentu zatrzymania napadu drgawkowego,
- ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut,
- niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie w przypadku nieustąpienia napadu drgawkowego w ciągu 10 minut,
- wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego.

W badaniu McIntyre 2005 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT) w dwóch wariantach: z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych analizowanych w badaniu oraz z uwzględnieniem pierwszych epizodów drgawkowych (bez uwzględnienia kolejnych epizodów u jednego chorego).

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego midazolamu z diazepamem na podstawie badania McIntyre 2005 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam.

Zdarzenie niepożądane	Wszystkie epizody drgawkowe		Pierwsze epizody drgawkowe	
	Midazolam (N=109)	Diazepam (N=110)	Midazolam (N=92)	Diazepam (N=85)
Odpowiedź na leczenie*, n (%)	61 (56)	30 (27)	49 (53)	24 (28)
Czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego, min, mediana (IQR)	8 (5; 20)	15 (5; 31)	10 (5; 22)	15 (6; 32)
Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut, n (%)	71 (65)	45 (41)	56 (61)	36 (42)
Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie**, n (%)	36 (33)	63 (57)	33 (36)	47 (55)
Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego***, n (%)	10 (14)/N=71	15 (33)/N=45	7 (13)/N=56	12 (33)/N=36^

N - liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych; \*zdefiniowana jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny; \*\*lorazepam dożylnie podawano w przypadku nieustąpienia

napadu drgawkowego w ciągu 10 minut u chorych z ustalonym dostępem dożylnym; podanie lorazepamu dożylnie sklasyfikowano jako niepowodzenie leczenia; \*\*\*ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut i wystąpienie kolejnych drgawek wymagających leczenia w ciągu godziny; ^w publikacji podano 31 chorych, co jest niezgodne z odsetkiem 34% podanym w publikacji dla analizowanego punktu oraz wynikiem dla punktu końcowego Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut; do celów analitycznych przyjęto liczbę epizodów dla których oceniano dany punkt na poziomie 36.

## 5.1 Odpowiedź na leczenie

Wyniki analizy skuteczności w badaniu McIntyre 2005 wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, w przypadku zastosowaniu midazolamu niż diazepam w obu wariantach analizy:

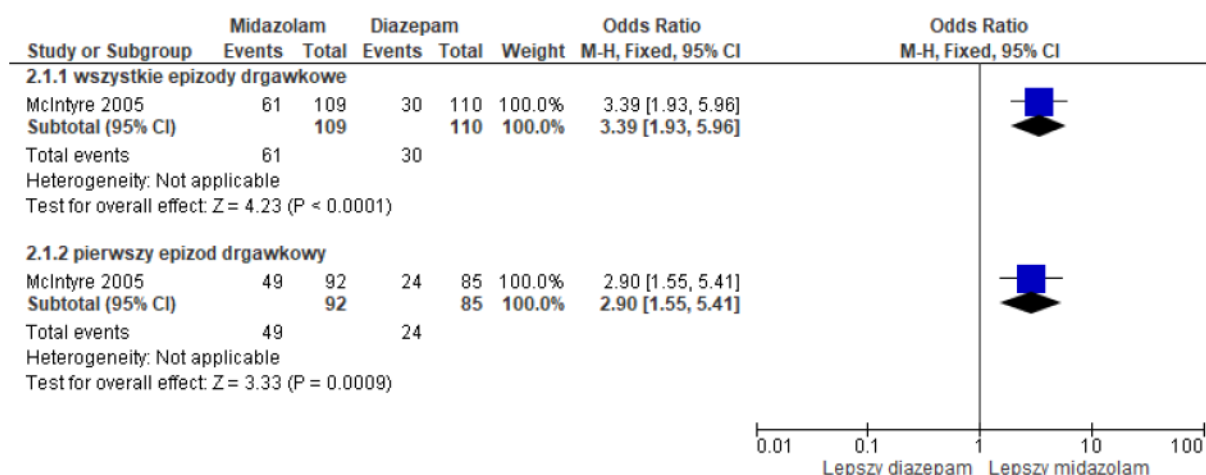
- wszystkie epizody drgawkowe: OR=3,39 [95%CI: 1,93; 5,96],  $p < 0,0001$ ; RD=0,29 [95%CI: 0,16; 0,41],  $p < 0,00001$ ; NNT=4 [95%CI: 3; 7];
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=2,90 [95%CI: 1,55; 5,41],  $p = 0,0009$ ; RD=0,25 [95%CI: 0,11; 0,39],  $p = 0,0005$ ; NNT=4 [95%CI: 3; 10].

Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Odpowiedź na leczenie.

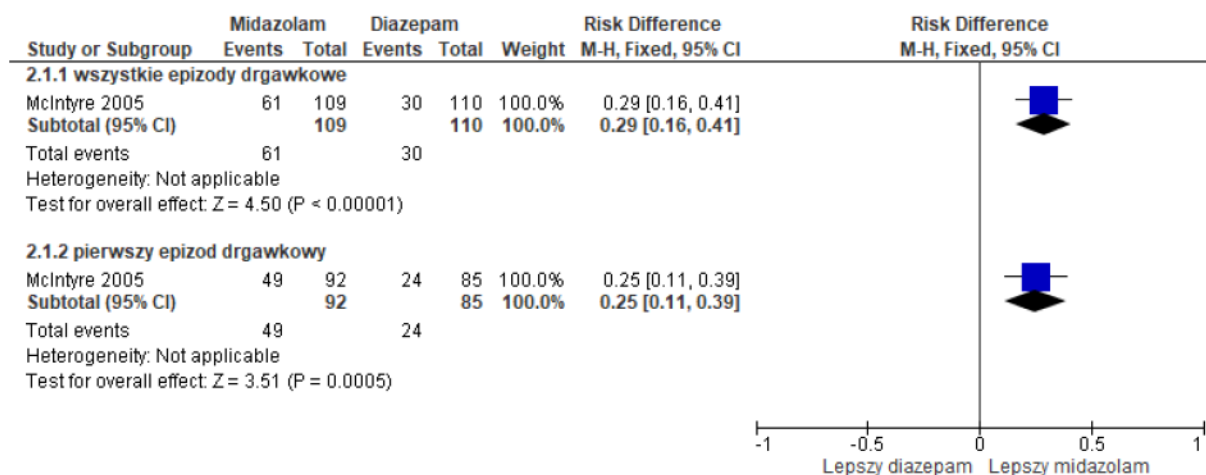
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie - wszystkie epizody drgawkowe	109/110	3,39 [1,93; 5,96]	<0,0001	0,29 [0,16; 0,41]	<0,00001	4 [3; 7]
Odpowiedź na leczenie - pierwsze epizody drgawkowe	92/85	2,90 [1,55; 5,41]	0,0009	0,25 [0,11; 0,39]	0,0005	4 [3; 10]

N - liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych; \*zdefiniowana jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny.

Ryc. 2. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc. 3. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Odpowiedź na leczenie (RD).



## 5.2 Czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego

Mediana czasu od podaniu leku do ustania napadu drgawkowego wyniosła 8 [IQR: 5; 20] minut w grupie midazolamu i 15 [IQR: 5; 31] w grupie diazepam w wariancie analizy z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych oraz odpowiednio 10 [IQR: 5; 22] i 15 [IQR: 6; 32] minut w wariancie analizy z uwzględnieniem pierwszych epizodów drgawkowych. Analiza wykazała istotnie statystycznie krótszy czas do ustania napadu drgawkowego po podaniu midazolamu w porównaniu z diazepamem w obu wariantach analizy:

- wszystkie epizody drgawkowe: HR=0,7 [95%CI: 0,5; 0,9], p=0,01;
- pierwsze epizody drgawkowe: HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,96], p=0,01.

Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego.

Punkt końcowy	Ni/Nk	Midazolam, mediana [IQR]	Diazepam, mediana [IQR]	HR [95%CI]	p
Czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego - wszystkie epizody drgawkowe	109/110	8 [5; 20]	15 [5; 31]	0,70 [0,50; 0,90]	0,01
Czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego - pierwsze epizody drgawkowe	92/85	10 [5; 22]	15 [6; 32]	0,70 [0,50; 0,96]	0,03

N - liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych.

### 5.3 Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut

W badaniu McIntyre 2005 w obu wariantach analizy w grupie midazolamu wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie diazepamu odsetki chorych, u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut

- wszystkie epizody drgawkowe: OR=2,70 [95%CI: 1,56; 4,67], p=0,0004; RD=0,24 [95%CI: 0,11; 0,37], p=0,0002; NNT=5 [95%CI: 3; 9];
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=2,12 [95%CI: 1,16; 3,86], p=0,01; RD=0,19 [95%CI: 0,04; 0,33], p=0,01; NNT=6 [95%CI: 4; 25].

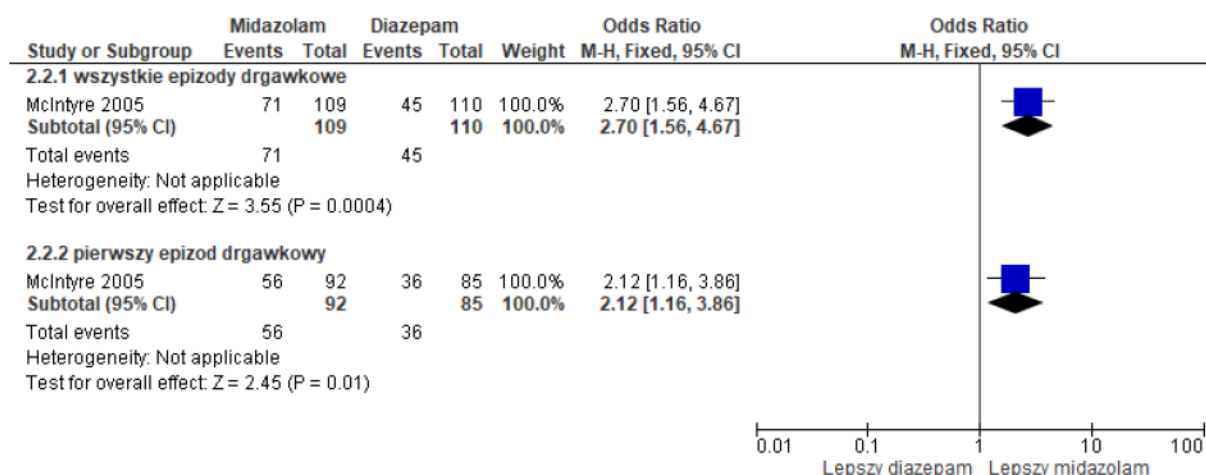
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut - wszystkie epizody drgawkowe	109/110	2,70 [1,56; 4,67]	0,0004	0,24 [0,11; 0,37]	0,0002	5 [3; 9]
Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut - pierwsze epizody drgawkowe	92/85	2,12 [1,16; 3,86]	0,01	0,19 [0,04; 0,33]	0,01	6 [4; 25]

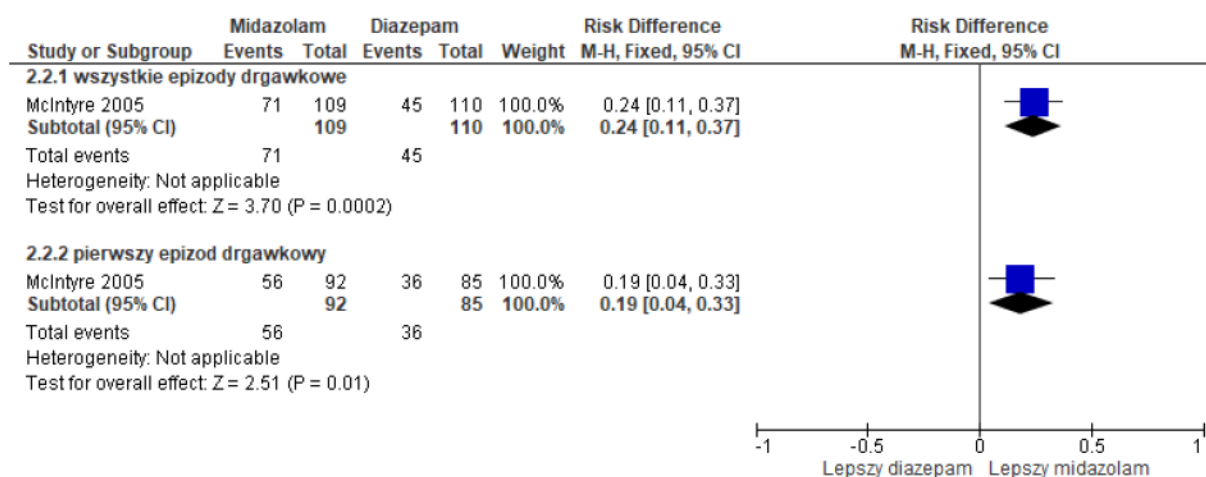
N - liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych.



Ryc. 4. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (OR).



Ryc. 5. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (RD).



## 5.4 Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie

W badaniu McIntyre 2005 w obu wariantach analizy w grupie diazepamu wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie midazolamu odsetki chorych, u których podano lorazepam dożylnie w przypadku nieustąpienia napadu drgawkowego w ciągu 10 minut:

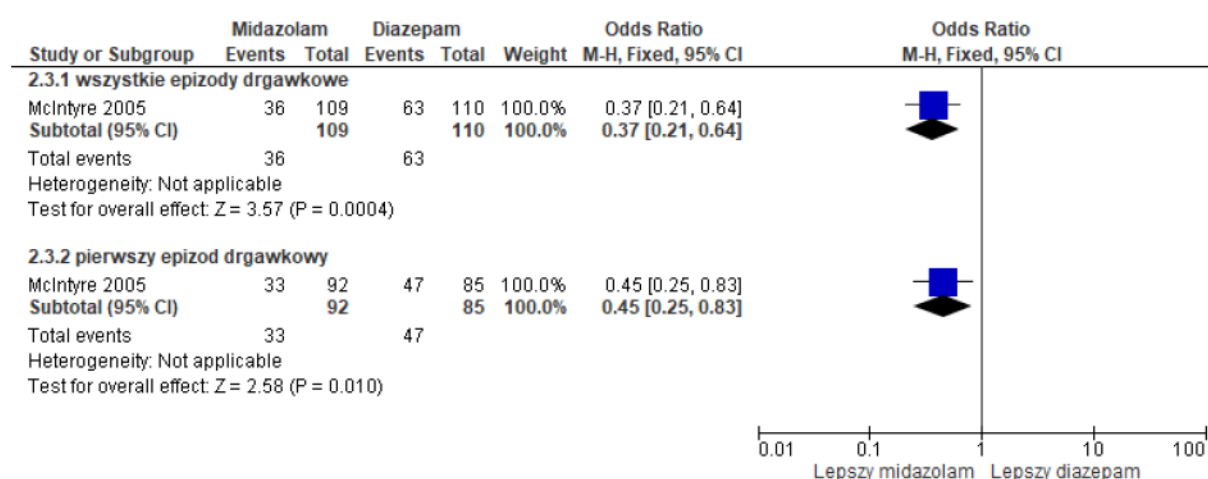
- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,37 [95%CI: 0,21; 0,64], p=0,0004; RD=-0,24 [95%CI: -0,37; -0,11], p=0,0002; NNH=na;
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,45 [95%CI: 0,25; 0,83], p=0,01; RD=-0,19 [95%CI: -0,34; -0,05], p=0,008; NNH=na.

Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie.

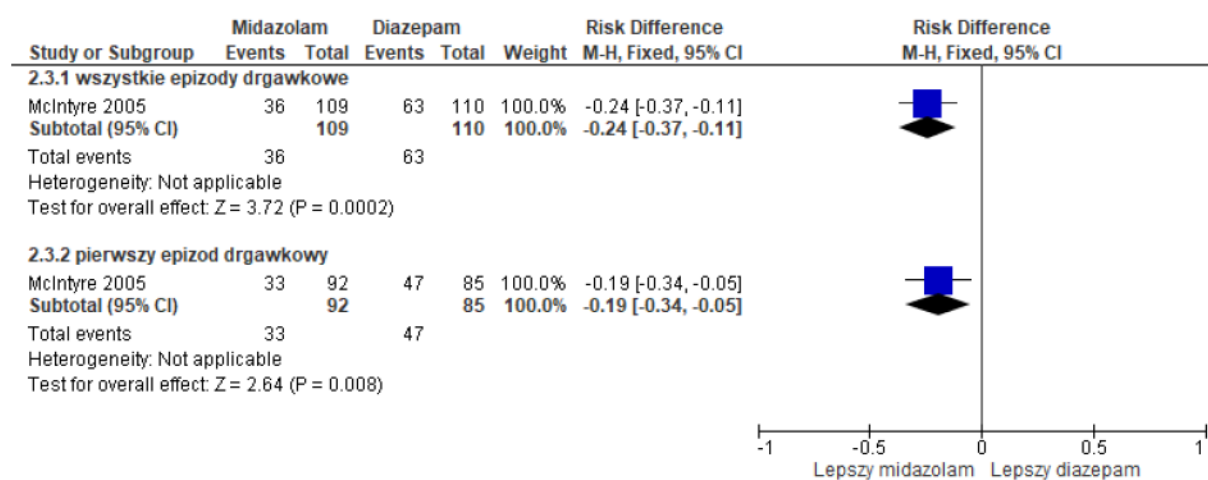
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie - wszystkie epizody drgawkowe	109/110	0,37 [0,21; 0,64]	0,0004	-0,24 [-0,37; -0,11]	0,0002	na
Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie - pierwsze epizody drgawkowe	92/85	0,45 [0,25; 0,83]	0,01	-0,19 [-0,34; -0,05]	0,008	na

N - liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych.

Ryc. 6. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie (OR).



Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie (RD).



## 5.5 Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego

Wyniki analizy skuteczności w badaniu McIntyre 2005 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego w przypadku zastosowaniu midazolamu niż diazepam w obu wariantach analizy:

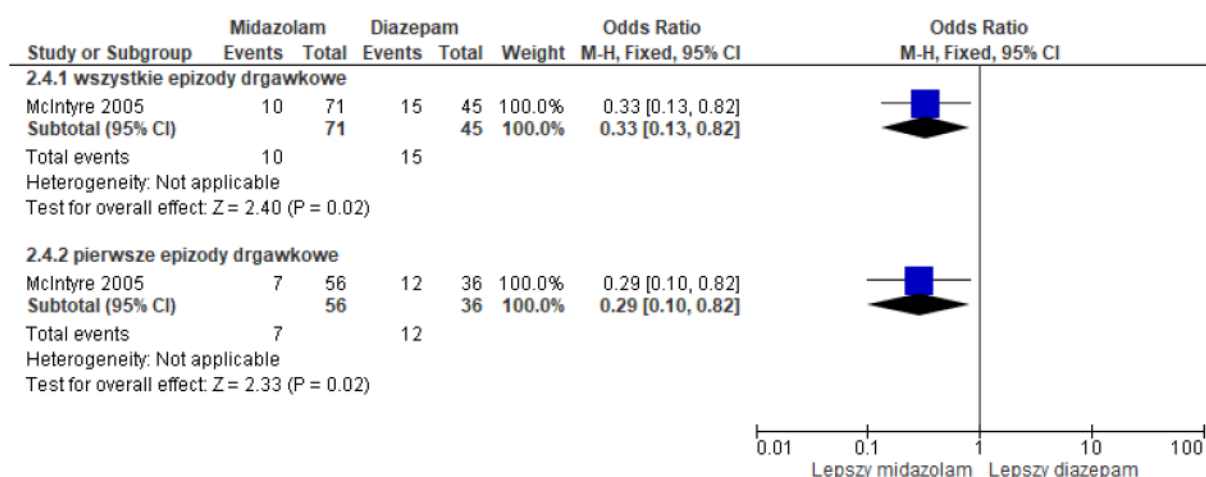
- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,33 [95%CI: 0,13; 0,82], p=0,02; RD=-0,19 [95%CI: -0,35; -0,03], p=0,02; NNH=na;
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,29 [95%CI: 0,10; 0,82], p=0,02; RD=-0,21 [95%CI: -0,39; -0,03], p=0,02; NNH=na.

Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu.

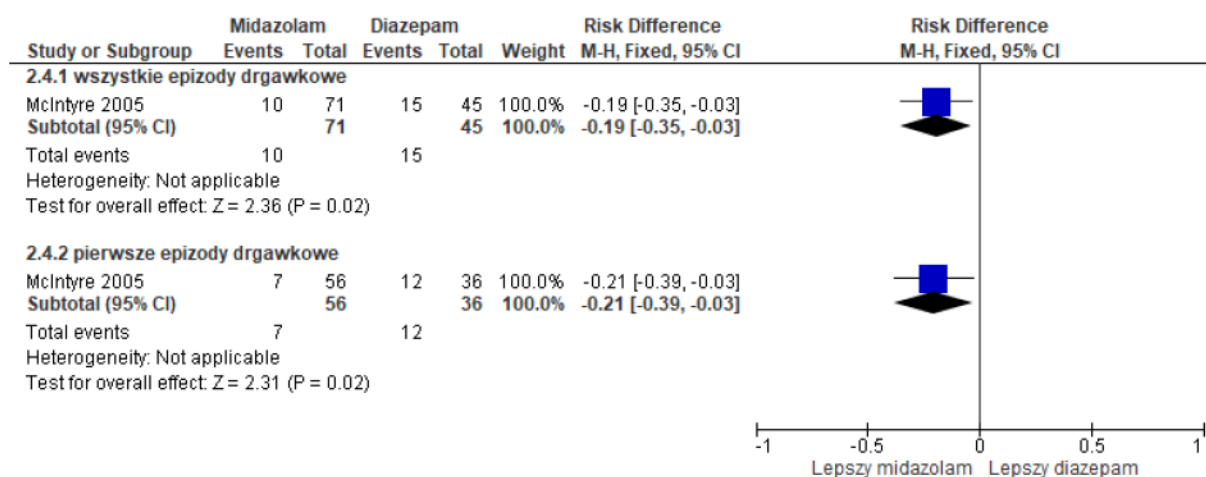
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu* - wszystkie epizody drgawkowe	71/45	0,33 [0,13; 0,82]	0,02	-0,19 [-0,35; -0,03]	0,02	na
Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu* - pierwsze epizody drgawkowe	56/36 <sup>^</sup>	0,29 [0,10; 0,82]	0,02	-0,21 [-0,39; -0,03]	0,02	na

N - liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych; \*ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut i wystąpienie kolejnych drgawek wymagających leczenia w ciągu godziny <sup>^</sup>do celów analitycznych liczbę epizodów dla których oceniano dany punkt przyjęto na poziomie 36; w publikacji podano 31 chorych, co jest niezgodne z odsetkiem 34% podanym w publikacji dla analizowanego punktu oraz wynikiem dla punktu końcowego: ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut.

Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu (OR).



Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu (RD).



## 6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie midazolamu podawanego podjęzykowo i diazepam podawany doodbytniczo (badania McIntyre 2005).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- depresja oddechowa.

W badaniu McIntyre 2005 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT) w dwóch wariantach: z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych analizowanych w badaniu oraz z uwzględnieniem pierwszych epizodów drgawkowych (bez uwzględnienia kolejnych epizodów u jednego chorego).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego midazolamu z diazepamem na podstawie badania McIntyre 2005 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam

Zdarzenie niepożądane	Wszystkie epizody drgawkowe		Pierwsze epizody drgawkowe	
	Midazolam (N=109)	Diazepam (N=110)	Midazolam (N=92)	Diazepam (N=85)
Depresja oddechowa, n (%)	5 (5)	7 (6)	4 (4)	6 (7)

N- liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych.

### 6.1 Depresja oddechowa

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania depresji oddechowej po podaniu midazolamu i diazepamem w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego:

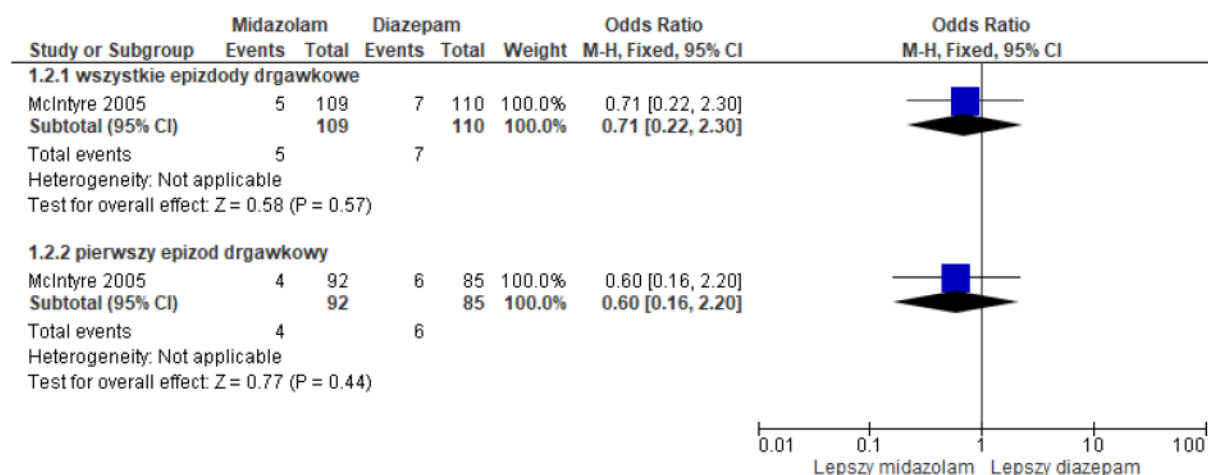
- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,71 [95%CI: 0,22; 2,30], p=ns; RD=-0,02 [95%CI:-0,08; 0,04], p=ns;
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,60 [95%CI: 0,16; 2,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI:-0,10; 0,04], p=ns.

Spośród chorych, u których wystąpiła depresja oddechowa, 5 z nich wymagało intubacji, w tym 2 chorych w grupie midazolamu i 3 chorych w grupie diazepamem (p=ns).

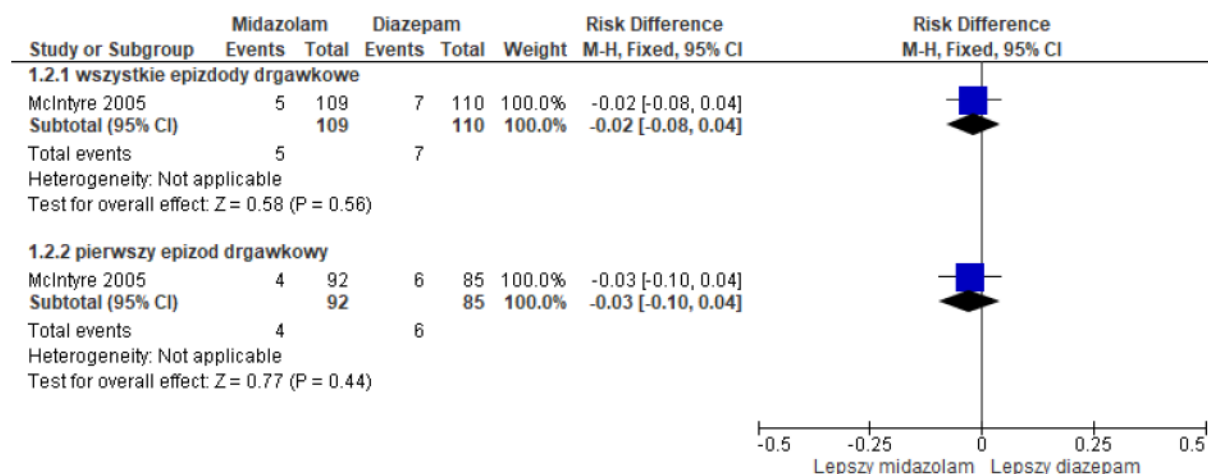
Tab. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Depresja oddechowa.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Depresja oddechowa - wszystkie epizody drgawkowe	109/110	0,71 [0,22; 2,30]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
Depresja oddechowa - pierwsze epizody drgawkowe	92/85	0,60 [0,16; 2,20]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na

Ryc. 10. Analiza bezpieczeństwa w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Depresja oddechowa (OR).



Ryc. 11. Analiza bezpieczeństwa w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Depresja oddechowa (RD).



## 7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych (dzieci z napadami drgawkowymi).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 16 listopada 2021 r. patrz rozdz. 3.3). Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 9 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

**Ostatecznie do analizy głównej nie włączono badań efektywności praktycznej dla midazolamu w analizowanym wskazaniu.**

Do analizy włączono 5 badań efektywności praktycznej, wykluczonych z części głównej przeglądu systematycznego ze względu na dawkowanie midazolamu inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL) lub brak informacji o dawkowaniu (badania Baysun 2005, Khan 2014, Kutlu 2003, Moretti 2019) lub niewłaściwą populację (badanie Yoshinaga 2021 przeprowadzone w populacji chorych z Azji), które opisano jako dodatkowe dowody naukowe (patrz rozdz. 8).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

## 8 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono:

- randomizowane badania bezpośrednio porównujące midazolam podawany podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo, wykluczone z części głównej ze względu na populację (badania przeprowadzone w populacji chorych z Azji lub Afryki, badania Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008) lub dawkowanie midazolamu (dawkowanie inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, badanie Scott 1999),
- badania efektywności wykluczone z części głównej przeglądu systematycznego ze względu na dawkowanie midazolamu inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub brak informacji o dawkowaniu (badania Baysun 2005, Khan 2014, Kutlu 2003, Moretti 2019) lub niewłaściwą populację (badanie Yoshinaga 2021 przeprowadzone w populacji chorych z Azji).



Tab. 25. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba lokalizacja ośrodków i	Liczebność populacji, N	Populacja	Interwencje
Ashrafi 2010	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	prospektywne	2 ośrodki w Teheranie (Iran)	98 pacjentów	dzieci (w wieku $\geq 3$ mies.) z ostrym, długotrwałym napadem drgawkowym (trwającym $>5$ min) lub z konwulsjami podczas przyjęcia na oddział ratunkowy, bez dostępu dożylnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• midazolam: 0,3-0,5 mg/kg*</li> <li>• diazepam: 0,5 mg/kg*</li> </ul>
Mpimbaza 2008	randomizowane pojedynczo zaślepione badanie kliniczne	prospektywne	1 ośrodek w Kampala (Uganda)	330 pacjentów	chorzy (w wieku 3 mies. - 12 lat) przyjęci na oddział intensywnej opieki medycznej z trwającymi drgawkami lub po wystąpieniu napadu trwającego co najmniej 5 minut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diazepam: ok. 0,5 mg/kg*</li> <li>• midazolam: ok. 0,5 mg/kg*</li> </ul>
Scott 1999	randomizowane badanie kliniczne	prospektywne	Wielka Brytania	28 pacjentów, 79 epizodów drgawkowych	dzieci i młodsi (w wieku 5-22 lata) z ciężką padaczką i ciągłymi napadami trwającymi co najmniej 5 minut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• midazolam: 10 mg</li> <li>• diazepam: 10 mg</li> </ul>
Kutlu 2003	obserwacyjne	bd	1 ośrodek w Turcji	19 pacjentów	dzieci (w wieku od 1 mies. do 15 lat) przyjęte na oddział ratunkowy z napadami drgawkowymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• midazolam: 0,3 mg/kg (1 ml=5 mg)</li> </ul>
Baysun 2005	pseudorandomizowane**	prospektywne	1 ośrodek w Turcji	43 pacjentów	dzieci (w wieku od 2 mies. do 12 lat) z napadami drgawkowymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• midazolam: 0,25 mg/kg</li> <li>• diazepam: 0,3-0,5 mg/kg***</li> </ul>

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba lokalizacja ośrodków i	Liczebność populacji, N	Populacja	Interwencje
Khan 2014	obserwacyjne	bd (domyślnie retrospektywne)	bd (domyślnie 1 ośrodek)	34 pacjentów	dzieci z przedłużonymi napadami drgawkowymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• midazolam</li> <li>• diazepam</li> </ul>
Moretti 2019	obserwacyjne	retrospektywne	1 ośrodek w Paryżu (Francja)	33 pacjentów	dzieci (od 6 mies. do 18 lat) z napadami drgawkowymi którym przepisano midazolam lub diazepam jako terapię ratunkową	<ul style="list-style-type: none"> <li>• midazolam</li> <li>• diazepam</li> </ul>
Yoshinaga 2021	wieloośrodkowe badanie jednoramienne	prospektywne	28 ośrodków w Japonii	25 pacjentów	pacjenci pediatryczni, którzy przybyli do ośrodków badawczych z napadami drgawkowymi i nie otrzymali wcześniej natychmiastowego leczenia	midazolam*

bd - brak danych; \*2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg ( $\geq 10$  lat); \*\*przydział do poszczególnych grup polegał na podawaniu jednego z leków w dni parzyste a drugiego w dni nieparzyste; \*\*\*diazepam podawano w dawce 0,5 mg/kg u dzieci w wieku <5 lat i 0,3 mg/kg u dzieci w wieku >6 lat.

## 8.1 Ashrafi 2010

Badanie **Ashrafi 2010** to randomizowane badanie kliniczne, którego celem była ocena skuteczności i użyteczności midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w kontrolowaniu ostrych przedłużonych drgawek u dzieci, bez ustalonego dostępu dożylnego.

Głównym punktem końcowym w badaniu było ustanie aktywności ruchowej w ciągu <5 minut bez depresji oddechowej i bez wystąpienia kolejnych drgawek w ciągu godziny. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, chorym podawano lorazepam dożylnie.

Do badania włączono 98 pacjentów, których randomizowano do grupy midazolamu (N=49) oraz diazepamu (N=49). Midazolam podawano podpoliczkowo w dawce 0,3-0,5 mg/kg, a diazepam we wlewkach doodbytniczo w dawce 0,5 mg/kg. W praktyce, ze względu na trudności w zważeniu dziecka z aktywnymi drgawkami podawano następujące dawki midazolamu i diazepamu: 2,5 mg u niemowląt w wieku 3/6-12 mies.; 5 mg u małych dzieci w wieku 1-4 lat; 7,5 mg u dzieci w wieku 5-9 lat i 10 mg u dzieci w wieku ≥10 lat.

Populację chorych włączonych do badania stanowiły dzieci (mediana wieku: 24 mies. w grupie midazolamu i 48 mies. w grupie diazepam, p=ns) z ostrym, długotrwałym napadem drgawkowym (trwającym powyżej 5 min) lub z konwulsjami podczas przyjęcia na oddział ratunkowy. Większość chorych w obu grupach miała napad drgawkowy uogólniony toniczno-kloniczny.

W grupie midazolamu, u 42 (88%) chorych przerwanie napadu drgawkowego nastąpiło w ciągu 4 minut od podania leku, a u wszystkich chorych w ciągu 5 minut. W grupie diazepam, jedynie u 24 (49%) chorych napad drgawkowy ustąpił w ciągu 4 minut, a u 40 (80%) chorych - w ciągu 5 minut. Kontrolę napadu drgawkowego u wszystkich chorych w grupie diazepam uzyskano w ciągu 8 minut. W obu grupach nie odnotowano wystąpienie kolejnych drgawek w ciągu godziny. W grupie midazolamu i diazepam odpowiednio 46 (94%) i 7 (14%) opiekunów dzieci było zadowolonych z leczenia ich dziecka i drogi podania leku, co wskazuje na większą akceptację terapii midazolamem w porównaniu z diazepamem.

Tab. 26. Wyniki badania Ashrafi 2010.

Punkt końcowy	Midazolam (N=49)	Diazepam (N=49)	p
Kontrola napadu drgawkowego (ustanie napadu w ciągu 5 minut), n (%)	49 (100)	40 (82)	<0,001
Czas do rozpoczęcia leczenia (do podania leku), min, mediana	2	3	<0,001
Czas do ustania napadu od podania leku, min, mediana	4	5	<0,001

N- liczba chorych.

Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowanie odpowiedzi na leczenie w ciągu 5 minut od podania w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem, **co wskazuje na większą skuteczność midazolamu. Wyniki badania Ashrafi 2010 są zgodne z wynikami głównego badania RCT włączone w niniejszym przeglądzie.**

## 8.2 Mpimbaza 2008

Badanie Mpimbaza 2008 to pojedynczo zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawany doodbytniczo u dzieci (w wieku 3 mies. - 12 lat) przyjętych na oddział intensywnej opieki medycznej z trwającymi drgawkami lub po wystąpieniu napadu trwającego co najmniej 5 minut.

W badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano ustąpienie widocznej aktywności napadowej w ciągu 10 minut bez kolejnych w ciągu godziny. Napad drgawkowy trwający ponad 10 minut lub wystąpienia kolejnych drgawek w ciągu godziny klasyfikowano jako niepowodzenie leczenia i podawano lorazepam dożylnie.

Do badania włączono 330 chorych, których randomizowano do jednej z dwóch grup, w której zastosowano odpowiednio midazolam (N=165) lub diazepam (N=165). Dawkowanie midazolamu i diazepam, analogicznie jak w badaniach McIntyre 2005 i Ashrafi 2010, uzależnione było od wieku chorego: 2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg ( $\geq 10$  lat). Większość dzieci (94,8%) włączonych do badania była w wieku od 3 miesięcy do 5 lat. U większości chorych występowały napady drgawkowe o uogólnionym charakterze.

Niepowodzenie leczenia odnotowano u 71 (43,0%) chorych w grupie diazepam i u 50 (30,3%) chorych w grupie midazolamu (RR=1,42 [95%CI: 1,06; 1,90], p=0,016). W przypadku początkowego przerwania napadu, 114 (69,1%) napadów ustało w ciągu 10 minut w grupie diazepam i 125 (75,8%) w grupie midazolamu (RR=0,91 [95%CI: 0,80; 1,04; p=ns). Mediana czasu do ustania napadu wyniosła 4,4 min. w grupie diazepam i 4,8 min. w grupie midazolamu. Spośród chorych, u których doszło do przerwania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut, kolejne drgawki w ciągu godziny wystąpiły u 10 (17,5%) chorych w grupie diazepam i u 10 (8%) chorych w grupie midazolamu (RR=2,19 [95% CI: 1,07; 4,50; p=0.026).

Depresja oddechowa wystąpiła łącznie u 4 (1,2%) chorych, odpowiednio u 2 chorych w grupie diazepam i u 2 chorych w grupie midazolamu. W trakcie trwania badania odnotowano zgon u 12 chorych w grupie diazepam i u 8 chorych w grupie midazolamu (RR=1,5 [95%CI: 0,63; 3,57], p=ns).

Tab. 27. Wyniki badania Mpimbaza 2008.

Punkt końcowy	Midazolam (N= 165)	Diazepam (N=165)	p
Niepowodzenie leczenia, n (%)	50 (30,3)	71 (43,0)	0,016
<b>Okres obserwacji: 10 min</b>			
Ustanie napadu, n (%)	125 (75,8)	114 (69,1)	ns
Czas do ustania napadu, min, mediana (IQR)	4,75 (3,02; 6,52)	4,35 (2,72; 6,58)	ns
<b>Okres obserwacji: godzina po uzyskaniu kontroli w ciągu 10 min, N</b>			
Kolejne drgawki, n (%)	10 (8,0)	20 (17,5)	0,026
Czas do wystąpienia kolejnych drgawek, min, mediana (IQR)	25,0 (2,75; 36,7)	20,0 (11,0; 47,2)	ns

Punkt końcowy	Midazolam (N= 165)	Diazepam (N=165)	p
Okres obserwacji: 24h po uzyskaniu kontroli w ciągu 10 min, N*	120	110	
Kolejne drgawki, n (%)	47 (39,1)	51 (46,3)	ns
Czas do wystąpienia kolejnych drgawek, min, mediana (IQR)	5,11 (1,08; 10.,)	1,81 (0,56; 3,48)	0,01

N - liczba chorych; \*wykluczono 9 chorych, którzy otrzymali fenobarbition godzinę po opanowaniu napadu drgawkowego

Wyniki badania wskazują na większe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli napadu drgawkowego, zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut bez kolejnych drgawek w ciągu godziny, w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem przy minimalnym, porównywalnym w obu analizowanych grupach ryzyku depresji oddechowej.

### 8.3 Scott 1999

Badanie **Scott 1999** to randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w ośrodku opiekuńczym dla dzieci i młodzieży z ciężką epilepsją i innymi potrzebami, w tym trudnościami w nauce. Celem badania było zbadanie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy midazolamem podawanym podpoliczkowo i diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu ostrych napadów drgawkowych.

Koniec napadu drgawkowego zdefiniowano jako ustanie widocznych zjawisk padaczkowych i powrót reakcji na bodźce zewnętrzne. W przypadku napadu trwającego 10 minut po podaniu leku uznawano leczenie za nieskuteczne i podawano dalsze leki.

Do badania włączono 28 chorych, u których analizowano łącznie 79 napadów drgawkowego. W przypadku wystąpienia napadu drgawkowego jeden z dwóch analizowanych leków: midazolam 10 mg (N=40) lub diazepam 10 mg (N=39).

Odpowiedź na leczenie wystąpiła w przypadku 30 (75%) napadów w grupie midazolamu oraz w przypadku 23 (59%) napadów w grupie diazepamu (p=ns). Mediana czasu od podania leku do ustania napadu wyniosła 6 minut (IQR: 4;10) w grupie midazolamu i 8 minut (IQR: 4; 12) w grupie diazepamu (p=ns). W obu analizowanych grupach nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 28. Wyniki badania Scott 1999.

Punkt końcowy	Midazolam (N= 40)	Diazepam (N=39)	p
Odpowiedź na leczenia, n (%)	30 (75)	23 (59)	ns
Czas od podania leku do ustania napadu, min, mediana (IQR)	6 (4;10)	8 (4; 12)	ns

N - liczba epizodów drgawkowych.

Analiza wykazała większą skuteczność midazolamu w porównaniu z diazepamem w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci, jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Autorzy badania wskazują, że midazolam podawany podpoliczkowo jest

co najmniej tak samo skuteczny jak diazepam podawany doodbytniczo w leczeniu ostrych napadów drgawkowych.

## 8.4 Kutlu 2003

Celem badania **Kutlu 2003** był określenie czy midazolam podawany podpoliczkowo w dawce 0,3 mg/kg jest odpowiednią terapią u dzieci w każdym wieku z przedłużonymi napadami drgawkowymi.

Skuteczność w badaniu zdefiniowano jako ustanie aktywności napadowej. Lek uznawano za skuteczny w przypadku ustania aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez konieczności podania innych leków przeciwdrgawkowych. W przypadku napadów drgawkowych trwających ponad 5 minut podawano 2 dawkę midazolamu w dawce 0,3 mg/kg, a w przypadku napadów drgawkowych trwających ponad 10 minut inne leki przeciwdrgawkowe.

Do badania włączono 19 chorych w wieku od 1 miesiąca do 15 lat przyjętych na pediatryczny oddział ratunkowy w jednym ze szpitali w Turcji z napadami drgawkowymi. Średnia wieku wyniosła 3,76 lat. U 12 chorych odnotowano wystąpienie napadów drgawkowych przed włączeniem do badania.

Średnia czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej (ustanie napadu w ciągu 10 minut) wyniosła 3,89 minut (mediana: 3 lata). Midazolam był skuteczny u 16 (84,2%) chorych. U 3 chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, napad drgawkowych trwał ponad 30 minut. Spośród 19 chorych włączonych do badania, 6 (31,6%) chorych wymagało podania 2 dawki leku. Nie odnotowano wystąpienia efektów ubocznych. Parametry życiowe chorych pozostały w granicach normy.

**Autorzy badania Kutlu 2003 wskazują na skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci. Wyniki badania są zgodne z wyniki randomizowanego badania klinicznego Scott 1999.**

## 8.5 Baysun 2005

Badanie **Baysun 2005** to prospektywne badanie obserwacyjne, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepamowi podawanego doodbytniczo w leczeniu przedłużonym napadów drgawkowych u dzieci.

Skuteczność leku w badaniu zdefiniowano jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut. W przypadku napadu drgawkowego trwającego ponad 10 minut podawano drugą dawkę leku, przy czym chorym w grupie midazolamu diazepam, a w grupie diazepamowi midazolam.

Do badania włączono 43 chorych, których przydzielono do jednej z dwóch grup: midazolam w dawce 0,25 mg/kg lub diazepam w dawce 0,5 mg/kg u dzieci w wieku <5 lat i 0,3 mg/kg u dzieci w wieku >6 lat. Przydział do jednej z dwóch grup polegał na podaniu midazolamu w dni parzyste, natomiast diazepamowi w dni nieparzyste. Średnia wieku wyniosła 3,87 (SD=3,39) lat w grupie midazolamu i 2,85 (SD=3,13) lat w grupie diazepamowi. Najczęściej

występującym typem napadu w obu grupach były drgawki uogólnione, toniczno-kloniczne. Nie obserwowano istotnych różnic w wieku, płci, typie napadów oraz przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych pomiędzy dwoma grupami.

W grupie midazolamu, przerwanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut nastąpiło u 18 (78%) chorych. Spośród tych chorych, u 12 (67%) napad drgawkowy ustał w ciągu 3 minut, u 3 (17%) w ciągu 3-5 minut i u 3 (17%) w ciągu 5-10 minut. W grupie diazepam, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 17 (85%) chorych. Okresy odpowiedzi na leczenie były następujące: 3 minut u 10 (59%) chorych, 3-5 minut u 4 (23,5%) chorych i 5-10 minut u 3 (18%) chorych.

W grupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie midazolamem, po podaniu diazepamem 1 chorych nie odpowiedział na leczenie, u 2 chorych napad drgawkowych ustąpił w ciągu 1-3 minut, u 1 chorego w ciągu 3-5 minut i u 1 chorego w ciągu 5-10 minut. Midazolam podano trzem chorych w grupie diazepam, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą dawkę odpowiedniego leku. Spośród tych chorych u 1 chorego nie doszło do przerwania napadu drgawkowego, u 2 pozostałych napad ustąpił odpowiednio w ciągu 3-5 minut i 5-10 minut.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych: u 1 chorego w grupie midazolamu odnotowano spowolnienie oddechu i saturację 84% po 5 minutach, natomiast u 1 chorego w grupie diazepam - kaszel nienapadowy trwający ok. 1-2 minuty.

**Wyniki badania Baysun 2005 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy midazolamem i diazepamem u dzieci z napadami drgawkowymi. Autorzy wskazują, że podanie doodbytnicze może wiązać się z trudnościami w miejscach publicznych oraz u starszych dzieci z napadami uogólnionymi.**

## 8.6 Khan 2014

Badanie **Khan 2014** to badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i akceptacji midazolamu podawanego podpoliczkowo jako terapii ratunkowej u dzieci z przedłużonymi napadami drgawkowymi, z perspektywy ich opiekunów. Zdaniem autorów było to pierwsze badanie, w którym wykorzystano wywiady twarzą w twarz (ang. *face-to-face*), co pozwoliło na dokładne i jednoznaczne zrozumienie punktu widzenia opiekunów.

Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali midazolam podawany podpoliczkowo lub diazepam podawany doodbytniczo jako terapię ratunkową. Uwzględniono chorych, którzy odbyli wizyty ambulatoryjne, a ich opiekunowie wyrazili zgodę udziału w badaniu. Ostatecznie w badaniu uwzględniono opinię 34 opiekunów dzieci, którym podano midazolam podpoliczkowo w dawce dostosowanej do wieku po konsultacji z neurologiem dziecięcym. U większości chorych (85%) zdiagnozowano drgawki o charakterze uogólnionym toniczno-klonicznym, a w 38% przypadków odnotowano utratę świadomości.

W ramach badania zapytano opiekunów dzieci z napadami drgawkowymi o skuteczność midazolamu w przerywaniu napadów drgawkowych. 44% z nich wskazało, że odpowiedź na leczenie występuje zawsze po podaniu pierwszej dawki. 47% uznało, że podanie jedynie

jednej dawki leku jest skuteczne w 75% przypadkach napadów drgawkowych. Pozostała część (9%) wskazała, że rzadko pierwsza dawka jest wystarczająca. Ponad połowa (55%) opiekunów wskazała, że do przerwania napadów drgawkowych u ich dzieci doszło 5 minut, 21% opiekunów wskazało, że do ustania napadu drgawkowego od podania leku minęło od 6 do 10 minut, natomiast 26% stwierdziło, że trwało to od 10 do 30 minut. Niecałe dwie trzecie (65%) opiekunów wskazało, że zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo pozwalało zawsze lub zazwyczaj uniknąć przyjęcia do szpitala, podczas gdy 24% stwierdziła, że brak możliwości uniknięcia hospitalizacji.

W zakresie bezpieczeństwa, 24% opiekunów zgłosiło występowanie senności u ich dzieci po podaniu midazolamu, a 8% wskazało, że ich dzieci wymagały hospitalizacji z powodu wystąpienia depresji oddechowej. Pozostali opiekunowie nie zgłosili żadnych działań niepożądanych.

Szesnastu opiekunów, z którymi przeprowadzono wywiad, wskazało, że stosowali u dzieci midazolam i diazepam, z czego 15 (94%) z nich przyznało, że preferują midazolam jako terapię ratunkową, co wynikało głównie z łatwości podania leku w nagłych wypadkach.

**Podsumowując, opiekunowie dzieci z napadami drgawkowymi wskazali, że stosowanie midazolamu podpoliczkowo jest terapią bezpieczną i skuteczną, co często zapobiegało przyjęciu do szpitala. Większość opiekunów dzieci, które otrzymały zarówno diazepam podawany doodbytniczo, jak i midazolam, preferuje midazolam.**

## 8.7 Moretti 2019

Badanie **Moretti 2019** to retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem był ocena postępowania rodziców lub opiekunów dzieci w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego oraz porównanie zastosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepamem podawanego doodbytniczo.

Zidentyfikowano 759 dzieci, u których wystąpiły napady drgawkowe. Po wykluczeniu chorych z drgawkami o podłożu innym niż padaczka, uwzględnionych w innych badaniach, a następnie po rozmowie telefonicznej z opiekunem chorych, u których nie wystąpiły kolejne drgawki, chorych utraconych z obserwacji lub chorych, których rodzice odmówili rozmowy, włączono 135 chorych, w tym 93 i 42 chorych, którym przepisany został odpowiednio diazepam podawany doodbytniczo i midazolam podawany podpoliczkowo. Ostatecznie w analizie uwzględniono 33 chorych, w tym 17 w grupie diazepamem i 16 w grupie midazolamu, którym podano analizowany lek. Przeływ pacjentów w badaniu wskazuje na większe trudności w podaniu diazepamem niż midazolamu (76 vs 26 chorych odpowiednio w grupie diazepamem i midazolamu wykluczonych z badania ze względu na brak możliwości podania leku).

Analizowane grupy były podobne pod względem płci, diagnozy, chorób neurologicznych, występowania padaczki w rodzinie oraz liczby przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych. Wiek i waga, które są skorelowane u dzieci, były wyższe w grupie midazolamu ( $p=0,04$ ).

Dla dzieci włączonych do analizy zebrano dane o cechach napadów, postępowania oraz wyników klinicznych. Czas trwania napadów drgawkowych był istotnie statystycznie dłuższy w grupie diazepamem w porównaniu z midazolamem ( $p=0,0004$ ), jednocześnie przy istotnie



statystycznie większym w grupie diazepamem odsetku chorych z napadem trwającym ponad 30 minut ( $p=0,0008$ ). W grupie diazepamem, więcej chorych wymagało podania beznodiazepin przez ratowników, co wskazywało, że napad nie został przerwany. Do szpitala przyjęto 8 (47,1%) chorych w grupie diazepamem oraz 2 (12,5%) chorych w grupie midazolamu.

**Podsumowując, midazolam podawany podpoliczkowo wydaje się mieć pewne zalety w porównaniu z diazepamem doodbytniczym pod względem podania oraz w zakresie zmniejszania progresji w kierunku stanu padaczkowego.**

## 8.8 Yoshinaga 2021

Badanie **Yoshinaga 2021** to wielośrodkowe, interwencyjne, otwarte, nierandomizowane badanie przeprowadzone w 28 ośrodkach naukowych w Japonii, którego celem było wykazanie przewagi (ang. *superiority*) midazolamu podpoliczkowego w osiągnięciu sukcesu terapeutycznego w porównaniu z wcześniej określonym progmem obliczonym na podstawie danych literaturowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była ocena skuteczności midazolamu podawanego podpoliczkowo u dzieci ze stanami padaczkowymi. Jako sukces terapeutyczny przyjęto ustanie widocznej aktywności napadowej w ciągu 10 minut i utrzymanie braku aktywności przez 30 minut od podania dawki leku.

Do badania włączono 25 chorych, którzy otrzymali midazolam podpoliczkowo w odpowiedniej dawce w zależności od wieku: 2,5 mg (wiek: 3/6-12 mies.), 5 mg (wiek: 1-4 lat), 7,5 mg (wiek: 5-9 lat), 10 mg (wiek:  $\geq 10$  lat). Mediana wieku chorych włączonych do badania wynosiła 2,8 lata (zakres: 0,3; 17,4) i 36% chorych było płci męskiej. Średni czas od momentu wystąpienia drgawek do podania leku wynosił 21,2 min. ( $SD=29,2$ ).

Odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny) midazolamem wystąpiła u 80% [95%CI: 64,3; 95,7] chorych. Wyniki dla głównego punktu końcowego były spójne dla wszystkich analizowanych subpopulacji, tj. bez względu na wiek, płeć i etiologię padaczki - patrz poniższa tabela.

**Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Yoshinaga 2021.**

Punkt końcowy	N	Midazolam
Odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny), n (%)	25	20 (80,0)
<b>wiek</b>		
<1 rok	3	3 (100)
od 1 do <5 lat	13	10 (76,9)
od 5 do <10 lat	7	6 (85,7)
od 10 do <18 lat	2	1 (50,0)
<b>płeć</b>		
męska	9	8 (88,9)
żeńską	16	12 (75,0)
<b>etiologia padaczki</b>		

Punkt końcowy	N	Midazolam
genetyczna	10	15 (83,3)
idiopatyczna	4	4 (100)
strukturalna	3	1 (33,3)

Napad drgawkowy ustąpił w ciągu 10 minut u 21 (84%) chorych, z czego u 1 chorego wystąpiły kolejne drgawki w ciągu 30 minut. 60% chorych odzyskało świadomość po 10 minutach od podania dawki, 68% po 30 minutach i 76% po 2 godzinach. Spośród 21 chorych, u których doszło do przerwania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut, u 17 (68%) chorych kolejne drgawki nie wystąpiły przez co najmniej godzinę, u 9 (36%) - przez co najmniej 4 godziny i u 8 (32%) przez co najmniej 6 godzin. U 4 (16%) chorych konieczne było podanie tzw. leczenia ratunkowego, co klasyfikowano jako niepowodzenie leczenia.

Odpowiednią dawkę midazolamu otrzymało 24 chorych - u 1 chorego część podanej dawki leku „wyciekła”. U 9 (36%) chorych odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (łącznie 13 zdarzeń). Trzy zdarzenia, tj. biegunka, sedacja (uspokojenie) i depresja oddechowa, sklasyfikowano jako związane z przyjętym lekiem. Depresja oddechowa wystąpiła u 2 chorych. Częstość występowania ciężkich lub poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była niska - odnotowano wystąpienie jednego lub dwóch typów zdarzeń u 3 (12%) chorych. Nie raportowano zgonów i nie odnotowano żadnych przypadków zachłystowego zapalenia płuc lub podrażnienia policzków w trakcie trwania badania.

Tab. 30. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Yoshinaga 2021.

Punkt końcowy	Midazolam (N=25)	
	n (%)	liczba zdarzeń
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	9 (36)	13
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	3 (12)	3
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	3 (12)	3
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	2 (8)	3
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>		
Depresja oddechowa	2 (8)	2
Zwiększone stężenie amylazy	1 (4)	1
Zapalenie skóry	1 (4)	1
Biegunka	1 (4)	1
Obrzęk twarzy	1 (4)	1
Drgawki	1 (4)	1
Stan padaczkowy	1 (4)	2

W zakresie farmakokinetyki wykazano, że po podaniu pojedynczych dawek (2,5-10 mg) midazolamu u dzieci ze stanem padaczkowym średnie maksymalne stężenie midazolamu w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosiło 78,0 (SD=16,4) ng/ml, pole pod krzywą ( $AUC_{0-}$ , ang. *area under the*

*curve*) - 5 847(SD=2 599) min\*ng/ml, średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ) - 20,5 (SD=3,31) minut, a średni okres półtrwania ( $T_{1/2}$ ) - 136 (SD=55,0) minut.

Podsumowując, midazolam ma korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci ze stanami padaczkowymi, a dane przedstawione w badaniu Yoshinaga 2021 są zgodne z wynikami poprzednich badań dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacjach innych niż japońska.

## 8.9 Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wniosków autorów badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy jako dodatkowe dowody naukowe opisane w rozdz. 8.1-8.8.

Tab. 31. Wnioski autorów badań uwzględnionych w analizie jako dodatkowe dowody naukowe.

Badanie	Wnioski autorów
Ashrafi 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>większa skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym we wlewkach doodbytniczych,</li> <li>wyniki badania zgodne z wynikami głównego badania RCT włączone w niniejszym przeglądzie</li> </ul>
Mpimbaza 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>większe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli napadu drgawkowego, zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut bez kolejnych drgawek w ciągu godziny, w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem,</li> <li>minimalne, porównywalne w obu analizowanych grupach ryzyku depresji oddechowej</li> </ul>
Scott 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>większa skuteczność midazolamu w porównaniu z diazepamem w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci (wyniki nie uzyskały istotności statystycznej),</li> <li>midazolam podawany podpoliczkowo jest co najmniej tak samo skuteczny jak diazepam podawany doodbytniczo w leczeniu ostrych napadów drgawkowych</li> </ul>
Kutlu 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci,</li> <li>Wyniki badania zgodne z wyniki randomizowanego badania klinicznego Scott 1999</li> </ul>
Baysun 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa między midazolamem i diazepamem u dzieci z napadami drgawkowymi,</li> <li>podanie doodbytnicze może wiązać się z trudnościami w miejscach publicznych oraz u starszych dzieci z napadami uogólnionymi</li> </ul>
Khan 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>opiekunowie dzieci z napadami drgawkowymi wskazali, że stosowanie midazolamu podpoliczkowo jest terapią bezpieczną i skuteczną, co często zapobiegało przyjęciu do szpitala,</li> <li>większość opiekunów dzieci, które otrzymały zarówno diazepam podawany doodbytniczo, jak i midazolam podawany podpoliczkowo, preferuje midazolam</li> </ul>

Badanie	Wnioski autorów
Moretti 2019	<ul style="list-style-type: none"><li>• midazolam podawany podpoliczkowo wydaje się mieć pewne zalety w porównaniu z diazepamem doodbytniczym pod względem podania oraz w zakresie zmniejszania progresji w kierunku stanu padaczkowego</li></ul>
Yoshinaga 2021	<ul style="list-style-type: none"><li>• korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci ze stanami padaczkowym,</li><li>• wyniki badania zgodne z wynikami poprzednich badań dla midazolamu podawanego podpoliczkowo</li></ul>

## 9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

### 9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania midazolamu (URPL) – dostęp 17.11.2021 r.

### 9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla midazolamu (EMA) - dostęp 17.11.2021 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podpoliczkowo odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2021) prowadzonej przez EMA - dostęp 17.11.2021 r.

Tab. 32. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podpoliczkowo.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3	0	3
Zaburzenia serca	5	0	5
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	0	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	19	6	25
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	43	20	63
Zaburzenia wątroby	2	0	2
Zaburzenia układu immunologicznego	0	1	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3	1	4
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	37	22	59
Nieprawidłowe wyniki badań	4	2	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2	1	3

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2	0	2
Zaburzenia układu nerwowego	36	17	53
Problemy związane z produktem	11	9	20
Zaburzenia psychiczne	8	5	13
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	32	6	38
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9	0	9
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	4	2	6
Zaburzenia naczyniowe	6	0	6
<b>Łącznie</b>	<b>227</b>	<b>92</b>	<b>319</b>

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 17.11.2021 r.

### 9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla midazolamu (FDA) - dostęp 17.11.2021 r.

### 9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam odnalezione w bazie *VigiAccess*<sup>™</sup> (WHO-UMC 2021) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 17.11.2021 r.

Tab. 33. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podopiecznikowo.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	256
Zaburzenia serca	2 007
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	51
Zaburzenia ucha i błędnika	65
Zaburzenia endokrynologiczne	40
Zaburzenia oka	383
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 409
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	5 233
Zaburzenia wątroby	285

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia układu immunologicznego	1 297
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	311
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 965
Nieprawidłowe wyniki badań	1 743
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	300
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	383
Choroby nowotworowe	53
Zaburzenia układu nerwowego	5 541
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	108
Problemy związane z produktem	204
Zaburzenia psychiczne	2 392
Zaburzenia nerek i układu moczowego	267
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	31
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	3 672
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 885
Sytuacje społeczne	58
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	83
Zaburzenia naczyniowe	2 620
<b>Łącznie</b>	<b>33 642</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 17.11.2021 r.

## 10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych wybrano diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 16 listopada 2021 r., zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. badanie McIntyre 2005 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu ze stosowaniem diazepamu podawanego doodbytniczo. Badanie zostało przeprowadzone w populacji dzieci (w wieku  $\geq 6$  mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego. Zgodnie z kryteriami wykluczenia z badania (nie włączono chorych, którzy otrzymali pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe), porównywane terapie stanowiły pierwszą linię leczenia. W związku z tym analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu McIntyre 2005 jako badaniu przeprowadzonym w populacji odpowiadającej wnioskowanej.

Badanie McIntyre 2005 włączone do analizy to wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Badanie kliniczne zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte), w związku z czym zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad. Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie w badaniu, tj. ustanie widocznych oznak aktywności napadowej bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników. Autorzy badania wskazują również, że zaślepienie badania było niemożliwe ze względu na różne drogi podania analizowanych leków i konieczność podania doodbytniczo placebo u wszystkich chorych.

Zgodnie ze skalą Cochrane badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. W domenach: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Zaślepienie oceny efektów” wykazano nieznanie ryzyko błędu systematycznego, ze względu na otwarty charakter badania. Natomiast w domenie „Ukrycie kodu randomizacji” wykazano wysokie ryzyko błędu systematycznego, ze względu na brak ukrycia kodu randomizacji. W badaniu wskazano bowiem, że przydział (alokacja) do odpowiednich grup w badaniu nie był ukryty przed personelem obsługującym.

Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do analizowanych grup.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT, ang. *intention to treat*). W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji. Biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie, tj. ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji

---



oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, można wnioskować, że każdego chorego obserwowano minimum godzinę. Autorzy badania wskazują również, że rejestrowano całkowitą liczbę napadów drgawkowych w ciągu pierwszych 6 i 24 h. Rekrutacja do badania trwała natomiast około 172 tygodni, zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu.

Zidentyfikowanym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak innych badań (poza badaniem głównym włączonym do przeglądu) oceniających midazolam podawany podpoliczkowo w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w populacji zgodnej z wnioskowaną (populacji europejskiej). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono również badań oceniających stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego) u dzieci z napadami drgawkowymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W zidentyfikowanych publikacjach dawkowanie midazolamu było inne niż przedstawione w ChPL lub nie przedstawiono informacji dotyczących dawkowania.

Należy jednak zaznaczyć, że badanie McIntyre 2005 zostało przeprowadzone w licznej populacji chorych, tj. 177 dzieci. Dodatkowo, biorąc pod uwagę potwierdzenie wysokiej skuteczności leczenia midazolamem w badaniach klinicznych, tj. główne badanie kliniczne włączone do przeglądu oraz badania kliniczne uwzględnione w ramach dodatkowych dowodów naukowych przeprowadzone w populacji afrykańskiej i azjatyckiej, jak również spójność wyników w zakresie wszystkich punktów końcowych analizowanych w badaniach, przeprowadzanie dodatkowych badań w populacji pediatrycznej wydaje się nieuzasadnione. Warto również podkreślić, że specyfika analizowanej choroby (konieczność bardzo szybkiego działania w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego) oraz konieczność dokładnych pomiarów czasów, m. in. do podania leków, czy do ustąpienia napadów drgawkowych, może utrudniać przeprowadzenie wiarygodnych porównań.

## 11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych wybrano diazepam podawany doodbytniczo.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do dnia 16 listopada 2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu ze stosowaniem diazepam podawanego doodbytniczo. Badanie zostało przeprowadzone w populacji dzieci (w wieku  $\geq 6$  mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego. Zgodnie z kryteriami wykluczenia z badania (nie włączono chorych, którzy otrzymali pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe), porównywane terapie stanowiły pierwszą linię leczenia. W związku z tym analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu McIntyre 2005 jako badaniu przeprowadzonym w populacji odpowiadającej wnioskowanej. Należy zaznaczyć, że badanie włączone do analizy zostało przeprowadzone w licznej populacji, tj. grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych.

Włączone do analizy badanie to wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Autorzy wskazują, że badanie miało charakter otwarty, tj. osoby podające lek i oceniające odpowiedź na leczenie były świadome podawanego leku, ze względu na różne drogi podania analizowanych leków (midazolam podpoliczkowo, diazepam doodbytniczo). Podejście, w którym wszystkie dzieci otrzymywałyby dwa preparaty (jeden podpoliczkowy, drugi doodbytniczy), z których tylko jeden byłby aktywny, zostało uznane za niewłaściwe ze względu na konieczność podania doodbytniczo placebo u ponad 100 dzieci (wszyscy chorzy randomizowani), jak również wprowadzenie dodatkowego opóźnienia w leczeniu, które wpływa na wydłużenie czasu trwania drgawek, a w konsekwencji również na pogorszenie skuteczności leczenia, na co wskazują liczne badania (*Medycyna Praktyczna* 2015). W jednym z nich, przeprowadzonym w 2008 r. u dzieci w drgawkowym stanie padaczkowym wykazano, że każda dodatkowa minuta upływająca między wystąpieniem stanu padaczkowego a przyjęciem dziecka na oddział pomocy doraźnej zwiększa o 5% ryzyko, że stan padaczkowy będzie trwał ponad 60 minut (Chin 2008).

Należy również zaznaczyć, że biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie w badaniu, tj. ustanie widocznych oznak aktywności napadowej bez wystąpienia depresji oddechowej

i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.

W badaniu nie przedstawiono opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania, przedstawiony został jedynie opis chorych wykluczonych z badania przed randomizacją. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania midazolamu z diazepamem przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT). Można więc wnioskować, że wszyscy chorzy poddani procesowi randomizacji ukończyli badanie.

W związku z powyższym uznano, że badanie włączone do przeglądu charakteryzuje się umiarkowaną jakością (3 punkty) w skali Jadad, co wynika z braku zaślepienia próby.

Zgodnie ze skalą Cochrane badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. W domenach: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Zaślepienie oceny efektów” wykazano nieznanie ryzyko błędu systematycznego, ze względu na otwarty charakter badania. Natomiast w domenie „Ukrycie kodu randomizacji” wykazano wysokie ryzyko błędu systematycznego, ze względu na brak ukrycia kodu randomizacji. W badaniu wskazano bowiem, że przydział (alokacja) do odpowiednich grup w badaniu nie był ukryty przed personelem obsługującym.

Ważnymi cechami jakiegokolwiek leku stosowanego w nagłych przypadkach napadów padaczkowych jest bezpieczeństwo, skuteczność i długotrwałe działanie przeciwdrgawkowe. W badaniu McIntyre 2005 jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny, ang. *therapeutic success*) zdefiniowaną jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny. Wyniki bezpośredniego porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepamowi podawanego doodbytniczo wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie midazolamu niż w grupie diazepamowi częstość występowania odpowiedzi na leczenie zarówno w przypadku uwzględnienia wszystkich epizodów drgawkowych, jak również pierwszych epizodów drgawkowych. Czas do ustania napadu drgawkowego był istotnie statystycznie krótszy po podaniu midazolamu niż diazepamowi w obu wariantach analizy, tj. z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych (mediana 8 minut [IQR: 5; 20] vs 15 minut [IQR: 5; 31], HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,90], p=0,01) lub pierwszych epizodów drgawkowych (mediana 10 minut [IQR: 5; 22] vs 15 minut [IQR: 6; 32], HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,96], p=0,01). W grupie midazolamu wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie diazepamowi odsetki chorych u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (65% vs 41%), jednocześnie przy istotnie statystycznie mniejszej w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem częstości występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego (14% vs 33%). **Należy zaznaczyć, że przewagę kliniczną midazolamu nad diazepamem wykazano w obrębie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Spójność wyników w badaniu klinicznym podnosi więc wiarygodność przeprowadzonej analizy.**

Poprzednie badania dla diazepamowi podawanego podpoliczkowo wskazują na szybką odpowiedź początkową u 60-80% chorych z ryzykiem wczesnego nawrotu do 30% (Knudsen 1979, Dieckmann 1994, Scott 1999, Sykes 1988). Różnica w raportowanych odsetkach może

---

częściowo wynikać ze ściśle określonej definicji punktów końcowych w badaniu McIntyre 2005. Dane literaturowe dla midazolamu wskazują, że napady drgawkowe ustają w ciągu 10 minut od podania leku u 75-84% chorych (Scott 1999, Kutlu 2003) oraz w ciągu 2-20 minut u 87% chorych w środowisku pozaszpitalnym (Chattopadhyay 1999). **Wyniki badania klinicznego włączonego do analizy potwierdzają szybki efekt kliniczny midazolamu podawanego podpoliczkowo, jak również istotne zalety kliniczne względem diazepamu podawanego doodbytniczo w zakresie szybkości działania.**

Wysoką skuteczność kliniczną midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepamu podawanego doodbytniczo w zakresie przerywania napadów drgawkowych u dzieci potwierdzają również randomizowane badania kliniczne Ashrafi 2010 i Mpimbaza 2008 przeprowadzone w innych populacjach, tj. azjatyckiej i afrykańskiej, uwzględnionych w ramach niniejszej analizy jako dodatkowe dowody naukowe. W badaniu Ashrafi 2010 wykazano istotnie statystycznie większe w grupie midazolamu odsetki chorych uzyskujących kontrolę napadu drgawkowego (ustanie napadu) w ciągu 5 minut w porównaniu do diazepamu (100% vs 82%). Z kolei wyniki badania Mpimbaza 2008 wskazują, że stosowanie diazepamu podawanego doodbytniczo w porównaniu do midazolamu podawanego podpoliczkowo związane jest z istotnie statystycznie ( $p=0,016$ ) większą częstością występowania niepowodzenia leczenia (43% vs 30%). Należy zaznaczyć, że badanie Mpimbaza 2008, podobnie jak badanie McIntyre 2005, zostało przeprowadzone w licznej populacji chorych, tj. grupie 330 dzieci. **Badania uwzględnione w ramach dodatkowych dowodów naukowych wskazują również na skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo bez względu na zastosowanie dawkowanie.**

Profil bezpieczeństwa midazolamu w porównaniu z diazepamem na podstawie badania McIntyre 2005 oceniono pod kątem częstości występowania depresji oddechowej. Autorzy badania wskazują, że midazolam, podobnie jak inne benzodiazepiny, może powodować depresję oddechową, jednak w praktyce kliniczne takie zdarzenia występują rzadko lub są rzadko raportowane. Częstość występowania depresji oddechowej w badaniu włączonym do analizy w grupie midazolamu wyniosła 5% i nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z diazepamem (6%).

**Wyniki opracowań wtórnych zidentyfikowanych w ramach niniejszej analizy, w których uwzględniono zarówno główne badanie kliniczne McIntyre 2005, jak również badania kliniczne opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych, potwierdzają znaczne przewagi terapeutyczne midazolamu podawanego podpoliczkowo nad diazepamem podawanego doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci przy porównywalnej częstości występowania depresji oddechowej.**

Dostęp dożylny przy podawaniu doraźnych leków przeciwdrgawkowych u dzieci z napadami drgawkowymi nie zawsze jest możliwy i często wymagana jest skuteczna i bezpieczna alternatywa (McIntyre 2005). W Polsce diazepam podawany doodbytniczo jest jedną możliwą opcją terapeutyczną u dzieci z napadami drgawkowymi finansowaną ze środków publicznych. Podanie doodbytnicze może być trudne do zorganizowania w szkołach i ośrodkach opieki zastępczej lub innych ośrodkach pozaszpitalnych (McIntyre 2005, Baysun 2005). Podanie leku we wlewce doodbytniczej jest problematyczne u starszych dzieci z uogólnionym napadem toniczno-klonicznym lub tonicznym (Baysun 2005). Droga podania podpoliczkowo jest

łatwiejsza do zaakceptowania przez pacjentów i opiekunów niż droga doodbytnicza (Baysun 2005). **Podsumowując, stosowanie midazolamu podpoliczkowego niesie wyraźne zalety praktyczne i społeczne w porównaniu z diazepamem podawanym we wlewkach doodbytniczych (Scott 1999).**

Łona śluzowa jamy ustnej umożliwia szybkie wchłanianie leków bezpośrednio do krążenia ogólnoustrojowego, co umożliwia łatwiejszy dostęp w ostrych napadach drgawkowych niż w przypadku podania odbytniczego lub donosowego (na śluzówkę nosa) (Scott 1999). **Istotną kwestią w zakresie farmakokinetyki różnicującą analizowane interwencje jest okres półtrwania.** Diazepam ulega przemianom do aktywnych metabolitów, a jego okres półtrwania wynosi od 20 do 100 godzin (Krysta 2014). Z kolei w badaniu Yoshinaga 2021, w którym oceniano stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci wykazano, że okres półtrwania midazolamu wynosi ok. 136 minut. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Buccolam (midazolam) okres półtrwania w początkowej i końcowej fazie eliminacji wynosi odpowiednio 27 i 204 minuty (Buccolam ChPL).

**Podsumowując, midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych i opracowań wtórnych może zostać uznany za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepamem podawanego doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci.**

Wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci zapewni dostęp do skutecznej terapii o łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna. Midazolam podawany podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych zalecany jest w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii z 2018 r. [PTE 2018]), jak i zagranicznych (wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2021 r. [NICE 2021], wytyczne *American Epilepsy Society* z 2016 r. [AES 2016]).

## 12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 16 listopada 2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dzieci (w wieku  $\geq 6$  mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do szpitala (badanie McIntyre 2005). Badanie włączone do analizy przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych.

**Analiza skuteczności midazolamu podawanego podpoliczkowo na podstawie badania McIntyre 2005 wykazała:**

- istotnie statystycznie większą częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, w przypadku zastosowaniu midazolamu niż diazepamowi w obu wariantach analizy:
  - wszystkie epizody drgawkowe: OR=3,39 [95%CI: 1,93; 5,96],  $p < 0,0001$ ; RD=0,29 [95%CI: 0,16; 0,41],  $p < 0,00001$ ; NNT=4 [95%CI: 3; 7];
  - pierwsze epizody drgawkowe: OR=2,90 [95%CI: 1,55; 5,41],  $p = 0,0009$ ; RD=0,25 [95%CI: 0,11; 0,39],  $p = 0,0005$ ; NNT=4 [95%CI: 3; 10];
- istotnie statystycznie krótszy czas do ustania napadu drgawkowego po podaniu midazolamu w porównaniu z diazepamem w obu wariantach analizy:
  - wszystkie epizody drgawkowe: mediana 8 minut [IQR: 5; 20] vs 15 minut [IQR: 5; 31],
    - HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,90],  $p = 0,01$ ;
  - pierwsze epizody drgawkowe: mediana 10 minut [IQR: 5; 22] vs 15 minut [IQR: 6; 32],
    - HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,96],  $p = 0,01$ ;
- istotnie statystycznie większe w grupie midazolamu niż w grupie diazepamem odsetki chorych, u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut
  - wszystkie epizody drgawkowe: OR=2,70 [95%CI: 1,56; 4,67],  $p = 0,0004$ ; RD=0,24 [95%CI: 0,11; 0,37],  $p = 0,0002$ ; NNT=5 [95%CI: 3; 9];
  - pierwsze epizody drgawkowe: OR=2,12 [95%CI: 1,16; 3,86],  $p = 0,01$ ; RD=0,19 [95%CI: 0,04; 0,33],  $p = 0,01$ ; NNT=6 [95%CI: 4; 25];
- istotnie statystycznie większe w grupie diazepamem niż w grupie midazolamu odsetki chorych, u których podano lorazepam dożylnie w przypadku nieustąpienia napadu drgawkowego w ciągu 10 minut:

- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,37 [95%CI: 0,21; 0,64], p=0,0004; RD=-0,24 [95%CI: -0,37; -0,11], p=0,0002; NNH=na;
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,45 [95%CI: 0,25; 0,83], p=0,01; RD=-0,19 [95%CI: -0,34; -0,05], p=0,008; NNH=na;
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego w przypadku zastosowaniu midazolamu niż diazepam w obu wariantach analizy:
  - wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,33 [95%CI: 0,13; 0,82], p=0,02; RD=-0,19 [95%CI: -0,35; -0,03], p=0,02; NNH=na;
  - pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,29 [95%CI: 0,10; 0,82], p=0,02; RD=-0,21 [95%CI: -0,39; -0,03], p=0,02; NNH=na.

**Analiza bezpieczeństwa midazolamu podawanego podpoliczkowo na podstawie badania McIntyre 2005 wykazała porównywalną częstość występowania depresji oddechowej po podaniu midazolamu i diazepam w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego:**

- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,71 [95%CI: 0,22; 2,30], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns;
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,60 [95%CI: 0,16; 2,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns.

## 13 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego, randomizowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dzieci (w wieku  $\geq 6$  mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do szpitala (badanie McIntyre 2005). Badanie włączone do analizy przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych.

Wyniki porównania bezpośredniego midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo wskazują na istotną statystycznie i klinicznie przewagę midazolamu w kontekście przerywania napadów drgawkowych u dzieci oraz skrócenia czasu trwania napadu drgawkowego, tj. czasu od podania leku do momentu ustania napadu drgawkowego. **Należy zaznaczyć, że przewagę kliniczną midazolamu nad diazepamem wykazano w obrębie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Spójność wyników podnosi więc wiarygodność przeprowadzonej analizy.**

Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania depresji oddechowej oraz napadów drgawkowych wymagających intubacji, zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w celu przerywania napadu drgawkowego może być uznane za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepamem podawanego doodbytniczo.

Mając na uwadze jednoznaczne wyniki z głównego badania klinicznego włączonego w niniejszej analizie oraz potwierdzenie ich w ramach badań uzupełniających (badania kliniczne uwzględnione w ramach dodatkowych dowodów naukowych), jak również ugruntowaną pozycję leku (pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011 r.) nie należy spodziewać się przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w populacji pediatrycznej.

Wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NICE 2021, AES 2016) i rekomendowany przez agencje HTA: HAS (Francja), FHI (Norwegia), SMC (Szkocja) i AWMSG (Walia). **Należy również zaznaczyć, że wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2021 r. (NICE 2021) wskazują, że midazolam podawany podpoliczkowo jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu.**



## 14 Aneks

### 14.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 34. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996,17:1-12.

### 14.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

## 14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 35. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populacje, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <p>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</p>
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p>
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje,</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</p>
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających oraz błędu selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <p>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p>

**Ocena jakości badań wtórnych**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analzy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub

autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)

Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)

Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)

Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)

Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)

Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)

Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszernie podsumowanie wyników dostępnych badań.

Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie\*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.

Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 17.11.2021 r.]

## 14.4 Spis badań włączonych

Tab. 36. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne</b>		
1	McIntyre 2005	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> McIntyre, J., S. Robertson, et al., Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomized controlled trial, Lancet, 2005, 366(9481): 205-210. <u>Abstrakt:</u> Appleton, R. E., J. W. McIntyre, et al., Randomised controlled trial of buccal midazolam versus rectal diazepam for the emergency treatment of seizures in children, Epilepsia, 2004, 45 Suppl 7, 186.
<b>Opracowania wtórne</b>		
1	Appleton 2008	Appleton, R., S. Macleod, et al., Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008, 3.
2	Brigo 2015a	Brigo, F., R. Nardone, et al., A Common Reference-Based Indirect Comparison Meta-Analysis of Buccal versus Intranasal Midazolam for Early Status Epilepticus. CNS Drugs, 2015, 29(9): 741-757.
3	Brigo 2015b	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Brigo, F., R. Nardone, et al., Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. Epilepsy and Behavior, 2015, 49, 325-336. <u>Abstrakt:</u> Brigo, F., R. Nardone, et al., Non-intravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis, Epilepsia, 2015, 56, 182-183.
4	Haut 2016	Haut, S. R., S. Seinfeld, et al., Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. Epilepsy and Behavior, 2016, 63, 109-117.
5	Jain 2016	Jain, P., S. Sharma, 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 Research, 2016, 122, 47-55.
6	McMullan 2010	McMullan, J., C. Sasson, et al., Midazolam versus Diazepam for the treatment of status Epilepticus in children and young adults: A meta-analysis." Academic Emergency Medicine, 2010, 17(6): 575-582.
7	McTague 2018	McTague, A., T. Martland, et al., Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children." Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(1).
<b>Dodatkowe dowody naukowe</b>		
1	Ashrafi 2010	Ashrafi, M. R., N. Khosroshahi, et al., Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. European Journal of Paediatric Neurology, 2010, 14(5): 434-438.
2	Mpimbaza 2008	Mpimbaza, A., G. Ndeezi, et al., Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: A randomized clinical trial, Pediatrics, 2008, 121(1): e58-e64.



Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	Scott 1999	Scott, R. C., F. M. Besag, et al., Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. <i>Lancet</i> , 1999, 353(9153): 623-626.
4	Baysun 2005	Baysun, S., O. F. Aydin, et al., A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> , 2005, 44(9): 771-776.
5	Khan 2014	Khan, A., A. Baheerathan, et al., Carers' express positive views on the acceptability, efficacy, and safety of buccal midazolam for paediatric status epilepticus. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics</i> , 2014, 103(4): e165-e168.
6	Kutlu 2003	Kutlu, N. O., M. Dogrul, et al., Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. <i>Brain and Development</i> , 2003, 25(4): 275-278.
7	Moretti 2019	Moretti, R., S. Julliand, et al., Buccal midazolam Compared with Rectal Diazepam Reduces Seizure Duration in Children in the Outpatient Setting. <i>Pediatric Emergency Care</i> , 2019, 35(11): 760-764.
8	Yoshinaga 2021	Yoshinaga, H., A. Benitez, et al., A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects. <i>Epilepsy Research</i> , 2021, 174

## 14.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 37. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Opracowania wtórne</b>		
1	Doshi, D., Controlling seizures in children: Diazepam or midazolam? Systematic review. <i>Hong Kong Journal of Emergency, Medicine</i> , 2010, 17(2): 196-204.	Brak cech przeglądu systematycznego (jeden autor).
2	Sofou, K., R. Kristjánssdóttir, et al., Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review. <i>Journal of child neurology</i> , 2009, 24(8): 918-926.	Brak cech przeglądu systematycznego.
3	Zhang, Y., Y. Liu, et al., Preferential Antiseizure Medications in Pediatric Patients with Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Clinical Drug Investigation</i> , 2021, 41(1).	Brak wyników dla analizowanego porównania
<b>Efektywność praktyczna</b>		
1	Dao, K., E. Giannoni, et al., Midazolam as a first-line treatment for neonatal seizures: Retrospective study. <i>Pediatrics International</i> , 2018, 60(5): 498-500.	Niewłaściwa interwencja
2	Kaune, A., P. M. Schumacher, et al., Administration of anticonvulsive rescue medication in children-discrepancies between parents' self-reports and limited practical performance. <i>Eur J Pediatr</i> , 2016, 175(9): 1139-1146.	Brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa.
3	Sairanen J. J., Kantanen A.-M., et al., Status epilepticus: Practice variation and adherence to treatment guideline in a large	Niewłaściwa populacja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	community hospital, Journal of the Neurological Sciences, 2021, 427: 117542.	
4	Shankar R., Goodwin M., et al., Oro-mucosal midazolam maleate: Use and effectiveness in adults with epilepsy in the UK, Epilepsy Behav, 2021, 123:108242.	Niewłaściwa interwencja

## 14.6 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

### BADANIA PIERWOTNE

Tab. 38. Krytyczna ocena badania McIntyre 2005.

McIntyre 2005					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy*)	Interwencje	Punkty końcowe <sup>^</sup>	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	4 ośrodki w Wielkiej Brytanii	dzieci (w wieku ≥6 mies.) przyjęte do szpitala z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• midazolam: ok. 0,5 mg/kg**, N=92 chorych, 109 napadów drgawkowych;</li> <li>• diazepam: ok. 0,5 mg/kg**, N=85 chorych, 110 napadów drgawkowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie*** (sukces terapeutyczny, ang. <i>therapeutic success</i>),</li> <li>• czas podania leków, wystąpienia i ustania napadów drgawkowych,</li> <li>• depresja oddechowa</li> </ul>	Jadad: 2 AOTMIT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku ≥6 miesięcy,</li> <li>• przyjęcie do jednego z 4 ośrodków z aktywnym napadem drgawkowym,</li> <li>• brak ustalonego dostępu dożylnego</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci z przewlekłą epilepsją (padaczką),</li> <li>• dzieci, które otrzymały pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe<sup>^</sup>,</li> <li>• napady drgawkowe częściowe lub napady niedrgawkowe</li> </ul>		
Komentarz:					
-					

\*brak dokładnych informacji dotyczących czasu obserwacji; rekrutacja do badania trwała około 172 tygodni; \*\*2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg (≥10 lat.); \*\*\*zdefiniowana jako ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny; <sup>^</sup> wykluczono chorych, którzy uzyskali m. in. lorazepam dożylnie lub paraldehid doodbytniczo.

## OPRACOWANIA WTÓRNE

Tab. 39. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Appleton 2008.

Appleton 2008				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną	dzieci lub dorośli przyjęci do szpitala lub oddziału ratunkowego z ostrymi drgawkami klonicznymi o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonym stanie padaczkowym (SE, ang. <i>status epilepticus</i> )	leki przeciwdrgawkowe: midazolam, diazepam, lorazepam, paraldehyd	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie napadu drgawkowego,</li> <li>wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego,</li> <li>podanie lorazepamu dożylnie w celu przerwania napadu drgawkowego,</li> <li>podanie terapii ratunkowej,</li> <li>czas od przyjazdu do szpitala do podania leku,</li> <li>czas od ustania napadu od przyjazdu do szpitala,</li> <li>depresja oddechowa,</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
<i>the Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i MEDLINE</i> z data odcięcia lipiec 2007		4 badania RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie		

Tab. 40. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Brigo 2015a.

Brigo 2015a				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną	chorzy ze stanem padaczkowym	midazolam, diazepam	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie napadu drgawkowego,</li> <li>depresja oddechowa</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i> , EMBASE oraz strony internetowe: ClinicalTrials.gov i LILACS ( <a href="http://lilacs.bvsalud.org/en/">http://lilacs.bvsalud.org/en/</a> ) z data odcięcia do 21 lipca 2015 r.,		15 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie		

Tab. 41. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Brigo 2015b.

Brigo 2015b				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną	chorzy (bez względu na wiek) z wczesnym stanem padaczkowym, zdefiniowanym jako napad drgawkowy trwający >5 minut lub drgawki w momencie przyjęcia w szpitalnym oddziale ratunkowym	midazolam, diazepam	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie napadu drgawkowego,</li> <li>czas od przyjęcia do szpitala do podania leku,</li> <li>czas od podania leku/przyjęcia do szpitala do ustania napadu,</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane (niedociśnienie lub depresja oddechowa)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i MEDLINE oraz rejestr ClinicalTrials.gov z data odcięcia styczeń 2015		19 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie		

Tab. 42. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Haut 2016.

Haut 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny	randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną	dzieci lub dorośli leczeni benzodiazepinami (bez względu na drogę podania) w odpowiedzi na nagłe napady drgawkowe	diazepam, lorazepam, midazolam, klobazam, klonazepam	<ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenie leczenia,</li> <li>czas od przyjęcia do szpitala do podania leku,</li> <li>czas do przerwania napadu drgawkowego,</li> <li>wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu,</li> <li>zdarzenia niepożądane,</li> <li>satysfakcja pacjenta/opiekuna z leczenia</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
EMBASE i PubMed z datą odcięcia do 21 kwietnia 2015 r.		75 badań, w tym badanie McIntyre 2005		

Tab. 43. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Jain 2016.

Jain 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	dzieci i dorośli z ostrymi napadami drgawkowymi bez ustalonego dostępu dożylnego	midazolam, diazepam, lorazepam, paraldehyd	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie napadu drgawkowego,</li> <li>czas od podania leku/przyjęcia do szpitala do ustania napadu,</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane (depresja oddechowa, spowolnienie oddechu, niedociśnienie)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, Cochrane i Google Scholar z data odcięcia do maja 2015 r.			19 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie	

Tab. 44. Krytyczna ocena opracowania wtórnego McMullan 2010.

McMullan 2010				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane i quasi-eksperymentalne badania kliniczne	dzieci i dorośli ze stanem padaczkowym	midazolam, diazepam	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie napadu drgawkowego,</li> <li>depresja oddechowa wymagająca intubacji</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, Web of Knowledge, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, American College of Physicians Journal Club, Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cumulative Index to Nursing, Allied Health Literature, i International Pharmaceutical Abstracts z datą odcięcia od 1 stycznia 1950 r. do 4 lipca 2009 r.			6 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie	

Tab. 45. Krytyczna ocena opracowania wtórnego McTague 2018.

McTague 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	dzieci przyjęte do szpitala lub oddziału ratunkowego z ostrymi drgawkami toniczno-klonicznymi o dowolnym czasie	leki przeciwdrgawkowe: midazolam, diazepam, lorazepam, paraldehyd	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie napadu drgawkowego,</li> <li>wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego,</li> </ul>

McTague 2018				
		trwania, w tym ustalonym stanie padaczkowym		<ul style="list-style-type: none"> <li>• podanie lorazepamu dożylnie w celu przerwania napadu drgawkowego,</li> <li>• podanie terapii ratunkowej,</li> <li>• czas od przyjazdu do szpitala do podania leku,</li> <li>• czas do ustania napadu od przyjazdu do szpitala,</li> <li>• czas od podania leku do ustania napadu,</li> <li>• depresja oddechowa,</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
the <i>Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register</i> , the <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL) i MEDLINE oraz rejestry: <i>ClinicalTrials.gov</i> i <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> z data odcięcia do 23 maja 2017 r.		18 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie		

## 14.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 46. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	0	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie brakuje refundowanych technologii opcjonalnych,	0, 3.1.1, 4.2, 5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn	4.2	



	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,		
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</li> <li>- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,</li> </ul>	4.2.1	
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla midazolamu (diagram QUOROM/PRISMA). .....	28
Ryc. 2. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Odpowiedź na leczenie (OR). .....	38
Ryc. 3. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Odpowiedź na leczenie (RD). .....	38
Ryc. 4. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (OR). .....	40
Ryc. 5. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (RD). .....	40
Ryc. 6. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie (OR). .....	41
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie (RD). .....	41
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu (OR). .....	42
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu (RD). .....	43
Ryc. 10. Analiza bezpieczeństwa w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Depresja oddechowa (OR). .....	45
Ryc. 11. Analiza bezpieczeństwa w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Depresja oddechowa (RD). .....	45

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	10
Tab. 2. Częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci (Lee 2014). .....	11
Tab. 3. Sprzedaż diazepamem w Polsce w okresie styczeń-grudzień 2020 (NFZ 2020). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tab. 4. Oszacowanie średniej częstości występowania napadów drgawkowych. <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	<b>Nie</b>
Tab. 5. Oszacowanie liczebności populacji chorych <18 roku życia, leczonych diazepamem podawanym doodbytniczo. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 16.11.2021 r. ....	16
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 16.11.2021 r. ....	17
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 16.11.2021 r. ....	17
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 16.11.2021 r. ....	18
Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	25
Tab. 11. Proces rekrutacji do badania McIntyre 2005. ....	29
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. ....	31
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2. ....	31
Tab. 14. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ....	32
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	32
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	33
Tab. 17. Charakterystyka chorych w badaniu McIntyre 2005. ....	34
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy. ....	35
Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. ....	36
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Odpowiedź na leczenie. ....	37
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego. ....	39
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut. ....	39

---

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie. ....	41
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu.....	42
Tab. 25. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam .....	44
Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu McIntyre 2005: midazolam vs diazepam. Depresja oddechowa.....	45
Tab. 27. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych. ....	48
Tab. 28. Wyniki badania Ashrafi 2010. ....	50
Tab. 29. Wyniki badania Mpimbaza 2008. ....	51
Tab. 30. Wyniki badania Scott 1999. ....	52
Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Yoshinaga 2021. ....	56
Tab. 32. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Yoshinaga 2021. ....	57
Tab. 33. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam. ....	60
Tab. 34. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podopiecznikowo. ....	61
Tab. 35. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	72
Tab. 36. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	74
Tab. 37. Spis badań włączonych do przeglądu.....	79
Tab. 38. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	80
Tab. 39. Krytyczna ocena badania McIntyre 2005. ....	82
Tab. 40. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Appleton 2008.....	83
Tab. 41. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Brigo 2015a. ....	83
Tab. 42. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Brigo 2015b. ....	84
Tab. 43. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Haut 2016. ....	84
Tab. 44. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Jain 2016.....	85
Tab. 45. Krytyczna ocena opracowania wtórnego McMullan 2010.....	85
Tab. 46. Krytyczna ocena opracowania wtórnego McTague 2018. ....	85
Tab. 47. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). ..	87

---

## Bibliografia

- AES 2016** Glause T., et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 2016, 16, 1, 48-61.;
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Niewada M., Midazolam (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dzieci. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Baysun 2005** Baysun, S., O. F. Aydin, et al., A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)*, 2005, 44(9): 771-776.
- Buccolam ChPL** Buccolam® (midazolam). Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Chattopadhyay 1999** Chattopadhyay A., Morris B., Blackburn L., Wassmer E., Whitehouse W., Buccal midazolam, and rectal diazepam for epilepsy. *Lancet*, 1999, 353, 1798.
- Chin 2006** Chin R. F., Neville B. G. R., et al., Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study, *Lancet*, 2006, 368, 222-29.
- Dham 2014** Dham B. S., Hunter K., Rincon F., The Epidemiology of Status Epilepticus in the United States, *Neurocrit Care*, 2014, 20(3), 476-83
- Dieckmann 1994** Dieckmann R. A., Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med*, 1994, 23, 216-24.
- Gontko-Romanowska 2016** Krystyna Gontko-Romanowska, Zbigniew Żaba, Barbara Steinborn, Paweł Panieński, Joanna Mitkowska, Michał Szemień „Postępowanie w drgawkach gorączkowych u dzieci na etapie przedszpitalnym i wczesnoszpitalnym” *Standardy medyczne/Pediatrics*, 2016; 13.
- Górecki 2019** Tomasz Górecki „Napad drgawek u dziecka” *Medycyna Praktyczna - Pediatrics* 2019. <https://www.mp.pl/pediatrics/praktyka-kliniczna/medycyna-ratunkowa/209797,napad-drgawek-u-dziecka,1> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- Kawalec 2013** Wanda Kawalec, Ryszard Grenda, Helena Ziółkowska „Pediatrics” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013
- Knudsen 1979** Knudsen F. U. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Arch Dis Child*, 1979, 54, 855-57.
- Kutlu 2003** Kutlu, N. O., M. Dogrul, et al., Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. *Brain and Development*, 2003, 25(4): 275-278.
- Krysta 2014** Krysta K., Bezpieczne i skuteczne stosowanie benzodiazepin w zaburzeniach psychiatrycznych i towarzyszących im innych schorzeniach, *Psychiatria* 2014;

- 11, 1: 9-14.  
<https://journals.viamedica.pl/psychiatria/article/view/38032/32029>  
[dostęp: 19.11.2021 r.]
- Lee 2014** Lee DC, Gladwell D, Hatswell AJ, Porter J, Brereton N, Tate E, Saunders AL. „A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe.” *Health Econ Rev.* 2014 Apr 12;4:6. doi: 10.1186/s13561-014-0006-6. PMID: 24949280; PMCID: PMC4052771.
- Martuzalska 2015** Natalia Martuzalska „Napady drgawkowe u dzieci - co, jeśli nie padaczka?” <https://biotechnologia.pl/farmacja/napady-drgawkowe-u-dzieci-co-jesli-nie-padaczka,15442> [dostęp 19.11.2021 r.]
- McIntyre 2005** McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety, and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10.
- Millichap 2007** Millichap, J.G., 2007. Epidemiology of Status Epilepticus in Children, *Pediatric Neurology Briefs* 2007; 21; 9: 70-71
- Mitchell 2021** Mitchell C., Dickson L. C., et al., Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study, *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(9),1075-1084.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. 2012. Last updated: 12 May 2021.
- Novorol 2007** Novorol C. L., et al., Outcome of convulsive status epilepticus: a review, *Arch Dis Child*, 2007, 92(11), 948-951.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> [dostęp: 17.11.2021 r.]
- Padaczka 2020** Jak żyć z padaczką. <https://pacjent.gov.pl/jak-zyc-z-choroba/jak-zyc-z-padaczka> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- PRISMA** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- PTE 2018** Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Betdzińska M, Szmuda M, Majkowska-Zwolińska B, Steinborn B, Ryglewicz D, Owczuk R, Bartkowska-Śniatkowska A, Widera E, Rejdak K, Siemiński M, Nagańska E. Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology. *Neurol Neurochir Pol.* 2018 Aug;52(4):419-426.
- QUOROM** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz

o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Scott 1999** Scott, R. C., F. M. Besag, et al., Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353(9153): 623-626.
- Sfaihi, 2012** Sfaihi L, Maaloul I, Kmiha S, Aloulou H, Chabchoub I, Kamoun T, Hachicha M. Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases. *Childs Nerv Syst.* 2012 Oct;28(10):1779-84. doi: 10.1007/s00381-012-1789-6. Epub 2012 May 9. PMID: 22570169.
- Sykes 1988** Sykes R. M., Okonofua J. A., Rectal diazepam solution in the treatment of convulsions in the children's emergency room. *Ann Trop Paediatr*, 1988; 8, 259-61.
- Terczyńska 2018** Terczyńska I., Helwich E., Drgawki noworodkowe, Instytut Matki i Dziecka. [http://www.imid.med.pl/files/imid/Do%20pobrania/Kurs%20CMKP%20Pada%20czka/Terczy%C5%84ska,%20Helwich\\_Drgawki%20noworodkowe.pdf](http://www.imid.med.pl/files/imid/Do%20pobrania/Kurs%20CMKP%20Pada%20czka/Terczy%C5%84ska,%20Helwich_Drgawki%20noworodkowe.pdf) [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Wallace 1997** Wallace S. J., Nasal benzodiazepines for management of acute childhood seizures? *Lancet*, 1997, 349, 222.