



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Spironolakton
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

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

Raport nr OT.4321.44.2019
Aneks do raportu nr: OT.434.50.2016

Data ukończenia: 16 października 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	6
3.1.3. Wyniki analizy	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
4. Źródła	10
5. Załączniki	11
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.50.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 342/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej spironolakton we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory. Obecnie refundowane są 4 produkty lecznicze zawierające spironolakton (szczegóły: załącznik 5.1)

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 10.10.2019 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 Kardiologiczne, PTK (<https://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278>)
- europejskie i międzynarodowe:
 - European European Society of Cardiology, <https://www.escardio.org/>
 - World Heart Federation, WHF, <https://www.world-heart-federation.org/>
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych:
 - wyszukiwanie w języku polskim:
 - zawał serca/niewydolność serca
 - zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus
 - wyszukiwanie w języku angielskim
 - myocardial infarction/heart failure
 - european/international/world
 - guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne kliniczne: ogólnoświatowe WHF 2019 i europejskie ESC 2017. Wytyczne WFH 2019 odwołują się do europejskich wytycznych ESC 2016 i amerykańskich wytycznych ACC/AHA/HFSA 2016 i wskazują spironolakton jako jeden z leków stosowanych w niewydolności serca, redukujących częstość hospitalizacji i poprawiających przeżycie. Według wytycznych ESC 2017 dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca są najczęstszymi powikłaniami zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA), w tym spironolakton, zalecani są do stosowania u chorych z LVEF $\leq 40\%$ i/lub niewydolnością serca w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu. MRA można stosować pod warunkiem że nie występuje ciężka niewydolność nerek ani hiperkaliemia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>WHF 2019</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w niewydolności serca</u></p> <p>Lekami modyfikującymi przebieg choroby są inhibitory konwertazy angiotensyny, β-blokery i antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA). Wykazano, że leki te redukują częstość hospitalizacji i poprawiają przeżycie, jeśli są używane zgodnie z wytycznymi klinicznymi (W dokumencie odwołano się do europejskich wytycznych ESC 2016 i amerykańskich wytycznych ACC/AHA/HFSA 2016*).</p> <p>W załączonej do wytycznych tabeli (dostępnej online) spironolakton został wymieniony spośród leków z największymi dowodami naukowymi pochodzącymi z badań dotyczących niewydolności serca. W tabeli tej wymieniono także inne leki z grupy MRA: eplerenon, sakubitryl + walsartan, iwabradynę.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji, natomiast w przywoływanych wytycznych ESC 2016 i ACC/AHA/HFSA 2016 wskazano dla zaleceń dotyczących MRA siłę rekomendacji I i poziom dowodów A.</p> <p>Interpretacja wg ESC 2016: I - dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie a bo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (zaleca się/jest wskazane); A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz;</p> <p>Interpretacja wg ACC/AHA/HFSA 2016: I - zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję, A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC 2017** Europa <u>Konflikt interesów:</u> Część ekspertów zadeklarowała konflikt interesów***</p>	<p>Postępowanie w świeżym zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) Dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca są najczęstszymi powikłaniami STEMI (...) U chorych z LVEF $\leq 40\%$ i/lub niewydolnością serca zaleca się stosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) lub – w razie nietolerancji ACEI – blokera receptora angiotensynowego (ARB), niezwłocznie po ustabilizowaniu się stanu hemodynamicznego, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu [I/A] 2) β-bloker, po stabilizacji stanu chorego, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu, kolejnego zawału serca i hospitalizacji z powodu niewydolności serca [I/A] 3) antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA) – pod warunkiem że nie występuje ciężka niewydolność nerek ani hiperkaliemia – w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu [I/B]. <p>Wśród MRA wymieniono: eplerenon i spironolakton,</p> <p>Klasa (siła) zalecenia</p> <p>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne (co oznacza: jest zalecane/wskazane)</p> <p>A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</p> <p>B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</p>

* Ponikowski P, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016;18:891–975.

Yancy CW et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2016;68:1476–88.

** tłumaczenie za portalem Medycyna Praktyczna, <https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/esc/zawal-serca-z-uniesieniem-st/177341.swiezy-zawal-serca-z-uniesieniem-odcinka-st>

*** informacje o konflikcie interesów dostępne: https://www.escardio.org/static/file/Escardio/Guidelines/DOI/DOI_Summary_2017_AMI-STEMI.pdf

ESC - European Society of Cardiology; LVEF (left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory; STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST; WHF - World Heart Federation

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

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 spironolakton u pacjentów z pacjenci z pozawałową dysfunkcją skurczową lewej komory. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.10.2019 w bazach medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via OVID), Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 26.09.2016 tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.50.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z pozawałową dysfunkcją skurczową lewej komory

Interwencja: spironolakton

Komparator: bez ograniczeń

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

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono metaanalizę Rossello 2018, w której badano wpływ stosowania antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) na zmniejszenie ryzyka występowania nagłej śmierci sercowej u pacjentów z niewydolnością serca oraz dysfunkcją skurczową lewej komory. Szczegółową charakterystykę opracowania wtórnego przedstawia tabela poniżej.

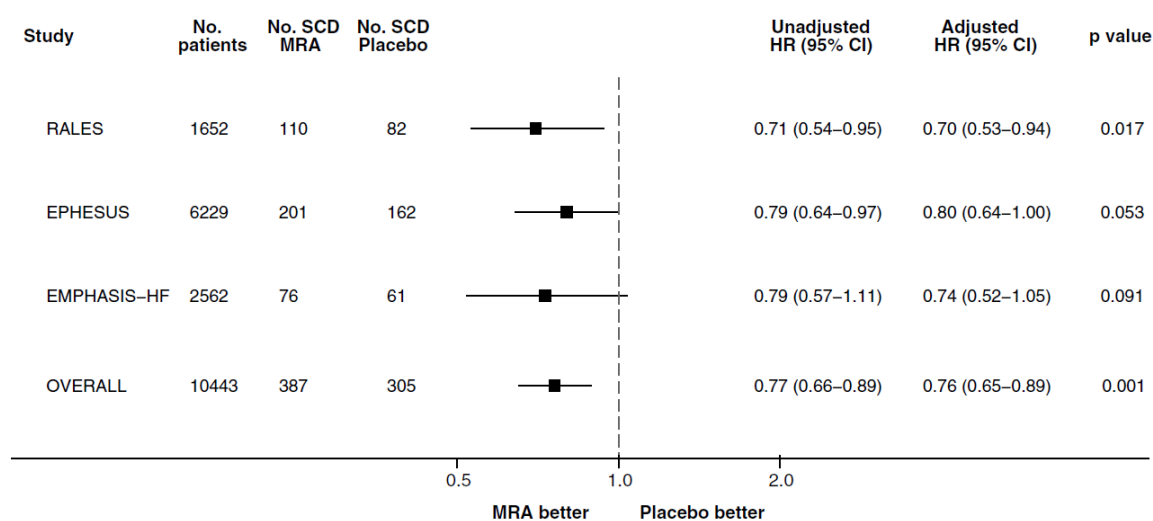
Tabela 2. Skrótowa charakterystyka metaanalizy włączonej do opracowania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Rossello 2018 (badania RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) <u>Źródło finansowania:</u> SEC-CNIC CARDIOJOVEN Program	- Metaanaliza przeprowadzona na podstawie 3 badań RCT <ul style="list-style-type: none"> • RALES (spironolakton od 25mg do 50mg na dzień vs placebo) • EPHEBUS (eplerenon od 25mg do 50mg na dzień vs placebo) • EMPHASIS-HF (eplerenon od 25mg do 50mg na dzień vs placebo) Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • RALES: 21 m-cy • EPHEBUS: 16 m-cy • EMPHASIS-HF: 22 m-ce 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RALES: dorośli pacjenci z niewydolnością serca w klasie IV wg NYHA stwierdzoną w ciągu 6-ciu miesięcy przed włączeniem do badania oraz będący w klasie III lub IV wg NYHA w momencie włączania do badania, leczeni inhbitorami ACE oraz diuretykami oraz z LVEF \leq35% • EPHEBUS: dorośli pacjenci w ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz klinicznie udokumentowaną niewydolnością serca i z LVEF \leq40% • EMPHASIS-HF: dorośli pacjenci z niewydolnością serca w klasie II wg NYHA oraz z LVEF \leq35% <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> • RALES: 1663 • EPHEBUS: 6632 • EMPHASIS-HF: 2737 	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony ogółem lub • Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub • Hospitalizacje spowodowane zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

3.1.3. Wyniki analizy

U pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) (spironolakton, eplerenon) ryzyko wystąpienia nagłej śmierci sercowej (SCD) po średnim okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy było mniejsze o 23% względem pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,77; 95% CI: 0,66; 0,89). Wynik ten był spójny we wszystkich badaniach i nie zmienił się zasadniczo po skorygowaniu HR o zmienne towarzyszące: płeć, skurczowe ciśnienie krwi, cukrzyca, nadciśnienie, migotanie przedsionków, brak cech niedokrwienia mięśnia sercowego, klasa III-IV wg NYHA, wartość LVEF, poziom potasu, współczynnik przesączania kłębuszkowego, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokerów receptora angiotensynowego (ARB), stosowanie beta-blokerów. W badaniu RALES ryzyko wystąpienia SCD było mniejsze o 29% grupie stosującej spironolakton względem grupy stosującej placebo (HR=0,71; 95% CI: 0,54; 0,95), a więc nieznacznie niższe niż w całej grupie leków MRA.

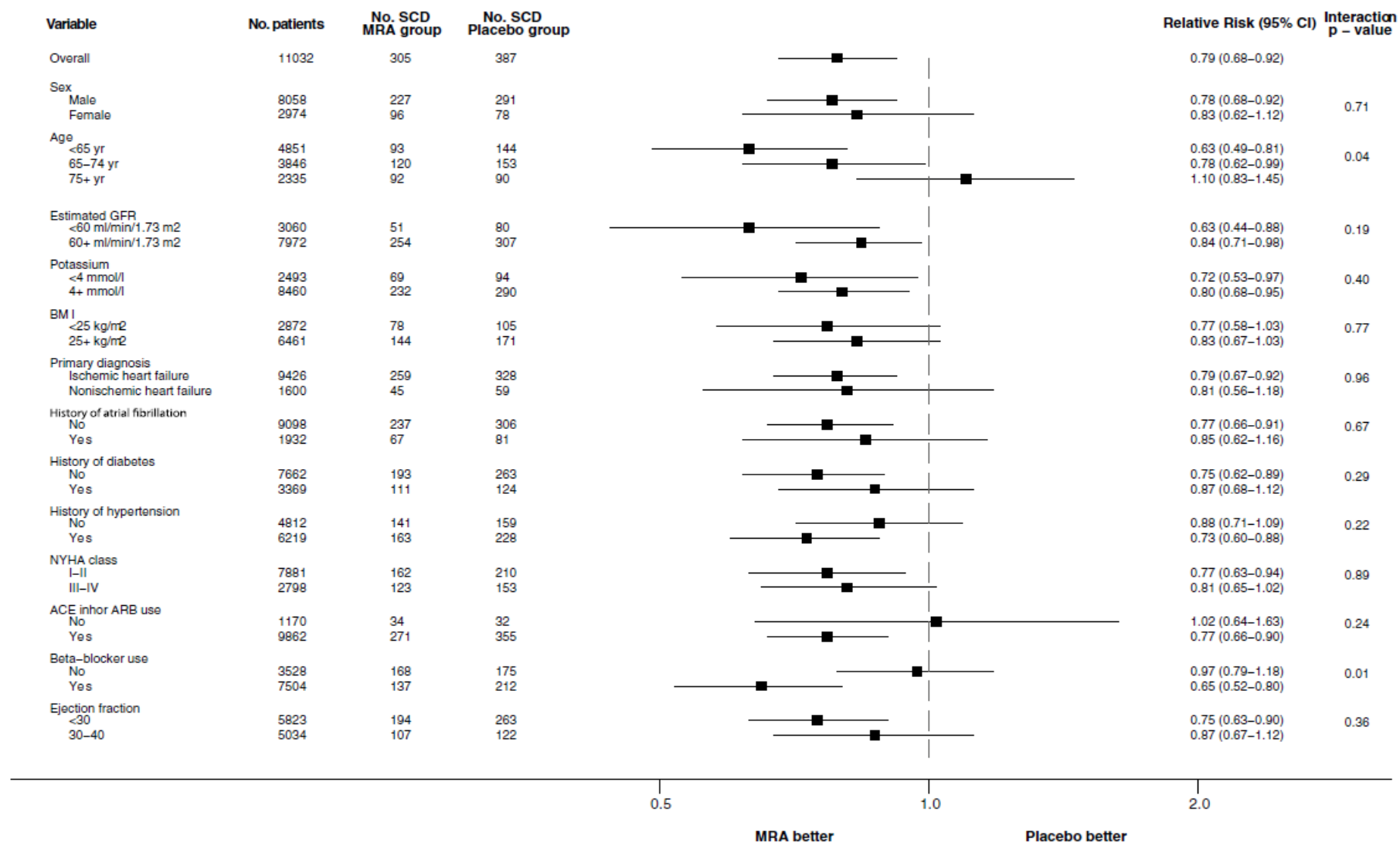
Rysunek 1. Wykres forest plot przedstawiający wyniki metaanalizy Rossello 2018



HR – hazard względny (ang. hazard ratio); MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonists); SCD – nagła śmierć sercowa (ang. sudden cardiac death)

Ponadto wykazane korzyści ze stosowania MRA były spójne w większości podgrup w badaniach, z wyjątkiem subpopulacji osób w wieku <65 lat oraz osób stosujących beta-blokery, w których nie wykazano zmniejszenia ryzyka nagłej śmierci sercowej względem placebo.

Rysunek 2. Wykres forest plot przedstawiający wyniki metaanalizy Rossello 2018 dla poszczególnych podgrup pacjentów



We włączonej do przeglądu systematycznego metaanalizie nie przedstawiano wyników innych niż liczba zgonów z powodu SCD, w tym zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem MRA. Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych zawierających spironolakton (Finospir, Ismian, Spironol, Verospiron) wśród najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, tj. występujących bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), wymienia się: hiperkaliemię (u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, którzy jednocześnie przyjmują suplementy potasu), ból głowy, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, impotencja, zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji, ginekomastia, tkliwość piersi, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie, senność.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzednich raportów dotyczących stosowania analizowanej substancji czynnej w ocenianej jednostce chorobowej (opracowania nr OT.434.50.2016 oraz AOTM-BP-434-6-2014) – u pacjentów z pozawałową dysfunkcją skurczową lewej komory zastosowanie spironolaktonu przynosi dodatkowe korzyści zdrowotne. Również odnaleziona wytyczna kliniczna zalecają stosowanie spironolaktonu u pacjentów z niewydolnością serca z LVEF $\leq 40\%$ (wynik świadczący o dysfunkcji skurczowej lewej komory). Opisana w ramach niniejszego raportu metaanaliza Rossello 2018 uwzględniła randomizowane badanie RALES, do którego odwoływano się w raporcie nr AOTM-BP-434-6-2014 oraz na podstawie którego potwierdzono skuteczność spironolaktonu.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Rossello 2018** Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, Ferreira JP, Girerd N, McMurray JJ, Van Veldhuisen DJ, Pitt B, Zannad F. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. *Clinical research in cardiology*. 2019 May 1;108(5):477-86.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ESC 2017** Ibanez B, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/2/119/4095042>
- WHF 2019** Ferreira JP, et al. WHF Roadmap for Heart Failure. *Global Heart*, Volume 14, Issue 3, September 2019, Pages 197-214
<https://www.world-heart-federation.org/resources/whf-roadmap-heart-failure/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211816019301176?via%3Dihub>

Pozostałe publikacje

- AOTM-BP-434-6-2014** Spironolakton we wskazaniach u pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-BP-434-6-2014. Warszawa, 12 listopada 2014 r.
- ChPL Finospir** Charakterystyka Produktu Leczniczego Finospir
- ChPL Ismian** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ismian
- ChPL Spironol** Charakterystyka Produktu Leczniczego Spironol
- ChPL Verospiron** Charakterystyka Produktu Leczniczego Verospiron
- OT.434.50.2016** Spironolakton we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory. 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: OT.434.50.2016. 8 listopada 2016 r.

5. Załączniki

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

Tabela 3. 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	WDS [zł]
38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton								
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990965977	16,31	17,13	21,77	21,13	30%	6,98
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	05909990965861	15,12	15,88	20,00	17,61		7,67
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990965854	7,02	7,37	8,94	5,28		5,24
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	05909990965885	27,43	28,80	35,23	35,22		10,58
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990965878	9,18	9,64	12,50	10,57		5,10
Ismian, tabl. powl., 100 mg	20 tabl.	05909991277192	9,53	10,01	13,61	13,61		4,08
Ismian, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	05909991277208	14,30	15,02	19,66	19,66		5,90
Ismian, tabl. powl., 25 mg	100 tabl.	05909991277123	11,91	12,51	16,63	16,63		4,99
Ismian, tabl. powl., 25 mg	20 tabl.	05909991277079	2,38	2,50	3,54	3,52		1,08
Ismian, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	05909991277086	3,56	3,74	5,31	5,28		1,61
Ismian, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	05909991277147	7,15	7,51	10,37	10,37		3,11
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt.	05909990110223	18,63	19,56	23,68	17,61		11,35
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990110216	5,24	5,50	6,55	3,52		4,09
Spironol, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909991244651	8,10	8,51	11,37	10,57		3,97
Spironol, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	05909991244668	16,20	17,01	21,65	21,13		6,86
Spironol 100, tabl. powl., 100 mg	20 szt.	05909990673124	9,99	10,49	14,09	14,09		4,23
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	05909990488513	15,66	16,44	21,08	21,08		6,32
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990117215	5,24	5,50	6,55	3,52		4,09
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	05909990488414	8,95	9,40	12,26	10,57		4,86

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

* produkty lecznicze zawierające spironolakton są obecnie refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj.:

- Finospir:** leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca (grupa III-IV NYHA) jako uzupełnienie standardowego leczenia; leczenie obrzęków spowodowanych zespołem nerczycowym, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu; leczenie puchliny brzusznej i obrzęków związanych z niewyrównaną marskością wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i innymi chorobami wątroby, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu; W leczeniu nadciśnienia jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe; Pierwotny hiperaldosteronizm;
- Ismian:** obrzęki związane z zastoinową niewydolnością serca; ciężka niewydolność serca (NYHA III-IV); jako środek wspomagający w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego; zespół nerczycowy; marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękami; diagnostyka i leczenie hiperaldosteronizmu pierwotnego (zespół Conna);
- Spironol:** zastoinowa niewydolność serca; marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem; wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego; zespół nerczycowy; diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu; leczenie nadciśnienia tętniczego, jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe;
- Verospiron:** zastoinowa niewydolność serca; leczenie dodatkowe w nadciśnieniu tętniczym, gdy dotychczasowe leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi jest niewystarczające; wodobrzusze i obrzęki w marskości wątroby; wodobrzusze spowodowane przez nowotwór złośliwy; obrzęki w zespole nerczycowym; hiperaldosteronizm pierwotny (diagnostyka i leczenie).

oraz we wskazaniach pozarejestryjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search spironolacton*[Title/Abstract]	5968
#2	Search spironolactone[MeSH Terms]	6613
#3	Search (Finospir[Title/Abstract] OR Ismian[Title/Abstract] OR Spironol[Title/Abstract] OR Verospiron[Title/Abstract])	18
#4	Search ((spironolacton*[Title/Abstract] OR spironolactone[MeSH Terms]) OR ((Finospir[Title/Abstract] OR Ismian[Title/Abstract] OR Spironol[Title/Abstract] OR Verospiron[Title/Abstract]))	8830
#5	Search left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract]	2877
#6	Search myocardial infarction[Title/Abstract]	174124
#7	Search post infarction heart failure[Title/Abstract]	67
#8	Search post–myocardial infarction heart failure[Title/Abstract]	57
#9	Search (((left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract] OR myocardial infarction[Title/Abstract] OR post infarction heart failure[Title/Abstract]) OR post–myocardial infarction heart failure[Title/Abstract])	176562
#10	Search (((((spironolacton*[Title/Abstract] OR spironolactone[MeSH Terms]) OR ((Finospir[Title/Abstract] OR Ismian[Title/Abstract] OR Spironol[Title/Abstract] OR Verospiron[Title/Abstract]))) AND (((left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract] OR myocardial infarction[Title/Abstract] OR post infarction heart failure[Title/Abstract] OR post–myocardial infarction heart failure[Title/Abstract])	332
#11	Search (((((spironolacton*[Title/Abstract] OR spironolactone[MeSH Terms]) OR ((Finospir[Title/Abstract] OR Ismian[Title/Abstract] OR Spironol[Title/Abstract] OR Verospiron[Title/Abstract]))) AND (((left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract] OR myocardial infarction[Title/Abstract] OR post infarction heart failure[Title/Abstract] OR post–myocardial infarction heart failure[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2016/09/26 to 2019/10/14	27

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"spironolacton*".ab,kw,ti.	8704
#2	exp spironolactone/	29116
#3	(Finospir or Ismian or Spironol or Verospiron).ab,kw,ti.	24
#4	1 or 2 or 3	29908
#5	left ventricular systolic dysfunction.ab,kw,ti.	5117
#6	myocardial infarction.ab,kw,ti.	261691
#7	post infarction heart failure.ab,kw,ti.	128
#8	post myocardial infarction heart failure.ab,kw,ti.	94
#9	5 or 6 or 7 or 8	266015
#10	4 and 9	1161
#11	1 or 3	8724
#12	9 and 11	358
#13	12 and 2016:2019.(sa_year)	55

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(spironolacton*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1891
#2	MeSH descriptor: [Spironolactone] explode all trees	853

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	(Finospir OR Ismian OR Spironol OR Verospiron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	#1 OR #2 OR #3	1892
#5	(left ventricular systolic dysfunction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2276
#6	(myocardial infarction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29275
#7	(post infarction heart failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1146
#8	(post-myocardial infarction heart failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	130
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	31216
#10	#4 AND #9	167
#11	#4 AND #9 with Cochrane Library publication date Between Sep 2016 and Nov 2019	69