



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Amiloridum + Hydrochlorothiazidum
we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci
do 18 roku życia

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.29.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	6
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	6
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	8
4. Źródła.....	9
5. Załączniki.....	10
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-34/2015 [Zal 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 16/2016 [Zal 1] w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. Rada Przejrzystości w swojej opinii uznawała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną Amiloridum + Hydrochlorothiazidum, we wskazanych innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid tabl. 5+50 mg 50 tabl., 5909990806025	Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia
	Tialorid mite tabl. 2,5+25 mg 50 tabl., 5909990373819	

Uzasadnienie opinii: „Diuretyki tiazydowe i amilorid nie należą do standardu leczenia przewlekłej choroby nerek. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianej interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej, ale leki te są stosowane w praktyce klinicznej w Polsce”.

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

W dniu 22.11.2018 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)*
- europejskie i/lub międzynarodowe: *Medline via PubMed, Embase via Ovid, TRIP Database, Guidelines Advisory Committee, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania, The European Society for Paediatric Urology, National Kidney Foundation, The European Society for Paediatric Nephrology, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – Szkocja.*

W ramach niniejszej aktualizacji dokonano weryfikacji aktualności rekomendacji opisanych w raporcie AOTMiT-OT-434-34/2015 [Zal 1] tj. KDOQI 2004, ESH 2009, AFP 2012, KDIGO 2012, NHLBI 2012, ESH/ESC 2013, HSH 2013, PTNT 2015. W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania Amiloridum + Hydrochlorothiazidum w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), odnaleziono trzy dodatkowe publikacje stanowiące aktualizację następujących rekomendacji: ESH 2009, ESC/ESH 2013, AFP 2012. Do następujących wytycznych opisanych w raporcie AOTMiT-OT-434-34/2015 [Zal 1] nie zostały opublikowane aktualizacje: KDOQI 2004, KDIGO 2012, NHLBI 2012, HSH 2013, PTNT 2015.

W wytycznych podkreśla się ogólny niedostatek wysokiej jakości danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla znacznej większości leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia u dzieci. W związku z tym dawkowanie i bezpieczeństwo wielu leków oparte są na danych pochodzących z badań wśród dorosłych.

Wśród dopuszczalnych, skutecznych, bezpiecznych oraz dobrze tolerowanych leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży wymienia się inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, blokery kanału wapniowego oraz tiazydowe leki moczopędne (AFP 2018). Jako terapię inicjującą (w leczeniu nadciśnienia w PChN) rekomenduje się połączenie blokerów RAS (leki blokujące układ renina–angiotensyna) z blokerami kanału wapniowego lub diuretykami; nie zaleca się natomiast połączenia dwóch różnych blokerów RAS (ESH/ESC 2018).

U dzieci z nadciśnieniem związanym z cukrzycą i mikroalbuminurią lub z PChN i białkomoczem, inhibitory ACE (inhibitor konwertazy angiotensyny) lub ARB (blokery receptorowe angiotensyny) są lekami pierwszego rzutu. Dzieci z PChN, szczególnie jeśli towarzyszy białkomocz, zaleca się stosowanie leków blokujących układ renina–angiotensyna (RAS) jako pierwszego wyboru (przy odpowiednim poradnictwie dotyczącym ryzyka). Ze względów bezpieczeństwa, u niemowląt z nadciśnieniem z PChN niezwiązaną z białkomoczem, blokery kanału wapniowego można uznać za leczenie pierwszego rzutu. Jeżeli wymagana terapia kilkoma lekami, diuretyki i blokery kanału wapniowego są najodpowiedniejszym dodatkiem do blokerów RAS (ESH 2016).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych (w ramach niniejszej aktualizacji) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AFP 2018 ¹	Rekomendacje dotyczą leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Dzieci w każdym stadium nadciśnienia związanego z PChN wymagają leków stosowanych w nadciśnieniu. Dopuszczalne, skuteczne, bezpieczne oraz dobrze tolerowane leki u dzieci to: inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, blokery kanału wapniowego oraz tiazydowe leki moczopędne.

¹ Riley M1, Hernandez AK1, Kuznia AL. (2018). High Blood Pressure in Children and Adolescents. Am Fam Physician. 2018 Oct 15;98(8):486-494.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESH/ESC 2018²	<p>Wytyczne ESH/ESC dotyczą postępowania w nadciśnieniu tętniczym.</p> <p>Rekomendowane strategie leczenia nadciśnienia w PChN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki blokujące układ renina–angiotensyna (RAS) są bardziej skuteczne w zmniejszaniu albuminurii niż inne leki stosowane w nadciśnieniu i są zalecane jako część strategii leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym mikroalbuminurią lub białkomoczem (I klasa rekomendacji, poziom dowodów - A) • Jako terapię inicjującą rekomenduje się połączenie blokerów RAS z blokerami kanału wapniowego lub diuretykami (I, A) • Nie zaleca się połączenia dwóch różnych blokerów RAS (III, A).
ESH 2016 (Europa)³	<p>Rekomendacje dot. leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. W wytycznych podkreśla się ogólny niedostatek wysokiej jakości danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla znacznej większości leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia u dzieci. W związku z tym dawkowanie i bezpieczeństwo wielu leków oparte są na danych pochodzących z badań wśród dorosłych.</p> <p>Rekomendowane interwencje</p> <p>U dzieci z nadciśnieniem związanym z cukrzycą i mikroalbuminurią lub z PChN i białkomoczem, inhibitory ACE (inhibitor konwertazy angiotensyny) lub ARB (blokery receptorowe angiotensyny) są lekami pierwszego rzutu ze względu na ich działanie antyhipertensyjne.</p> <p>Dzieci z PChN, szczególnie jeśli towarzyszy białkomocz, wymagają bardziej intensywnego leczenia w celu zmniejszenia białkomoczu i zapobiegania postępującemu pogorszeniu czynności nerek.</p> <p>Zaleca się stosowanie leków blokujących układ renina–angiotensyna (RAS) jako pierwszego wyboru (przy odpowiednim poradnictwie dotyczącym ryzyka) u wszystkich pacjentów z białkomoczem z PChN. Ze względów bezpieczeństwa, u niemowląt z nadciśnieniem z PChN niezwiązaną z białkomoczem, blokery kanału wapniowego można uznać za leczenie pierwszego rzutu.</p> <p>Jeżeli wymagana terapia kilkoma lekami, diuretyki i blokery kanału wapniowego są najodpowiedniejszym dodatkiem do blokerów RAS. Podczas gdy połączone podawanie inhibitorów ACE, ARB i inhibitorów reniny aliskirenu wywierają dodatkowe działanie zapobiegające białkomoczowi u dorosłych i dzieci, nie zaleca się stosowania takich terapii skojarzonych ze względu na zwiększoną liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak ostre uszkodzenie nerek i hiperkaliemię obserwowanych w randomizowanych badaniach na dorosłych pacjentach z grupy wysokiego ryzyka.</p> <p><i>Siła rekomendacji: konsensus ekspercki</i></p> <p><i>Nie zadeklarowano żadnego konfliktu interesów</i></p>

² Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Kahan, T. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104.

³ Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Cruickshank, J. K., Dominiczak, A., Erdine, S., Hirth, A., ... & Rascher, W. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*, 34(10), 1887-1920.

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 Amiloridum + Hydrochlorothiazidum w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.11.2018 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via OVID) i Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 07.01.2016, tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-34/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: Substancja czynna Amiloridum + Hydrochlorothiazidum.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Amiloridum + Hydrochlorothiazidum 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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu Agencji AOTMiT-OT-434-34/2015 [Zal 1].

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu Agencji AOTMiT-OT-434-34/2015 [Zal 1]

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Tialorid

o Działania niepożądane:

Objawy niepożądane występujące po zastosowaniu leku Tialorid są związane z jego działaniem moczopędnym, terapią tiazydami lub z zasadniczą chorobą i mogą być następujące (potwierdzone klinicznie):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, dna, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	bezsenna, nerwowość, zaburzenia pamięci, depresja, senność

Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, osłupienie, niepokój ruchowy
Zaburzenia oka	przemijające zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	arytmie, tachykardia, zwiększenie toksyczności glikozydów naparstnicy, niedociśnienie, również ortostatyczne, choroba niedokrwienna serca
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel, zatkanie nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	brak łaknienia, zaburzenie smaku, nudności, wymioty, skurcze, biegunka, zaparcia, bóle żołądka, krwawienia, uczucie pełności w jamie brzusznej, pragnienie, suchość w jamie ustnej, czkawka, zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, zaczerwienienie twarzy, obfite pocenie się, reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	bóle kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle w klatce piersiowej i bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	impotencja, zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, nietrzymanie moczu, zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu Podania	uczucie zmęczenia, osłabienie, znużenie, złe samopoczucie, gorączka, omdlenia

o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Lek może wywołać hiperkaliemię, która może być przyczyną groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Hiperkaliemia występuje częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, u chorych na cukrzycę oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Wskazana jest kontrola stężenia potasu w surowicy krwi u wszystkich pacjentów leczonych preparatem Tialorid, szczególnie na początku leczenia i po ustaleniu odpowiedniej dawki leku. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii, należy odstawić Tialorid i w razie konieczności podjąć działanie zmniejszające stężenie potasu. Chociaż po zastosowaniu preparatu Tialorid istnieje mniejsze niebezpieczeństwo wystąpienia zaburzeń elektrolitowych (hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipokaliemia, hipomagnezemia), wskazana jest kontrola równowagi wodno-elektrolitowej. Taką kontrolę zaleca się szczególnie wtedy, kiedy u pacjenta wystąpią wymioty i (lub) jeśli otrzymuje on parenteralnie płyny. Następujące objawy wskazują na zaburzenia równowagi elektrolitowej: suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, drgawki, dezorientacja, bóle i skurcze mięśni, nużliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia, nudności, wymioty. Hipokaliemia może wystąpić w wyniku szybkiej diurezy, długotrwałej terapii i ciężkiej marskości wątroby. Hipokaliemia może zwiększyć wrażliwość serca na toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Hiponatremia spowodowana lekiem przebiega najczęściej łagodnie i bezobjawowo i na jej wystąpienie narażone są szczególnie osoby w podeszłym wieku.

Tialorid należy ostrożnie stosować w następujących grupach pacjentów:

- u osób z zaburzeniami czynności nerek (stężenie azotu mocznikowego większe niż 30 mg/dl lub stężenie kreatyniny większe niż 1,5 mg/dl), ponieważ istnieje u nich niebezpieczeństwo rozwoju hiperkaliemii. Mogą również wystąpić lub nasilić się objawy mocznicy wskutek kumulacji leku.
- u osób z marskością wątroby, z współistniejącym wodobrzuszem, alkalozą metaboliczną i obrzękami, ze względu na większe ryzyko wzrostu stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi podczas forsowanej diurezy.
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może wystąpić encefalopatia lub śpiączka wątrobowa.
- u osób z alergią lub astmą oskrzelową występującymi aktualnie lub w wywiadzie, ponieważ mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na lek.
- u osób z chorobą serca i płuc lub niekontrolowaną cukrzycą, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju kwasicy oddechowej i metabolicznej; konieczna jest częsta kontrola równowagi kwasowo-zasadowej.
- Tialoridu nie należy podawać pacjentom z cukrzycą z uwagi na ryzyko rozwoju hiperkaliemii.

Jeśli zachodzi konieczność zastosowania leku, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stan wydolności nerek, w celu zminimalizowania tego ryzyka. Może być konieczna odpowiednia zmiana dawek leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny.

- hydrochlorotiazyd zmniejsza tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą utajoną może się ujawnić postać jawna tej choroby. Hydrochlorotiazyd może podwyższać poziom cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi.
- u pacjentów chorych na dnę moczanową, gdyż lek może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i wywołać napad dny.
- u osób z układowym toczniem rumieniowatym, hydrochlorotiazyd może zaostrzać objawy choroby.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań dotyczących zastosowania Amiloridum + Hydrochlorothiazidum w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia, stąd aktualne są wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w raporcie nr AOTMiT-OT-434-34/2015.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

AFP 2018	Riley M1, Hernandez AK1, Kuznia AL. (2018). High Blood Pressure in Children and Adolescents. Am Fam Physician. 2018 Oct 15;98(8):486-494
ESH/ESC 2018	Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Kahan, T. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal, 39(33), 3021-3104
ESH 2016	Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Cruickshank, J. K., Dominiczak, A., Erdine, S., Hirth, A., ... & Rascher, W. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of hypertension, 34(10), 1887-1920

Pozostałe publikacje

ChPL Tialorid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tialorid (05.02.2014)
---------------	--

5. Załączniki

Zal 1. Raport nr AOTMiT-OT-434-34/2015 Amiloridum + Hydrochlorothiazidum 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 wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Zal 2. Opinia Rady Przejrzystości nr 16/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

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

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe								
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	5909990206025	5,59 zł	5,87 zł	8,59 zł	8,59 zł	30%	2,58 zł
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	5909990373819	5,19 zł	5,45 zł	6,92 zł	5,13 zł	30%	3,33 zł

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline 22.11.2018 (data ostatniego wyszukiwania [data odcięcia]: 07.01.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	Search (((("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal insufficiency, chronic"[Text Free]))) AND (((hydrochlorothiazide amiloride OR hydro-ride OR moduretic OR tailored OR amiloride, hydrochlorothiazide OR amiloride plus hydrochlorothiazide) OR amiloride, hydrochlorothiazide drug combination [Supplementary Concept]))) AND (((children [Mesh] OR child [Mesh] OR adolescents [Mesh] OR pediatric [Mesh] OR under eighteen [Mesh] OR under 18 [Mesh]))) Filters: Publication date from 2016/01/07	5
#4	Search (((("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal insufficiency, chronic"[Text Free]))) AND (((hydrochlorothiazide amiloride OR hydro-ride OR moduretic OR tailored OR amiloride, hydrochlorothiazide OR amiloride plus hydrochlorothiazide) OR amiloride, hydrochlorothiazide drug combination [Supplementary Concept]))) AND (((children [Mesh] OR child [Mesh] OR adolescents [Mesh] OR pediatric [Mesh] OR under eighteen [Mesh] OR under 18 [Mesh])))	17
#3	Search (("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal insufficiency, chronic"[Text Free]))	105087
#2	Search ((hydrochlorothiazide amiloride OR hydro-ride OR moduretic OR tailored OR amiloride, hydrochlorothiazide OR amiloride plus hydrochlorothiazide) OR amiloride, hydrochlorothiazide drug combination [Supplementary Concept]))	50256
#1	Search ((children [Mesh] OR child [Mesh] OR adolescents [Mesh] OR pediatric [Mesh] OR under eighteen [Mesh] OR under 18 [Mesh]))	2852705

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) 22.11.2018 (data odcięcia: 07.01.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	child/	1304436

2	adolescent/	1236262
3	children.af.	1115234
4	under eighteen.af.	39
5	under 18.af.	3614
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2348390
7	(hydrochlorothiazide amiloride or hydro-ride or moduretic or tailored or amiloride, hydrochlorothiazide or amiloride plus hydrochlorothiazide or amiloride, hydrochlorothiazide drug combination).af.	63381
8	chronic kidney failure/	61782
9	"renal insufficiency chronic".af.	1206
10	8 or 9	62841
11	6 and 7 and 10	12
12	limit 11 to yr="2016 -Current"	3

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane 22.11.2018 (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1394
#2	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97662
#3	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	607
#4	children OR "under eighteen" OR "under 18"	127964
#5	#1 or #2 or #3 or #4	195546
#6	("hydrochlorothiazide amiloride" OR "hydro-ride" OR moduretic OR tailored OR "amiloride, hydrochlorothiazide" OR "amiloride plus hydrochlorothiazide") OR amiloride, hydrochlorothiazide drug combination	8031
#7	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	5716
#8	"renal insufficiency, chronic"	1801
#9	#7 or #8	5746
#10	#5 and #6 and #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2018	5