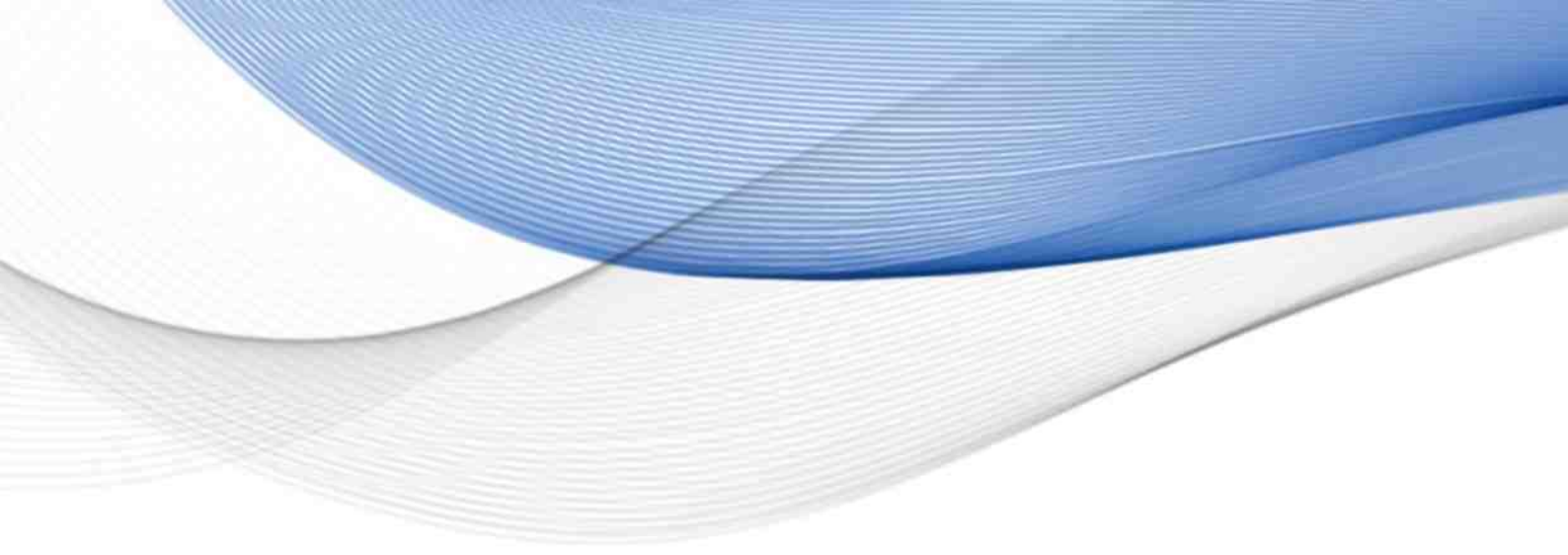




Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.
ul. Poleczki 35
02-826 Warszawa
Email: info-poland@neuraxpharm.com

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Klasyfikacja.....	11
2.1.2 Etiologia i patogeneza	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	15
2.1.4 Rozpoznawanie.....	19
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	30
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	32
2.1.7.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE 2018)	32
2.1.7.2 Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE 2025)	33
2.1.7.3 Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego (AES 2016)	35
2.1.7.4 Wytyczne NHS 2024.....	38
2.1.7.5 Podsumowanie rekomendacji i wytycznych klinicznych.	38
2.2 Wybór populacji docelowej.....	39
3 Interwencja	40
3.1 Charakterystyka interwencji.....	40
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	41
3.1.2 Przeciwwskazania.....	42
3.1.3 Przedawkowanie	42
3.1.4 Działania niepożądane	43
3.2 Status refundacyjny w Polsce	44
3.2.1 Warunki refundacji dla midazolamu	44
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla midazolamu	45
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	47
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	52
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	53
4 Komparatory	55
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	55
4.2 Charakterystyka komparatorów	56
4.2.1 Status rejestracyjny komparatora	57
4.2.2 Przeciwwskazania.....	58

4.2.3	Przedawkowanie	58
4.2.4	Działania niepożądane	58
5	Efekty zdrowotne	60
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	60
6	Podsumowanie	61
7	Aneks	62
7.1	Refundowane technologie medyczne	62
Spis rysunków		63
Spis tabel		64
Bibliografia		65

Wykaz skrótów i akronimów

AES	Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne (ang. <i>American Epilepsy Society</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FMR	funkcjonalny rezonans magnetyczny
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HMRS	protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (ang. <i>1H magnetic resonance spectroscopy</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
<i>i.m.</i>	domięśniowo (łac. <i>intramusculare</i>)
<i>i.v.</i>	dożylny (łac. <i>intravenosus</i>)
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. <i>International League Against Epilepsy</i>)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
mc.	masa ciała
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<i>p.o.</i>	doustnie (łac. <i>per os</i>)
<i>p.r.</i>	doodbytniczo (łac. <i>per rectum</i>)
PBS	ang. <i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PDS	napadowe wyładowania depolaryzacyjne (ang. <i>paroxysmal depolarization shift</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna, ang. <i>positron emission tomography</i>
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSZ	Podstawowe Szpitalne Zabezpieczenie Świadczeń Opieki Zdrowotnej
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
rż.	rok życia
SBU	szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>
SE	stan padaczkowy (ang. <i>status epilepticus</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. <i>Standardized Mortality Ratio</i>)

SPECT	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. <i>single photon emission computed tomography</i>)
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)
TK	tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VPA	kwas walproinowy (ang. <i>valproic acid</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Napad drgawkowy (padaczkowy) definiowany jest jako nagłe, przejściowe zaburzenie czynności mózgu wskutek nadmiernych i gwałtownych wyładowań elektrycznych w komórkach nerwowych. Może on stanowić składową padaczki lub występować samodzielnie m.in. w przebiegu zaburzeń niepadaczkowych, na przykład w odpowiedzi na wysoką temperaturę (drgawki gorączkowe, udar cieplny) lub neuroinfekcję, po urazie, w przebiegu zaburzeń metabolicznych (np. hipoglikemia, hipokalcemia) lub po zażyciu substancji psychoaktywnych (Górecki 2019, SKN 2015).

Słonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokowanych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy zmienionych patologicznie komórek nerwowych (Szczeklik 2024). Napadowe wyładowania neuronów mogą być: samoistne wskutek zwiększonej pobudliwości wynikającej z predyspozycji genetycznej lub zmian strukturalnych (drgawki nieprovokowane), mogą występować w odpowiedzi na określone bodźce, zawsze takie same u danego chorego (drgawki odruchowe), lub mogą być efektem nagłego czynnika stresowego, powodującego zaburzenie czynności elektrycznej neuronów (drgawki provokowane) (Bodzioch 2022). Przyczyną padaczki o początku w wieku dorosłym są zwykle zmiany ogniskowe: pourazowe, guz mózgu, malformacja naczyniowa, u osób >65. rż. – przede wszystkim choroby naczyniowe mózgu (Szczeklik 2024).

Wyróżnia się kilkadziesiąt postaci napadów padaczkowych (drgawkowych) oraz padaczek, które charakteryzują się różnymi objawami, np. krótkie – objawiające się kilkusekundową utratą świadomości, albo bez utraty świadomości – polegające na różnorodnych doznaniach i wrażeniach, oraz dłuższe napady – którym towarzyszy utrata przytomności i uogólnione drgawki. Podstawą klasyfikacji napadów jest rozpoznanie postaci klinicznej i badanie EEG (elektroencefalografia; Kozubski 2014). Najpowszechniejsza, aktualna klasyfikacja typów napadów padaczkowych oraz padaczek została utworzona przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) i pochodzi z 2017 roku (ILAE 2017). Podstawowe kryterium klasyfikacji typów napadów padaczkowych obejmuje podział na napady o początku uogólnionym (początek ruchowy: toniczno-kloniczny, kloniczny, toniczny, miokloniczny, miokloniczno-toniczno-kloniczny, miokloniczno-atoniczny, atoniczny, napad zgięciowy, napad zgięciowy; początek bez manifestacji ruchowej: typowy, nietypowy, miokloniczny, z miokloniami powiek) lub ogniskowym (początek ruchowy: z automatyzmami, atoniczny, kloniczny, napad zgięciowy, hiperkinetyczny, miokloniczny, toniczny; początek bez manifestacji ruchowej: autonomiczny, z zatrzymaniem behawioralnym, poznawczy, emocjonalny, czuciowy; początek ogniskowy z ewolucją do obustronnego napadu toniczno-klonicznego). Dodatkowo można rozpoznać napady o nieznanym początku (początek ruchowy: toniczno-kloniczny, napad zgięciowy; początek bez manifestacji ruchowej: z zatrzymaniem ruchowym; początek niesklasyfikowany), kiedy nie ma pewności co do uogólnionego lub ogniskowego charakteru objawów początkowych. Padaczki można z kolei podzielić ze względu na: typ napadów padaczkowych, typ padaczki oraz zespół padaczkowy. Dodatkowo należy określić etiologię padaczki: strukturalna (związana z uszkodzeniem anatomicznym mózgu), genetyczna, infekcyjna, metaboliczna, immunologiczna lub nieznaną (Szczeklik 2024, ILAE 2017).

Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości padaczki szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95% CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95% CI: 50,75; 74,38] (Fiest 2016).

Wskaźniki występowania pierwszych napadów padaczkowych lub nowo zdiagnozowanych napadów w Europie wynoszą od 18,9 do 69,5 na 100 000 osób (WHO 2021). W badaniach tych zazwyczaj uwzględnia się zarówno napady prowokowane, jak i nieprowokowane, a czasami także pojedyncze lub izolowane napady. Porównywanie tych badań jest trudne ze względu na różnice w kryteriach włączenia. Dwa badania dotyczące nowo zdiagnozowanych napadów, przeprowadzone w departamencie Gironde we Francji i w kantonie Genewskim w Szwajcarii przy użyciu tych samych metod, które obejmowały napady objawowe ostre, nawracające napady nieprowokowane i pojedyncze napady, dały podobne wyniki: 69,5 i 69,4 na 100 000 mieszkańców (WHO 2021). Wskaźniki zapadalności na padaczkę w Europie wahają się od 28,9 do 47 na 100 000. Najniższe wskaźniki zaobserwowano w badaniach, w których uwzględniono jedynie nawracające (znane także jako bezobjawowe lub bezgorączkowe) napady (WHO 2021). Dane z Estonii wskazują, że zarówno surowy, jak i standaryzowany wiekowo wskaźnik zapadalności na padaczkę u dorosłych (wiek ≥ 20 lat) wynosił 35 na 100 000 (Oun 2003). Surowe wskaźniki zapadalności u młodzieży i dorosłych (wiek > 14 lat) w kilku regionach wschodniej Syberii były podobne: 25-30 na 100 000 osób (Guekht 2004).

Badania populacyjne wskazują, że zapadalność i częstość występowania zaburzeń napadowych rosną wykładniczo po 60. roku życia. Roczna zapadalność wynosi około 100 napadów na 100 000 osób powyżej 60. roku życia, a osoby starsze stanowią obecnie najszybciej rosnącą grupę pacjentów z padaczką, z najwyższymi wskaźnikami w populacji ogólnej (WHO 2021).

Odnosząc się do danych epidemiologicznych padaczki, dotyczących bezpośrednio Polski, zgodnie z opublikowaną przez NFZ w 2024 r. aktualizacją raportu dotyczącego padaczki, liczba osób chorych na padaczkę (rozpoznanie G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) rosła na przestrzeni lat 2000-2019 (NFZ 2024). Na podstawie liczby udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego można oszacować liczbę chorych w Polsce na ok. 271 tys. pacjentów (NFZ 2024). Liczbę pacjentów doświadczających napadów drgawkowych w Polsce można również oszacować w oparciu o odsetek pacjentów realizujących recepty na leki przeciwpadaczkowe, którzy mieli udzielone świadczenie z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego, co przekłada się na ok. 331 tys. chorych (NFZ 2024).

Padaczka odpowiada za ponad 0,5% globalnego obciążenia chorobami, co jest miarą uwzględniającą czas utracony z powodu przedwczesnej śmiertelności oraz życie w stanie niepełnego zdrowia. Ma ona znaczące konsekwencje ekonomiczne związane z potrzebami opieki zdrowotnej, przedwczesną śmiercią oraz utratą produktywności w pracy (WHO 2024). Zgodnie z danymi NFZ, liczba pacjentów i liczba udzielonych im świadczeń z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego w Polsce jest względnie stabilna od 2020 roku, jednakże wartość refundacji udzielonych świadczeń od 2020 r. rośnie w sposób skokowy (NFZ 2024).

Postawienie rozpoznania padaczki wiąże się również nierzadko z obniżeniem jakości życia pacjentów, stygmatyzacją, ograniczeniami społecznymi i zawodowymi (dyskryminacja w podjęciu pracy, ograniczenie prowadzenia pojazdów, uprawiania sportów) oraz rodzinnymi (niekiedy ograniczenia w zawarciu małżeństwa, wpływ teratogeny niektórych leków

przeciwpadaczkowych oraz ich wpływ na skuteczność środków antykoncepcyjnych) (Baulac 2017, Executive Board 2015, Słowińska 2017). Ponadto leczenie padaczki jest długotrwałe, niekiedy trwające całe życie, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych i negatywnego wpływu leków przeciwpadaczkowych na stan ogólny chorych. Pacjenci z padaczką mają również zwiększone ryzyko rozwoju innych, współwystępujących chorób obniżających jakość życia (depresja, urazy głowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu, niepełnosprawność intelektualna), większe ryzyko przedwczesnego zgonu oraz o 2 - 10 lat mniejszą oczekiwaną długość życia (Forsgren 2005, Baulac 2015, Executive Board 2015, Słowińska 2017).

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego - zapobieganie nawrotom napadów. Większość napadów trwa krótko (<2 min) i ustępuje samoistnie. Jeśli napad utrzymuje się >5 min, do chwili uzyskania pomocy medycznej należy postępować jak w stanie padaczkowym (Szczeklik 2024).

Odnaleziono rekomendacje i wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia napadów drgawkowych u dorosłych, sporządzone przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2025), NHS 2024 oraz Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne (ang. *American Epilepsy Society*; AES 2016), które **rekomendują podawanie midazolamu podawanego podjęzykowo jako leku pierwszego rzutu.**

Biorąc pod uwagę leki pierwszego rzutu zalecane przez omówione w ramach niniejszej analizy wytyczne i rekomendacje kliniczne, w tym przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018) w przerywaniu napadów drgawkowych u dorosłych, komparatory dla midazolamu podawanego podjęzykowo mogą stanowić: diazepam podawany doodbytniczo lub dożylnie, midazolam podawany dożylnie, domięśniowo lub donosowo i klonazepam, lorazepam lub fenobarbital podawane dożylnie. Wymienione substancje czynne, poza diazepam podawanym we wlewkach doodbytniczych, nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w przerywaniu napadów drgawkowych u dorosłych (Obwieszczenie MZ), **w związku z tym nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji.**

Midazolam (Buccolam®) obecnie refundowany jest w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności: bezpłatny do limitu (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla midazolamu (Buccolam®) o dorosłych pacjentów w ramach istniejącej grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wnioskowaną cenę zbytu netto midazolamu (Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej 10 mg/2ml, 2.5 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 7.5 mg/1,5 ml) [REDACTED]

[REDACTED] Urzędową cenę zbytu (tj. z 8% podatkiem VAT), cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą hurtową) oraz cenę detaliczną (z marżą detaliczną zgodną z Ustawą refundacyjną) przyjęto na poziomie odpowiednio [REDACTED]

Na liście leków aktualnie refundowanych w Polsce (Obwieszczenie MZ), spośród benzodiazepin zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej (bez względu na sposób podania), znajduje się diazepam podawany doodbytniczo oraz klonazepam podawany doustnie (w formie tabletek). Należy jednak zaznaczyć, że w żadnych z odnalezionych wytycznych klinicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących doustnego, tj. w formie tabletek, podawania leków w celu przerwania napadu drgawkowego/ padaczkowego, stad nie stanowi on komparatora w niniejszej analizie.

Na podstawie analizy aktualnych wytycznych dotyczących praktyki klinicznej, a także wskazań refundacyjnych dla preparatów finansowanych w Polsce w analizowanej populacji chorych, tj. w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych, odpowiedni **komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) stanowi diazepam podawany doodbytniczo (tj. w postaci wlewek doodbytniczych).**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych.
Interwencja (I)	Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Komparator (C)	Diazepam podawany w postaci wlewek doodbytniczych.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: • przerwanie napadu drgawkowego; • czas do przerwanie napadu drgawkowego, w tym czasy do przerwania poszczególnych typów napadów. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• badania pierwotne - badania kliniczne z grupą kontrolną; • badania wtórne; • badania obserwacyjne; • dodatkowe dowody naukowe

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem obecnie refundowanego wskazania dla preparatu Buccolam® - leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) (Obwieszczenie MZ) - o populację dorosłych, podyktowaną niedawną (21 października 2024 r.) zmianą treści wskazania rejestracyjnego przez EMA (EMA 2024).

Analizy problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania midazolamu w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Napad drgawkowy (padaczkowy) definiowany jest jako nagłe, przejściowe zaburzenie czynności mózgu wskutek nadmiernych i gwałtownych wyładowań elektrycznych w komórkach nerwowych. Może on występować samodzielnie lub stanowić składową padaczki (SKN 2015). Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych (Szczeklik 2024).

Napady drgawkowe mogą także występować w przebiegu wielu zaburzeń niepadaczkowych, na przykład w odpowiedzi na wysoką temperaturę (drgawki gorączkowe, udar cieplny) lub neuroinfekcję, po urazie, w przebiegu zaburzeń metabolicznych (np. hipoglikemia, hipokalcemia) lub po zażyciu substancji psychoaktywnych (Górecki 2019).

2.1.1 Klasyfikacja

Wyróżnia się kilkadziesiąt postaci napadów padaczkowych (drgawkowych) oraz padaczek, które charakteryzują się różnymi objawami, np. krótkie - objawiające się kilkusekundową utratą świadomości, albo bez utraty świadomości - polegające na różnorodnych doznaniach i wrażeniach, oraz dłuższe napady - którym towarzyszy utrata przytomności i uogólnione drgawki. Podstawą klasyfikacji napadów jest rozpoznanie postaci klinicznej i badanie EEG (elektroencefalografia). Znajomość klasyfikacji ułatwia porozumiewanie się między lekarzami oraz pozwala ustalić podstawowe leczenie i rokowanie (Kozubski 2014).

W 2017 r. ILAE zaproponowała nową klasyfikację typów napadów padaczkowych, zastępującą wcześniejszą (z 1981 r.), oraz nową klasyfikację padaczek (w miejsce dotychczas obowiązującej, z 1989 r.). Chociaż ILAE zaleca stosowanie nowych klasyfikacji, w okresie przejściowym konieczna jest również znajomość poprzednich wersji, które nadal są uwzględnione w ICD-10 i obowiązują m.in. do celów statystycznych lub rozliczeniowych (ILAE 2017, Szczeklik 2024).

Podstawą klasyfikacji typów napadów pozostaje podział na napady o początku uogólnionym lub ogniskowym. Dodatkowo można rozpoznać napady o nieznanym początku, kiedy nie ma pewności co do uogólnionego lub ogniskowego charakteru objawów początkowych - patrz Tab. 2 (Szczeklik 2024, ILAE 2017).

Zrezygnowano ze stosowania określeń „napad częściowy” i „napad wtórnie uogólniony”, zastępując je odpowiednio terminami: „napad ogniskowy” i „napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny”. Kryterium różnicującym napady ogniskowe (poprzednio „częściowe”) jest stan przytomności (*awareness*) jako wskaźnik zastępczy stanu świadomości (*consciousness*). Przytomność definiuje się w tym przypadku jako świadomość własnej osoby i otoczenia. Napad ogniskowy, w którego przebiegu pacjent przez cały czas jest przytomny (tzn. pozostaje w pełni zorientowany co do własnej osoby i otoczenia), określa się jako „ogniskowy bez zaburzeń przytomności” (poprzednio „częściowy prosty”). Jeżeli

w którejkolwiek fazie napadu ogniskowego pacjent traci orientację (np. nie potrafi powiedzieć, jak się nazywa lub gdzie się znajduje), taki napad określa się jako „ogniskowy z zaburzeniami przytomności” (poprzednio „częściowy złożony”) (Szczeklik 2024).

Tab. 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Napadów Drgawkowych (ILAE 2017).

Napady o ogniskowym początku	Napady o uogólnionym początku	Napady o nieznanym początku
<u>Początek ruchowy:</u> • z automatyzmami; • atoniczny; • kloniczny; • napad zgięciowy; • hiperkinetyczny; • miokloniczny; • toniczny. <u>Początek bez manifestacji ruchowej:</u> • autonomiczny; • z zatrzymaniem behawioralnym; • poznawczy; • emocjonalny; • czuciowy. <u>Ogniskowy z ewolucją do obustronnego napadu toniczno-klonicznego.</u>	<u>Ruchowy:</u> • toniczno-kloniczny; • kloniczny; • toniczny; • miokloniczny; • miokloniczno-toniczno-kloniczny; • miokloniczno-atoniczny; • atoniczny; • napad zgięciowy; • napad zgięciowy. <u>Bez manifestacji ruchowej (nieświadomości):</u> • typowy; • nietypowy; • miokloniczny; • z miokloniami powiek.	<u>Ruchowy:</u> • toniczno-kloniczny; • napad zgięciowy. <u>Bez manifestacji ruchowej:</u> • z zatrzymaniem ruchowym. <u>Niesklasyfikowany.</u>

Padaczki można z kolei podzielić ze względu na: typ napadów padaczkowych, typ padaczki oraz zespół padaczkowy. Dodatkowo należy określić etiologię padaczki: strukturalna (związana z uszkodzeniem anatomicznym mózgu), genetyczna, infekcyjna, metaboliczna, immunologiczna lub nieznana (ILAE 2017).

Pierwszy poziom wymaga ustalenia typu lub typów występujących u pacjenta napadów padaczkowych. Należy się również upewnić, że obserwowane u pacjenta epizody mają charakter padaczkowy i nie stanowią np. napadów rzekomopadaczkowych (psychogennych), niepadaczkowych zaburzeń ruchowych (takich jak mioklonie w chorobach jąder podkorowych) lub objawów choroby psychicznej (Szczeklik 2024, ILAE 2017)..

Drugi poziom odnosi się do typu padaczki, który należy określić na podstawie obserwowanych typów napadów. Badanie EEG ma znaczenie pomocnicze i służy potwierdzeniu rozpoznania danego typu padaczki. Wyróżnia się (Szczeklik 2024, ILAE 2017):

- 1) padaczki uogólnione - np. napady nieświadomości, napady miokloniczne, atoniczne, toniczne i toniczno-kloniczne;
- 2) padaczki ogniskowe - klinicznie napady ogniskowe, np. drgawki kloniczne jednej kończyny bez zaburzeń przytomności lub automatyzmy ruchowe z zaburzeniami

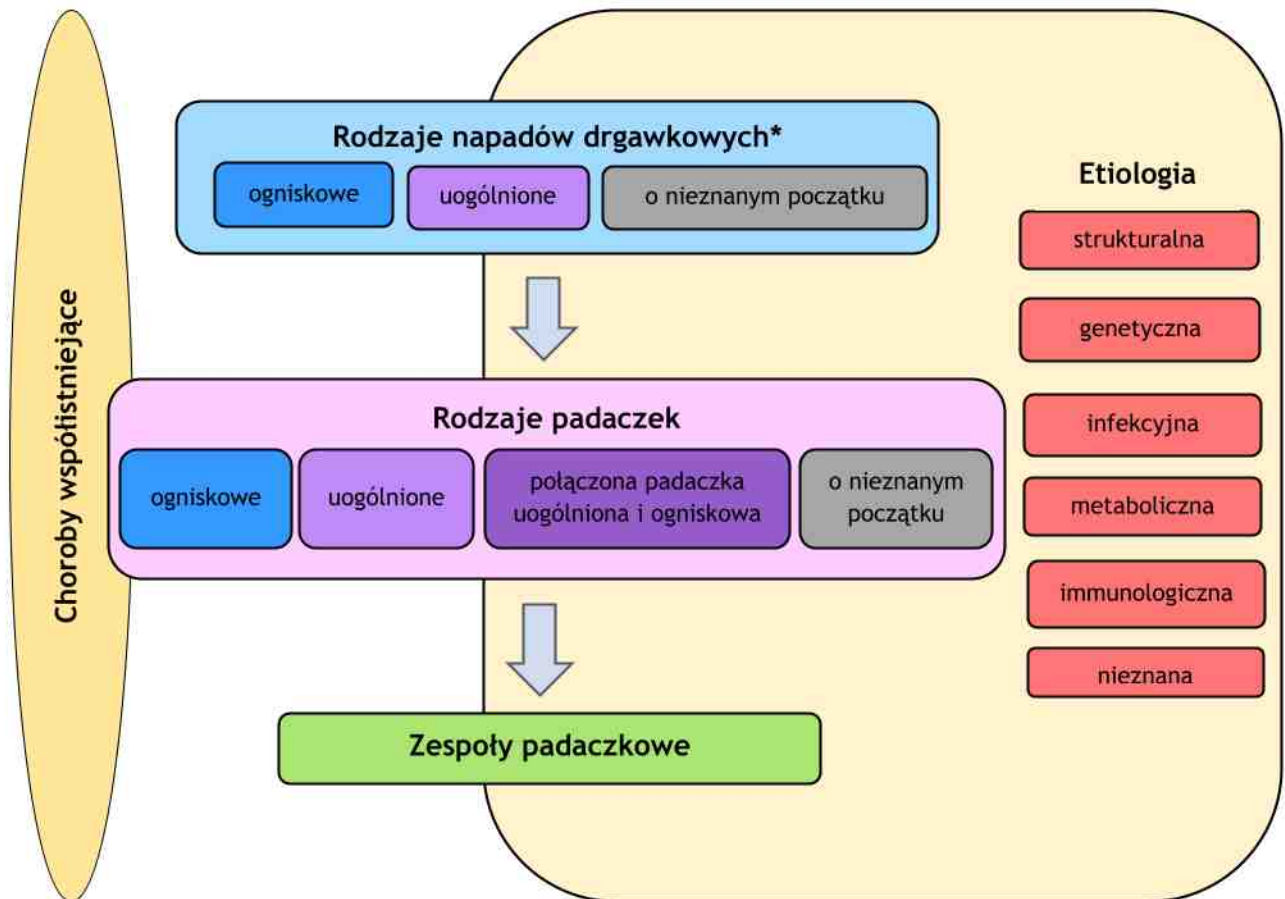
przytomności, a w zapisie EEG jedno- lub wieloogniskowe wyładowania padaczkokształtne, w tym zajmujące jedną półkulę mózgu;

- 3) padaczki połączone uogólnione i ogniskowe - u pacjenta występują napady uogólnione i ogniskowe;
- 4) padaczki nieznanego typu - pacjent spełnia kryteria rozpoznania padaczki, ale nie można ustalić jej typu.

Trzeci poziom klasyfikacji polega na ustaleniu rozpoznania zespołu padaczkowego na podstawie kryteriów i definicji zaproponowanych przez ILAE (2022). Zespół padaczkowy oznacza zbiór cech obejmujących określone typy napadów padaczkowych, zmiany w zapisie EEG i zmiany neuroobrazowe, które występują zazwyczaj wspólnie. Zespół padaczkowy wykazuje często swoiste cechy, obejmujące m.in.: charakterystyczny wiek zachorowania i ustąpienia zaburzeń, podobne czynniki wyzwalające, rokowanie lub współistniejące zaburzenia. Przykłady zespołów padaczkowych, należących do różnych typów padaczki (Szczeklik 2024, ILAE 2017):

- 1) padaczka uogólniona - dziecięca padaczka nieświadomości, młodzieńcza padaczka nieświadomości, młodzieńcza padaczka miokloniczna;
- 2) padaczka ogniskowa - ustępująca samoistnie padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej;
- 3) padaczka połączona uogólniona i ogniskowa - zespół Dravet, zespół Lennox i Gastauta.

Ryc. 1. Klasyfikacja padaczek według ILAE (ILAE 2017).



* Ze względu na charakter początku napadu.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Wylądowanie padaczkowe oraz napad padaczkowy jest właściwością zarówno zdrowej, jak i chorej komórki nerwowej. Napad padaczkowy (drgawkowy) jest odzwierciedleniem gwałtownego i nadmiernego wylądowania komórki w wyniku depolaryzacji błony komórkowej. Ognisko padaczkowe to grupa neuronów generująca okresowo napadową czynność bioelektryczną w formie napadowych wylądowań depolaryzacyjnych (ang. *paroxysmal depolarization shift*; PDS) generujących (po osiągnięciu pewnej „masy krytycznej” neuronów) kliniczny napad padaczkowy (Kozubski 2014).

Słonność do generowania nieprawidłowych wylądowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokowanych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy zmienionych patologicznie komórek nerwowych (Szczeklik 2024).

Napadowe wylądowania neuronów mogą być: samoistne wskutek zwiększonej pobudliwości wynikającej z predyspozycji genetycznej lub zmian strukturalnych (drgawki nieprovokowane), mogą występować w odpowiedzi na określone bodźce, zawsze takie same u danego chorego (drgawki odruchowe), lub mogą być efektem nagłego czynnika stresowego, powodującego zaburzenie czynności elektrycznej neuronów (drgawki provokowane) (Bodzioch 2022).

Do przyczyn drgawek prowokowanych należą między innymi: zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hiponatremia, hipokalcemia), uraz, udar, niedotlenienie, zatrucie (alkohol, leki, substancje toksyczne), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, gorączka (drgawki gorączkowe między 6. mies. a 6. r.ż., często dodatni wywiad rodzinny). Drgawki prowokowane występują w bliskim związku czasowym z czynnikiem wywołującym (Bodzioch 2022).

W przypadku napadów nieprovokowanych, nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową i powodują natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem pierwotnie uogólnionych; są one typowe dla padaczek uogólnionych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych) (Szczeklik 2024).

Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. ognisko padaczkowe. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem ogniskowych; są one charakterystyczne dla padaczek ogniskowych (Szczeklik 2024).

Padaczkę można rozpoznać u chorego w przypadku wystąpienia ≥ 2 nieprovokowanych lub odruchowych napadów drgawkowych, występujących w odstępie >24 h albo wystąpienia 1 nieprovokowanego lub odruchowego napadu padaczkowego, jeżeli ryzyko kolejnego napadu jest duże ($\geq 60\%$) albo rozpoznano swoisty zespół padaczkowy (cechujący się współistnieniem napadów padaczkowych i innych szczególnych objawów) (Bodzioch 2022).

Przyczyną padaczki o początku w wieku dorosłym są zwykle zmiany ogniskowe: pourazowe, guz mózgu, malformacja naczyniowa, u osób >65 . r.ż. - przede wszystkim choroby naczyniowe mózgu (Szczeklik 2024).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Napady uogólnione powodują od razu utratę przytomności; jest ona jedynym lub dominującym objawem napadu lub współistnieje z drgawkami uogólnionymi (najczęściej toniczno-klonicznymi lub mioklonicznymi). U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych (Szczeklik 2024).

Objawy **napadu ogniskowego** mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady związane z ogniskiem padaczkowym w płacie skroniowym mogą przypominać zaburzenia psychiczne (Szczeklik 2024).

Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzenić na całą korę mózgową i powodować utratę przytomności oraz drgawki uogólnione. Taki napad określa się jako **ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny** (Szczeklik 2024).

Istotne klinicznie, m.in. ze względu na wybór skutecznego leczenia, jest ustalenie, czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie o początku uogólnionym),

czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad o początku ogniskowym) (Szczeklik 2024).

U chorych na padaczkę badanie neurologiczne zwykle nie ujawnia nieprawidłowości; w niektórych tylko przypadkach może dostarczyć wskazówek co do jej etiologii. Występowanie ubytkowych objawów ogniskowych może wskazywać na objawowy charakter padaczki (np. guz mózgu) (Szczeklik 2024).

Napady ogniskowe bez zaburzeń przytomności charakteryzują się tym, że w czasie napadu zachowany jest kontakt z chorym (Szczeklik 2024).

W czasie napadu **ogniskowego z zaburzeniami przytomności** chory nie wykonuje poleceń, a po napadzie nie pamięta, co się z nim działo. Napadom często towarzyszą automatyzmy polegające na wykonywaniu stereotypowych, tylko z pozoru celowych czynności, takich jak żucie, oblizywanie warg, cmokanie, wycieranie kurzu, głaskanie lub wyrażanie emocji za pomocą mimiki. Chory może mieć w trakcie napadu omamy wzrokowe lub słuchowe. Po napadzie zwykle występuje trwające od kilku sekund do kilku godzin zamęcenie świadomości (Szczeklik 2024).

Napady nieświadomości cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości. W czasie napadu pacjent przerywa wykonywaną czynność, ma nieobecny wzrok i nie odpowiada na próby nawiązania kontaktu. Niekiedy występują dyskretne, obustronne objawy ruchowe w postaci mrugania powiek, ruchów żucia lub spadku napięcia mięśniowego (Szczeklik 2024).

Napady miokloniczne charakteryzują się z kolei gwałtownymi, krótkimi skurczami („szarpnięciami”) mięśni, które mogą być obustronne, synchroniczne lub niesynchroniczne, albo jednostronne. Mioklonie mogą mieć różne nasilenie - od dyskretnych, niewielkich ruchów mięśni twarzy, kończyn górnych lub dolnych, aż do masywnych, obustronnych skurczów, obejmujących jednocześnie głowę, kończyny i tułów (Szczeklik 2024).

Napady atoniczne charakteryzują się nagłym spadkiem napięcia mięśni, ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym, powodującym upadek i narażającym chorego na obrażenia ciała (Szczeklik 2024).

Napady toniczno-kloniczne cechują się początkowo tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn (faza toniczna). W fazie tonicznej występuje głośny krzyk i sinica (skurcz mięśni krtani, międzyżebrowych i przepony), przygryzienie języka (skurcz mięśni żwaczy) lub bezwiedne oddanie moczu (skurcz mięśni pęcherza moczowego), następuje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego i rozszerzenie źrenic. Po upływie 10-20 s dochodzi do synchronicznych skurczów mięśni (faza drgawek klonicznych), trwających kilka minut. W okresie ponapadowym chorzy nie wybudzają się przez krótki czas, następnie po odzyskaniu przytomności są senni i splątani, często zapadają w sen, z którego budzą się z uczuciem rozbicia, bólem mięśni lub bólem głowy (Szczeklik 2024).

Mogą występować również **napady toniczne** (tylko faza skurczu mięśni) lub **kloniczne** (tylko faza drgawek klonicznych) (Szczeklik 2024).

W czasie napadu o początku ogniskowym w zapisie EEG widoczna jest czynność napadowa zlokalizowana nad jedną okolicą mózgu lub w różnych okolicach obustronnie; w napadach o początku uogólnionym występują uogólnione wyładowania napadowe, obejmujące równocześnie obie półkule mózgu (Szczeklik 2024).

Stan padaczkowy (ang. *status epilepticus*, SE) to zgodnie z aktualną definicją ILAE zaburzenie wynikające z niewydolności mechanizmów odpowiedzialnych za zakończenie napadu padaczkowego albo z uruchomienia mechanizmów prowadzących do nadmiernego wydłużenia czasu trwania napadu. W definicji wyróżnia się dwa istotne klinicznie punkty czasowe (Szczeklik 2024):

t_1 - określa, kiedy należy rozpocząć leczenie, ponieważ po przekroczeniu tego punktu samoistne ustąpienie napadu padaczkowego jest mało prawdopodobne

t_2 - wskazuje, kiedy pojawia się ryzyko rozwoju trwałych następstw napadu.

W aktualnej klasyfikacji stanu padaczkowego wyróżnia się dwie podstawowe kategorie stanu padaczkowego (Szczeklik 2024):

- 1) z wyraźnymi objawami ruchowymi, obejmujący m.in. drgawkowy stan padaczkowy (najczęstszą postać stanu padaczkowego, poprzednio określaną jako toniczno-kloniczny stan padaczkowy), oraz miokloniczny stan padaczkowy;
- 2) bez wyraźnych objawów ruchowych (niedrgawkowy stan padaczkowy), obejmujący m.in. stan padaczkowy napadów nieświadomości oraz ogniskowy stan padaczkowy z zaburzeniami lub bez zaburzeń przytomności (poprzednio stan padaczkowy napadów częściowych prostych lub częściowych złożonych).

Punkty czasowe t_1 i t_2 są różne dla poszczególnych postaci stanu padaczkowego: t_1 wynosi 5 min dla drgawkowego (toniczno-klonicznego) stanu padaczkowego, 10 min dla ogniskowego stanu padaczkowego z zaburzeniami przytomności oraz 10-15 min dla stanu padaczkowego napadów nieświadomości, podczas gdy t_2 wynosi 30 min dla drgawkowego (toniczno-klonicznego) stanu padaczkowego i >60 min dla ogniskowego stanu padaczkowego z zaburzeniami przytomności. Dla pozostałych (rzadszych) postaci stanu padaczkowego punkty czasowe t_1 i t_2 nie zostały jeszcze dokładnie określone (podobnie jak t_2 dla stanu padaczkowego napadów nieświadomości). Punkt czasowy t_1 5 min dla toniczno-klonicznego stanu padaczkowego jest zgodny z wcześniejszymi zaleceniami dotyczącymi czasu rozpoczęcia leczenia przedłużającego się napadu drgawkowego. Punkt czasowy t_2 wskazuje na konieczność zintensyfikowania terapii, np. w razie utrzymywania się drgawek >30 min, ze względu na ryzyko wystąpienia trwałych uszkodzeń układu nerwowego. Szczególne trudności diagnostyczne sprawia rozpoznanie stanu padaczkowego bez wyraźnych objawów ruchowych (niedrgawkowego), ponieważ zwykle nie można odróżnić poszczególnych napadów, a w obrazie klinicznym dominują przedłużone, falujące zaburzenia świadomości, zachowania lub afektu. Objawy te są niecharakterystyczne i o rozpoznaniu może rozstrzygnąć jedynie badanie EEG, które wykazuje ciągłą lub nawracającą czynność napadową (Szczeklik 2024).

W 25-40% przypadków stan padaczkowy bez wyraźnych objawów ruchowych (niedrgawkowy) występuje u chorych na padaczkę, najczęściej z ogniskiem padaczkowym w płacie skroniowym lub czołowym; częstym czynnikiem wyzwalającym jest nagłe odstawienie leków przeciwpadaczkowych. Może również występować jako wczesny napad objawowy w ostrej fazie różnych chorób mózgu (udar, zapalenie mózgu) lub zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza w niewydolności nerek i hiponatremii, zatruciach lekowych, zespołach abstynencyjnych i zespołach otępiennych. Największy problem stanowi stan padaczkowy bez wyraźnych objawów ruchowych (niedrgawkowy) u chorych nieprzytomnych, zwłaszcza w śpiączce, w ciężkim stanie ogólnym, przebywających na oddziałach intensywnej terapii

opieki medycznej (występuje u co najmniej kilku procent tych chorych i znacznie pogarsza rokowanie) (Szczeklik 2024).

U ok. 50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego, u ok. 30% chorych występuje jednak padaczka lekooporna (definiowana przez ILAE jako niepowodzenie 2 prawidłowo dobranych i dostatecznie długo stosowanych metod leczenia przeciwpadaczkowego) (Szczeklik 2024).

Odstawienie leków przeciwpadaczkowych można rozważyć u chorego pozostającego bez napadów od ≥ 2 -3 lat, a w przypadku nawracających napadów - po upływie 5 lat od ostatniego epizodu napadowego. Leki odstawia się stopniowo w ciągu 6-12 mies., pod kontrolą EEG. Nie należy odstawiać leków przeciwpadaczkowych u chorych na padaczki najprawdopodobniej uwarunkowane genetycznie, wiążące się z bardzo dużym ryzykiem nawrotu, takie jak młodzieńcza padaczka miokloniczna z napadami toniczno-klonicznymi lub padaczka z napadami toniczno-klonicznymi po obudzeniu się (Szczeklik 2024).

Zgodnie z nową definicją ILAE ustąpienie padaczki można stwierdzić w następujących sytuacjach (Szczeklik 2024):

- pacjent miał w przeszłości rozpoznany zespół padaczkowy związany z wiekiem, ale obecnie jest w wieku przekraczającym górną granicę okresu występowania tego zespołu
- pacjent nie ma napadów od ≥ 10 lat i od ≥ 5 lat nie przyjmuje leków przeciwpadaczkowych.

Występowanie niekontrolowanych napadów drgawkowych wiąże się z ryzykiem powstawania obrażeń. Osoby chore na padaczkę - z definicji mające 2 lub więcej nieprovokowanych napadów - są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia urazów. Największe ryzyko wystąpienia obrażeń dotyczy chorych z napadami powodującymi zaburzenia bądź utratę świadomości tj. napady atoniczne lub toniczno-kliniczne (Asadi-Pooya 2012). Do najczęstszych typów urazów, występujących u osób doświadczających napadów są złamania, występujące z powodu niemożności aktywacji odruchów ochronnych podczas drgawek, co skutkuje upadkami (Grzonka 2019). Niekiedy dochodzi również do zwichnięcia barku (Mollaoğlu 2013). Skurcze mięśni związane bezpośrednio z napadami również stanowią duże obciążenie dla szkieletu chorego. Ponadto wykazano, że niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą zmniejszać gęstość masy kostnej (Arora 2016). Ze względu na niekontrolowany charakter napadów, u chorych częściej niż w populacji ogólnej występują również oparzenia - w przypadku, kiedy napad wystąpił podczas wykonywania codziennych czynności takich jak gotowanie czy prasowanie (Mollaoğlu 2013).

Na skutek napadów drgawkowych i związaną z nimi utratą przytomności, może dochodzić do urazów głowy, które mogą z kolei prowadzić do uszkodzenia mózgu. Przedłużony napad ogniskowy może powodować porażenie Todda (utrzymujące się przez kilka minut lub godzin), a nawet trwałe ogniskowe uszkodzenie mózgu. Niekiedy, szczególnie u chorych na padaczkę, mogą występować zaburzenia psychiatryczne tj. amnezja czy silne pobudzenia zwane *furor epilepticus*, pojawiające się po napadzie. Wykazano również, że w przebiegu padaczek niekiedy występują zespoły psychotyczne, tj. psychozy z jakościowymi zaburzeniami świadomości, psychozy z kręgu cyklofrenicznego (zespoły depresyjne i maniakalne), psychozy z kręgu schizofrenicznego i inne powikłania (Grochmal-Bach 2003).

Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%) lub samobójstwo (7-22%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytniej przyczyny (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; *sudden unexpected death in epilepsy*; SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami (Szczeklik 2024).

Badania dotyczące śmiertelności ostrych napadów objawowych są rzadkie. Odnalezione w ramach publikacji Hauser 2008 badania populacyjne wskazują na standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *standardized mortality ratio*, SMR) w zakresie 1,6-149,1 dla wszystkich analizowanych napadów drgawkowych (bez względu na typ) - pod uwagę wzięto 2 504 przypadki. Obserwowano również wyższą śmiertelność u osób młodszych oraz u osób z napadami objawowymi. Różnice w SMR pochodzących z różnych badań można częściowo tłumaczyć różnymi populacjami, metodologią badania oraz uwzględnieniem ostrych napadów objawowych i napadów nawracających (Hauser 2008).

2.1.4 Rozpoznawanie

W pierwszej kolejności należy wykluczyć przyczyny objawowe (patrz Tab. 3), szczególnie te wymagające pilnej interwencji (poprzez badania neuroobrazowe, odpowiednie badania laboratoryjne). Następnie należy określić typ napadów padaczkowych (patrz rozdz. 2.1.1 Klasyfikacja) oraz postać padaczki lub zespołu padaczkowego (patrz Ryc. 1); najbardziej przydatne w tym celu są dane z wywiadu oraz wyniki EEG. Badanie wideo-EEG jest pomocne w różnicowaniu z napadami rzekomopadaczkowymi - psychogennymi i innymi napadowymi zaburzeniami ruchowymi (Szczeklik 2024).

Tab. 3. Klasyfikacja typów napadów padaczkowych wg ILAE (2017) (Szczeklik 2024).

	Rodzaj napadu	Przykłady
napad o początku ogniskowym	• bez zaburzeń przytomności lub z zaburzeniami przytomności: o początku ruchowym (pierwszym wyraźnym objawem są np. mioklonie, klonie lub automatyzmy); o początku nieruchowym (pierwszym wyraźnym objawem napadu są np. zaburzenia wegetatywne, kognitywne [m.in. wrażenie <i>déjà vu</i>] lub emocjonalne [m.in. nagły nieuzasadniony lęk lub radość]); • ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny.	• krótkotrwałe mioklonie prawej ręki, pacjent cały czas jest w pełnym kontakcie: napad ogniskowy bez zaburzeń przytomności o początku ruchowym miokloniczny (w skrócie: ogniskowy napad miokloniczny bez zaburzeń przytomności); • choremu na początku napadu wydaje się, że słyszy znajomą muzykę, ma nieobecny wzrok i jest splątany - napad ogniskowy z zaburzeniami przytomności o początku nieruchowym kognitywny (w skrócie: ogniskowy napad kognitywny z zaburzeniami przytomności); • początkowo mioklonie prawej kończyny górnej, następnie uogólnione drgawki toniczno-kloniczne z utratą przytomności - napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny.

	Rodzaj napadu	Przykłady
napad o początku uogólnionym	• ruchowy (np. toniczno-kloniczny, toniczny, kloniczny, miokloniczny lub atoniczny); • nieruchowy (napad nieświadomości - typowy, nietypowy, miokloniczny).	• upadek spowodowany nagłą utratą napięcia mięśni postawnych - napad uogólniony atoniczny; • liczne krótkotrwałe epizody „wyłączenia” (nieobecny wzrok, chwilowe znieruchomienie z drganiem kąćka ust) - typowe napady nieświadomości.
napad o nieznanym początku	• ruchowy; • nieruchowy; • niesklasyfikowany (napad, który nie spełnia kryteriów innych typów napadów lub nie można go sklasyfikować z powodu braku dostatecznych danych).	zauważono, że pacjent ma drgawki toniczno-kloniczne 4 kończyn i jest nieprzytomny, ale nikt nie widział początku napadu - napad o nieznanym początku ruchowy toniczno-kloniczny (w skrócie: napad toniczno-kloniczny o nieznanym początku)

Wywiad (na podstawie relacji świadków) powinien uwzględniać okoliczności i przebieg napadu: napad prowokowany vs nieprowokowany, początek uogólniony vs ogniskowy (czy drgawki objęły od razu całe ciało, czy były ograniczone do określonej części ciała), zwrot gałek ocznych, utrata lub zaburzenia świadomości, objawy ponapadowe (senność, przemijający niedowład); czy pacjent choruje na padaczkę lub inne choroby; jakie leki przyjmuje (w tym leki przeciwpadaczkowe) (Szczeklik 2024).

W diagnostyce padaczek używane są techniki neurofizjologiczne i neuroobrazowania strukturalnego oraz funkcjonalnego. Stosuje się MR (rezonans magnetyczny) mózgu (tomografia komputerowa może dawać fałszywe wyniki). W przypadku uzyskania ujemnego wyniku MR warto rozważyć zastosowanie technik funkcjonalnego obrazowania (SPECT¹, PET², HMRS³, fMR⁴). Do technik neurofizjologicznych należy przede wszystkim klasyczny zapis EEG z odprowadzeń powierzchniowych, a także wideo EEG i badania polisomnograficzne (Kawalec 2013).

Elektroencefalografia (EEG) to najważniejsze badanie diagnostyczne w padaczce, służące nie tylko do ustalenia rozpoznania padaczki, ale także określenia jej postaci, oceny skuteczności leczenia i ustalenia rokowania. Największą wartość diagnostyczną mają zmiany z największym prawdopodobieństwem przemawiające za padaczką - wyładowania typu zespołów iglicy i fali wolnej. U 10-40% chorych w rutynowym EEG nie stwierdza się zmian padaczkowych, co jednak nie wyklucza rozpoznania padaczki. Stosowane rutynowo metody aktywacji (hiperwentylacja, stymulacja przerywanym bodźcem świetlnym, sen lub pozbawienie snu) oraz wydłużenie czasu badania (badanie wideo-EEG, 24-godzinne badanie EEG metodą Holtera) zwiększają prawdopodobieństwo zarejestrowania wyładowań napadowych i napadów klinicznych potwierdzających rozpoznanie padaczki. Napadowe nieprawidłowości w zapisie EEG bez współistniejących napadów klinicznych nie stanowią

¹ tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, ang. *single photon emission computed tomography*

² pozytonowa tomografia emisyjna, ang. *positron emission tomography*

³ protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego, ang. *1H magnetic resonance spectroscopy*

⁴ funkcjonalny rezonans magnetyczny

podstawy do rozpoznania padaczki; stwierdza się je u 3-7% zdrowych osób i w przypadku ujemnego wywiadu rodzinnego w kierunku padaczki nie wiążą się one ze zwiększonym ryzykiem rozwoju tej choroby w późniejszym okresie życia (Szczeklik 2024). Badanie EEG może wykazać w okresie międzynaпадowym znaczące zmiany, takie jak napadowe wyładowania różnych fal wolnych, iglice, zespół iglicy fali wolnej. Prawidłowy międzynaпадowy obraz EEG nie wyklucza jednak całkowicie padaczki oraz odwrotnie - sama obecność zmian EEG nie świadczy jednoznacznie o rozpoznaniu padaczki, jeśli pacjent nie ma napadów padaczkowych (Latkowski 2017).

Do badań neuroobrazowych, mających zastosowanie w diagnostyce padaczki należą tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR) i badania czynnościowe. MR ułatwia określenie etiologii padaczki, jeżeli jej przyczyną są anatomiczne nieprawidłowości w mózgu (stwardnienie hipokampu, dysplazja korowa, naczyniak jamisty i inne); jest podstawą do rozważenia zabiegu chirurgicznego w przypadku padaczki odpornej na leczenie farmakologiczne. TK jest znacznie mniej dokładna niż MR, ale pozwala wykryć przyczyny napadów objawowych wymagające pilnej interwencji (np. krwiak pourazowy, guz mózgu). Badania czynnościowe (tj. czynnościowe badanie MR, PET, SPECT) umożliwiają z kolei wykrycie ogniska padaczkowego, które nie wykazuje zmian strukturalnych, ale cechuje się zmianami metabolizmu i/lub miejscowego przepływu krwi (Szczeklik 2024).

Pomocne w identyfikacji przyczyny napadów mogą być także badania laboratoryjne, które pozwalają wykryć zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłową glikemię, cechy niewydolności nerek lub wątroby, niedostateczne stężenie leków przeciwpadaczkowych u chorego z rozpoznaną padaczką, zatrucie różnymi substancjami i inne możliwe przyczyny napadów (Szczeklik 2024).

Napady padaczkowe należy różnicować z następującymi zdarzeniami/schorzeniami: omdlenia i zaburzenia rytmu serca, zaburzenia ruchowe - mioklonie, napadowa choreoatetoz, migrena, zespół hiperwentylacji, napady paniki, narkolepsja i bezdech senny, katapleksja, przejściowa niepamięć całkowita, przemijające napady niedokrwienia mózgu, napady psychogenne (Szczeklik 2024).

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Padaczka to przewlekła, niezakaźna choroba mózgu, która dotyka około 50 milionów ludzi na całym świecie. Szacowany odsetek populacji ogólnej z aktywną padaczką (tj. nadal występującymi napadami lub napadami wymagającymi leczenia) wynosi od 4 do 10 na 1000 osób (WHO 2024).

Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości padaczki szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95% CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95% CI: 50,75; 74,38]. Padaczka rozpoznawana jest częściej u mężczyzn niż u kobiet (Fiest 2016).

Na całym świecie każdego roku diagnozuje się padaczkę u około 5 milionów ludzi. W krajach o wysokim dochodzie wskaźnik nowych diagnoz wynosi około 49 na 100 000 osób rocznie. W krajach o niskim i średnim dochodzie liczba ta może wynosić nawet 139 na 100 000 osób. Wynika to prawdopodobnie z większego ryzyka występowania chorób endemicznych, takich jak malaria czy neurocysticerkoza, wyższej częstotliwości urazów drogowych, urazów

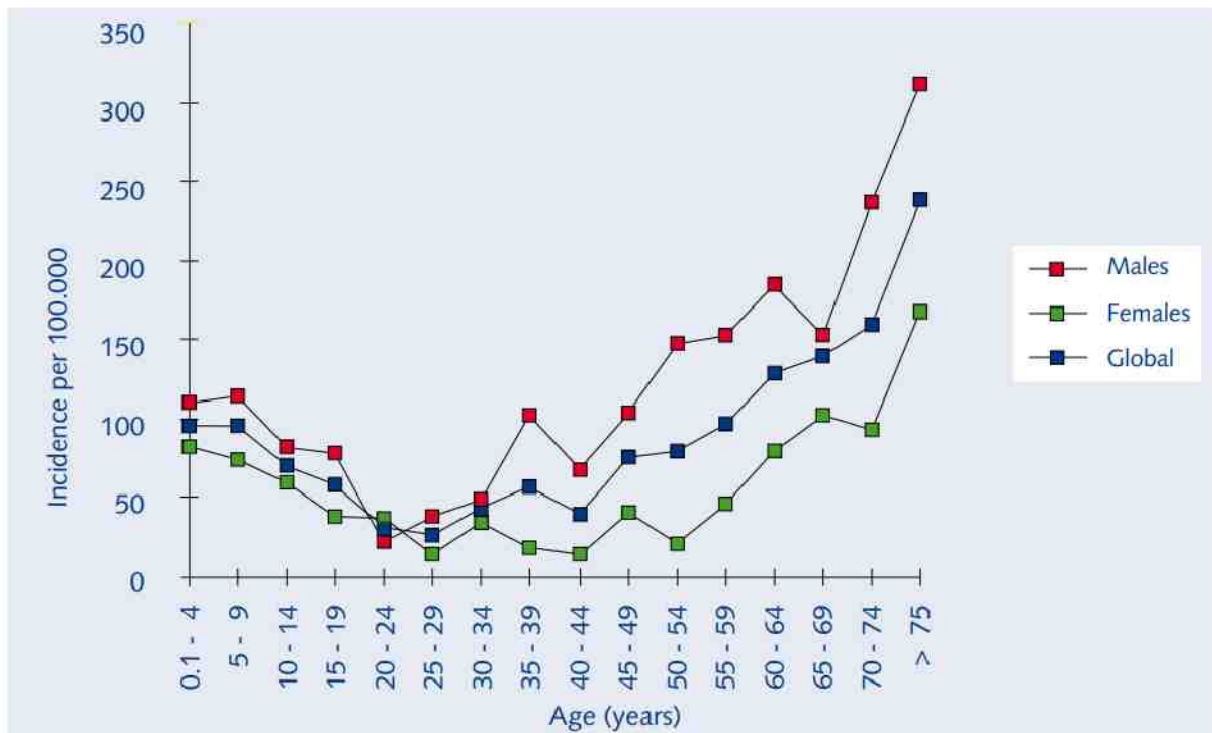
okołoporodowych oraz różnic w infrastrukturze medycznej, dostępności programów profilaktycznych i łatwości dostępu do opieki medycznej. Blisko 80% osób z padaczką mieszka w krajach o niskim i średnim dochodzie (WHO 2024). Największa liczba zachorowań odnotowywana jest wśród dzieci oraz osób w podeszłym wieku (Filipska 2016).

Wskaźniki występowania pierwszych napadów padaczkowych lub nowo zdiagnozowanych napadów w Europie wynoszą od 18,9 do 69,5 na 100 000 osób (WHO 2021). W badaniach tych zazwyczaj uwzględnia się zarówno napady prowokowane, jak i nieprowokowane, a czasami także pojedyncze lub izolowane napady. Porównywanie tych badań jest trudne ze względu na różnice w kryteriach włączenia. Dwa badania dotyczące nowo zdiagnozowanych napadów, przeprowadzone w departamencie Gironde we Francji i w kantonie Genewskim w Szwajcarii przy użyciu tych samych metod, które obejmowały napady objawowe ostre, nawracające napady nieprowokowane i pojedyncze napady, dały podobne wyniki: 69,5 i 69,4 na 100 000 mieszkańców (WHO 2021).

Wskaźniki zapadalności na padaczkę w Europie wahają się od 28,9 do 47 na 100 000. Najniższe wskaźniki zaobserwowano w badaniach, w których uwzględniono jedynie nawracające (znane także jako bezobjawowe lub bezgorączkowe) napady (WHO 2021). Dane z Estonii wskazują, że zarówno surowy, jak i standaryzowany wiekowo wskaźnik zapadalności na padaczkę u dorosłych (wiek ≥ 20 lat) wynosił 35 na 100 000 (Oun 2003). Surowe wskaźniki zapadalności u młodzieży i dorosłych (wiek > 14 lat) w kilku regionach wschodniej Syberii były podobne: 25-30 na 100 000 osób (Guekht 2004).

Względne wskaźniki zapadalności w zależności od wieku są podobne we wszystkich badaniach. Wiele badań koncentrowało się wyłącznie na dzieciach, z wyłączeniem noworodków, przy użyciu różnych metod oceny przypadków, ze średnim wskaźnikiem zapadalności wynoszącym 70-80/100 000 osób. Rozkład wieku w zapadalności na napady padaczkowe i padaczkę jest bimodalny, z dwoma szczytami częstotliwości: w dzieciństwie i u osób starszych (patrz Ryc. 2). Istnieją dowody na zmniejszenie zapadalności u dzieci dzięki poprawie opieki prenatalnej i programom szczepień, przy jednoczesnym wzroście zapadalności u osób starszych związanym ze wzrostem średniej długości życia i lepszym przeżyciem pacjentów z chorobami naczyniowymi mózgu (WHO 2021).

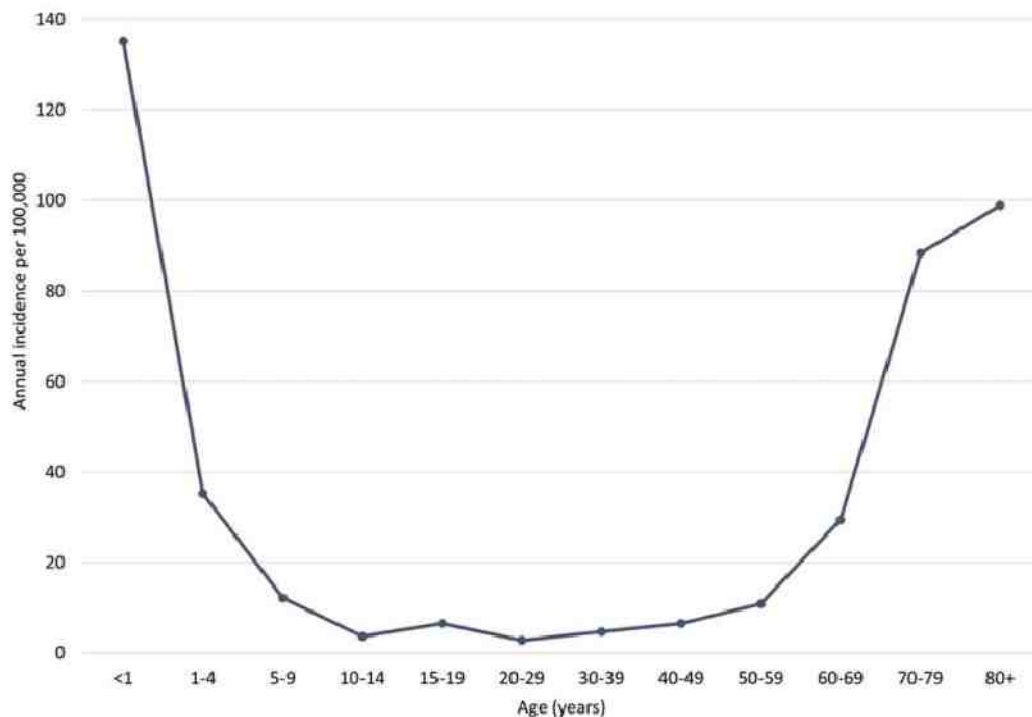
Ryc. 2. Zapadalność na padaczkę w Europie w zależności od wieku (WHO 2021).



Badania populacyjne wskazują, że zapadalność i częstość występowania zaburzeń napadowych rosną wykładniczo po 60. roku życia. Roczna zapadalność wynosi około 100 napadów na 100 000 osób powyżej 60. roku życia, a osoby starsze stanowią obecnie najszybciej rosnącą grupę pacjentów z padaczką, z najwyższymi wskaźnikami w populacji ogólnej (WHO 2021).

Dostępne są również dane wskazujące, że roczna zapadalność związana z występowaniem stanu padaczkowego również zmienia się z wiekiem.

Ryc. 3. Roczna zapadalność na stan padaczkowy na 100 000 osób według wieku w hrabstwie Olmsted, Minnesota, w latach 1965-1984 (Johnson 2020).



Badania dotyczące chorobowości padaczki dostarczają ważnych informacji o różnych aspektach tej choroby. Częstość występowania w ciągu całego życia (ang. *lifetime prevalence*) to odsetek osób, które kiedykolwiek doświadczyły napadu padaczkowego. Z kolei punktowa częstość występowania (ang. *point prevalence*) to odsetek osób z „aktywną” padaczką w określonym momencie. „Aktywna padaczka” zgodnie z definicją Komisji Epidemiologii i Prognoz ILAE obejmuje osoby, które miały nawracające napady w ciągu 5 lat przed badaniem lub przyjmowały leki przeciwpadaczkowe w dniu badania, z wykluczeniem napadów prowokowanych lub izolowanych. Wskaźniki częstości występowania w badaniach są wyrażane na 1000 osób w populacji. Szacuje się, że częstość występowania aktywnej padaczki w Europie wynosi od 4 do 10 na 1000 osób. Na przykład w Norwegii ogólna częstość występowania w ciągu życia waha się od 3,5 do 10,7 na 1000, a u dzieci od 4,4 do 6,8 (Forsgren 2005, WHO 2021).

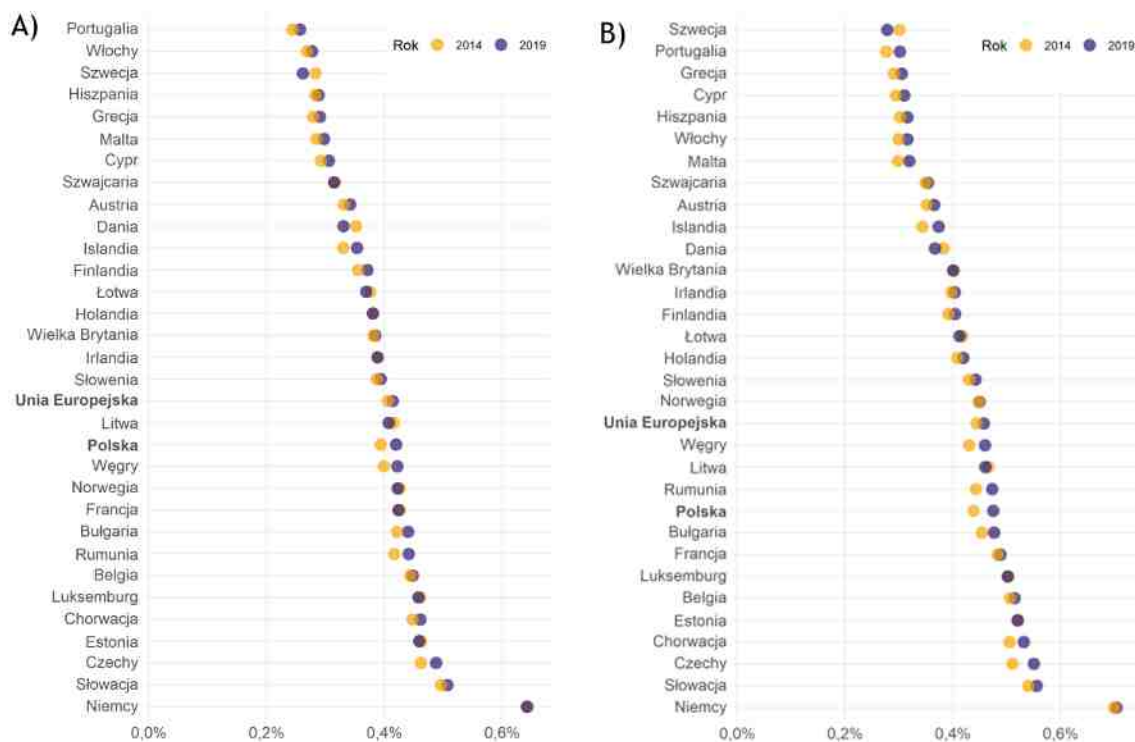
Analizując chorobowość padaczki na świecie i w Europie przeprowadzono dotychczas wiele badań. W regionie Nachiczewa w Azerbejdżanie częstość występowania padaczki wynosiła 5,9 na 1000 osób, przy czym u 80,8% pacjentów choroba zaczynała się przed 20. rokiem życia. Z kolei w Estonii standaryzowany wiekowo wskaźnik częstości występowania aktywnej padaczki w populacji dorosłych wynosił 5,3 na 1 000 osób (OUN 2003, WHO 2021). W badaniach prowadzonych w Rosji, wskaźnik częstości występowania padaczki rósł w kierunku wschodnim: w Moskwie wynosił 2,2 na 1 000 osób, podczas gdy w Irkucku 4,2 na 1 000 osób. Częstość występowania padaczki była generalnie zbliżona do tych oszacowanych odpowiednio dla regionu europejskiego (2,2-3,4 na 1 000 osób) oraz azjatyckiego (4,1-5,0 na 1 000 osób). W regionie azjatyckim padaczka o późnym początku występowała częściej w porównaniu z częścią europejską (Guekht 1999, Guekht 2005).

W Turcji badano różnice między obszarami wiejskimi i miejskimi. Surowy współczynnik chorobowości padaczki wynosił 7,0 na 1 000 osób (8,8 na obszarach wiejskich i 4,5 na 1 000 osób na obszarach miejskich) przy średnim wieku zachorowania wynoszącym 12,9 lat (Aziz

1997). W regionie Silivri wskaźnik był jeszcze wyższy i wynosił 10,2 na 1 000 osób (Guekht 2005). W badaniach przeprowadzonych w wiejskiej części Stambułu wskaźnik częstości występowania padaczki w ciągu życia wynosił 0,8%, padaczkę częściową stwierdzono w 41,2% przypadków, a padaczkę uogólnioną w 47% przypadków (Serdaroglu 2004).

Dane dotyczące epidemiologii padaczki (rozpoznanie G.40, G.41, Z82.0 wg ICD-10) w wybranych krajach europejskich w latach 2014 i 2019, zgodnie z danymi NFZ przedstawiono poniżej.

Ryc. 4. A) Standaryzowany wiekiem; B) niestandaryzowany wiekiem - odsetek chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w wybranych krajach europejskich w latach 2014 i 2019 (NFZ 2024).



Analizując ryzyko zachorowalności i ryzyko występowania wypadków u pacjentów z padaczką warto posłużyć się jednym z najbardziej kompleksowych jak dotąd w tym zakresie badań - europejskie prospektywne wieloośrodkowe badanie obejmujące pacjentów z Anglii, Estonii, Niemiec, Włoch, Holandii, Portugalii, Federacji Rosyjskiej, Słowenii i Hiszpanii. W badaniu obserwowano dzieci i dorosłych z padaczką ($n = 951$) oraz odpowiednio dobrane grupy kontrolne ($n = 904$) przez okres do 2 lat (Beghi 2002). W tym czasie u 199 pacjentów z padaczką odnotowano 270 wypadków, a 149 wypadków wystąpiło u 124 osób z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo wypadków było umiarkowanie wyższe wśród pacjentów z padaczką: w ciągu dwóch lat 27% pacjentów z padaczką oraz 17% osób z grupy kontrolnej doświadczyło wypadku. Około jedna czwarta wypadków u pacjentów z padaczką była związana z napadami. Najczęstszymi obrażeniami były stłuczenia i rany, następnie otarcia, złamania i wstrząśnienia mózgu. Największy wzrost ryzyka wypadku w porównaniu z grupą kontrolną dotyczył wstrząśnień mózgu, gdzie ryzyko było zwiększone 2,6-krotnie. Poza wstrząśnieniami mózgu większość wypadków zarówno u pacjentów

z padaczką, jak i w grupie kontrolnej miała charakter łagodny, a ich częstość znacząco zmniejszyła się po wykluczeniu zdarzeń związanych z napadami (van den Broek 2004a, WHO 2021).

W tej samej grupie badawczej przeanalizowano także zachorowalność. Niepełnosprawność stwierdzono na początku badania u 13% pacjentów z padaczką i u 2% osób w grupie kontrolnej. Podczas okresu obserwacji występowanie dolegliwości/chorób zgłosiło 68% pacjentów z padaczką i 56% osób z grupy kontrolnej ($p < 0,0001$). W 30% przypadków choroby pacjentów były związane z napadami. Najczęstszymi dolegliwościami zgłaszanymi przez pacjentów z padaczką były zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, napady i zawroty głowy) oraz dolegliwości związane z uchem, nosem i gardłem. Dolegliwości występowały częściej u chorych z padaczką w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano występowanie istotnej korelacji między liczbą chorób a częstością napadów. Pacjenci z padaczką byli również częściej przyjmowani do szpitala z powodu występujących schorzeń w porównaniu do grupy kontrolnej (24% vs 6%). Jednak ryzyko zachorowalności wśród pacjentów z padaczką znacząco zmniejszyło się po wykluczeniu zdarzeń związanych z napadami (Beghi 2002, van den Broek 2004b, WHO 2021).

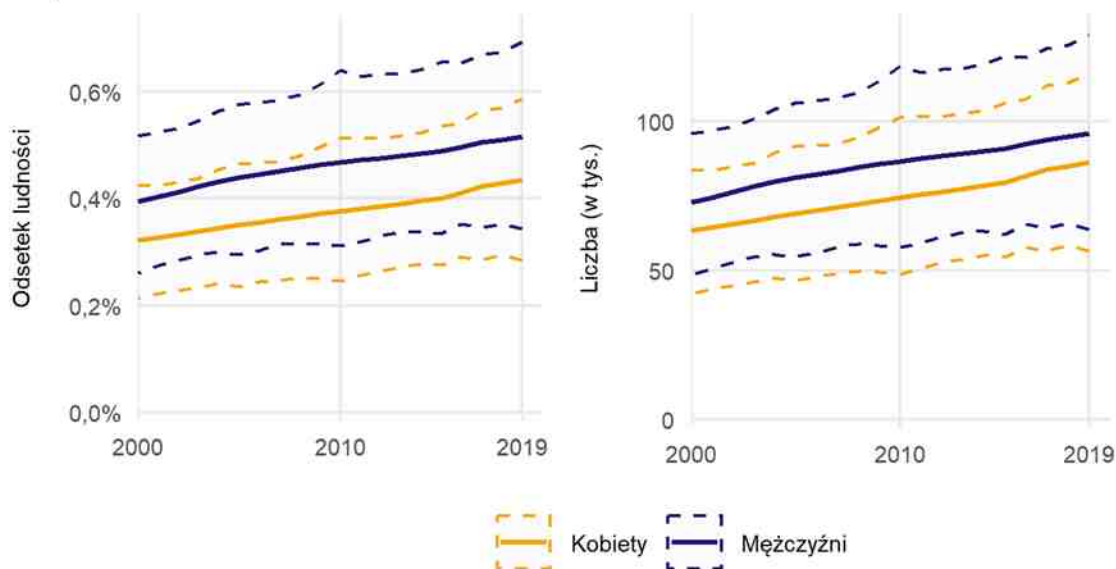
Epidemiologiczne podejście do szacowania śmiertelności w przypadku padaczki jest trudne, ponieważ zależy od dokładności informacji o przyczynach zgonu oraz stosowanych metod. Wiele badań epidemiologicznych jednoznacznie wykazało, że pacjenci z padaczką mają znacznie wyższą śmiertelność niż populacja ogólna. Potwierdzono to zarówno w dużych populacyjnych badaniach kohortowych dotyczących zachorowalności, jak i w bardziej wyselekcjonowanych populacjach (Jallon 2003).

Standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *Standardized Mortality Ratio*, SMR) to stosunek zaobserwowanej liczby zgonów w populacji osób z padaczką do liczby oczekiwanej na podstawie wieku i płci w populacji referencyjnej. Badania populacyjne dostarczają danych o wskaźnikach zgonów i SMR, które reprezentują ogół osób z padaczką. Zarówno prospektywne, jak i retrospektywne badania kohortowe wskazują na zwiększoną śmiertelność u pacjentów z padaczką. SMR w tych populacjach wahał się od 1,6 do 5,3/100 osób u dzieci i dorosłych, z wyższymi wskaźnikami w badaniach dotyczących dzieci oraz w niektórych specyficznych populacjach (WHO 2021).

W populacyjnych badaniach osób z padaczką zaobserwowano, że śmiertelność jest 2-3 razy wyższa niż w populacji ogólnej, co często wynika z pierwotnej przyczyny padaczki, np. guza mózgu czy udaru mózgu. W przeciwieństwie do tego, zgony pacjentów z przewlekłą, lekooporną padaczką są częściej związane z napadami i w wielu przypadkach są nagłe oraz niespodziewane. Mechanizmy SUDEP (ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) nie są w pełni poznane, ale zazwyczaj występuje ona w związku z napadem uogólnionym toniczno-klonicznym. U pacjentów z przewlekłą, lekooporną padaczką SUDEP może odpowiadać za 25-65% wszystkich zgonów (WHO 2021).

Odnosząc się do danych epidemiologicznych padaczki, dotyczących bezpośrednio Polski, zgodnie z opublikowaną przez NFZ w 2024 r. aktualizacją raportu dotyczącego padaczki, liczba osób chorych na padaczkę (rozpoznanie G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) rośnie na przestrzeni lat - patrz Ryc. 5 (NFZ 2024).

Ryc. 5. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (2000-2019) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) wg płci (NFZ 2024).



Na podstawie liczby udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego można oszacować liczbę chorych w Polsce na ok. 271 tys.⁵ pacjentów. Najwięcej chorych jest w województwach mazowieckim i śląskim, a najmniej w opolskim i lubuskim – patrz Tab. 4.

Tab. 4. Liczba pacjentów i wartość refundacji* świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego (G40, G41 wg ICD-10) wg OW NFZ w 2023 r. (NFZ 2024).

OW NFZ	Liczba pacjentów (w tys.)	Wartość refundacji świadczeń (w mln zł)
mazowiecki	37,6	52,54
śląski	32,7	35,98
małopolski	26,9	37,70
wielkopolski	25,9	27,78
łódzki	17,5	21,46
pomorski	17,1	26,38
podkarpacki	16,8	20,34
zachodniopomorski	11,0	10,52
warmińsko-mazurski	9,6	8,76
świętokrzyski	9,4	7,08
podlaski	7,9	7,92
lubuski	7,2	5,57

⁵ Oszacowano na podstawie wartości refundacji świadczeń odnoszącej się do świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczałtu PSZ (Podstawowe Szpitalne Zabezpieczenie Świadczeń Opieki Zdrowotnej; nie uwzględniono zatem m.in. świadczeń udzielonych w ramach stawki kapitałowej POZ, szpitalnych oddziałów ratunkowych); w przypadku świadczeń sprawozdanych w ramach ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej uwzględniono ich wartość w oparciu o cenę jednostki sprawozdawczej ryczałtu systemu zabezpieczenia obowiązującą w danym okresie rozliczeniowym.

OW NFZ	Liczba pacjentów (w tys.)	Wartość refundacji świadczeń (w mln zł)
opolski	6,5	6,11

*Wartość refundacji świadczeń odnosi się do świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczałtu PSZ (nie uwzględnia zatem m.in. świadczeń udzielonych w ramach stawki kapitałowej POZ, szpitalnych oddziałów ratunkowych).

Liczbę pacjentów doświadczających napadów drgawkowych w Polsce można również oszacować w oparciu o odsetek pacjentów realizujących recepty na leki przeciwpadaczkowe, którzy mieli udzielone świadczenie z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego, co przekłada się na ok. 331 tys. chorych (NFZ 2024).

Tab. 5. Wartość refundacji, liczba pacjentów, odsetek pacjentów realizujących recepty na leki przeciwpadaczkowe, którzy mieli udzielone świadczenie z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego (2014-2023) (NFZ 2024).

Rok	Wartość refundacji (w mln zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Odsetek pacjentów z rozp. G40, G41 (%)
2014	216,1	644,9	53,6%
2015	228,0	658,9	52,8%
2016	231,1	663,1	52,9%
2017	243,5	667,4	52,8%
2018	247,8	670,2	52,5%
2019	229,4	665,8	52,9%
2020	236,4	617,7	55,3%
2021	237,2	604,8	55,5%
2022	247,5	604,4	55,3%
2023	261,9	603,3	54,9%

Obciążenie chorobą

Piętno i dyskryminacja związane z padaczką na całym świecie są często trudniejsze do pokonania niż same napady. Osoby żyjące z padaczką i ich rodziny mogą być celem uprzedzeń. Utrzymujące się mity, że padaczka jest nieuleczalna, zaraźliwa lub wynika z niemoralnego zachowania, mogą prowadzić do izolacji społecznej i zniechęcać do poszukiwania leczenia (WHO 2024).

Postawienie rozpoznania padaczki wiąże się również nierzadko z obniżeniem jakości życia pacjentów, stygmatyzacją, ograniczeniami społecznymi i zawodowymi (dyskryminacja w podjęciu pracy, ograniczenie prowadzenia pojazdów, uprawiania sportów) oraz rodzinnymi (niekiedy ograniczenia w zawarciu małżeństwa, wpływ teratogeny niektórych leków przeciwpadaczkowych oraz ich wpływ na skuteczność środków antykoncepcyjnych) (Baulac 2017, Executive Board 2015, Słowińska 2017). Ponadto leczenie padaczki jest długotrwałe, niekiedy trwające całe życie, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych i negatywnego wpływu leków przeciwpadaczkowych na stan ogólny chorych. Pacjenci z padaczką mają również zwiększone ryzyko rozwoju innych, współwystępujących chorób obniżających jakość życia (depresja, urazy głowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu, niepełnosprawność intelektualna), większe ryzyko przedwczesnego zgonu oraz o 2 - 10 lat mniejszą oczekiwaną długość życia (Forsgren 2005, Baulac 2015, Executive Board 2015, Słowińska 2017). Społeczne, jak i medyczne obciążenia związane z padaczką są szczególnie wyraźne

w krajach o niskim lub umiarkowanym dochodzie, w których nierzadko dostępność do leków przeciwpadaczkowych i pomocy lekarskiej jest znacznie ograniczona (Thurman 2018, Słowińska 2017).

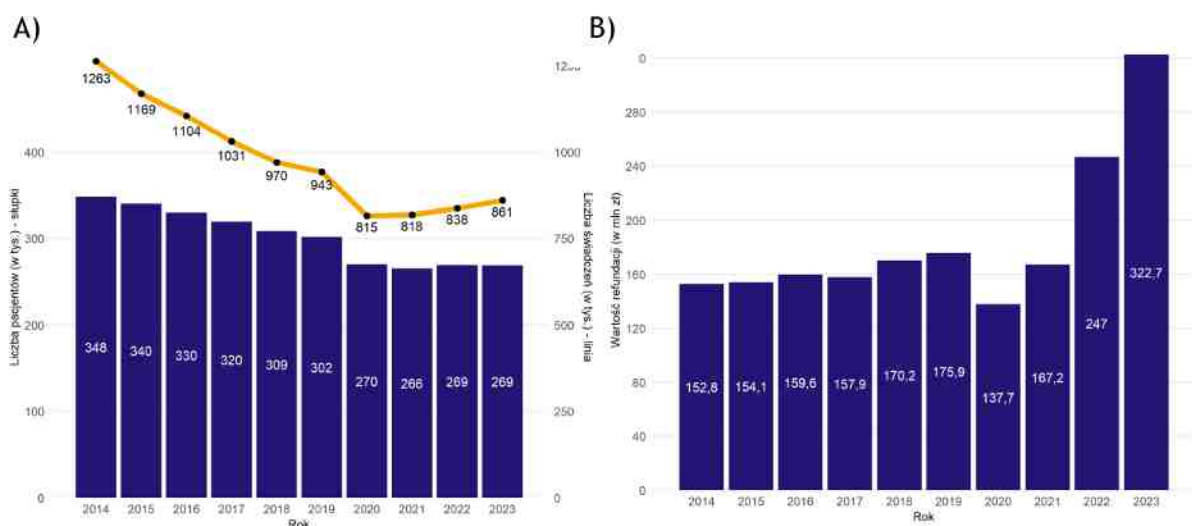
W wielu krajach przepisy prawne odzwierciedlają wieki niezrozumienia dotyczącego padaczki. Przykłady takich regulacji to prawo pozwalające na unieważnienie małżeństwa z powodu padaczki czy przepisy zabraniające osobom z napadami wstępu do restauracji, teatrów, centrów rekreacyjnych i innych budynków publicznych. Ustawodawstwo oparte na międzynarodowo uznanych standardach praw człowieka może zapobiegać dyskryminacji i naruszeniom praw, poprawić dostęp do usług opieki zdrowotnej oraz podnieść jakość życia osób z padaczką (WHO 2024).

Padaczka odpowiada za ponad 0,5% globalnego obciążenia chorobami, co jest miarą uwzględniającą czas utracony z powodu przedwczesnej śmiertelności oraz życie w stanie niepełnego zdrowia. Ma ona znaczące konsekwencje ekonomiczne związane z potrzebami opieki zdrowotnej, przedwczesną śmiercią oraz utratą produktywności w pracy (WHO 2024).

Koszty ponoszone bezpośrednio przez pacjentów i utrata produktywności mogą stanowić znaczne obciążenie dla gospodarstw domowych. Ekonomiczne badanie z Indii wykazało, że publiczne finansowanie zarówno terapii pierwszego i drugiego rzutu, jak i innych kosztów medycznych, zmniejsza obciążenie finansowe związane z padaczką i jest opłacalne (WHO 2024).

Padaczka nieodwrotnie powoduje obciążenia finansowe zarówno dla pacjenta jak i płatnika publicznego. Zgodnie z danymi NFZ, liczba pacjentów i liczba udzielonych im świadczeń z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego jest względnie stabilna od 2020 roku - patrz Ryc. 6 A, jednakże wartość refundacji udzielonych świadczeń od 2020 r. rośnie w sposób skokowy - patrz Ryc. 6 B (NFZ 2024).

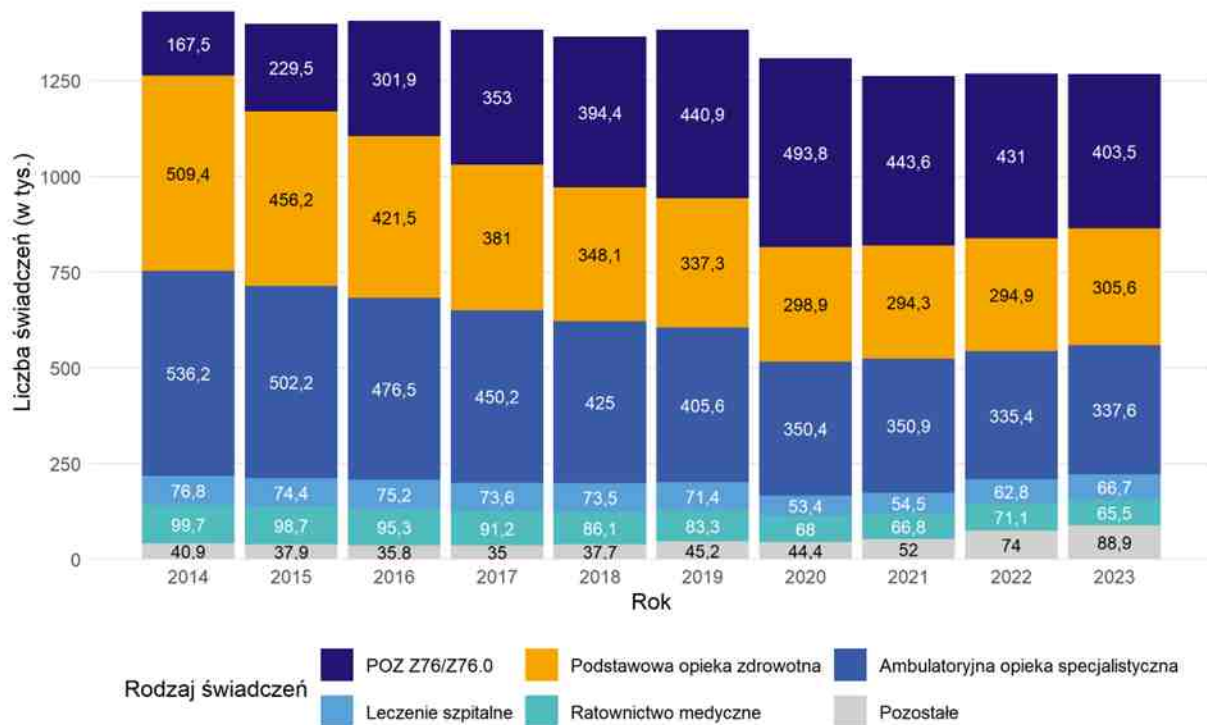
Ryc. 6. A) Liczba świadczeń (linia) oraz liczba pacjentów (słupki), którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym; B) wartość refundacji świadczeń udzielonych z powodu padaczki lub stanu padaczkowego (G40, G41 wg ICD-10, w mln zł) (2014-2023) (NFZ 2024).



Największą część udzielonych z powodu padaczki lub stanu padaczkowego świadczeń w Polsce stanowią świadczenia z tytułu wydania powtórnej recepty. Poza świadczeniami z tytułu POZ Z76/Z76.0, najczęściej udzielane są świadczenia w zakresie ambulatoryjnej

opieki specjalistycznej (ok. 39% wszystkich świadczeń) oraz podstawowej opieki zdrowotnej (ok. 35% wszystkich świadczeń) - szczegóły patrz Ryc. 7.

Ryc. 7. Liczba świadczeń udzielonych z powodu padaczki lub stanu padaczkowego (G40, G41 wg ICD-10, w tys.) wg rodzaju świadczeń (2014-2023) (NFZ 2024).



2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego - zapobieganie nawrotom napadów. Większość napadów trwa krótko (<2 min) i ustępuje samoistnie. Jeśli napad utrzymuje się >5 min, do chwili uzyskania pomocy medycznej należy postępować jak w stanie padaczkowym (Szczeklik 2024).

W 2016 r. eksperci *American Epilepsy Society* zaproponowali algorytm postępowania w przypadkach drgawkowego stanu padaczkowego (AES 2016, Szczeklik 2024):

- 1) ustabilizować stan kliniczny chorego (drożność dróg oddechowych, czynność oddechowa, czynność serca, stan neurologiczny);
- 2) ustalić czas od początku drgawek, monitorować podstawowe czynności życiowe;
- 3) w warunkach szpitalnych - zmierzyć utlenowanie krwi, podawać tlen za pomocą cewnika donosowego (tzw. wąsów) lub maski, rozważyć intubację, jeżeli chory wymaga wspomaganie oddychania;
- 4) w warunkach szpitalnych - podłączyć kardiomonitor;
- 5) w warunkach szpitalnych - oznaczyć stężenie glukozy w surowicy - jeżeli wynosi <3,3 mmol/l, podać 100 mg tiaminy *i.v.* (lub *i.m.*, gdy postać dożylna jest niedostępna), a następnie 60 ml 40% roztworu glukozy *i.v.*;

- 6) w warunkach szpitalnych - uzyskać dostęp dożylny i pobrać krew w celu oznaczenia elektrolitów, morfologii krwi i stężenia leków przeciwpadaczkowych (jeżeli pacjent choruje na padaczkę) oraz do badań toksykologicznych;
- 7) podać 1 z następujących leków:
 - a. midazolam 10 mg *i.m.* (tylko 1 dawka; ze względu na domięśniową drogę podania preferowany w warunkach przedszpitalnych oraz w razie trudności z uzyskaniem dostępu dożylnego);
 - b. lorazepam 4 mg *i.v.* (dawkę można powtórzyć 1 raz);
 - c. diazepam 10 mg *i.v.* (dawkę można powtórzyć 1 raz);jeżeli żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest dostępna - szczególnie w przypadku napadu, który wystąpił w warunkach pozaszpitalnych - zalecane jest podanie:
 - d. fenobarbitalu *i.v.* 15 mg/kg mc;
 - e. diazepamu *p.r.* 0,2-0,5 mg/kg mc. do max. 20 mg w pojedynczej dawce;
 - f. **midazolamu podjęczkowo** lub donosowo;
- 8) w warunkach szpitalnych: jeżeli drgawki się utrzymują, podać 1 z następujących leków:
 - a. walproinian sodu 40 mg/kg mc. *i.v.* (1 dawka; maks. 3000 mg);
 - b. lewetyracetam 60 mg/kg mc. *i.v.* (1 dawka; maks. 4500 mg);
 - c. fosfenytoinę *i.v.* 20 mg PE/kg mc. do max. 1500 mg PE w pojedynczej dawce;
- 9) jeżeli drgawki się utrzymują - powtórzyć dawkę walproinianu sodu albo lewetyracetamu, ew. rozważyć znieczulenie ogólne za pomocą tiopentalu, midazolamu lub propofolu na OIT.

Leczenie przewlekłe (zapobiegawcze) zazwyczaj jest złożone, dlatego na ogół zleca je i prowadzi neurolog. Leczenie zapobiegawcze podejmuje się zazwyczaj po wystąpieniu ≥ 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie >24 h (Szczeklik 2024).

Podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia przeciwpadaczkowego już po pierwszym napadzie nieprovokowanym zależy od bilansu ryzyka nawrotu niebezpiecznych lub uciążliwych dla chorego napadów i wystąpienia krótkoterminowych lub odległych niepożądanych skutków farmakoterapii, a także od preferencji samego chorego. Leczenie wprowadzone od razu po pierwszym napadzie prawdopodobnie zmniejsza ryzyko nawrotu w pierwszych 2 latach, kiedy jest ono największe (21-45%), ale nie poprawia rokowania pod względem trwałej remisji napadów w dłuższym okresie. Czynniki ryzyka nawrotu są: wcześniejsze uszkodzenie mózgu i zmiany padaczkokształtne w zapisie EEG oraz, w mniejszym stopniu, nieprawidłowości stwierdzone w badaniach neuroobrazowych i wystąpienie napadu padaczkowego w nocy. Ryzyko działań niepożądanych farmakoterapii wynosi 7-31%. Pacjenta należy jednak uspokoić, że działania te są zwykle łagodne i przemijające (Szczeklik 2024).

Wybór leczenia przeciwpadaczkowego zależy głównie od typu napadów, postaci padaczki lub zespołu padaczkowego (patrz rozdz. 2.1.1 Klasyfikacja) oraz tolerancji leku i powinien być dostosowany indywidualnie do potrzeb chorego. Dodatkowe znaczenie mogą mieć współistniejące choroby, wiek i płeć (Szczeklik 2024).

Nieskuteczność farmakoterapii może być pozorna i wynikać z niedostatecznej dawki leku, nieprzestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich lub wyboru leku nieodpowiedniego dla danego typu padaczki. Niewłaściwie dobrany lek może nawet spowodować paradoksalne nasilenie napadów. W razie braku pożądanego efektu terapeutycznego można dokonać zamiany na inny z leków pierwszego wyboru, a w dalszej kolejności zastosować dodatkowo lek drugiego lub trzeciego wyboru w terapii dodanej (Szczeklik 2024).

Na ogół nie ma konieczności rutynowego monitorowania stężenia leków przeciwpadaczkowych we krwi poza sytuacjami szczególnymi, mogącymi wpływać na metabolizm leków, np. podeszły wiek, współistniejąca choroba wątroby lub nerek, ciąża (Szczeklik 2024).

U niektórych chorych dochodzi do nawrotu napadów w czasie leczenia, które dotychczas było skuteczne. Główną przyczyną jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, zwłaszcza pomijanie dawek leków. Ryzyko wystąpienia takich napadów zwiększa się wraz z liczbą przyjmowanych leków i liczbą dawek w ciągu dnia. Korzystne może być przepisanie leków w postaci o przedłużonym działaniu i/lub korzystanie z różnych aplikacji i alarmów w telefonach komórkowych, przypominających o kolejnej dawce (Szczeklik 2024).

Istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu napadów jest również równoczesne przyjmowanie innych leków, a nawet suplementów diety, które mogą zmniejszyć stężenie leków przeciwpadaczkowych (np. związki zawarte w miłorzębie japońskim mogą zmniejszyć stężenia fenytoiny i walproinianu) lub obniżyć próg drgawkowy (np. ampicylina lub bupropion) (Szczeklik 2024).

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej, uwzględniające zasady postępowania w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych, opracowane przez:

- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018);
- Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2025);
- Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne, ang. *American Epilepsy Society* (AES 2016);
- *National Health Service* (NHS 2024).

2.1.7.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE 2018)

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii z 2018 roku (PTE 2018), dotyczące postępowania w przypadku przedłużających się napadów drgawkowych (drgawki trwające >5-30 min.) u dorosłych i dzieci rekomendują podawanie benzodiazepin jako pierwszej linii leczenia. W przypadku ich nieskuteczności zalecane jest stosowanie leków drugiego rzutu, zwykle już w warunkach szpitalnych. W sytuacji, kiedy konieczne jest wdrożenie terapii trzeciego rzutu, stan pacjenta musi być monitorowany na oddziale intensywnej terapii.

Leczenie przedszpitalne, terapia pierwszego rzutu

Diazepam podawany doodbytniczo oraz midazolam podawany donosowo lub podjęzykowo mogą być stosowane jako alternatywne początkowe terapie w warunkach

przedszpitalnych. W przypadku przedłużającego się napadu drgawkowego u pacjentów z rozpoznaną padaczką członek rodziny lub opiekun może podać diazepam doodbytniczo przed przybyciem służb ratunkowych. Wielu pacjentom z rozpoznaną padaczką w Polsce i historią przedłużających się napadów lub wcześniejszego stanu padaczkowego przepisuje się diazepam w tej formie. Diazepam jest dostępny w dawkach 5 mg i 10 mg, a dodatkowa dawka 10 mg doodbytniczo może zostać powtórzona, jeśli napad się utrzymuje. **Midazolam podjęzykowy i donosowy jest łatwiejszy w użyciu i ma krótszy okres półtrwania niż diazepam.**

Postępowanie wdrażane przez służby ratunkowe

Rekomendowane jest podawanie benzodiazepin tj.: diazepamu (*i.v.* lub *p.r.*), klonazepam *i.v.*, midazolamu (**podjęzykowo**, donosowo, *i.v.* lub *p.r.*) lub lorazepam *i.v.*

Z uwagi na efekty uboczne, związane ze zbyt szybkim podaniem benzodiazepin *i.v.* lub podaniem ich w zbyt dużych dawkach, ważne jest określenie, czy pacjentowi zostały podane uprzednio benzodiazepiny *i.v.* oraz czy pacjent przyjmował je wcześniej w formie doustnej. Opisane leki należy więc podawać powoli, jednocześnie monitorując pacjenta. Chorego należy ponadto jak najszybciej przetransportować na najbliższy oddział neurologiczny.

W przypadku drgawek trwających 30-60 min. należy zastosować: fenytoinę w ciągłym wlewie dożylnym, fosfenytoinę – dożylnie lub domięśniowo, kwas walproinowy (VPA) *i.v.*, fenobarbital *i.v.* lub wodzian chloralu *p.r.*

Eksperti są zgodni, że leczenie drgawek trwających 30-60 min. powinno być prowadzone na oddziale neurologicznym.

W przypadku drgawek trwających >60 min należy zastosować: tiopental *i.v.*, pentobarbital *i.v.*, midazolam *i.v.* lub propofol *i.v.*

W przypadku skrajnych stanów padaczkowych, w których zastosowanie leków trzeciego rzutu nie przynosi oczekiwanych rezultatów (>24h) można rozważyć:

- dodanie dodatkowych leków antyepileptycznych (przy jednoczesnej kontynuacji znieczulenia ogólnego) tj.: levetiracetamu, topiramatu, okskarbazepiny czy lakozamidu bądź wdrożenie już stosowanych, ale w wyższych dawkach;
- stymulację nerwu błędnego;
- zabieg chirurgiczny:
 - wycięcie ogniska padaczkorodnego;
 - hemisferektomię;
 - kalozotomię.

2.1.7.2 Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE 2025)

Poniżej przedstawiono aktualne wytyczne NICE z 2025 r., dotyczące leczenia przedłużających się napadów drgawkowych u dorosłych (NICE 2025).

Wytyczne NICE podkreślają, że strategia leczenia przeciwpadaczkowego powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta z uwzględnieniem typu drgawek, przyjmowanych

leków, wieku, płci, stylu życia, chorób współistniejących i preferencji pacjenta bądź jego opiekunów.

W przypadku napadów drgawkowych (ang. *convulsive seizures*) trwających co najmniej 5 minut należy stosować się do następujących zaleceń, dotyczących leczenia napadu padaczkowego, tj.:

- w nagłych przypadkach należy przystąpić do resuscytacji i natychmiastowego leczenia;
- jeżeli osoba doświadczająca napadu ma opracowany indywidualny plan terapeutyczny, który się natychmiast dostępny, należy przystąpić do jego realizacji;
- jeżeli osoba doświadczająca napadu nie ma opracowanego indywidualnego i natychmiast dostępnego planu terapeutycznego należy:
 - podać niezwłocznie benzodiazepinę (**midazolam podawany podjęzykowo lub diazepam doodbytniczo**) jako leczenie pierwszego rzutu;
 - podać lorazepam *i.v* jeżeli dostęp dożylny i sprzęt do resuscytacji są dostępne;
- należy pamiętać o możliwych przyczynach napadu padaczkowego, w tym hipoglikemii, rzucawce i odstawieniu alkoholu, które mogą wymagać zastosowania innych leków.

W przypadku, kiedy zastosowanie pierwszej dawki benzodiazepiny okazało się nieskuteczne należy wezwać służby ratunkowe lub zasięgnąć porady specjalisty w szpitalu.

Należy kontynuować przestrzeganie indywidualnego planu terapeutycznego (jeżeli jest natychmiast dostępny) lub podać drugą dawkę benzodiazepiny, jeśli drgawki nie ustały w ciągu 5-10 minut od podania pierwszej dawki.

W kolejnym kroku, jeśli napad nie ustąpił po podaniu 2 dawek benzodiazepiny, należy podać dożylnie któryś z następujących leków w ramach drugiej linii leczenia:

- lewetyracetam;
- fenytoinę;
- kwas walproinowy.

Należy wziąć pod uwagę, że podanie lewetyracetam może być szybsze i może wywoływać mniej działań niepożądanych niż opcje alternatywne.

Jeżeli stan padaczkowy nie ustępuje pomimo zastosowania drugiej linii terapii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej opcji leczenia pod okiem specjalisty. W przypadku, kiedy i takie postępowanie nie przynosi zamierzonych rezultatów należy rozważyć zastosowanie leczenia trzeciej linii pod opieką specjalisty, a mianowicie podanie fenobarbital lub znieczulenia ogólnego.

W sytuacji, kiedy napad drgawkowy trwa więcej niż 2 minuty dłużej niż zazwyczaj, jest on uznawany za przedłużający się napad drgawkowy i należy go identyfikować jako nagły wypadek. Należy postępować według następujących zaleceń:

- jeżeli osoba doświadczająca przedłużającego się napadu drgawkowego ma opracowany indywidualny plan terapeutyczny, który jest natychmiast dostępny, należy przystąpić do jego realizacji lub
- jeżeli osoba doświadczająca napadu nie ma opracowanego indywidualnego i natychmiast dostępnego planu terapeutycznego należy rozważyć podanie benzodiazepiny tj. midazolamu lub klobazamu.

2.1.7.3 Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego (AES 2016)

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego (ang. *American Epilepsy Society*) leczenie stanu padaczkowego, w zależności od czasu jego trwania, powinno obejmować następujące etapy:

- fazę stabilizacji (czas trwania drgawek: 0-5 minut) - początkowe postępowanie ratunkowe oraz wstępna ocena i monitorowanie stanu pacjenta;
- fazę początkową (czas trwania drgawek: 5-20 minut) - podanie rekomendowanych leków pierwszego rzutu - benzodiazepin:
 - midazolamu *i.m.* 10 mg gdy mc.>40 kg, 5 mg gdy mc. 13-40 kg (poziom rekomendacji⁶: A);
 - lorazepamu *i.v.* 0,1 mg/kg mc. do max. 4 mg w pojedynczej dawce (poziom rekomendacji: A);
 - diazepam *i.v.* 0,15-0,2 mg/kg mc. do max. 10 mg w pojedynczej dawce; (poziom rekomendacji: A);

jeśli żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest dostępna - zalecane jest podanie:

- fenobarbitalu *i.v.* 15 mg/kg mc. (poziom rekomendacji: A);
 - diazepam *p.r.* 0,2-0,5 mg/kg mc. do max. 20 mg w pojedynczej dawce (poziom rekomendacji: B);
 - **midazolamu podjęzykowo** lub donosowo (poziom rekomendacji: B);
- drugą fazę terapii (czas trwania drgawek: 20-40 minut) - w przypadku nieskuteczności wcześniej wdrożonego leczenia rekomendowane jest podanie:

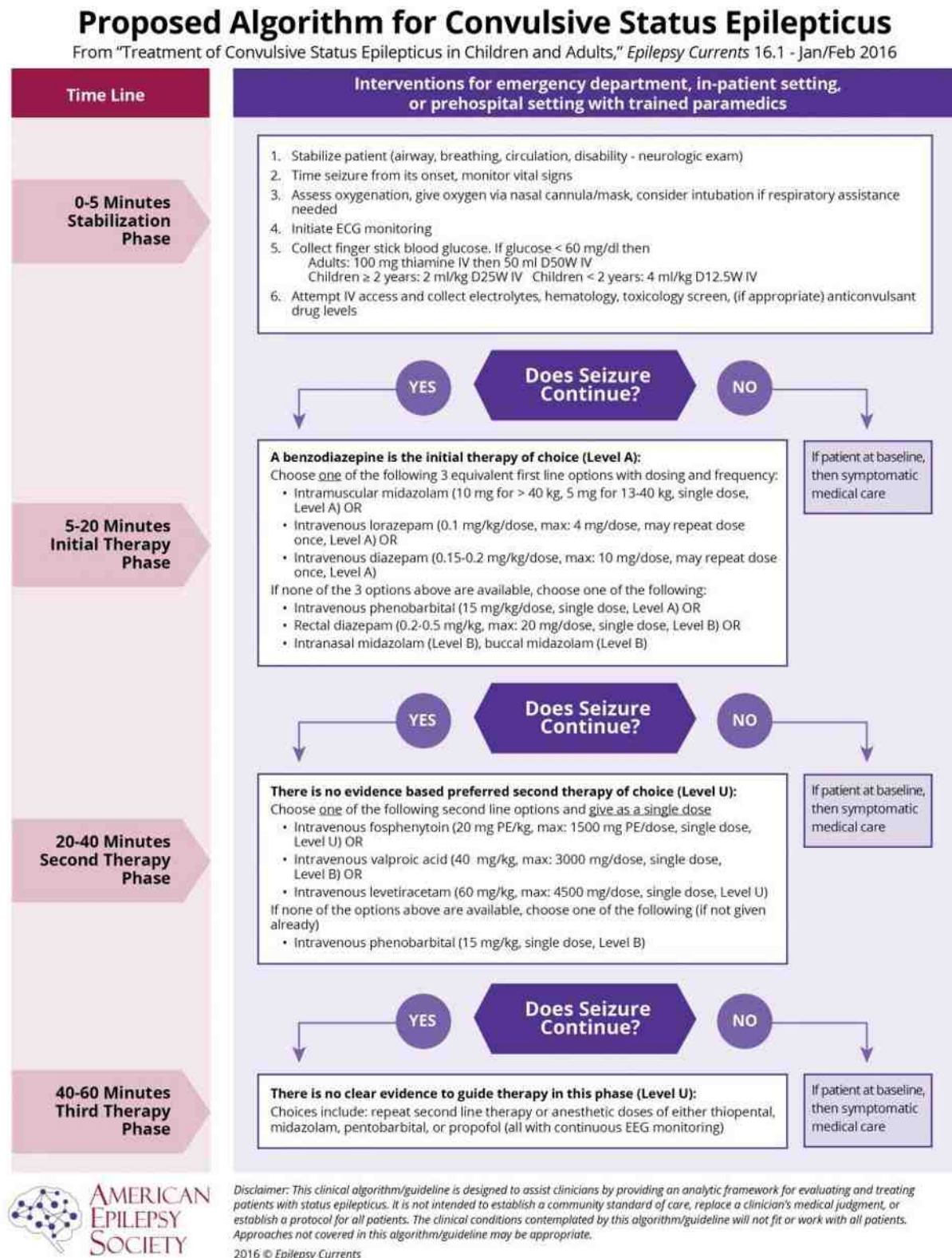
⁶ Skala poziomów rekomendacji, uwzględniona w wytycznych AES 2016: poziom A: dostępność 1 lub więcej badań klasy I (tj. odpowiednio zdefiniowanych prospektywnych badań RCT, charakteryzujących się najwyższą jakością) oraz 2 lub więcej badań klasy II (badania RCT jak klasy I z wyjątkiem braku: zademonstrowania wyższości jednej technologii nad drugą w badaniach typu *superiority* lub wykazania równoważności przy uwzględnieniu marginesu 10% w badaniach typu *noninferiority*); poziom B: dostępność co najmniej 1 badania klasy II lub co najmniej 3 badań klasy III (badania kontrolowane, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji chorych, w których wyniki oceniano niezależnie lub otrzymano na podstawie obiektywnych pomiarów); poziom C: dostępność co najmniej 3 badań klasy III; poziom U: brak badań spełniających kryteria kwalifikacji do poziomów A, B i C.

- fosfenytoiny *i.v.* 20 mg PE/kg mc. do max. 1500 mg PE w pojedynczej dawce (poziom rekomendacji: U);
- kwasu walproinowego *i.v.* 40 mg/kg mc. do max. 3000 mg w pojedynczej dawce (poziom rekomendacji: B);
- lewetyracetamu *i.v.* 60 mg/kg mc. do max. 4500 mg w pojedynczej dawce (poziom rekomendacji: U).

Jeśli żaden z tych środków nie jest dostępny należy ostrożnie (ze względu na działania niepożądane), rozważyć zastosowanie fenobarbitalu *i.v.* (15 mg/kg mc.) (poziom rekomendacji: B).

- trzecią fazę terapii (czas trwania drgawek: >40 minut) - nie ma wystarczających przesłanek pozwalających określić optymalny schemat leczenia w tej fazie. W sytuacji braku skuteczności wcześniej zastosowanych środków, zalecana jest kontynuacja podaży leków drugiego rzutu albo anestetycznych dawek tiopentalu, midazolamu, pentobarbitalu lub propofolu przy jednoczesnym ciągłym monitorowaniu stanu pacjenta (EEG).

Ryc. 8. Schemat leczenia stanu padaczkowego według wytycznych AES z 2016 r (AES,2016).



2.1.7.4 Wytyczne NHS 2024

Wytyczne NHS dotyczą ogólnego postępowania w przypadku stanu padaczkowego drgawkowego u dorosłych (osób ≥ 16 roku życia) i opierają się na wytycznych SIGN dotyczących diagnostyki i leczenia padaczki u dorosłych oraz najnowszych wynikach badań klinicznych. Leczenie może różnić się w zależności od indywidualnych okoliczności klinicznych. W przypadku pacjentek w ciąży należy zastosować się do specjalistycznych wytycznych, dotyczących leczenia stanu padaczkowego.

Etap 1 - w przypadku napadu trwającego 0-5 min. należy:

- udzielić drogi oddechowej;
- podać tlen;
- ocenić funkcje oddechowe i sercowe;
- zapewnić dostęp dożylny;
- zmierzyć poziom glukozy, temperaturę oraz mierzyć czas od chwili wystąpienia napadu.

Etap 2 - w przypadku napadu trwającego > 5 min. należy podać 1 z poniższych leków:

- **midazolam podjęzykowo**, donosowo lub *i.m.* w dawce 10 mg; 5 mg u seniorów lub pacjentów ważących < 50 kg;
- diazepam *i.v.* lub *p.r.* 10 mg; max. 5 mg/min. - ryzyko wystąpienia depresji oddechowej; 5 mg u seniorów lub pacjentów ważących < 50 kg;
- lorazepam *i.v.* do 4 mg.

Dawkę benzodiazepiny należy powtórzyć w przypadku braku odpowiedzi w 10 minucie od wystąpienia napadu.

Na tym etapie należy również postarać się zidentyfikować przyczynę napadu.

Etap 3 - w przypadku napadu trwającego 10-30 min. należy podać 1 z następujących AED:

- lewetyracetam *i.v.* 60 mg/kg, max 4 500 mg/dawkę;
- fenytoinę *i.v.* 18 mg/kg, max 1 800 mg/dawkę.

Etap 4 - w przypadku napadu trwającego 30-60 min. należy wprowadzić pacjenta w stan śpiączki farmakologicznej w odpowiednich warunkach oddziału intensywnej terapii za pomocą midazolamu, propofolu, tiopentanu lub fenobarbital.

2.1.7.5 Podsumowanie rekomendacji i wytycznych klinicznych.

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono podsumowanie opisanych wytycznych klinicznych, dotyczących stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Tab. 6. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego midazolamu podawanego podpoliczkowo
PTE 2018	Midazolam jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu, zalecanym do stosowania dożylnego, domięśniowego bądź podpoliczkowego w precyzyjnie określonych dawkach. Jego stosowanie (w postaci <i>bolusu</i>) jest zalecane również w przypadku drgawek trwających >60 minut.
NICE 2025	Midazolam podawany podpoliczkowo jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu w przypadku napadów drgawkowych. Jego stosowanie jest zalecane także w przypadku leczenia przedłużających się napadów drgawkowych, realizowanych pod opieką specjalisty.
AES 2016	Midazolam podawany podpoliczkowo jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu w przypadku, kiedy niemożliwe jest zastosowanie dożylnych lub domięśniowych leków przeciwdrgawkowych (midazolamu, lorazepamu, diazepamu). Stosowanie anestetycznych dawek midazolamu jest ponadto zalecane w trzeciej fazie terapii, w przypadku braku skuteczności wcześniej zastosowanych środków.
NHS 2024	Midazolam jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu, zalecanym do stosowania podpoliczkowego , donosowego lub domięśniowego w dawce 10 mg.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli, doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych.

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli (powyżej 18 r.ż.), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe. Liczebność wspomnianej populacji została oszacowana i opisana szczegółowo w Analizie wpływu na budżet jako składowa liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. Zgodnie z przyjętymi we wspomnianym rozdziale założeniami **liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] w wariancie podstawowym oraz [REDACTED] odpowiednio w wariancie minimalnym i maksymalnym** - patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Parametr	Liczba chorych		
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką (NFZ 2024)	[REDACTED]		
Odsetek pacjentów z padaczką oraz stanem padaczkowym (Trinka 2012)	15%		
Liczba pacjentów z padaczką oraz stanem padaczkowym	[REDACTED]		
	BC	MIN	MAX
Odsetek pacjentów z padaczką oraz drgawkowym stanem padaczkowym	54%	37%	70%
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką oraz drgawkowym stanem padaczkowym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem G.41 i drgawkowym stanem padaczkowym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące midazolamu stosowanego podpoliczkowo. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Buccolamu dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; Buccolam ChPL).

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Buccolam, przezroczysty, bezbarwny do żółtawego roztwór (o pH 2,9 do 3,7) w ampulko-strzykawkach do stosowania w jamie ustnej, zawierający midazolam (w postaci chlorowodoru) w dawkach 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg. Produkt Buccolam® dostępny jest w następujących opakowaniach: • 2,5 mg/0,5 ml: ○ 2 amp.-strzyk. 0,5 ml, Rp, 05909991477752, nr EU: EU/1/11/709/005; ○ 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, 05909991449568, Rpz, nr EU: EU/1/11/709/001; • 5 mg/1 ml: ○ 2 amp.-strzyk. 1 ml, Rp, 05909991477769, nr EU: EU/1/11/709/006; ○ 4 amp.-strzyk. 1 ml, 05909991449575, Rp, nr EU: EU/1/11/709/002; • 7,5 mg/1,5 ml: ○ 2 amp.-strzyk. 1,5 ml, Rp, 05909991477776, nr EU: EU/1/11/709/007; ○ 4 amp.-strzyk. 1,5 ml, Rp, 05909991449582, nr EU: EU/1/11/709/003; • 10 mg/2 ml: ○ 2 amp.-strzyk., Rp, 05909991477783, nr EU: EU/1/11/709/008; ○ 4 amp.-strzyk., Rp, 05909991449599, nr EU: EU/1/11/709/004.
Kod ATC i nazwa grupy	kod ATC: N05CD08 Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, pochodne benzodiazepiny
Substancja czynna	midazolam
Wskazanie rejestracyjne	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Produkt Buccolam mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji. Patrz punkt 4.2. Charakterystyki Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL).
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych.*
Dawkowanie	Zazwyczaj stosowane dawki podano w ** Wskazanie spójne ze wskazaniem rejestracyjnym - patrz ChPL Buccolam. Tab. 9. Opiekunowie mogą podać jedynie pojedynczą dawkę midazolamu. Jeśli napady nie ustąpią w ciągu 10 minut po podaniu midazolamu, należy skontaktować się z pogotowiem ratunkowym oraz przekazać pracownikowi służby zdrowia pustą strzykawkę, aby wiedział, jaką dawkę leku otrzymał pacjent.

	Jeśli po wstępnej odpowiedzi ponownie wystąpią drgawki, nie należy podawać drugiej dawki ani kolejnych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem (patrz punkt 5.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego; Buccolam ChPL). U pacjentów z zwiększonym ryzykiem depresji oddechowej wywołanej benzodiazepinami przed rozpoczęciem leczenia produktem BUCCOLAM należy rozważyć podanie tego produktu leczniczego pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Podanie to można wykonać gdy pacjent nie ma napadu padaczkowego. Dawkowanie w szczególnych populacjach zostało przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Sposób podawania	Wyłącznie do podania na śluzówkę jamy ustnej. Całą zawartość ampułko-strzykawki należy powoli wycisnąć do przestrzeni pomiędzy dziąsłem i policzkiem. Należy unikać podania do gardła i tchawicy, aby zapobiec przypadkowej aspiracji roztworu. Jeżeli to konieczne (w przypadku większych objętości i/lub mniejszych pacjentów), należy powoli podać około połowę dawki po jednej stronie jamy ustnej, a następnie powoli podać pozostałą połowę po drugiej stronie. Szczegółowy sposób podania 1. Uchwycić plastikową tubę i wyciągnąć korek. Wyjąć strzykawkę z tuby. 2. Zdjąć czerwoną nakrywkę znajdującą się na końcu strzykawki i usunąć ją w bezpieczny sposób. 3. Kciukiem i palcem delikatnie uchwycić i odciągnąć policzek pacjenta. Wsunąć koniec strzykawki głęboko pomiędzy wewnętrzną stronę policzka a dolne dziąsło. 4. Powoli wciskać tłok strzykawki do momentu, aż się zatrzyma. Cała objętość roztworu powinna zostać powoli podana do przestrzeni pomiędzy dziąsłem a policzkiem (do jamy ustnej). Jeżeli to konieczne (w przypadku większych objętości i/lub mniejszych pacjentów), należy powoli podać około połowę dawki po jednej stronie jamy ustnej, a następnie powoli podać pozostałą połowę po drugiej stronie. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Midazolam jest pochodną leków z grupy imidazobenzodiazepiny. Substancja podstawowa w stanie wolnym jest lipofilna, słabo rozpuszczalna w wodzie. Zasadowy azot znajdujący się w pozycji 2 układu pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia reakcję midazolamu z kwasami i tworzenie soli w postaci chlorowodoru. Dzięki temu otrzymywany jest stabilny roztwór odpowiedni do podania na śluzówkę jamy ustnej.

** Wskazanie spójne ze wskazaniem rejestracyjnym - patrz ChPL Buccolam.

Tab. 9 Standardowe dawki Buccolamu wg CHPL (Buccolam ChPL).

Przedział wiekowy	Dawka	Kolor etykiety
3 do 6 miesięcy szpital	2,5 mg	żółty
>6 miesięcy do <1 roku	2,5 mg	żółty
1 rok do <5 lat	5 mg	niebieski
5 lat do <10 lat	7,5 mg	fioletowy
10 lat do osób dorosłych	10 mg	Pomarańczowy

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: 5 września 2011 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016 r.) Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/709/001-008.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Produkt Buccolam mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji. Patrz punkt 4.2. Charakterystyki Produktu Leczniczego; Buccolam ChPL.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania*.

*Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.1.2 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań dla midazolamu stosowanego podpoliczkowo należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną, benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL);
- *miastenia gravis* (nużliwość mięśniowa);
- ciężka niewydolność oddechowa;
- zespół bezdechu sennego;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

3.1.3 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie midazolamu nie może stanowić zagrożenie życia, jeżeli u pacjenta występuje niewydolność oddechowa, zaburzenie pracy serca lub gdy jednocześnie zastosowano inne środki działające hamująco na OUN (w tym alkohol).

Przedawkowanie benzodiazepin objawia się zazwyczaj zahamowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego w stopniach od senności do śpiączki. W łagodnych przypadkach, objawy obejmują senność, splątanie umysłowe oraz letarg; w cięższych - ataksję, zmniejszone napięcie mięśniowe, niedociśnienie, zahamowanie czynności oddechowych, rzadziej śpiączkę oraz, bardzo rzadko, zgon.

Postępowanie

W postępowaniu po przedawkowaniu jakiegokolwiek produktu leczniczego, należy mieć na uwadze, że pacjent mógł przyjąć wiele leków.

Po przedawkowaniu midazolamu w postaci doustnej, należy u przytomnego pacjenta wywołać wymioty (w ciągu jednej godziny) lub, jeśli pacjent jest nieprzytomny, przeprowadzić płukanie żołądka, chroniąc przy tym drogi oddechowe. Jeśli nie ma poprawy po opróżnieniu żołądka, należy podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania. Podczas intensywnej opieki należy zwrócić szczególną uwagę na czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego.

Jako antidotum można zastosować flumazenil.

3.1.4 Działania niepożądane

W opublikowanych badaniach klinicznych midazolam podawano na śluzówkę jamy ustnej u około 443 dzieci oraz 224 osób dorosłych z padaczką. Depresja oddechowa występuje z częstością do 5%, chociaż jest znanym następstwem napadów drgawkowych, jak również jest związana ze stosowaniem midazolamu. Poddjęzykowemu zastosowaniu midazolamu można prawdopodobnie przypisać jeden epizod świądu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela poniżej wymienia działania niepożądane zgłoszone po podaniu midazolamu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość działań niepożądanych sklasyfikowana jest następująco:

- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
- niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$;
- bardzo rzadko: $< 1/10\,000$;
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione od najcięższych do najłagodniejszych.

Tab. 11. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych dla produktu Buccolam®.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko: agresja**, pobudzenie**, złość**, stan splątania**, euforia**, omamy**, wrogość**, zaburzenia ruchu**, napaść fizyczna**
Zaburzenia układu nerwowego	Często: uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa Bardzo rzadko: niepamięć następca**, ataksja**, zawroty głowy**, ból głowy**, napad padaczkowy**, reakcje paradoksalne**
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko: bradykardia**, zatrzymanie czynności serca**, niedociśnienie**, rozszerzenie naczyń**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko: bezdech**, duszność**, skurcz krtani*, zatrzymanie czynności oddechowej**
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: nudności i wymioty Bardzo rzadko: zaparcie**, suchość w jamie ustnej**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: świąd, wysypka i pokrzywka Nieznana: obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko: zmęczenie**, czkawka**
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana: reakcja anafilaktyczna*

* Działania niepożądane rozpoznane po dopuszczeniu produktu do obrotu; ** te działania niepożądane, które mogą mieć znaczenie także w przypadku podania na śluzówkę jamy ustnej, odnotowano po wstrzyknięciu midazolamu u dzieci i/lub dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

U osób w podeszłym wieku stosujących benzodiazepiny odnotowano zwiększone ryzyko upadków i złamań.

Zagrażające życiu zdarzenia mogą być częstsze u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności układu oddechowego lub zaburzeniami czynności serca, w szczególności, gdy podawane są duże dawki midazolamu (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego).

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) midazolam (Buccolam®) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: „przedłużone, ostre napady drgawkowe u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat)” w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności: bezpłatny do limitu.

3.2.1 Warunki refundacji dla midazolamu

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla midazolamu (Buccolam®) o dorosłych pacjentów w ramach istniejącej grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Buccolam®, roztwór do stosowania w jamie ustnej: • 2,5 mg/0,5 ml: [REDACTED] • 5 mg/1 ml: [REDACTED] • 7,5 mg/15 ml: [REDACTED] • 10 mg/2 ml: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Katalog A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam.

Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.

Wnioskowane wskazanie	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych.*
-----------------------	---

* Wskazanie spójne ze wskazaniem rejestracyjnym - patrz ChPL Buccolam.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla midazolamu

Midazolam (Buccolam®) obecnie refundowany jest w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z ryczałtowym poziomem odpłatności (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla midazolamu o dorosłych pacjentów w ramach refundacji aptecznej w ramach istniejącej grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam, [REDACTED]

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy

odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Wnioskowaną cenę zbytu netto midazolamu (Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej 10 mg/2ml, 2.5 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 7.5 mg/1,5 ml) jednakową dla wszystkich prezentacji, przyjęto zgodnie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Urzędową cenę zbytu (tj. z 8% podatkiem VAT), cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą hurtową) oraz cenę detaliczną (z marżą detaliczną zgodną z Ustawą refundacyjną) przyjęto na poziomie odpowiednio [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2025 roku w wysokości na 4 666 PLN (Rozporządzenie RM).

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu midazolamu przedstawiono w poniższej tabeli.

⁷ Poszczególne dawki midazolamu (Buccolam®) są równorzędne i są stosowane, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Buccolam), w zależności od wieku chorego.

⁸ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla midazolamu wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (podanie podjęzykowe).

Tab. 14. Wnioskowane ceny midazolamu.

Zawartość opakowania	CZN PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Buccolam, 2,5 mg/0,5 ml, 4 amp.-strzyk.							
Buccolam, 5 mg/ml, 4 amp.-strzyk.							
Buccolam, 7,5 mg/1,5 ml, 4 amp.-strzyk.							
Buccolam, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk.							

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; CZN - cena zbytu netto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Midazolam (Buccolam®) był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat) (patrz Tab. 15). Wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 15. Wcześniejsze opinie Agencji dotyczące midazolamu (Buccolam®).

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
SRP nr 27/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku, Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2022 z dnia 5 kwietnia 2022 r.	<u>Treść stanowiska:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Buccolam (midazolamum), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5 ml, 4, amp.-strzyk. 0,5 ml, kod GTIN: 05909991449568; - Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/ml, 4, amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991449575; - Buccolam (midazolamum), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5 ml, 4, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN: 05909991449582; - Buccolam (midazolamum), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4, amp.-strzyk. 2 ml, kod GTIN: 05909991449599, we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci z rozpoznaną padaczką w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością ryczałtową. Rada Przejrzystości uważa iż (...). <u>Główne argumenty decyzji:</u>	<u>Treść rekomendacji:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5 ml, 4, amp.-strzyk. 0,5 ml, kod GTIN: 05909991449568; Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/ml, 4, amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991449575; Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5 ml, 4, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN: 05909991449582; Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4, amp.-strzyk. 2 ml, kod GTIN: 05909991449599, we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), z poziomem odpłatności dla pacjenta (...) i w ramach nowej grupy limitowej pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy. <u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki niezależnego badania klinicznego z randomizacją McIntyre 2005, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo względem stosowania diazepam podawanego doodbytniczo. Wystąpienie złożonego punktu końcowego „odpowiedź na leczenie”, zdefiniowanego jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, obserwowano istotnie statystycznie częściej w ramieniu midazolamu (OR 3,39; 95%CI: 1,93-5,96; p < 0,0001 dla wszystkich epizodów drgawkowych). W zakresie oceny bezpieczeństwa analizie poddano częstość występowania depresji oddechowej. Zdarzenie występowało z porównywalną częstością w obu ramionach badania. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie midazolamu w postaci podpoliczkowej w miejsce diazepam w podaniu doodbytniczym jest (...)policzkowej w miejsce diazepam w podaniu doodbytniczym jest , zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej. Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Buccolam spowoduje (...)wydatków z perspektywy płatnika publicznego (...) w roku drugim. (...). Z kolei z perspektywy wspólnej (...) w odpowiednio pierwszym i drugim roku analizy (...). Powyższe wyniki są prawdziwe jedynie przy przyjętych założeniach, które nie dotyczą 100% pacjentów, którzy mogliby być objęci leczeniem biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	1. Badania naukowe wykazały istotnie statystycznie przewagę nad komparatorem, przy porównywalnym bezpieczeństwie stosowania. 2. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie midazolamu w postaci podpoliczkowej we wnioskowanej grupie docelowej. 3. Technologia jest technologią (...) w stosunku do komparatora. 4. Midazolam w postaci podpoliczkowej u dzieci w wieku do 3 miesięcy do 6 miesiąca życia może być stosowany wyłącznie w szpitalu, w związku z powyższym Rada opowiada się przeciwko objęciu w tej grupie wiekowej refundacją apteczną.	obejmujące wszystkich, a nie tylko rozpoczynających leczenie midazolamem pacjentów i wszystkie alternatywne terapie, nie tylko diazepam p. r. Założenia przyjęte w analizie selekcionują populację docelową i pokazują wyłącznie wycinek z szerokiej populacji dzieci z napadami padaczkowymi. Za niezasadne należy uznać również założenie, że wydatki ponoszone na pacjentów dotychczas leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy, ponieważ ta grupa pacjentów również może nabyć uprawnienie refundacyjne i w konsekwencji ten zakres refundacji ma także wpływ na budżet płatnika publicznego. Mając na uwadze wielkość populacji docelowej, zasadnym jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy. Alternatywnie, za opinią Rady Przejrzystości proponuje się rozważenie zawężenia populacji docelowej do pacjentów z potwierdzoną diagnozą padaczki. Dodatkowo, zwrócono uwagę na konieczność zabezpieczenia ewentualnej refundacji szpitalnej w populacji dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy, gdyż w tej populacji zgodnie z ChPL Buccolam podanie midazolamu powinno odbywać się w warunkach szpitalnych, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji. Pod uwagę wzięto rekomendacje kliniczne, które wskazują midazolam podawany podpoliczkowo jako lek pierwszego rzutu (NICE 2021, PTE 2018, AES 2016, Lee 2011). Dotychczas wydane odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania midazolamu. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dogodną formę podania leku w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo. Biorąc pod uwagę przedstawioną w ramach analizy klinicznej skuteczność interwencji, wyniki analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, a także pozytywne rekomendacje kliniczne i refundacyjne, Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Buccolam pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy.

Tab. 16. Wcześniejsze opinie/stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące leczenia napadów drgawkowych u dorosłych.

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP
ORP nr 357/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku	<u>Treść opinii:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną diazepamum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: drgawki inne niż określone w ChPL. <u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości opiniowała zasadność objęcia refundacją omawianych leków w wyżej wymienionych wskazaniach pozarejestacyjnych wydając opinie nr 51/2016 w których rekomendowała ich finansowanie, powołując się na ich udokumentowaną skuteczność i zadowalającą tolerancję. Od tego czasu ukazały się 3 przeglądy systematyczne, z czego w dwóch przeprowadzono metaanalizę zebranych danych (McTague 2018 i Jain 2016). Zgodnie z oceną autorów obu przeglądów jakość większości porównań została uznana za niską lub bardzo niską, co wskazuje na brak pewności odnośnie uzyskanych wyników oraz prawdopodobieństwo, że kolejne dowody mogą zmienić wnioskowanie. W przeglądzie McTague 2018 jedynie w przypadku porównania domięśniowego midazolamu z doodbytniczym diazepamem jakość dowodów oceniono na umiarkowaną. W ramach porównania powyższych terapii wykazano wysoką skuteczność obu metod leczenia, natomiast brak różnicy między grupami pod względem częstości występowania ustąpienia drgawek oraz niewielką różnicę pod względem czasu od podania leczenia do ustania drgawek na niekorzyść diazepamum (mediana 66 sek. vs mediana 130 sek., $p < 0,001$). W związku z tym, że nie stwierdzono dowodów naukowych, które mogłyby wpłynąć na zmianę decyzji podjętej 2016 roku przez Radę, przyjęto opinię jak wyżej.
ORP nr 51/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku	<u>Treść opinii:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną diazepamum: • Relsed mikrowlewka doodbytnicza, roztwór 2 mg/ml 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990751518; • Relsed mikrowlewka doodbytnicza, roztwór 4 mg/ml 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990751617; we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. drgawki inne niż określone w ChPL. Dowody naukowe jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz rekomendacje towarzystw naukowych i opinie ekspertów przemawiają za kontynuacją finansowania leków zawierających diazepamum w terapii różnych napadów padaczkowych u dzieci i u dorosłych. Podkreślana jest wysoka skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku.
ORP nr 33/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.	<u>Treść opinii:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - drgawki inne niż określone w CHPL, ketokonazol we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - choroba Cushinga i zespół Cushinga, fenoksymetylopenicylina we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku - profilaktyka, zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności -profilaktyka, zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego - profilaktyka, walgancyklowir zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie i zakażenie wirusem Epsteina i Barr po transplantacji narządu lub szpiku - leczenie.

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP
	<u>Uzasadnienie:</u> Za zasadnością stosowania w.w. produktów leczniczych w podanych wskazaniach przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.
ORP nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<u>Treść opinii:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etoksuksymid, gabapentyna, lamotrygina, oksokarbazepina tiagabina, topiramet, lewetyracetam, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla midazolamu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 27.02.2025 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/> oraz [https://www.dmp.no/sok?searchQuery=midazolam&scope=.](https://www.dmp.no/sok?searchQuery=midazolam&scope=)

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
AWMSG 2024	Leczenie przedłużonych, ostrych, napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia) i dorosłych.	Postępowanie dla preparatu Epistatus® (maleinian midazolamu; roztwór podawany na błonę śluzową jamy ustnej) zostało przerwane z uwagi na to, że jest to lek generyczny lub hybrydowy*
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Zorginstituut Nederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2022	Leczenie uogólnionego drgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia i wysokim ryzykiem wystąpienia stanu padaczkowego (wczesna ponowna aplikacja).	PBAC zalecił umieszczenie roztworu midazolamu do stosowania podpoliczkowego w gotowych do użycia strzykawkach (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg) na liście leków refundowanych w leczeniu uogólnionego drgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia.
PBAC 2023	Leczenie uogólnionego drgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia.	PBAC rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych roztworu midazolamu do stosowania podpoliczkowego w gotowych do użycia strzykawkach (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg) (Zyamis®) oraz uznaje, że zapewni to istotne korzyści kliniczne poprzez poprawę jakości stosowania leków dzięki łatwiejszemu i dokładniejszemu podawaniu.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
DMP	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

* Zgodnie z kryteriami oceny leków AWMSG (AWMSG 2023).

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2025 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 A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w przerywaniu napadów drgawkowych u dorosłych, finansowany jest diazepam we wlewkach doodbytniczych.

Szczegółowe informacje wraz z zakresami wskazań objętych refundacją zostały zamieszczone w Tab. 18.

Tab. 18. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.

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

Midazolam (Buccolam®) obecnie refundowany jest w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat)

w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu napadów drgawkowych wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Biorąc pod uwagę leki pierwszego rzutu zalecane przez omówione w rozdz. 2.1.7 wytyczne i rekomendacje kliniczne, w tym przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018), w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych, komparatory dla midazolamu podawanego podjęzykowo mogą stanowić:

- diazepam *p.r.*;
- diazepam *i.v.*;
- midazolam *i.v.*;
- midazolam podawany donosowo;
- midazolamu *i.m.*;
- klonazepam *i.v.*;
- lorazepam *i.v.*
- fenobarbital *i.v.*

Midazolam podawany domięśniowo oraz donosowo oraz benzodiazepiny podawane dożylnie, wymieniane w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018), tj. diazepam, midazolam, lorazepam, klonazepam i fenobarbital nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w przerywaniu napadów drgawkowych u dorosłych (Obwieszczenie MZ), w związku z tym **nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji.**

Na liście leków aktualnie refundowanych w Polsce (Obwieszczenie MZ), spośród benzodiazepin zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej (bez względu na sposób podania), znajduje się diazepam podawany doodbytniczo oraz klonazepam podawany doustnie (w formie tabletek). Należy jednak zaznaczyć, że w żadnych z odnalezionych wytycznych klinicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących doustnego, tj. w formie tabletek, podawania leków w celu przerywania napadu drgawkowego/ padaczkowego, a ponadto nie są one refundowane w Polsce we wskazaniu obejmującym przerywanie napadów drgawkowych u dorosłych. W związku z powyższym, nie uwzględniono ich jako komparatorów dla midazolamu w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując, jedynym lekiem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018), aktualnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce w przerywaniu

napadów drgawkowych u dorosłych jest diazepam podawany doodbytniczo. W związku z tym, diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych stanowi jedyny i odpowiedni komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®).

4.2 Charakterystyka komparatorów

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę diazepamu stosowanego doodbytniczo (*p.r.*), będącego odpowiednim komparatorem dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®). Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Relsed (ChPL Relsed).

Tab. 19. Charakterystyka technologii alternatywnej - diazepam

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	RELSED, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 5 mg/2,5 ml, 10 mg/2,5 ml. Preparat występuje w następujących opakowaniach: 4 mg/ml (10 mg/2,5 ml): 5 wlewek 2,5 ml, 05909990751617, Rp; 2 mg/ml (5 mg/2,5 ml): 5 wlewek 2,5 ml, 05909990751518, Rp.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: N05BA01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne; pochodne benzodiazepiny
Substancja czynna	Diazepam
Wskazanie	- drgawki gorączkowe; - stan padaczkowy; - rzucawka ciężarnych; - napady lęku; - stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym; - tężec; - premedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym.
Dawkowanie	Dorośli: Stan padaczkowy, rzucawka ciężarnych, napady lęku, stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym, tężec: Początkowo 1 lub 2 mikrowlewki (5 do 10 mg diazepamu). W razie braku skuteczności dawkę powtórzyć po około 10-15 minutach - podać maksymalnie do 30 mg diazepamu. <u>Predmedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym:</u> - w dniu poprzedzającym zabieg: 1 do 2 (2 do 4) mikrowlewek po 10 mg (10 do 20 mg diazepamu); 30-60 minut przed znieczuleniem ogólnym: 1 do 2 mikrowlewek (5 do 10 mg diazepamu); - po zabiegu: 1 do 2 mikrowlewek (5 do 10 mg diazepamu). U pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek i wątroby, z niewydolnością krążenia i oddechową należy stosować mniejsze dawki. Najlepiej rozpoczynać od podania 5 mg/dobę i dopiero wtedy, kiedy pacjent dobrze toleruje taką dawkę, można ją stopniowo zwiększać.

	Dzieci o masie ciała powyżej 15 kg: <u>Drgawki gorączkowe, stan padaczkowy, napady lęku, stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym, tężec, premedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym:</u> - niemowlęta od 7. miesiąca życia: do 0,5 mg/kg masy ciała; - dzieci o masie ciała 10-15 kg: 1 mikrowlewka (5 mg diazepam); - dzieci o masie ciała powyżej 15 kg: 2 mikrowlewki po 5 mg (10 mg diazepam). Jeśli drgawki nie ustępują należy powtórzyć dawkę po 10-15 minutach. U dzieci z dużym ryzykiem nawrotów drgawek gorączkowych podaje się produkt w mikrowlewkach co 8 godzin w okresie gorączki powyżej 38,5°C.
Sposób podawania	<u>Podanie doodbytnicze.</u> Podczas podawania leku i przez 15 minut po jego podaniu pacjent powinien leżeć poziomo, twarzą w dół (na brzuchu). Posmarować kaniulę żelem nawilżającym. Otworzyć poprzez przekręcenie końcówki kaniuli. Wprowadzić całą kaniulę do odbytu (w przypadku małych dzieci do połowy). Opróżnić zbiorniczek przez silny ucisk kciukiem i palcem wskazującym. Wyjąć kaniulę z odbytu nie zwalniając ucisku na zbiorniczek.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Diazepam jest lekiem z grupy 1,4-benzodiazepin. Działa poprzez kompleks receptorowy GABA-A, w którym znajduje się receptor wiążący benzodiazepiny, co powoduje nasilenie wiązania kwasu gamma-aminomasłowego z tym receptorem. Prowadzi to do nasilenia wnikania jonów chlorkowych do neuronu, jego hiperpolaryzacji i zahamowaniu aktywności bioelektrycznej. Wynikiem jest nasilenie hamującego działania GABA w ośrodkowym układzie nerwowym. Przypuszcza się, że poprzez kompleks receptorowy GABA-A benzodiazepiny wywierają działanie przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe oraz zwiotczające mięśnie szkieletowe. Ze względu na takie właściwości diazepam jest wykorzystywany w leczeniu przeciwlękowym, przeciwdrgawkowym i rozluźniającym napięcie mięśni.

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny diazepam.

Tab. 20. Status rejestracyjny diazepam.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: 4 lutego 1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 24 grudnia 2012 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7515, 7516
Zarejestrowane wskazania do stosowania	- drgawki gorączkowe; - stan padaczkowy; - rzucawka ciężarnych; - napady lęku; - stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym; - tężec; - premedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym.
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	-
--------------------------------	---

4.2.2 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania diazepam stosowanego doodbytniczo należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub inne benzodiazepiny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- *myasthenia gravis*;
- ciężka niewydolność oddechowa;
- zespół bezdechu sennego;
- ciężka niewydolność wątroby (np. żółtaczka cholestatyczna);
- fobie, natręctwa;
- monoterapia depresji lub lęku związanego z depresją z powodu ryzyka podejmowania prób samobójczych przez pacjentów.

4.2.3 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania: senność, stany splątania.

Lżejsze przypadki przedawkowania (pacjent reaguje na głos, nie ma zaburzeń oddychania) wymagają tylko leczenia objawowego.

Ciężkie przypadki charakteryzują się ataksją, niedociśnieniem, osłabieniem mięśni, zahamowaniem oddychania, rzadko śpiączką. Należy monitorować i podtrzymywać czynności układu krążenia i oddychania.

Swoistą odtrutką jest flumazenil. Początkowo zaleca się wstrzyknięcie dożylnie dawki 0,2 ml produktu w ciągu 15 sek. Jeżeli w ciągu 1 minuty nie zostanie osiągnięty pożądany stopień przytomności wstrzykuje się drugą dawkę w ilości 0,1 mg. W razie potrzeby dawkę tę można powtarzać aż do osiągnięcia łącznej dawki maksymalnej 1,0 mg.

W oddziałach intensywnej opieki medycznej zaleca się podanie większych dawek flumazenilu. Nieskuteczność flumazenilu przemawia przeciwko rozpoznaniu zatrucia benzodiazepinami.

Dializa jest nieskuteczna.

4.2.4 Działania niepożądane

Po zastosowaniu produktu działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i występują rzadko. Możliwe działania niepożądane wraz z częstościami ich występowania zestawiono w Tab. 21. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tab. 21. Działania niepożądane, mogące wystąpić po stosowaniu leku Relsed.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko: zmiany w obrazie krwi.
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko: skórne odczyny uczuleniowe.
Zaburzenia psychiczne	Reakcje paradoksalne, takie jak niepokój, pobudzenie, omamy, zmiany w zachowaniu, agresywność, koszmary nocne, psychozy (szczególnie u dzieci oraz pacjentów w podeszłym wieku). Może ujawnić się utajona depresja.
Zaburzenia układu nerwowego	Uspokojenie, senność, niezdolność ruchów (ataksja). Rzadko: ból i zawroty głowy, stany dezorientacji, niepamięć następca, zaburzenia mowy, drżenia.
Zaburzenia oka	Rzadko: zaburzenia widzenia.
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	Rzadko: spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia, bóle w klatce piersiowej.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko: zaburzenia oddychania, skurcz krtani, bezdech.
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zwiększenie łaknienia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: żółtaczka.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko: zatrzymanie moczu.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko: zmiany libido, zaburzenia miesiączkowania.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko: zmęczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych mogą wystąpić nasilone działania niepożądane.

Nawet po dawkach terapeutycznych może wystąpić fizyczne uzależnienie, a przerwanie podawania diazepamu może powodować zespół odstawienny i zjawisko „z odbicia”. Może wystąpić psychiczne uzależnienie.

Zgłaszano nadużywanie benzodiazepin przez pacjentów.

5 Efekty zdrowotne

Napad drgawkowy to stan charakteryzujący się mimowolnymi skurczami mięśni szkieletowych wywołanymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronów kory ruchowej. Głównym celem leczenia farmakologicznego jest jego przerwanie (MP 2015, Szczeklik 2024).

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

W analizie efektywności klinicznej oraz praktycznej uwzględniono więc punkty końcowe, które dotyczą napadów drgawkowych u dorosłych oraz ich przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe, oceniające odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie:

- przerwanie napadu drgawkowego;
- czas do przerwanie napadu drgawkowego, w tym czasy do przerwania poszczególnych typów napadów.

Oceny bezpieczeństwa dokonano na podstawie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniach pierwotnych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, są jednoznacznie powiązane z przebiegiem omawianej jednostki chorobowej. Pozwalają na zobrazowanie istotnych aspektów problemu zdrowotnego, jakim są napady drgawkowe u dorosłych oraz umożliwiają porównanie efektywności klinicznej analizowanej interwencji ze schematem leczenia, dotyczącym adekwatnie dobranego komparatora.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA), badania obserwacyjne (prospektywne i retrospektywne) oraz dodatkowe dowody naukowe obejmujące badania, w których skuteczność i bezpieczeństwo zastosowanej interwencji oceniano w populacji innej niż zdefiniowana w tym raporcie, bądź opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem obecnie refundowanego wskazania dla preparatu Buccolam® - leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) (Obwieszczenie MZ) - o populację dorosłych, podyktowaną niedawną (21 października 2024 r.) zmianą treści wskazania rejestracyjnego przez EMA (EMA 2024).

Komparator dla midazolamu podawanego podjęzykowo (Buccolam®), będącego przedmiotem niniejszego opracowania, stanowi diazepam podawany doodbytniczo zalecany przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018). Diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych jest jedynym lekiem aktualnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych.
Interwencja (I)	Midazolam podawany podjęzykowo (Buccolam®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Komparator (C)	Diazepam podawany w postaci wlewk doodbytniczych.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: • przerwanie napadu drgawkowego; • czas do przerwanie napadu drgawkowego, w tym czasy do przerwania poszczególnych typów napadów. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• badania pierwotne - badania kliniczne z grupą kontrolną; • badania wtórne; • badania obserwacyjne; • dodatkowe dowody naukowe

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 23. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu dotyczącym przerywania napadów drgawkowych u dorosłych (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)										
Diazepamum	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 mikrowlewek 2,5 ml	05909990751518	19,37	20,92	22,17	26,94	17,02	ryczałt	11,81
	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 mikrowlewek 2,5 ml	05909990751617	23,23	25,09	26,59	34,03	34,03	ryczałt	2,88

Spis rysunków

Ryc. 1. Klasyfikacja padaczek według ILAE (ILAE 2017).	14
Ryc. 2. Zapadalność na padaczkę w Europie w zależności od wieku (WHO 2021).	23
Ryc. 3. Roczna zapadalność na stan padaczkowy na 100 000 osób według wieku w hrabstwie Olmsted, Minnesota, w latach 1965-1984 (Johnson 2020).	24
Ryc. 4. A) Standaryzowany wiekiem; B) niestandaryzowany wiekiem - odsetek chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w wybranych krajach europejskich w latach 2014 i 2019 (NFZ 2024).	25
Ryc. 5. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (2000-2019) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) wg płci (NFZ 2024).	27
Ryc. 6. A) Liczba świadczeń (linia) oraz liczba pacjentów (słupki), którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym; B) wartość refundacji świadczeń udzielonych z powodu padaczki lub stanu padaczkowego (G40, G41 wg ICD-10, w mln zł) (2014-2023) (NFZ 2024).	29
Ryc. 7. Liczba świadczeń udzielonych z powodu padaczki lub stanu padaczkowego (G40, G41 wg ICD-10, w tys.) wg rodzaju świadczeń (2014-2023) (NFZ 2024).	30
Ryc. 8. Schemat leczenia stanu padaczkowego według wytycznych AES z 2016 r (AES, 2016).	37

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	9
Tab. 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Napadów Drgawkowych (ILAE 2017).....	12
Tab. 3. Klasyfikacja typów napadów padaczkowych wg ILAE (2017) (Szczeklik 2024).	19
Tab. 4. Liczba pacjentów i wartość refundacji* świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego (G40, G41 wg ICD-10) wg OW NFZ w 2023 r. (NFZ 2024).....	27
Tab. 5. Wartość refundacji, liczba pacjentów, odsetek pacjentów realizujących recepty na leki przeciwpadaczkowe, którzy mieli udzielone świadczenie z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego (2014-2023) (NFZ 2024).	28
Tab. 6. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.	39
Tab. 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	39
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	40
Tab. 9 Standardowe dawki Buccolamu wg CHPL (Buccolam ChPL).	41
Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	42
Tab. 11. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych dla produktu Buccolam®.	43
Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.	45
Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.....	45
Tab. 14. Wnioskowane ceny midazolamu.	47
Tab. 15. Wcześniejsze opinie Agencji dotyczące midazolamu (Buccolam®).	48
Tab. 16. Wcześniejsze opinie/stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące leczenia napadów drgawkowych u dorosłych.	50
Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanym wskazaniu.	52
Tab. 18. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.	53
Tab. 19. Charakterystyka technologii alternatywnej - diazepam	56
Tab. 20. Status rejestracyjny diazepam.	57
Tab. 21. Działania niepożądane, mogące wystąpić po stosowaniu leku Relsed.	59
Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	61
Tab. 23. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu dotyczącym przerywania napadów drgawkowych u dorosłych (Obwieszczenie MZ).....	62

- People's Republic of China and Russian Federation. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/251859>
- Fiest 2016** Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642. doi: 10.1212/WNL.0000000000004317. PMID: 27986877; PMCID: PMC5272794.
- Filipska 2016** Filipka K. Padaczka- choroba społeczna XXI wieku. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu* 3(1)/2016. ISSN 2451-1846. DOI: <http://dx.doi.org/10.21784/IwP.2016.018>.
- Forsgren 2005** Forsgren L et al. The epidemiology of epilepsy in Europe-a systematic review. *European Journal of Neurology*, 2005; 12 (4):245-253.
- Gieruszczak-Białek 2012** Dorota Gieruszczak-Białek „Drgawki gorączkowe” *Medycyna Praktyczna* 2012 <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/lista/75929,dr-gawki-goraczkowe> [dostęp: 19.11.2024r.]
- Górecki 2019** Tomasz Górecki „Napad drgawek u dziecka” *Medycyna Praktyczna - Pediatra* 2019. <https://www.mp.pl/pediatrica/praktyka-kliniczna/medycyna-ratunkowa/209797,napad-drgawek-u-dziecka,1> [dostęp: 19.11.2024 r.]
- Grochmal-Bach 2003** Bożena Grochmal-Bach, Marzena Rorat „Dziecko z zaburzeniami padaczkowymi. Aspekty pedagogiczne i psychologiczne” Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego 2003.
- Grzonka 2019** Grzonka P, Rybitschka A, De Marchis GM, Marsch S, Sutter R. Bone fractures from generalized convulsive seizures and status epilepticus—a systematic review. *Epilepsia*. 2019;60(5):996-1004. doi:10.1111/epi.14738.
- Guekht 1999** Guekht (Gekht) AB et al. An epidemiological study of epilepsy in Moscow (article in Russian). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S S Korsakova*, 1999; 99:51-54.
- Guekht 2004** Guekht (Gekht) AB et al. Epilepsy in eastern Siberia (article in Russian). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S S Korsakova*, 2004; 104:45-47.
- Guekht 2005** Guekht (Gekht) AB. Epidemiology and economic aspects of epilepsy (article in Russian). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imni S S Korsakova*, 2005; 105:63-65.
- Hauser 2008** Hauser W. A., Beghi E., First seizure definitions and worldwide incidence and mortality, *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl. 1):8-12.
- ILAE 2017** Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4):531-542.
- Jallon 2003** Jallon P., Landry JS., Long term prognosis of first epileptic seizures: EPIGEN study in Prognosis of epilepsies, ed. P. Jallon, John Libbey Eurotext, 2003
- Johnson 2020** Johnson EL, Kaplan PW. Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020 Dec;40(6):647-651. doi: 10.1055/s-0040-1718722. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33176371.
- Kawalec 2013** Wanda Kawalec, Ryszard Grenda, Helena Ziółkowska „Pediatra” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013
- Kawalec 2013** Wanda Kawalec, Ryszard Grenda, Helena Ziółkowska „Pediatra” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013.
- Kozubski 2014** Wojciech Kozubski, Paweł P. Liberski „Neurologia. Podręcznik dla studentów medycyny” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2014.
- Latkowski 2017** J. Bożydar Latkowski, Witold Łukas, Maciej Godycki-Ćwirko „Medycyna rodzinna” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017.
- Latkowski 2017** J. Bożydar Latkowski, Witold Łukas, Maciej Godycki-Ćwirko „Medycyna rodzinna” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017.

Mastrangelo 2014 Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr.* 2014;173(8),977-82.

Mollaoğlu 2013 Mollaoğlu M, Bolayir E. Injuries in patients with epilepsy and some factors associated with injury. *Noro Psikiyatr Ars.* 2013;50(3):269-273. doi:10.4274/npa.y6632.

MP 2015 Medycyna Praktyczna „Drgawki gorączkowe - aktualne zasady postępowania” <https://lekarz.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/119454,dr-gawki-goraczkowe-aktualne-zasady-postepowania> [dostęp: 26.11.2024 r.]

Naik 2015 Naik PA, Fleming ME, Bhatia P, Harden CL. Do drivers with epilepsy have higher rates of motor vehicle accidents than those without epilepsy?. *Epilepsy Behav.* 2015;47:111-4. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.016.

NHS 2024 National Health Service (NHS). Jennifer Murphy. Management of generalised convulsive status epilepticus in adults. Marzec 2024.

NFZ 2024 Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) o zdrowiu. Padaczka. aktualizacja 2024. <https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/11476> [dostęp: 23.12.2024 r.]

NICE 2025 National Institute for Health and Care Excellence „Epilepsies: diagnosis and management” Clinical guideline: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [dostęp 19.11.2024r.].

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp: 18.03.2025 r.]

Oun 2003 Oun A, Haldre S, Magi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Research*, 2003; 52:233-242.

Padaczka MZ Jak żyć z padaczką. <https://pacjent.gov.pl/jak-zyc-z-choroba/jak-zyc-z-padaczka> [dostęp: 26.11.2024 r.]

PBAC 2022 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Midazolam. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/midazolam-psd-11-2022.pdf> [dostęp: 27.02.2025 r.]

PBAC 2023 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Midazolam. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/midazolam-psd-nov-2023-addendum-april-2024.pdf> [dostęp: 27.02.2025 r.]

Peters 2024 Peters B. Risks and Complications of Seizures. Verywellhealth November 2024. <https://www.verywellhealth.com/risks-and-complications-of-seizures-4685790> [dostęp: 26.11.2024 r.]

PTE 2018 Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Beldzińska 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.

Relsed ChPL Relsed, Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Relsed_mikrowlew_odbyt_roztw_4mg_ml.pdf [dostęp 19.11.2024 r.]

Rozporządzenie MZ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2025 r. (Dz.U. z 2024 r. poz. 1362)
Serdaroglu 2004	Serdaroglu A et al. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. <i>Journal of Childhood Neurology</i> , 2004; 19:271-274.
SKN 2015	Małgorzata Łukawska, Kamila Saramak „Zespoły padaczkowe u dzieci” Konspekt spotkania SKN Neurologii Dziecięcej WUM, 17.12.2015.
Szczeklik 2024	Szczeklik a., Gajewski P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2024.
Thurman 2018	Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, Helmers S, Hesdorffer DC, Mu J, Touré K, Parko KL, Newton CR. The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 2018 May;59(5):905-914. doi: 10.1111/epi.14068. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29637551; PMCID: PMC7004820.
Trinka 2012	Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. <i>Epilepsia</i> . 2012 Sep;53 Suppl 4:127-38. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x. PMID: 22946730.
van den Broek 2004a	van den Broek M et al. Accidents in patients with epilepsy: types, circumstances and complications: a European cohort study. <i>Epilepsia</i> , 2004a; 45:667-672.
van den Broek 2004b	van den Broek M et al. Morbidity in patients with epilepsy: type and complications: a European cohort study. <i>Epilepsia</i> , 2004b; 45:71-76.
WHO 2021	World Health Organization (WHO). EPILEPSY IN THE WHO EUROPEAN REGION: Fostering Epilepsy Care in Europe 2021. https://www.who.int/publications/m/item/epilepsy-in-the-who-european-region [dostęp: 23.12.2024 r.]
WHO 2024	World Health Organization (WHO). Epilepsy. Key facts. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy [dostęp: 23.12.2024 r.]