



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Doxazosinum**

**we wskazaniach: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; innych niż określone w ChPL**

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

Aneks do raportów nr: AOTMiT-OT-434-50/2015  
AOTMiT-OT-434-57/2015

Data ukończenia: 6 grudnia 2018 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
2.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia .....	4
2.2. Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia: .....	7
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia .....	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy .....	11
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej .....	11
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	13
3.2. Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia .....	13
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	13
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy .....	13
3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej .....	14
3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	16
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	16
<b>4. Źródła .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>20</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	20
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	23
5.2.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia .....	23
5.2.2. Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia .....	24

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportów nr AOTMiT-OT-434-50/2015 i AOTMiT-OT-434-57/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 24/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej doxazosinum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.

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

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

### 2.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

W okresie 22-23.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o najważniejsze wytyczne praktyki klinicznej opisane w raporcie AOTMiT z 2015 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: strony internetowe następujących organizacji - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Pediatryczne oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne;
- europejskie i/lub międzynarodowe: bazy danych - MEDLINE (przez PubMed), TRIP Database; strony internetowe następujących organizacji - Kidney Disease Improving Global Outcomes, The European Society for Paediatric Urology, The European Society for Paediatric Nephrology, National Kidney Foundation, Agency for Healthcare Research and Quality, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze rekomendacje z międzynarodowych wytycznych KDIGO 2012, aktualizacji wytycznych AAP z 2017 r. oraz ESH z 2016 r., nowe wytyczne PTNT (sekcja pediatryczna) z 2018 r., a także nieprzedstawione w raporcie z 2015 r. wytyczne PTNFD 2015.

W odnalezionych wytycznych nie wymienia się leków z grupy blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne, której przedstawicielem jest doksazosyna, jako rekomendowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) u dzieci do 18 rż.

We wszystkich przedstawionych wytycznych jako leki I rzutu zalecane są leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron tj. inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora angiotensyny II. Dodatkowo w wytycznych wymieniono leki stosowane w II rzucie i/lub terapii skojarzonej, są to: beta-adrenolityki, diuretyki i blokery kanału wapniowego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Informacje dotyczące zalecanego leczenia farmakologicznego wyróżniono podkreśleniem.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej stosowanych w leczeniu PChN u dzieci do 18 rż.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTNT 2018</b> <b>Sekcja</b> <b>pediatryczna</b> <b>(Polska)</b></p>	<p>Wytyczne Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego dotyczą diagnozy, leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Przedstawione rekomendacje stanowią rozszerzoną i zaktualizowaną wersję zaleceń dotyczących leczenia populacji pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego opublikowanych w 2015 roku. Prezentowane zaktualizowane rekomendacje zawierają zmiany wprowadzone w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2016 r. oraz Rekomendacjach Instytutu Zdrowia Dziecka w Warszawie. Omówiono także opublikowane ostatnio wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatrrii.</p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze w przewlekłej chorobie nerek.</u></p> <p>Nadciśnienie tętnicze (NT) w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) jest główną przyczyną nadciśnienia tętniczego u młodszych dzieci, a bez względu na wiek, główną przyczyną ciężkiego nadciśnienia, przebiegającego z powikłaniami narządowymi. Nadciśnienie tętnicze dotyczy ponad 54% dzieci z PChN. Częstość występowania NT wzrasta wraz ze spadkiem wartości wskaźników filtracji kłębuszkowej (GFR). Nadciśnienie tętnicze występuje częściej u dzieci z PChN spowodowaną zaburzeniami czynności kłębuszków nerkowych i niemal u wszystkich dzieci, u których PChN rozwinęła się z powodu wystąpienia zespołu hemolityczno-mocznicowego. Nadciśnienie dotyka do 80% dzieci dializowanych (stadium 5 PChN).</p> <p><u>Lekami I rzutu dla dzieci z PChN są leki hamujące układ RAA (układ renina–angiotensyna–aldosteron), czyli ACE-I (inhibitory konwertazy angiotensyny, ACE-I ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors) lub ARB (antagoniści receptora angiotensyny II, ang. angiotensin II type 1 receptor blockers).</u></p> <p>Wynika to z patomechanizmu nadciśnienia tętniczego w PChN oraz opublikowanych wyników badań klinicznych i obserwacyjnych u dzieci. W wielośrodkowych badaniach prospektywnych udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo ACE-I jako leków hipotensyjnych i renoprotekcyjnych (ramipryl, enalapryl), a w badaniach jednośrodkowych ARB (losartan). W badaniach obserwacyjnych wykazano ponadto lepszą kontrolę nadciśnienia tętniczego u dzieci leczonych lekami hamującymi układ RAA w porównaniu z innymi grupami leków. Leki te nie są zalecane u chorych z bardzo niskim przesączaniem kłębuszkowym (&lt; 15–20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), z uwagi na ryzyko istotnego pogorszenia czynności nerek i/lub hiperkaliemii. Podwójna terapia łącząca leki z grupy ACE-I z ARB może nasilić ich działanie hipotensyjne, jak i obniżające białkomocz. Niemniej, leczenie to nie jest obecnie zalecane bez dodatkowych wskazań (działanie antyproteinuryczne) z powodu obaw o bezpieczeństwo ich łącznego stosowania. Inhibitory reniny zostały poddane badaniom klinicznym z udziałem dzieci, ale nie oceniano ich efektu renoprotekcyjnego i nadal nie są dopuszczone do stosowania u dzieci.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Osiągnięcie docelowego ciśnienia krwi u chorych z PChN wymaga na ogół terapii wielolekowej. Zaleca się indywidualizację doboru kolejnych leków hipotensyjnych u dzieci w zależności od ich sytuacji klinicznej. <u>Zalecana grupa leków II rzutu u dzieci z PChN są b-adrenolityki ze względu na ich dodatkowy wpływ na układ RAA oraz na zmniejszenie białkomoczu i zmniejszenie działania układu adrenergicznego (ang. reduction of adrenergic drive). Diuretyki są wskazane w przypadku retencji płynów, co ma miejsce na ogół u dzieci z GFR poniżej 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U dzieci z dużym białkomoczem lub niskim GFR leki te często wymagają zwiększenia dawki w celu uzyskania odpowiedniego efektu terapeutycznego. Diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne zachowują swoją skuteczność jedynie u pacjentów z GFR powyżej 30–40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dihydropirydynowi antagonisty wapnia, uprzednio stosowane jako leki I rzutu u dzieci z PChN, obecnie używane są jako leki dalszego wyboru u pacjentów z białkomoczem, ze względu na ich działanie nasilające białkomocz i hiperfiltrację. W skojarzeniu z lekami blokującymi układ RAA ten negatywny efekt nie występuje lub jest mniejszy.</u></p>
<p><b>AAP 2017 (USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą rozpoznania i leczenia wysokiego ciśnienia krwi u dzieci i młodzieży. Leczenie pacjentów z PChN i białkomoczem. U dzieci i młodzieży z PChN ocena pod kątem występowania nadciśnienia tętniczego (NT) powinna być dokonywana podczas każdej wizyty pacjenta [B, strong].* Dzieci lub młodzież z PChN i NT powinny być leczone, do wartości MAP (średnie ciśnienie tętnicze, ang. mean arterial pressure) &lt; 50. percentyla, mierzonego za pomocą 24-godzinnego ambulatoryjny pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, ang. ambulatory blood pressure monitoring). Bez względu na pozorną kontrolę ciśnienia tętniczego ocenioną pomiarami gabinetowymi, u dzieci i młodzieży z PChN i historią NT, przynajmniej raz w roku ciśnienie krwi powinno być oceniane za pomocą ABPM w celu wykrywania nadciśnienia ukrytego. Dzieci i młodzież z PChN, NT należy ocenić pod kątem występowania białkomoczu [B, strong]. <u>Dzieci i młodzież z PChN, NT i białkomoczem powinny być leczone ACE-inhibitorem lub ARB [B, strong].</u></p> <hr/> <p>*Jakość dowodów. Poziom A – prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone badania, metaanalizy; Poziom B – badania z niewielkimi ograniczeniami, spójne wyniki ki ku badań obserwacyjnych; Poziom C – pojedyncze lub niewiele badań obserwacyjnych lub niespójne wyniki lub poważne ograniczenia; Poziom D – opinie ekspertów, opisy przypadków, wnioskowanie na podstawie podstawowych zasad (ang. first principles).</p>
<p><b>ESH 2016 (Europa)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Farmakoterapia. Choroba nerek bez współistniejącej cukrzycy: Różne klasy leków przeciwnadciśnieniowych są porównywalne pod względem ich skuteczności w obniżaniu ciśnienia tętniczego u dzieci z przewlekłą chorobą nerek, jednakże większość dostępnych dowodów klinicznych uzyskano dla leków blokujących układ RAA (układ renina–angiotensyna–aldosteron). Leki te mają silne, zależne od dawki działanie zmniejszające białkomocz w nefropatii u pacjentów pediatrycznych. Ogólnie inhibitory układu RAA mają korzystny profil bezpieczeństwa; jednakże udokumentowano kilka przypadków zgonów u niemowląt z ostrą niewydolnością objętości wewnątrznaczyniowej podczas przyjmowania ARB. <u>Zaleca się stosowanie czynników blokujących układ RAA jako pierwszego wyboru przy odpowiednim poradnictwie dotyczącym ryzyka u wszystkich pacjentów z białkomoczem z PChN. U niemowląt z nadciśnieniem z PChN bez białkomoczu, leki blokujące kanał wapniowy można uznać za leczenie pierwszego rzutu ze względu na bezpieczeństwo. Jeśli wymagana jest terapia wielolekowa: diuretyki i blokery kanału wapniowego są najbardziej odpowiednim dodatkiem do leku hamującego układ RAA.</u> Podczas gdy skojarzone podawanie inhibitorów ACE, ARB i inhibitora reniny - aliskirenu wywiera dodatkowe działania na zmniejszenie białkomoczu u dorosłych i dzieci, zaleca się niestosowanie takich terapii skojarzonych ze względu na zwiększoną liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak ostre uszkodzenie nerek i hiperkaliemię, które były obserwowane w dużych randomizowanych badaniach u dorosłych pacjentów z grup wysokiego ryzyka.</p>
<p><b>PTNFD 2015 (Polska)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania z dzieckiem z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Zalecenia zostały opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez PTNFD. Wytyczne powstały na podstawie IV Raportu amerykańskiej Grupy Roboczej ds. Nadciśnienia Tętniczego u Dzieci i Młodzieży (Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents), opublikowanego w 2004 roku, zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, European Society of Hypertension) z 2009 roku oraz wyników badań i metaanaliz o wysokim stopniu wiarygodności klinicznej. Korzystano również z rekomendacji Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) w odniesieniu do NT towarzyszącego przewlekłej chorobie nerek. U dziecka z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym (NT) zaleca się jednocześnie rozpoczęcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostyki przyczyn NT,</li> <li>• oceny dodatkowych czynników ryzyka powłok sercowo-naczyniowych,</li> <li>• oceny wczesnych powłok narządowych.</li> </ul> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia niefarmakologicznego u każdego dziecka z rozpoznaniem NT lub BP (ciśnienie tętnicze, ang. blood pressure) wysokim prawidłowym [1B]</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z NT wtórnym,</li> <li>• z objawami uszkodzenia narządowego NT,</li> <li>• z NT objawowym,</li> <li>• z NT towarzyszącym cukrzycy typu 1 lub 2,</li> <li>• z NT pierwotnym, u których 6-miesięczne leczenie niefarmakologiczne nie przyniosło efektu [1B].</li> </ul> <p>Leczenie farmakologiczne NT jest zależne nie tylko od jego ciężkości, ale również od etiologii i współistniejących zaburzeń.(...) Wykazano natomiast, że leczenie farmakologiczne NT u dzieci korzystnie wpływa na postęp</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przewlekłej choroby nerek (działanie renoprotekcyjne) i może doprowadzić do regresji zmian w mięśniu sercowym w przypadku przerostu lewej komory.</p> <p>Dzieciom leczonym farmakologicznie, które nie są obciążone przewlekłą chorobą nerek, zaleca się obniżenie BP do wartości prawidłowych (wartości BP &lt; 90. centyla dla płci, wieku i wzrostu). Dzieciom z przewlekłą chorobą nerek bez białkomoczu zaleca się obniżenie MAP (średnie ciśnienie tętnicze, ang. mean arterial pressure) mierzonego ABPM (24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego, ang. ambulatory blood pressure monitoring) do wartości między 50.–90. centylem Dzieciom z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem &gt; 0,5 g/dobę zaleca się obniżenie MAP mierzonego ABPM do wartości &lt; 50. centyla [1B].</p> <p>Zaleca się, aby przy wyborze grupy stosowanych leków nadcisnieniowych u dzieci uwzględniać przyczynę wywołującą NT, wiek dziecka oraz towarzyszące schorzenia [1C].</p> <p><u>Podobnie jak u osób dorosłych, u dzieci i młodzieży stosuje się leki z wszystkich podstawowych grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o <u>inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I),</u></li> <li>o <u>leki blokujące receptor dla angiotensyny (ARB),</u></li> <li>o <u>antagonistów wapnia,</u></li> <li>o <u>beta-adrenolityki,</u></li> <li>o <u>diuretyki.</u></li> </ul> <p>U osób z NT pierwotnym można zastosować lek z jednej z wymienionych wyżej grup, natomiast u pacjentów z wtórnymi postaciami NT wybór leku zależy od patomechanizmu NT i działań niepożądanych preparatu. <u>Przykładowo, u dzieci z przewlekłą chorobą nerek zalecane są leki blokujące oś renina-angiotensyna-aldosteron,</u> a u dzieci z cukrzycą przeciwwskazane są leki wpływające na gospodarkę węglowodanową i lipidową - beta-adrenolityki i diuretyki tiazydowe. Beta-adrenolityki oraz ACE-I są rekomendowane do leczenia NT u dzieci z koarktacją aorty.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego od monoterapii i dołączenie kolejnych leków w przypadku braku osiągnięcia docelowych wartości BP [1C].</p> <p>U dziecka leczonego farmakologicznie zaleca się: kontrolę skuteczności leczenia, ocenę tolerancji stosowanych leków, monitorowanie działań niepożądanych leków.</p> <p>Zaleca się rozpoznanie NT opornego na leczenie w sytuacji, kiedy mimo trójlekowej terapii (w tym diuretyku) oraz zmiany stylu życia nie osiągnięto u dziecka docelowych wartości skurczowego lub/i rozkurczowego BP [1C].</p> <hr/> <p>Siła rekomendacji</p> <p>Poziom zalecenia: Poziom 1 - „zalecamy” u większości pacjentów należy wdrożyć zalecane postępowanie; Poziom 2 „sugerujemy” u różnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje; Bez kategorii - zalecenia powstałe z tzw. zdrowego rozsądku, w których nie da się uwzględnić badań naukowych. Są sformułowane jako proste stwierdzenia; nie należy ich uważać za silniejsze niż poziom 1 i 2.</p> <p>Jakość dowodów: A - Randomizowane badania kliniczne; B - Nierandomizowane badania kliniczne; C - Seria przypadków; D - Opinia eksperta</p>
<p><b>KDIGO 2012 (Międzynarodowe)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p>Kontrola ciśnienia tętniczego u niedializowanych (ND) pacjentów pediatrycznych z PChN.</p> <p>Rekomenduje się, aby u dzieci z PChN ND, leczenie obniżające ciśnienie krwi (BP) rozpoczęło się, gdy wartość BP jest trwale powyżej 90. percentyla dla wieku, płci i wzrostu [1C].</p> <p>Sugeruje się, że u dzieci z PChN ND (szczególnie z białkomoczem), BP jest obniżane, aby osiągać trwałe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi mniejsze lub równe 50. percentylowi dla wieku, płci i wzrostu, chyba że osiągnięcie tych celów jest ograniczone sygnałami lub objawami niedociśnienia [2D].</p> <p><u>Sugeruje się stosowanie ARB lub ACE-I u dzieci z CKD ND, u których wskazane jest leczenie lekami obniżającymi ciśnienie krwi, niezależnie od poziomu białkomoczu [2D].</u></p> <p>Wytyczne KDIGO dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek są spójne z wytycznymi KDIGO dotyczącymi leczenia przewlekłej choroby nerek w zakresie przedstawionym powyżej.</p> <hr/> <p>Przyjęto siłę rekomendacji na poziomie 1 (rekomendowanym) i 2 (sugerowanym) do zastosowania. Jakość przytaczanych dowodów naukowych sklasyfikowano od A do D, gdzie A oznacza wysoką jakość i pewność uzyskania szacowanego efektu w praktyce, B – średnią jakość i możliwość osiągnięcia zbliżonych do zakładanych efektów lub wystąpienia różnic, C – niską jakość, gdzie osiągany efekt może różnić się od założeń oraz najniższa jakość dowodu, oraz D, którego zastosowanie może doprowadzić do uzyskania efektów znacząco różniących się od wartości szacowanych.</p>

**AAP** – American Academy of Pediatrics; **ESH** - European Society of Hypertension; **KDIGO** - Kidney Disease: Improving Global Outcomes; **PTNFD** – Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej; **PTNT** – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego.

## 2.2. Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia:

W dniu 22.11.2018 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raportach AOTMiT z 2015 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)*,
- europejskie i/lub międzynarodowe: bazy danych - MEDLINE (przez PubMed), TRIP Database; strony internetowe następujących organizacji: *European Association of Urology (EAU)*.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej na temat zastosowania doksazosyny w leczeniu neurogennej i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u pacjentów pediatrycznych, odnaleziono publikację EAU z 2018 roku dostępną na stronie Towarzystwa [http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#1\\_5](http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#1_5) (dostęp 22.11.2018). Ponadto odnaleziono wytyczne z 2016 roku opracowane przez Polskie Towarzystwo Urologii Dziecięcej oraz Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zaburzeniach mikcji u dzieci. Pozostałe rekomendacje znajdują się w raporcie nr AOTMiT-OT-434-50/2015 i AOTMiT-OT-4434-24/2013.

Postępowanie farmakologiczne: obecnie podstawową grupę farmaceutyków w leczeniu nadczynności pęcherza moczowego u dzieci stanowią leki blokujące receptor muskarynowy układu przywspółczulnego odpowiedzialnego za skurcz mięśniówki gładkiej pęcherza (cholinolityki: oksybutynina, tolterodyna, solifenacyna). U dzieci z nadczynnością pęcherza spowodowaną obecnością czynnościowej przeszkody podpęcherzowej (np. brak koordynacji zwieracz-wypieracz, nadczynność zwieracza itp.) dobre wyniki daje zastosowanie  $\alpha$ -blokerów. Farmakoterapia powinna być stosowana z jednoczesnym stosowaniem zasad uroterapii standardowej.

Toksyna botulinowa w postaci bezpośrednich wstrzyknięć do pęcherza podczas cystoskopii, celem czasowego porażenia zakończeń nerwowych, stosowana jest w przypadku oporności na inne metody leczenia.

**Doksazosyna** (obok tamsulozyny) jest zalecana w terapii zaburzeń mikcji związanych z nieprawidłowym i/lub opóźnionym otwarciem szyi pęcherza podczas mikcji w stosunku do skurczu wypieracza (dysfunkcja szyi pęcherza) - PTUD, PTND 2016

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
EAU 2018 (Europa)	Zalecenia dotyczące moczenia się w ciągu dnia		
	<b>Rekomendacja</b>	<b>Poziom dowodów</b>	<b>Siła rekomendacji</b>
	Użyj dwudniowych dzienników mikcji i/lub kwestionariuszy do obiektywnej oceny objawów, nawyków picia i reakcji na leczenie.	2	silna
	Zastosuj podejście stopniowe, zaczynając od najmniej inwazyjnego leczenia w leczeniu dysfunkcji dolnych dróg moczowych w ciągu dnia u dzieci.	4	słaba
	Początkowo zaleca się uroterapię z rehabilitacją pęcherza i leczeniem jelit.	2	słaba
	Jeśli zdiagnozowano dysfunkcję pęcherza-jelita (ang. bladder bowel dysfunction), przed leczeniem dolnych dróg moczowych, najpierw należy leczyć jelita.	2	słaba
	Stosuj farmakoterapię (głównie leki przeciwskurczowe i antycholinergiczne) jako terapię drugiej linii pęcherza nadreaktywnego (OAB)	1	silna
	W przypadku nawracających infekcji należy stosować profilaktykę antybiotykową.	2	słaba
Zalecana ponowna diagnostyka w przypadku niepowodzenia leczenia, która może polegać na urodynamicznym obrazowaniu kręgosłupa lędźwiowego za pomocą rezonansu magnetycznego i innych metod diagnostycznych; powinno być oferowane leczenie off-label w wysoko wykwalifikowanych ośrodkach.	3	słaba	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<u>Zalecenia dotyczące moczenia nocnego</u>		
	<b>Rekomendacja</b>	<b>Poziom dowodów</b>	<b>Siła rekomendacji</b>
	Nie należy leczyć dzieci poniżej piątego roku życia, u których prawdopodobne jest spontaniczne wyleczenie, należy poinformować rodzinę o: mimowolnym charakterze choroby, dużej częstotliwości występowania spontanicznego wyleczenia oraz o tym, że kara nie pomaga w poprawie stanu zdrowia	2	silna
	W celu wykluczenia objawów dziennych użyj dzienników lub kwestionariuszy opróżniania.	2	silna
	W celu wykluczenia obecności infekcji lub potencjalnych przyczyn, takich jak moczówki prostej, wykonaj badanie moczu.	2	silna
	Zaproponuj leczenie wspomagające w połączeniu z innymi metodami leczenia, z których dwie najważniejsze to leczenie farmakologiczne i stosowanie alarmów.	1	silna
	Zaproponuj leczenie desmopresyną w udowodnionym wielomoczu nocnym.	1	silna
	Zaproponuj leczenie alarmowe u zmotywowanych rodzin.	1	silna
	<u>Zalecenia dotyczące postępowania z pęcherzem neurogennym</u>		
	<b>Rekomendacja</b>	<b>Poziom dowodów</b>	<b>Siła rekomendacji</b>
	W celu oceny górnych dróg moczowych i funkcji wypieracza oraz zwieracza zaleca się wykonanie badań urodynamicznych u każdego pacjenta z rozszczepem kręgosłupa, a także u każdego dziecka z wysokim podejrzeniem neurogennego pęcherza moczowego.	2	silna
	U wszystkich noworodków po porodzie należy rozpocząć cewnikowanie przerywane (ang. intermittent catheterisation, IC). U osób z wyraźną niedoczynnością zwieracza i bez nadmiernej aktywności, IC może być opóźnione. Jeśli IC jest opóźnione, uważnie monitoruj dzieci pod kątem infekcji dróg moczowych, zmian górnych dróg i dolnych dróg moczowych.	3	silna
	Rozpocznij stosowanie leków antycholinergicznyc w noworodków z podejrzeniem nadmierne czynnego wypieracza.	2	silna
	Zastosowanie zastrzyku podbłonkowego lub śródskórnego do wstrzyknięcia toksyny onabotulinowej A jest alternatywą i mniej inwazyjną opcją u dzieci opornych na leki antycholinergiczne w porównaniu do powiększenia pęcherza.	2	silna
	Powiększanie pęcherza lub okrężnicy jest zalecane u pacjentów z oporną na leczenie nadreaktywnością wypieracza.	2	silna
Infekcje dróg moczowych występują często u dzieci z pęcherzem neurogennym, jednakże należy leczyć tylko objawowe infekcje dróg moczowych.	3	słaba	
<u>Poziom dowodów</u>			
<b>Poziom dowodów</b>	<b>Rodzaj dowodów</b>		
1	Meta-analizy, badania randomizowane		
2	Dobrze zaprojektowane kontrolowane badania bez randomizacji		
3	Dobrze zaprojektowane badania nieeksperymentalne: badania porównawcze, korelacyjne i opisy przypadków.		
4	Ekspertyzy paneli ekspertów lub opinie / doświadczenia kliniczne		
<b>PTUD, PTND 2016 (Polska)</b>	<b>Leczenie zaburzeń mikcji</b> Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka zaburzeń mikcji pozwala na ustalenie rozpoznania i podjęcie właściwego leczenia. Leczenie zaburzeń mikcji u dzieci opiera się na uroterapii oraz leczeniu farmakologicznym, które jednak ma rolę wspomagającą i nie może zastąpić prawidłowo przeprowadzonej uroterapii. Niedopuszczalne jest wprowadzanie leczenia farmakologicznego bez uprzedniej diagnostyki i wykluczenia obecności wad anatomicznych lub zaburzeń neurogennych układu moczowego.		



**Postępowanie terapeutyczne specyficzne dla różnych rodzajów zaburzeń mikcji**Nadczynność pęcherza

Podstawą leczenia jest uroterapia standardowa ze szczególnym uwzględnieniem leczenia zapańc oraz prawidłowej podaży płynów i mikcji w regularnych odstępach czasu (pomocny może być zegarek z alarmem włączającym się co 2 godziny, który sygnalizuje dziecku konieczność oddania moczu). Dobre wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu technik rozluźniania mięśni przepony miedniczej (uroterapia niestandardowa).

Farmakoterapia stosowana jest jako leczenie dodatkowe, u pacjentów, którzy pomimo zastosowania zasad uroterapii i wyeliminowania zapańc, nadal mają objawy w postaci moczenia i parć nagłych. Leki blokujące receptor muskarynowy układu przywspółczulnego odpowiedzialnego za skurcz mięśniówki gładkiej pęcherza stanowią podstawową grupę farmaceutyków w leczeniu nadczynności pęcherza moczowego (cholinolityki: oksybutynina, tolterodyna, solifenacyna). U dzieci z nadczynnością pęcherza spowodowaną obecnością czynnościowej przeszkody podpęcherzowej (np. brak koordynacji zwieracz-wypieracz, nadczynność zwieracza itp.) dobre wyniki daje zastosowanie  $\alpha$ -blokerów. Farmakoterapia powinna być stosowana z jednoczasowym stosowaniem zasad uroterapii standardowej.

Toksyna botulinowa w postaci bezpośrednich wstrzyknięć do pęcherza podczas cystoskopii, celem czasowego porażenia zakończeń nerwowych, stosowana jest w przypadku oporności na inne metody leczenia. Leczenie to może być prowadzone jedynie w ośrodkach referencyjnych posiadających odpowiednie doświadczenie.

Nawykowe powstrzymywanie mikcji

Podstawową metodą leczenia jest uroterapia mająca na celu naukę regularnego opróżniania pęcherza, profilaktykę i leczenie zapańc oraz prewencję nadmiernego rozciągania pęcherza moczowego. W tym schorzeniu nie ma zastosowania farmakoterapia, a jedynie długotrwała uroterapia zmieniająca zwyczaj pacjenta związane z oddawaniem moczu.

Niedoczynność pęcherza moczowego

Podstawowym elementem terapii w hipofunkcji pęcherza jest uroterapia mająca na celu optymalizację opróżniania pęcherza. Polega ona na wprowadzeniu regularnych mikcji co 2-3 godziny, niezależnie od stopnia wypełnienia pęcherza moczowego, przy prawidłowej relaksacji mięśni przepony moczowo-płciowej oraz prawidłowym nawodnieniu pacjenta. Technika pomocną w uzyskaniu całkowitego opróżnienia pęcherza może być podwójna mikcja tzn. dodatkowe opróżnianie pęcherza zaraz po podstawowej mikcji. W przypadku utrzymywania się istotnego zalegania po mikcji, z następowymi zakażeniami układu moczowego, konieczne jest wprowadzenie czystego przerywanego cewnikowania.

Dysfunkcja mikcji

Terapię mikcji dysfunkcyjnej rozpoczyna wprowadzenie zasad uroterapii standardowej, a w przypadku współistniejących zapańc ich aktywne leczenie. W przypadku utrzymywania się objawów mikcji dysfunkcyjnej (nieprawidłowa krzywa mikcyjna z zaleganiem moczu po mikcji, aktywność mięśni przepony moczowo-płciowej podczas mikcji stwierdzane w badaniu uroflowmetrycznym z EMG) pomimo respektowania zasad uroterapii standardowej, należy rozpocząć uroterapię niestandardową. Uroterapia specjalistyczna w mikcji dysfunkcyjnej polega na nauce kontroli mięśni przepony moczowo-płciowej celem ich prawidłowej relaksacji podczas mikcji. Cel ten można osiągnąć stosując uroterapię metodą biofeedback. Obecnie nie ma metod leczenia farmakologicznego mikcji dysfunkcyjnej o potwierdzonej skuteczności klinicznej.

Wysiłkowe nietrzymanie moczu

Ten rodzaj zaburzeń mikcji dość rzadko obserwuje się u dzieci i młodzieży, może jednak występować u młodych pacjentów z przewlekłym kaszlem (mukowisycydoza) i u otyłych dziewcząt wskutek nadmiernego wzrostu ciśnienia śródbrzusznego i osłabienia siły mięśni przepony moczowo-płciowej. W terapii stosuje się zalecenia uroterapii standardowej ze szczególnym uwzględnieniem regularnych mikcji w ciągu dnia i unikania zapańc. W przypadkach o dużym nasileniu pomocna jest uroterapia specjalistyczna pod postacią ćwiczeń mięśni przepony moczowo-płciowej metodą biofeedback, celem wzmocnienia ich siły.

Odpływ pęcherzowo-pochwowy

Zaburzenie spowodowane jest nieprawidłowym kierunkiem strumienia moczu wypływającego z ujścia cewki podczas mikcji i zarzucaniem moczu do pochwy, z następowym jego wyciekaniem (moczenie po mikcji). W leczeniu zachowawczym tego schorzenia zastosowanie znajdują zasady uroterapii standardowej, ze szczególnym uwzględnieniem szkolenia w zakresie przyjmowania prawidłowej pozycji ciała podczas mikcji (tułów wyprostowany, zachowany kąt prosty pomiędzy tułowiem a udami, nogi szeroko rozstawione), celem skierowania moczu bezpośrednio do sedesu. Problem ten może być także związany z nieprawidłowym ujściem cewki lub zrośnięciem spoidła tylnego warg sromowych mniejszych, co wymaga korekcji chirurgicznej.

Nietrzymanie moczu powodowane śmiechem

W leczeniu tego zaburzenia, polegającego na niekontrolowanej pełnej mikcji jedynie podczas śmiechu, poza zasadami uroterapii standardowej, stosuje się uroterapię specjalistyczną metodą biofeedback celem wzmocnienia siły mięśni przepony moczowo-płciowej. Z uwagi na prawdopodobną rolę ośrodka mikcji centralnego układu nerwowego w występowaniu tego zaburzenia, w jego leczeniu znalazły również zastosowanie leki o działaniu centralnym, takie jak metylofenidat. Wprowadzenie tego typu leczenia może mieć miejsce jedynie po potwierdzeniu rozpoznania za pomocą badania urodynamicznego, wykonanego w ośrodku referencyjnym.

Nadmiernie częste oddawanie moczu w ciągu dnia

Bardzo częste oddawanie niewielkich porcji moczu w ciągu dnia, ustępujące w nocy, bez innych objawów ze strony układu moczowego, najczęściej ma podłoże psychologiczne. Po wykluczeniu chorób powodujących poliurię (cukrzyca, moczówka pochodzenia centralnego lub nerkowego, ZUM) w leczeniu poza zastosowaniem zasad uroterapii standardowej pomocna może być psychoterapia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Dysfunkcja szyi pęcherza</u></p> <p>Zaburzenie mikcji związane z nieprawidłowym i/lub opóźnionym otwarciem szyi pęcherza podczas mikcji w stosunku do skurczu wypieracza. Jest to związane najczęściej z nieprawidłową pracą zwieracza wewnętrznego cewki moczowej. Po wykluczeniu mechanicznej przeszkody podpęcherzowej (zastawki cewki tylnej lub przedniej, zwężenia cewki jatrogenne itp.), stosuje się leki, które poprzez wybiórczą blokadę receptorów <math>\alpha_1</math>-adrenergicznych (<b>doksazosyna</b>, tamsulosyna) znajdujących się w szyi pęcherza, ułatwiają relaksację zwieracza wewnętrznego cewki, a tym samym poprawiają parametry urodynamiczne.</p>

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających doksazosynę w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.11.2018 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-57/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** dzieci do 18 roku życia z przewlekłą chorobą nerek.

**Interwencja:** doksazosyna.

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

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

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono jedno pierwotne badanie – retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną opisane w pracy Wróblewski 2017.

**Tabela 3. Skrókowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Wróblewski 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Nie zgłoszono	Retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną. Cel: ocena aktualnej częstości występowania nadciśnienia tętniczego u dializowanych polskich pacjentów pediatrycznych, a także ocena skuteczności zastosowanego leczenia; w 2013 roku [zebrano dane z 10 (z 12) ośrodków prowadzących dializę w populacji pediatrycznej w Polsce] w porównaniu z danymi zebranymi z 13 ośrodków z lat 2003/2004	Do badania włączono 59 pacjentów pediatrycznych. Nadciśnienie rozpoznawano, jeżeli wartość ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego wynosiła powyżej 95 percentyla (SDS $\geq$ 1.65 ang. standard deviation score - wynik odchylenia standardowego) biorąc pod uwagę: płeć, wiek oraz wzrost dziecka.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efektywność leczenia przeciwnadciśnieniowego</li> <li>Rodzaj stosowanego leczenia</li> </ul>

##### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

###### Wróblewski 2017

Przeanalizowano dane 59 pacjentów w wieku poniżej 18 lat: 40 chłopców (67,8%) i 19 dziewcząt (32,2%), którzy byli poddawani dializie przez co najmniej 3 miesiące. Z grupy analizowanych pacjentów wyekstrahowano dane 46 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (77,97%). Spośród 59 pacjentów włączonych do badania 40 osobom podano leczenie hipotensyjne.

Średni wiek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wynosił 132 miesiące (11 lat), pacjenci z nadciśnieniem byli starsi w porównaniu do pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym poddawanych dializom. Średni czas

dializy wynosił 16 miesięcy. 63,04% pacjentów poddano dializie otrzewnowej, podczas gdy 36,96% było poddanych przewlekłej hemodializie.

Porównując dane zebrane odpowiednio w latach 2003/2004 i 2013, nie obserwowano istotnych różnic między wiekiem, płcią, pomiarami antropometrycznymi i rodzajem techniki dializy. Istotną różnicę odnotowano dla średniego czasu dializy ( $p = 0,048$ ), który okazał się krótszy w 2013 r., a także między średnią częstością występowania nadciśnienia ( $p = 0,05$ ), która okazała się wyższa w 2013 r.

#### Wyniki

W analizowanej grupie stwierdzono, że 20/40 (50%) osób było leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I), 27/40 (67,5%) pacjentów - blokerem kanału wapniowego, 20/40 (50%) osób - beta-blokerami, 12/40 (30%) pacjentów - lekami moczopędnymi, 4/40 (10%) pacjentów blokerami receptora angiotensyny II (ARB) i 2/40 (5%) pacjentów lekami blokującymi receptory  $\alpha$ -adrenergiczne. Monoterapię zastosowano u 13/40 (32,5%) pacjentów, natomiast terapię skojarzoną, zdefiniowaną jako jednoczesne stosowanie 2 lub więcej leków obniżających ciśnienie krwi, zastosowano u 27/40 (67,5%) pacjentów. Przepisane leki stosowane w leczeniu nadciśnienia były podobne do tych raportowanych w latach 2003/2004.

W monoterapii była stosowana: amlodypina 5/13 (38,46%) i beta-blokery 3/13 (23,08%), ACE-I i doksazosyna były równoważnie stosowane u 2/13 (15,38%).

Zastosowanie ACE-I w monoterapii jako początkowej terapii było znacząco niższe ( $p = 0,04$ ) w 2013 r. w porównaniu z leczeniem pierwszego rzutu stosowanym w 2003/2004 r. Ogólne wykorzystanie inhibitorów ACE było porównywalne ( $p = 0,16$ ) w analizowanych latach. W 2013 r. rosnąca rola ACE-I w leczeniu nadciśnienia tętniczego została odnotowana jedynie w terapii skojarzonej. Częstość stosowania furosemidu w monoterapii była znacznie wyższa ( $p = 0,14$ ) w 2013 r. niż w latach 2003/2004. Analiza wykazała, że beta-adrenolityki były jednym z głównych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w mono- jak i w politerapii w 2013 roku, podczas gdy w roku 2003/2004. wykazano rosnący priorytet beta-blokerów, lecz tylko w terapii skojarzonej z 3-4 leków. Nie było znaczących różnic w wykorzystaniu innych grup leków w analizowanych latach.

W badaniu wykazano, że u 61% pacjentów nadciśnienie było niewłaściwie leczone (wartości ciśnienia krwi powyżej 95 percentyla, co jest podobne do wyników uzyskanych w latach 2003/2004 (65%). W ciągu ostatnich 10 lat poziom nierozpoznanego nadciśnienia pozostał taki sam (10,2% vs 11,2%).

U pacjentów poddanych leczeniu hipotensyjnemu, wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zostały przypisane jako normotensyjne tylko u 18/40 (45%) pacjentów, u 22/40 (55%) pacjentów pomimo leczenia występowało nadciśnienie, co sugeruje, że byli oni leczeni nieodpowiednio. Co więcej, w grupie pacjentów uważanych za normotensyjnych, 6/19 (31,58%) osobników miało podwyższone izolowane skurczowe lub rozkurczowe ciśnienie krwi, a 3 z nich miało nieprawidłowo podwyższone wartości zarówno w zakresie ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego.

W grupie osób z nadciśnieniem tętniczym nieskutecznie leczonych, nieprawidłowe izolowane skurczowe ciśnienie krwi rozpoznano u 3/40 pacjentów, natomiast nieprawidłowe izolowane rozkurczowe ciśnienie krwi stwierdzono u 13/40 pacjentów. Sześciu z 40 pacjentów miało nadciśnienie krwi zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe.

Skuteczne leczenie nadciśnienia monoterapią osiągnięto u 7/13 (53,84%), a terapią skojarzoną u 11/27 (40,74%) badanych, podczas gdy w latach 2003/2004 wartości te wynosiły odpowiednio 16/24 (66,67%) i 14/46 (30,43%). Porównując wyniki z 2013 roku z wynikami uzyskanymi w latach 2003/2004, nie stwierdzono istotnej różnicy w skuteczności leczenia, zarówno monoterapii ( $p = 0,19$ ), jak i terapii skojarzonej ( $p = 0,26$ ). Ten rezultat prowadzi do wniosku, że odsetek pacjentów z odpowiednio kontrolowanym ciśnieniem krwi jeszcze się nie zmienił.

Spośród 22 pacjentów z nieskutecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym tylko 6 (27,3%) było leczonych terapią skojarzoną z co najmniej 3 leków. Należy zauważyć, że 16/22 (73%) pacjentów nie było leczonych za pomocą wszystkich dostępnych metod obniżania ciśnienia krwi.

#### Leki blokujące receptory $\alpha$ -adrenergiczne

Dane wspierające stosowanie leków blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne jako leków przeciwnadciśnieniowych u dzieci są bardzo ograniczone. Co więcej, leki te mogą powodować szereg skutków ubocznych, takich jak senność. Analiza wykazała, że alfa-blokery (tutaj jedynie doksazosyna) były stosowane jako monoterapia u 15,38% leczonych pacjentów, w przeciwieństwie do lat 2003/2004, kiedy przypisywanie alfa-blokerów było obserwowane tylko w terapii 3-lekowej i 4-lekowej.

#### Wnioski autorów

Leczenie przeciwnadciśnieniowe u dializowanych dzieci nie zmieniło się znacząco w ciągu ostatniej dekady w odniesieniu do stosowanych grup leków. Pomimo szerszej możliwości stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, skuteczność terapii wciąż była niezadowalająca.

### 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Wróblewski 2017 nie analizowano bezpieczeństwa.

## 3.2. Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia

### 3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających doksazosynę w leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2018 w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-50/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** dzieci do 18 roku życia z neurogenną lub nieneurogenną dysfunkcją pęcherza.

**Interwencja:** doksazosyna.

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

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

### 3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 2 publikacje, w tym 1 przegląd niesystematyczny Kakizaki 2016 i 1 badanie pierwotne Kroll 2016.

- Kakizaki 2016 – przegląd niesystematyczny, do którego włączono: 1 badanie RCT (Kramer 2005) oraz dowody niższej jakości (Austin 1995, Cain 2003, Donohoe 2005, Yucel 2005) oceniające efektywność  $\alpha$ -blokerów w terapii nieneurogennej dysfunkcji dolnych dróg moczowych (non-neurogenic lower urinary tract dysfunction, LUTD) u dzieci.
- Kroll 2016 – badanie obserwacyjne, prospektywne oceniające skuteczność leczenia selektywnymi  $\alpha$ -blokerami u dzieci z neurogenną dysfunkcją dróg moczowych i podwyższonym ciśnieniem wyciekania moczu (increased leak point pressure, LPP).

**Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Kakizaki 2016</b> Źródło finansowania: brak danych	Typ badania: przegląd niesystematyczny 1 RCT (Kramer 2005) oraz dowodów niższej jakości (Austin 1995, Cain 2003, Donohoe 2005) Przeszukiwane bazy: brak danych Cel badania: ocena efektywności leczenia $\alpha$ -blokerami w nieneurogennej dysfunkcji dolnych dróg moczowych (LUTD) u dzieci Interwencja: doksazosyna stosowana w różnych dawkach	Kryteria włączenia: dzieci z nieneurogenną dysfunkcją dolnych dróg moczowych. Liczebność populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Austin 1995: (n=17)</li> <li>• Cain 2003: (n=55)</li> <li>• Donohoe 2005: (n=26)</li> <li>• Kramer 2005: (n=18 Doksazosyna, 0,5 mg/dzień); (n=20 Placebo)</li> <li>• Yucel 2005: (n=12 Doksazosyna, 0,5-2</li> </ul>	Ocena dysfunkcji oddawania moczu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	(od 0,5-2 mg/dzień w zależności od badania); Terazosin, 2-5 mg/dzień, Tamsulosin, 0,2-0.8 mg/dzień, Komparator: Placebo (Kramer 2005); Biofeedback (Yucel 2005) Okres obserwacji: od 1 do 48 miesięcy w zależności od badania	mg/dzień); (n=16 Biofeedback)	
<b>Kroll 2016</b> Źródło finansowania: brak danych	Typ badania: badanie obserwacyjne, prospektywne, Cel badania: ocena skuteczności leczenia selektywnymi $\alpha$ -blokerami u dzieci z neurogenną dysfunkcją dróg moczowych i LPP Interwencja: $\alpha$ -bloker – doksazosyna, podawana przez 6-8 tygodni z początkową dawką 0,03 mg / kg. W przypadku kolejnej dawki pacjenci o masie ciała do 20 kg otrzymywali od 0,5 mg do 1 mg doksazosyny; od 20 kg m.c. do 40 kg m.c. - od 1 mg do 2 mg; powyżej 40 kg m.c. - 2 mg doksazosyny w pojedynczej dawce wieczorem. Okres obserwacji: 6-8 tygodni. W okresie obserwacji pacjentom zalecono kontynuowanie przyjmowania doustnych środków antycholinergicznym, kontynuację cewnikowania przerywanego (CIC), kontrolę objętości cewn kowanego moczu, obserwację suchości ("urinary dryness") i prowadzenie dzienniczka nietrzymania moczu. Po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia doksazosyną pacjenci odbywali wizytę kontrolną, podczas której wykonywane było badanie urodynamiczne.	Kryteria włączenia: dzieci z neurogenną dysfunkcją pęcherza z rozpoznaniem podwyższonego LPP powyżej 40 cm H <sub>2</sub> O.  Liczebność populacji: N = 14, dzieci w wieku od 6 do 16 lat.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LPP- ciśnienie wyciekania moczu (ang. leak point pressure).</li> <li>• LPV- pojemność cystometryczną wyciekającego moczu (ang. leak point volume)</li> </ul>

### 3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

#### Kakizaki 2016

Wnioski na temat skuteczności leczenia i bezpieczeństwa zastosowania doksazosyny autorzy oparli na podstawie 5 prac (Tabela 7). Autorzy podkreślają, iż przedstawione badania były spójne co do skuteczności zastosowania  $\alpha$ -blokerów u dzieci z LUTD (w szczególności u dzieci z dysfunkcją oddawania moczu i pierwotną dysfunkcją szyjki pęcherza moczowego), pomimo tego, że ich rodzaj, dawka, długość leczenia i obserwacji były różne w badaniach.

Tabela 5. Wyniki badań uwzględnione przez autorów pracy Kakizaki 2016

Autor	Rok publikacji	Wskazanie	Liczba pacjentów	Interwencja $\alpha$ -bloker, dawka	Czas trwania badania (miesiące)
Austin	1995	dysfunkcja oddawania moczu	17	Doksazosyna, 0,5-1 mg/dzień	1-16 (średnia 4,5)
Cain	2003	Zaburzenia oddawania moczu (Voiding dysfunction, DV)	55	Doksazosyna, 0,5-2 mg/dzień	>6

Autor	Rok publikacji	Wskazanie	Liczba pacjentów	Interwencja $\alpha$ -blocker, dawka	Czas trwania badania (miesiące)
Donohoe	2005	PBND	26	Terazosin, 2-5 mg/dzień, Tamsulosin, 0,2-0,8 mg/dzień, Doksazosyna, 2-4 mg/dzień	6-48 (średnia 31)
Kramer	2005	Zaburzenia w oddawaniu moczu (dysfunctional voiding)	18	Doksazosyna, 0,5 mg/dzień	1
			20	Placebo	1
Yucel	2005	DV	12	Doksazosyna, 0,5-2 mg/dzień	6
			16	Biofeedback	-

W publikacji Yucel 2005 wykazano, iż zastosowanie biologicznego sprzężenia zwrotnego (biofeedback) u 16 dzieci w porównaniu z zastosowaniem doksazosyny u 12 dzieci dawało porównywalne wyniki w przypadku dysfunkcji oddawania moczu, jednakże w grupie stosującej  $\alpha$ -blokerów zanotowano wyższy stopień zadowolenia rodziców. Autorzy badania wskazali, że połączenie biofeedbacku i  $\alpha$ -blokerów (doksazosyny) może być stosowane jako dodatkowa terapia w przypadku nawracającego/opornego na leczenie pęcherza nadreaktywnego (OAB). W podwójnie zaślepionym badaniu (Kramer 2005) porównującym skuteczność doksazosyny u 18 dzieci z placebo u 20 dzieci nie wykazano znamiennej obiektywnej korzyści na korzyść doksazosyny, jednakże wykazano znaczną subiektywną korzyść w zakresie poprawy nietrzymania moczu.

#### Wnioski autorów

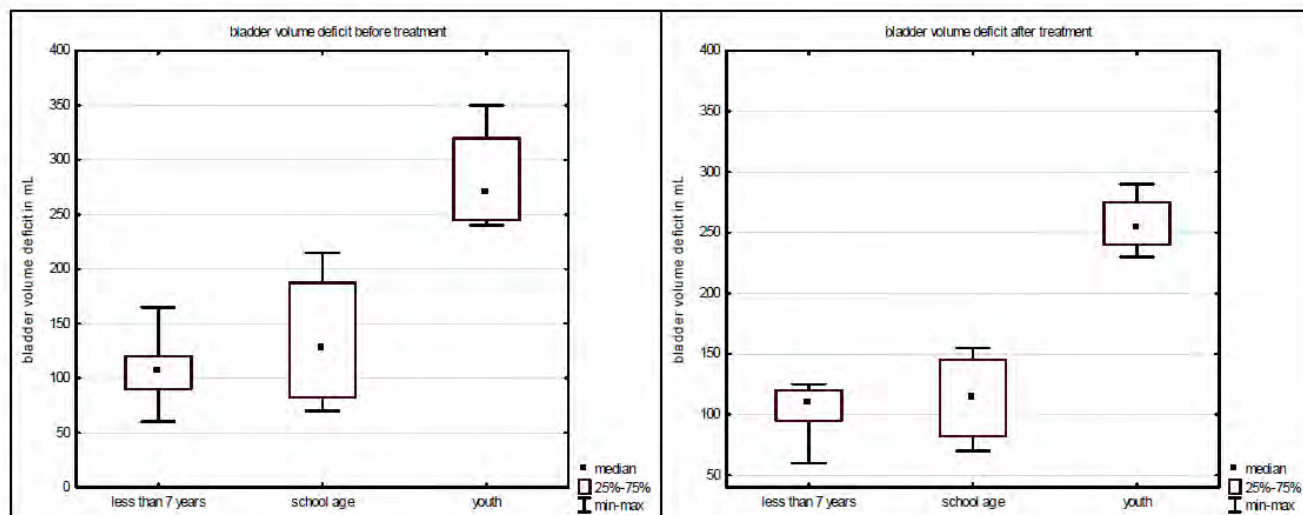
Na podstawie włączonych badań autorzy wnioskują, że stosowanie  $\alpha$ -blokerów jest skuteczne w leczeniu dzieci z LUTD. Obiecujące wyniki stosowania  $\alpha$ -adrenolityków w leczeniu dzieci z LUTD powinny zainicjować prowadzenie dalszych wielośrodkowych, randomizowanych badań dot. stosowania różnych selektywnych  $\alpha$ -blokerów w celu potwierdzenia ich zastosowania w populacji pediatrycznej z LUTD.

#### Kroll 2016

W badaniu udział wzięło 14 dzieci, 5 chłopców i 9 dziewczynek w wieku od 6 do 16 lat. Przepuklina rdzeniowo-oponowa (meningomyelocele) była przyczyną neurogennej dysfunkcji pęcherza u wszystkich z nich, 1 pacjent miał utajoną dysrafię rdzenia kręgowego (ang. occult spinal dysraphism).

Wszystkie dzieci poddano badaniom urodynamicznym. Badania te oceniały odczuwanie cewki moczowej i uczucie pełności pęcherza, pojemność cystometryczną wyciekającego moczu (ang. leak point volume, LPV) i ciśnienie wyciekania moczu (LPP), a także odkształcenie i kurczliwość ścian pęcherza. U wszystkich dzieci zaobserwowano zwiększone LPP i zmniejszone LPV podczas badania cystometrycznego. W grupie badanej LPP wyniosło 45-210 cm H<sub>2</sub>O (mediana: 98 Q25-Q75: 90-129 cm H<sub>2</sub>O), a LPV wyniosło 30-290 ml (mediana: 135, Q25-Q75: 62-209 ml).

Po 6-8 tygodniach leczenia doksazosyną przeprowadzono ponownie badania urodynamiczne u 13 pacjentów. U żadnego z pacjentów nie zanotowano zmian w czuciu cewki moczowej, ani w odczuwaniu przepelnienia pęcherza. U dzieci leczonych doksazosyną LPP wyniosło 30-200 cm H<sub>2</sub>O (mediana: 90; Q25-Q75: 56-115 cm H<sub>2</sub>O), a LPV wyniosło 30-280 ml (mediana: 145, Q25-Q75: 68-230). U 4 pacjentów wyciek moczu wystąpił przy znacząco niskim ciśnieniu; u 9 pacjentów nie wykryto istotnych zmian w LPP. U 3 pacjentów odnotowano istotny wzrost pojemności pęcherza spowodowany spadkiem nadczynności wypieracza. Jednak żaden z pacjentów nie osiągnął oczekiwanej pojemności pęcherza. Poprawę poprzez zwiększenie objętości pęcherza obserwowano głównie u starszych dzieci (Rysunek 1).



**Rysunek 1. Różnica pomiędzy oczekiwaną i zmierzoną objętością pęcherza (przedstawiona w postaci deficytu w stosunku do oczekiwanej wartości) u badanych dzieci**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic zarówno w LPP, jak i LPV przed leczeniem i po leczeniu ( $p=0,113$  i  $p=0,505$  odpowiednio) doksazosyną. Niemniej deficyt w stosunku do oczekiwanej objętości pęcherza był największy w najstarszej grupie pacjentów (Rysunek 1). U jednego pacjenta nastąpiło pogorszenie stanu wstrzymywania moczu, a częstość cewnikowania moczu również uległa zmniejszeniu. U 3 dzieci po zakończonym leczeniu zanotowano poprawę wodonercza w badaniach ultrasonograficznych. Stwierdzono istotną statystycznie korelację między wiekiem pacjenta a LPP (korelacja rangowa Spearmana ( $\rho$  Spearmana) = 0,664,  $p < 0,05$ ), a także LPV ( $\rho$  Spearmana = 0,876). Nie stwierdzono korelacji między wiekiem pacjenta, a zmianą LPP i LPV przed i po leczeniu ( $\rho$  Spearmana = 0,066 dla LPP,  $\rho$  Spearmana = 0,222 dla LPV,  $p < 0,005$ ).

#### Wnioski autorów

Wyniki z badania są zgodne z wnioskami z innych badań dot. zastosowania  $\alpha$  blokerów u dzieci z pęcherzem neurogennym. Doksazosyna nie poprawiała w sposób istotny statystycznie parametrów funkcji zwieracza u dzieci z neurogennym pęcherzem.

### 3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Kakizaki 2016

Na podstawie pięciu przeanalizowanych publikacji (Tabela 7) autorzy wnioskują, że  $\alpha$ -blokerzy wydają się być dobrze tolerowane u dzieci.

#### Kroll 2016

Jeden chłopiec, który doświadczył efektów ubocznych, senności i obniżenia ciśnienia krwi, nie ukończył badania. W trakcie badania u żadnego z dzieci nie wystąpiły objawy infekcji dróg moczowych. U jednego pacjenta obserwowano stan wstrzymywania moczu, co zostało potwierdzone przez kolejne badania urodynamiczne. Autorzy stwierdzili, że w przedstawionym badaniu, podobnie jak w innym badaniach dot. doksazosyny, częstość działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku była niska.

## 3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

### Ograniczenia badań włączonych do opracowania

#### Kakizaki 2016

- Przegląd niesystematyczny, brak informacji nt. liczby i rodzaju przeglądanych baz oraz informacji nt. daty odcięcia dla wyszukiwanych danych;
- Brak szczegółowych informacji nt. wieku pacjentów włączonych do przeglądu, wiadomo, że jest to populacja pediatryczna;
- Brak szczegółowego omówienia wyników poszczególnych badań włączonych do przeglądu.



**Kroll 2016**

- Badanie niskiej jakości – obserwacyjne, prospektywne;
- Brak komparatora, badanie jednoramienne;
- Mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu (n=14).

**Wróblewski 2017**

- Badanie niskiej jakości - retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną;
- W badaniu tylko dwóch pacjentów leczonych było doksazosyną;
- W badaniu nie analizowano bezpieczeństwa.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Kakizaki 2016** Kakizaki H: Pathophysiological and Therapeutic Considerations for Non-Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Children. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms 2016; 8(2):75-85.
- Kroll 2016** Kroll P: An evaluation of the efficacy of selective alpha-blockers in the treatment of children with neurogenic bladder dysfunction-Preliminary findings. International Journal of Environmental Research and Public Health 2016; 13(3).
- Wróblewski 2017** Wróblewski K, Hincz K, Miklaszewska M, Zachwieja K, Wierciński R, Stankiewicz R, Firszt-Adamczyk A, Zachwieja J, Borzęcka H, Ziółkowska H, Medyńska A, Zwolińska D, Szczepańska M, Stańczyk M, Zagożdżon I, Leszczyńska B, Adamczyk P, Tkaczyk M. Antihypertensive treatment prescription in pediatric dialysis patients in Poland: A comparison between two nationwide studies 2003/2004-2013. Adv Clin Exp Med. 2017 Nov;26(8):1263-1268. <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2017/26/8/1263.pdf> [dostęp: 26.11.2018 r.]

### Rekomendacje kliniczne

- AAP 2017** Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017;140(3):e20171904. <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/140/3/e20171904.full.pdf> [dostęp: 28.11.2018 r.]
- EAU 2018** C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, R. Kočvara, J.M. Nijman (Vice-chair), R. Stein, S. Tekgül Guidelines Associates: L.A. 't Hoen, J. Quaedackers, M.S. Silay, S. Undre. Paediatric Urology. European Association of Urology, 2018 [http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#1\\_5](http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#1_5) (dostęp 26.11.2018).
- ESH 2016** Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016 Oct;34(10):1887-920.
- KDIGO 2012** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2012; 2:337-414. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf> [dostęp: 28.11.2018 r.]
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) [dostęp: 28.11.2018 r.]
- PTNFD 2015** Żurowska A, Zwolińska D, Roszkowska-Blaim M, Drożdż D, Antoniewicz J, Czarniak P. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Forum Medycyny Rodzinnej 2015;9(5):349-375. [https://journals.viamedica.pl/forum\\_medycyny\\_rodzinnej/article/download/44050/30423](https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/download/44050/30423) [dostęp: 26.11.2018 r.]
- PTNT 2018** Litwin M, Niemirska A, Obrycki Ł, Myśliwiec M, Szadkowska A, Szalecki M, Buraczewska M, Brzezińska-Rajszyś G, Prokurat S, Tykarski A. Guidelines of the Pediatric Section of the Polish Society of Hypertension on diagnosis and treatment of arterial hypertension in children and adolescents. Arterial Hypertension 2018;22(2):45-73. [https://journals.viamedica.pl/arterial\\_hypertension/article/download/AH.2018.0007/44777](https://journals.viamedica.pl/arterial_hypertension/article/download/AH.2018.0007/44777) [dostęp: 28.11.2018 r.]
- PTUD, PTND 2016** Ministerstwo Zdrowia, Polskie Towarzystwo Urologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej. Wytyczne Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego W Zaburzeniach Mikcji u Dzieci. Opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej oraz Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Warszawa 2016.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Cardura** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cardura
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz. 105). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> (dostęp 26.11.2018).

**Raport AOTMiT-  
OT-434-50/2015**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Doxazosinum we wskazaniu neurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia, nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport Nr: AOTM-OT-434-50/2015. Warszawa, 20 stycznia 2016 r.

**Raport AOTMiT-  
OT-434-57/2015**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Doxazosinum we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: AOTMiT-434-57/2015. Warszawa, 20 stycznia 2016 r.

**Raport AOTMiT-  
OT-434-24/2013**

Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Doksazosyna w leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie dla Rady Przejrzystości. Raport Nr: AOTM-OT-434-24/2013. Warszawa, wrzesień 2013 r.

## 5. Załączniki

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

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
<b>76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne</b>									
Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	5909990901890	5,67	5,95	9,31	9,31	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	2,79
Adadox, tabletki, 4 mg	30 tabl.	5909990902255	11,34	11,91	17,22	17,22	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	5,17
Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	5909990902293	34,02	35,72	45,94	45,94	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	13,78
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990969517	10,80	11,34	13,25	6,09	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	8,99
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990969616	16,85	17,69	21,05	12,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	12,52
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990969715	21,56	22,64	27,95	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	10,90
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	60 szt.	5909991271367	36,17	37,98	46,20	46,20	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	13,86
Cardura XL, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990431410	19,70	20,69	26,00	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,95
Cardura XL, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	5909990431519	49,25	51,71	59,93	48,72	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	25,83
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990037957	19,06	20,01	25,32	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,27
Doxalong / Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	5909990790951	19,12	20,08	25,39	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,34
Doxalong / Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 szt.	5909990884582	58,32	61,24	71,46	71,46	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	21,44
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854318	12,96	13,61	15,52	6,09	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	11,26
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3)	5909990854417	16,03	16,83	20,19	12,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja	30%	11,66

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
<b>76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne</b>									
	blist.po 10 szt.)						pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia		
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854516	19,70	20,69	26,00	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,95
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484911	12,96	13,61	15,52	6,09	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	11,26
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5909991298043	5,35	5,62	8,79	8,79	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	2,64
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5909991276492	5,40	5,67	8,84	8,84	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	2,65
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485017	20,30	21,32	24,68	12,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	16,15
Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	5908289660289	62,64	65,77	77,89	77,89	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	23,37
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	5909991298050	10,69	11,22	16,28	16,28	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,88
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	5909991276508	10,80	11,34	16,40	16,40	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,92
Doxar, tabletki, 4 mg	28 tabl.	5909991325626	9,72	10,21	15,27	15,27	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,58
Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485116	18,90	19,85	25,16	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,11
Doxazosin Genoptim, tabletki, 1 mg	30 tabletek	5909991288679	2,60	2,73	4,64	4,64	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	1,39
Doxazosin Genoptim, tabletki, 2 mg	30 tabletek	5909991288815	5,21	5,47	8,82	8,82	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	2,65
Doxazosin Genoptim, tabletki, 4 mg	30 tabletek	5909991288945	10,37	10,89	16,20	16,20	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,86

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
<b>76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne</b>									
Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149611	13,93	14,63	17,99	12,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	9,46
Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149710	21,49	22,56	27,87	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	10,82
Doxorion, tabletki, 2 mg	30 szt.	5909991320737	5,67	5,95	9,31	9,31	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	2,79
Doxorion, tabletki, 4 mg	30 szt.	5909991320751	11,34	11,91	17,22	17,22	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	5,17
Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	5901720140005	18,90	19,85	25,16	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,11
Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	5901720140012	56,70	59,54	69,76	69,76	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	20,93
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491315	18,68	19,61	22,97	12,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	14,44
Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491414	20,52	21,55	26,86	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	9,81
Kamiren XL, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990022571	20,52	21,55	26,86	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	9,81
Kamiren XL, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	5909991013820	38,02	39,92	48,14	48,14	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	14,44
Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990903320	12,57	13,20	15,11	6,09	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	10,85
Zoxon 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903429	17,82	18,71	22,07	12,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	13,54
Zoxon 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903511	18,79	19,73	25,04	24,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	7,99
Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990080267	61,56	64,64	74,86	73,08	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	23,70

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

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

### 5.2.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

Search	Query	Items found
#20	Search (((((Doxazosin[Title/Abstract] OR "Doxazosin"[Mesh])) AND (((((((("Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract]))) AND ((Hypertension[Title/Abstract] OR "Hypertension"[Mesh])) OR ((("Hypertension, Renal"[Mesh] OR Renal Hypertension[Title/Abstract] OR (((Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]))) Filters: Publication date from 2016/01/01	2
#19	Search (((((Doxazosin[Title/Abstract] OR "Doxazosin"[Mesh])) AND (((((((("Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract]))) AND ((Hypertension[Title/Abstract] OR "Hypertension"[Mesh])) OR ((("Hypertension, Renal"[Mesh] OR Renal Hypertension[Title/Abstract] OR (((Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])))	57
#18	Search ((Doxazosin[Title/Abstract] OR "Doxazosin"[Mesh])	1721
#17	Search (((((((("Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract]))) AND ((Hypertension[Title/Abstract] OR "Hypertension"[Mesh])) OR ((("Hypertension, Renal"[Mesh] OR Renal Hypertension[Title/Abstract] OR (((Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])))	198211
#16	Search (((((((("Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract]))) AND ((Hypertension[Title/Abstract] OR "Hypertension"[Mesh])	60723
#15	Search (((((((("Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract])))	3636719
#14	Search (Hypertension[Title/Abstract] OR "Hypertension"[Mesh])	436213
#13	Search Hypertension[Title/Abstract]	358708
#12	Search "Hypertension"[Mesh]	242075
#9	Search ((("Hypertension, Renal"[Mesh] OR Renal Hypertension[Title/Abstract] OR (((Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])))	143042
#8	Search (((Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])	125057
#7	Search Renal Hypertension[Title/Abstract]	2228
#6	Search "Hypertension, Renal"[Mesh]	19208

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp renovascular hypertension/	8701
2	Renal Hypertension.ab,kw,ti.	598
3	exp chronic kidney failure/	56046
4	(Chronic Kidney Insufficien* or Chronic Kidney Disease).ab,kw,ti.	63300
5	exp hypertension/	535531
6	Hypertension.ab,kw,ti.	424598
7	5 or 6	664961
8	exp infant/	596758
9	exp adolescent/	1044286
10	exp child/	1656806
11	(children or adolescent or infant).ab,kw,ti.	1122480
12	8 or 9 or 10 or 11	2392346
13	7 and 12	65642
14	exp doxazosin/	5934
15	Doxazosin.ab,kw,ti.	1647
16	14 or 15	6090
17	1 or 2 or 3 or 4 or 13	172667
18	16 and 17	335
19	limit 18 to yr="2016"	18

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hypertension, Renal] explode all trees	257
#2	(Renal Hypertension):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5137
#3	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	5716
#4	(Chronic Kidney Insufficien* or Chronic Kidney Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8487

#5	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	16451
#6	(hypertension):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49799
#7	#5 or #6	49799
#8	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15040
#9	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97662
#10	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1394
#11	(children or adolescent or infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	212581
#12	#8 or #9 or #10 or #11	212581
#13	#7 and #12	4088
#14	MeSH descriptor: [Doxazosin] explode all trees	342
#15	(doxazosin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	651
#16	#14 or #15	651
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #13	17925
#18	#16 and #17	63
#19	limit 18 to yr="2016"	1

## 5.2.2. Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2018 r.)

Search	Query	Items found
#2	Search (((((((((((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh] OR Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR (((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract]))) OR ((Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR ((Bladder[Title/Abstract] AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract]))) OR (((Urinary Bladder, Overactive"[Mesh] OR Overactive Bladder[Title/Abstract] OR Overactive Detrusor[Title/Abstract])) AND (("Doxazosin"[Mesh] OR doxazosin*[Title/Abstract])) AND (((((((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh] OR Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR (((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract]))) OR ((Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR ((Bladder[Title/Abstract] AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract]))) OR (((Urinary Bladder, Overactive"[Mesh] OR Overactive Bladder[Title/Abstract] OR Overactive Detrusor[Title/Abstract])) AND (("Doxazosin"[Mesh] OR doxazosin*[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/01/01	1
#1	Search (((((((((((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh] OR Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR (((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract]))) OR ((Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR ((Bladder[Title/Abstract] AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract]))) OR (((Urinary Bladder, Overactive"[Mesh] OR Overactive Bladder[Title/Abstract] OR Overactive Detrusor[Title/Abstract])) AND (("Doxazosin"[Mesh] OR doxazosin*[Title/Abstract])) AND (((((((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh] OR Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR (((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract]))) OR ((Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract] OR ((Bladder[Title/Abstract] AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract]))) OR (((Urinary Bladder, Overactive"[Mesh] OR Overactive Bladder[Title/Abstract] OR Overactive Detrusor[Title/Abstract])) AND (("Doxazosin"[Mesh] OR doxazosin*[Title/Abstract]))	21

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2018 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp neurofilament protein/ or neurogenic bladder/	10553
2	neurogenic bladder.ti,ab,kw.	4701
3	uninhibited neurogenic bladder.ti,ab,kw.	1
4	Spastic Neurogenic Bladder.ti,ab,kw.	7
5	Atonic Neurogenic Bladder.ti,ab,kw.	2
6	(Neuropathic or Neurogenic or Neurogenesis).ti,ab,kw.	86789
7	Bladder.ti,ab,kw.	152198
8	6 and 7	8142
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8	14331
10	Non-neurogenic Bladder.ti,ab,kw.	68
11	(Non-neurogenic or Non-neuropathic or Non-neurogenesis).ti,ab,kw.	1415
12	6 and 11	1415
13	10 or 12	1415



14	exp overactive bladder/	14280
15	Overactive Bladder.ti,ab,kw.	10177
16	Overactive Detrusor.ti,ab,kw.	190
17	14 or 15 or 16	15855
18	6 or 13 or 17	100397
19	exp doxazosin/	5934
20	doxazosin.ti,ab,kw.	1647
21	19 or 20	6090
22	18 and 21	319
23	limit 22 to yr="2016"	15

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2018 r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Neurogenic] explode all trees	199
#2	(Neurogenic Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	487
#3	(Uninhibited Neurogenic Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#4	(Spastic Neurogenic Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#5	(Atonic Neurogenic Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#6	(Neuropathic or Neurogenic or Neurogenesis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4155
#7	(Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10058
#8	#6 and #7	515
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #8	515
#10	(Non-neurogenic Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34
#11	(Non-neurogenic or Non-neuropathic or Non-neurogenesis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	95
#12	#7 and #11	41
#13	#10 or #12	41
#14	MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Overactive] explode all trees	541
#15	(Overactive Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2065
#16	(Overactive Detrusor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	515
#17	#14 or #15 or #16	2176
#18	#9 or #13 or #17	2506
#19	MeSH descriptor: [Doxazosin] explode all trees	342
#20	(doxazosin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	653
#21	#19 or #20	653
#22	#18 and #21	16
#23	limit 22 to yr="2016"	2