



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

**Doksazosyna**  
**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**

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

Opracowanie nr: OT.4221.15.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.11.2018)

Data ukończenia: 25.08.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: *nie dotyczy*.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (*nie dotyczy*).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy*.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia .....	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	8
3.2. Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia .....	8
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.3. Podsumowanie.....	9
<b>4. Źródła.....</b>	<b>10</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>11</b>
5.1. Wykaz leków zawierających doksazosynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	14
5.2.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.....	14
5.2.2. Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.....	16

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.11.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną dla wskazania: neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia oraz negatywną dla wskazania: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia Opinię Rady Przejrzystości nr 321/2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej doksazosyna 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.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 15 i 20 lipca 2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Pediatriczne oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne
- ogólnoeuropejskie: European Society of Hypertension, European Association of Urology, European Society for Paediatric Urology.
- światowe: Kidney Disease Improving Global Outcomes;
- bazy danych MEDLINE (przez PubMed).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *chronic kidney disease, neurogenic, non neurogenic bladder, paediatric, management/recommendations/guidelines*.

### ❖ Przewlekła choroba nerek (PChN)

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych odnaleziono dwie publikacje dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego w przebiegu przewlekłej choroby nerek: polskie PTNT 2019 oraz międzynarodowe KDIGO 2021. Treść odnalezionych rekomendacji jest zgodna z tymi, które opisano w poprzednim raporcie Agencji.

W odnalezionych wytycznych nie wymienia się leków z grupy blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne, której przedstawicielem jest doksazosyna w leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu przewlekłej choroby nerek populacji pediatrycznej.

Według obu rekomendacji podstawowym leczeniem jest zastosowanie leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA): inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB). Polskie wytyczne jako opcje wymieniają także: beta-adrenolityki, diuretyki i blokery kanału wapniowego.

### ❖ Neurogenna/ nieneurogenna dysfunkcja pęcherza

W wyniku aktualizacji wyszukiwania rekomendacji odnaleziono dwie publikacje europejskie dotyczące postępowania z pęcherzem neurogennym (EAU/ESPU 2019 i aktualizacja EAU 2021) oraz jedną rekomendację odnoszącą się do nieneurogennej dysfunkcji pęcherza w przebiegu zakażenia dróg moczowych (ICCS 2018). Treść odnalezionych rekomendacji jest zgodna z tymi, które opisano w poprzednim raporcie Agencji.

Antagoniści receptora  $\alpha$ -adrenergicznego, w tym doksazosyna, wymieniane są jako opcje leczenia farmakologicznego zarówno w przypadku neurogennej (EAU 2019) jak i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza (ICCS 2018) w populacji pediatrycznej.

Wśród innych opcji terapii farmakologicznej odnaleziono wytyczne wymieniają: leki przeciwmuskarynowe/antycholinergiczne, agonistów receptorów  $\beta_3$  adrenergicznych i toksynę botulinową. Dodatkowo w dysfunkcji pęcherza w przebiegu infekcji dróg moczowych wytyczne ICCS 2018 wskazują na możliwość zastosowania antybiotykoterapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<b>Przewlekła choroba nerek</b>	
<b>PTNT 2019 (Polska)</b>	<p><u>Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży</u></p> <p><b>Nadciśnienie tętnicze w przewlekłej chorobie nerek</b></p> <p>Lekami pierwszego rzutu dla dzieci z PChN są leki hamujące układ RAA, czyli ACE-I i/lub ARB.</p> <p>Leki te nie są zalecane jedynie u chorych z bardzo niskim GFR (&lt; 15–20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z uwagi na ryzyko istotnego pogorszenia czynności nerek i/lub hiperkalemii.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Podwójna terapia łącząca leki z grupy ACE-I z ARB może nasilić ich działanie hipotensyjne oraz obniżające białkomocz. Niemniej leczenie to nie jest obecnie zalecane bez dodatkowych wskazań (działanie antyproteinuryczne) z powodu obaw o bezpieczeństwo ich łącznego stosowania.</p> <p>Osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego u chorych z PChN wymaga na ogół terapii wielolekowej. Rekomenduje się indywidualizację doboru kolejnych leków hipotensyjnych u dzieci w zależności od ich sytuacji klinicznej.</p> <p>Zalecaną grupą leków II rzutu u dzieci z PChN są b-adrenolityki ze względu na ich dodatkowy wpływ na układ RAA, zmniejszenie napędu adrenergicznego oraz ograniczenie białkomoczu.</p> <p>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 efektu terapeutycznego.</p> <p>Diuretyki tiazydowe/tiazydopochodne wykazują skuteczność jedynie u pacjentów z GFR powyżej 30–40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p>Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, uprzednio stosowane jako leki I rzutu u dzieci z PChN, obecnie używane są jako leki dodatkowe ze względu na ich działanie nasilające hiperfiltrację i białkomocz. Jednak w skojarzeniu z lekami blokującymi RAA ten negatywny efekt nie występuje lub jest mniejszy.</p>
<p><b>KDIGO 2021 (Międzynarodowe)</b></p>	<p><u>Kontrola ciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z PChN.</u></p> <p>W ramach pierwszej linii leczenia zaleca się zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) u dzieci z PChN z wysokim ciśnieniem tętniczym. Leki te obniżają białkomocz i są zwykle dobrze tolerowane, ale niosą ze sobą ryzyko hiperkaliemii i są szkodliwe dla płodu u kobiet w ciąży.</p>
<p><b>Neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia</b></p>	
<p><b>EAU 2021 (Europa)</b></p>	<p><u>Postępowanie z pęcherzem neurogennym w populacji pediatrycznej – aktualizacja:</u></p> <p>Oprócz wymienionych wcześniej opcji (patrz wiersz niżej) wytyczne wśród opcji leczenia wymieniają toksynę botulinową typu A:</p> <p>W neurogennych pęcherzach moczowych, które są odporne na leki antycholinergiczne, opcją leczenia jest pozarejestracyjne zastosowanie podnabłonkowej lub domięśniowej iniekcji toksyny onabotulinowej A do mięśnia wypieracza.</p> <p>Wykazano, że wstrzyknięcie toksyny A do zwieracza cewki moczowej skutecznie zmniejsza opór cewki moczowej i poprawia oddawanie moczu. Dane naukowe są wciąż zbyt niskie, aby zalecać jego rutynowe stosowanie, ale można go rozważyć jako alternatywę w opornych przypadkach.</p>
<p><b>EAU/ESPU 2019 (Europa)</b></p>	<p><u>Postępowanie z pęcherzem neurogennym u dzieci i młodzieży:</u></p> <p>Nadczynność wypieracza powoduje powstanie wysokiego ciśnienia w pęcherzu, co jest niebezpieczne dla górnych dróg moczowych.</p> <p>Leki przeciwmuskarynowe/antycholinergiczne zmniejszają/zapobiegają nadczynności wypieracza i obniżają ciśnienie śródpecherzowe.</p> <p>Leczenie antycholinergiczne należy rozpocząć w przypadku stwierdzenia pęcherza nadreaktywnego w UDS, nawet w pierwszych miesiącach życia.</p> <p>Oksybutynina jest najczęściej stosowaną substancją przeciwmuskarynową u dzieci, ze wskaźnikiem skuteczności do 93%, jednak jej stosowanie jest ograniczone przez zależne od dawki skutki uboczne (takie jak suchość w ustach, zaczerwienienie twarzy, niewyraźne widzenie i nietolerancja ciepła itp.). Podawanie dopęcherzowe pozwala uniknąć efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, powodując mniej skutków ubocznych oraz ma wyższą biodostępność. Może być stosowane u noworodków i dzieci cierpiących na skutki uboczne doustnej oksybutyniny. Istnieją pewne obawy dotyczące wystąpienia ośrodkowych antycholinergicznych działań niepożądanych związanych z oksybutyniną. Z drugiej strony, podwójnie zaślepione badanie typu cross-over, jak również badanie kliniczno-kontrolne, nie wykazały szkodliwego wpływu na uwagę i pamięć dzieci.</p> <p>Tolterodyna, solifenacyna, chlorek trospium oraz propiweryna i ich kombinacje były bezpiecznie stosowane u dzieci.</p> <p>Należy jednak zauważyć, że wszystkie środki przeciwmuskarynowe są nadal stosowane u noworodków i małych dzieci poza rejestracją (off-label).</p> <p>β3 Agoniści, jak mirabegron, mogą być również alternatywą i mogą być skuteczne u pacjentów z pęcherzem neurogennym. Jednak u dzieci doświadczenia z mirabegronem ograniczają się do opisów przypadków i dlatego nie można wydać rekomendacji w tym zakresie.</p> <p><b>Antagoniści receptora α-adrenergicznego</b> mogą ułatwiać opróżnianie pęcherza moczowego u dzieci z pęcherzem neurogennym, powodując w ten sposób niższe ciśnienie w pęcherzu, stwarzając bezpieczniejszą sytuację dla nerek. <b>Doksazosyna</b> była dobrze tolerowana, ale nieskuteczna przynajmniej w jednym badaniu.*</p> <p>*wytyczne przy tym stwierdzeniu odwoływały się do badania dotyczącego tamsulozyny, a nie doksazosyny.</p>
<p><b>ICCS 2018 (Międzynarodowe)</b></p>	<p><u>Postępowanie w przypadku nieneurogennej dysfunkcji pęcherza i jelit (BBD) u dzieci z infekcją dróg moczowych</u></p> <p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profilaktyczna antybiotykoterapia - profilaktyka antybiotykowa jest często utrzymywana do momentu pojawienia się u pacjentów objawowej poprawy funkcji dolnych dróg moczowych i zmniejszenia</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>zaparć; Pomimo kontrowersji dotyczących długotrwałego stosowania profilaktycznie antybiotyków, podgrupa pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu infekcji o przebiegu gorączkowym, jak refluks móżgowo-rdzeniowy (VUR), odnosi korzyści z tego leczenia. Aktualne wytyczne AUA zalecają profilaktyczne stosowanie antybiotyków u pacjentów ze współistniejącym BBD i VUR, zwłaszcza w przypadku stwierdzenia zmian w korze nerkowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>alfa blokery</b> – zalecane są w leczeniu dysfunkcji dolnych dróg moczowych, w szczególności pierwotnej dysfunkcji szyi pęcherza (zwłaszcza <b>doksazosyna</b>); Alfa-blokery (<b>doksazosyna</b> 0,5-1 mg co noc lub Prazosin 1 mg tabletki dziennie w dwóch dawkach podzielonych) mogą zmniejszyć resztkowy mocz zalegający po mikcji (PVR), nasilenie nietrzymania moczu i ciężkość VUR oraz poprawić satysfakcję rodziców u dzieci reagujących na leczenie; Ich stosowanie jest ograniczone brakiem danych dotyczących bezpieczeństwa i statusem „off-label” oraz ryzykiem niedociśnienia ortostatycznego;</li> <li>• Leki antycholinergiczne i agoniści <math>\beta_3</math> - Leki antycholinergiczne (oksybutynina, tolterodyna i propiweryna) są bezpieczne i skuteczne u dzieci z widocznymi objawami pęcherza nadreaktywnego i niemożność utrzymania moczu; Podczas leczenia w połączeniu z modyfikacją behawioralną zaobserwowano znaczną poprawę m.in. częstotliwości i objętości oddawanego moczu i poprawę związaną z nietrzymaniem moczu. Chociaż u dzieci istnieją dowody na poprawę objawową, wpływ leków antycholinergicznych na zakażenie układu moczowego jest niejasny; Ponieważ leki antycholinergiczne mogą z czasem nasilać dysfunkcję jelit, wskazane jest leczenie zaparć przed przepisaniem leków antycholinergicznych; Agoniści receptorów <math>\beta_3</math> adrenergicznych, jak mirabegron, zmniejszają nadczynność pęcherza u dorosłych i mogą być również przydatne u dzieci; Jednak obecne zastosowanie mirabegronu u dzieci jest wskazaniem off-label.</li> <li>• Toksyna botulinowa typu A - wstrzyknięta do zewnętrznego zwieracza cewki moczowej może sparaliżować mięsień i przylegające do niego dno miednicy, odgrywając tym samym rolę u pacjentów z dysfunkcją pęcherza; W jednym przeglądzie stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania toksyny botulinowej A w dysynergii wypieraczowo-zwieraczowej u dzieci, ale odnotowano poprawę parametrów oddawania moczu (szybkość przepływu i PVR), trzymania moczu, defekacji i konsystencji stolca u dzieci opornych na leczenie zachowawcze i farmakologiczne.</li> </ul>

**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; **EAU** - European Association of Urology; **ESPU** - European Society for Paediatric Urology; **ICCS** - International Children’s Continence Society; **PChN** – przewlekła choroba nerek; **RAA** – układ renina–angiotensyna–aldosteron; **ACE-i** - inhibitory konwertazy angiotensyny; **ARB** - antagoniści receptora angiotensyny II; **GFR** - wskaźnik przesączania kłębuszkowego; **UDS** – badanie urodynamiczne; **PVR** – mocz resztkowy zalegający po mikcji; **VUR** – refluks móżgowo-rdzeniowy.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

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

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających doksazosynę w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.07.2021 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.11.2018.

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:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2.1. do niniejszego opracowania.

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

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

##### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

#### 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 2018 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 15.07.2021 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2018 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.11.2018.

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:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2.2. do niniejszego opracowania.

### 3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

### 3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

## 3.3. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, zarówno we wskazaniu przewlekła choroba nerek do 18 roku życia jak i we wskazaniu neurogenna lub nieneurogenna dysfunkcja pęcherza do 18 roku życia.

W przypadku przewlekłej choroby nerek, wnioski przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4321.11.2018) wskazywały, że dowody dotyczące stosowania leków blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne u dzieci są ograniczone - w opisanym badaniu retrospektywnym, jedynie 2 spośród 40 pacjentów stosowało leki blokujące receptory  $\alpha$ -adrenergiczne (doksazosyna). Ponadto, w ramach opracowania z 2016 r. (OT-434-57/2015) nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na stosowanie doksazosyny w ocenianym wskazaniu.

Odnosnie neurogennej lub nieneurogennej dysfunkcji pęcherza, w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4321.11.2018) odnaleziono dowody naukowe nie były jednoznaczne co do skuteczności doksazosyny – w jednej publikacji wskazywano, że stosowanie  $\alpha$ -blokerów jest skuteczne w leczeniu dzieci z dysfunkcją dolnych dróg moczowych, zaś w innym badaniu wykazano, że doksazosyna nie poprawiała w sposób istotny statystycznie parametrów funkcji zwieracza u dzieci z neurogennym pęcherzem. Ponadto, w ramach opracowania z 2016 r. (OT-434-50/2015) nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na stosowanie doksazosyny w ocenianym wskazaniu, zaś uwzględnione w opracowaniu z 2013 r. (OT-4434-24/2013) badanie porównujące doksazosynę z placebo wykazało brak znamiennej obiektywnej korzyści z zastosowania doksazosyny, jednakże wykazano znaczną subiektywną korzyść w zakresie poprawy nietrzymania moczu.

## 4. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

EAU 2021	Radmayr C. et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology 2021.
EAU/ESPU 2019	Stein R. et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. <i>Neurourology and Urodynamics</i> . 2019;1-13.
ICCS 2018	Yang S. et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. <i>Pediatr Nephrol</i> (2018) 33:2207–2219
KDIGO 2021	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline For The Management Of Blood Pressure In Chronic Kidney Disease.
PTNT 2019	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. <i>Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, nr 1, strony: 1–86.</i>

### Pozostałe publikacje

Obwieszczenie MZ z dnia 21 czerwca 2021 r.	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2021-06-21 (poz. 44). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2021-07-01. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-stodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-stodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r</a> (dostęp: 20.07.2021)
OT.4321.11.2018	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 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/010/RPT/OT.4321.11.2018_Cykl_Off_label_Doxazosinum.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/010/RPT/OT.4321.11.2018_Cykl_Off_label_Doxazosinum.pdf</a> (dostęp: 20.07.2021)
OT-434-57/2015	Doxazosinum we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia Raport nr: AOTMiT-434-50/2015.
OT-434-50/2015	Doxazosinum we wskazaniu neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia. Raport nr: AOTMiT-OT-434-50/2015.

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających doksazosynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2021 r.

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>									
Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	05909990901890	5,67	5,95	8,57	8,57	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%	2,57
Adadox, tabletki, 4 mg	30 tabl.	05909990902255	11,34	11,91	16,24	16,24	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,87
Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	05909990902293	34,02	35,72	44,46	44,46	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	13,34
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990969517	10,56	11,09	12,51	4,62	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%	9,28
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990969616	16,20	17,01	19,63	9,24	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%	13,16
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990969715	20,95	22,00	26,33	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	13,39
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	60 szt.	05909991271367	36,12	37,93	44,67	36,96	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	18,80
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	05909990431410	19,66	20,64	24,97	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	12,03
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	05909990431519	44,42	46,64	53,39	36,96	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	27,52
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990037957	18,14	19,05	23,38	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	10,44
Doxalong / Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909990790951	19,12	20,08	24,41	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	11,47

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Doxalong / Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 szt.	05909990884582	57,35	60,22	68,96	55,44	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	30,15
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854318	11,88	12,47	13,89	4,62	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%	10,66
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854417	14,95	15,70	18,32	9,24	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%	11,85
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990854516	18,79	19,73	24,06	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	11,12
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990484911	12,85	13,49	14,91	4,62	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%	11,68
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	05909991276492	5,18	5,44	7,92	7,92	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%	2,38
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	05909991298043	5,35	5,62	8,10	8,10	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%	2,43
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990485017	17,82	18,71	21,33	9,24	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%	14,86
Doxar, tabl., 4 mg	120 szt.	05908289660289	57,24	60,10	70,26	70,26	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	21,08
Doxar, tabletki, 4 mg	28 szt.	05909991376475	9,27	9,73	13,87	13,87	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,16
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	05909991276508	10,37	10,89	15,03	15,03	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,51
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	05909991298050	10,69	11,22	15,36	15,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,61
Doxar, tabletki, 4 mg	28 tabl.	05909991325626	9,72	10,21	14,35	14,35	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,31

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990485116	18,47	19,39	23,72	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	10,78
Doxazosin Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991288945	10,26	10,77	15,10	15,10	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,53
Doxazosin XR Genoptim, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909990066797	9,89	10,38	14,71	14,71	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,41
Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991149611	13,92	14,62	17,24	9,24	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%	10,77
Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991149710	21,48	22,55	26,88	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	13,94
Doxorion, tabletki, 2 mg	30 szt.	05909991320737	5,67	5,95	8,57	8,57	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%	2,57
Doxorion, tabletki, 4 mg	30 szt.	05909991320751	11,34	11,91	16,24	16,24	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	4,87
Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	05901720140005	18,36	19,28	23,61	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	10,67
Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	05901720140012	54,43	57,15	65,89	55,44	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	27,08
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990491315	13,93	14,63	17,25	9,24	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%	10,78
Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990491414	19,66	20,64	24,97	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	12,03
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowany m uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990022571	19,66	20,64	24,97	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	12,03
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowany m uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	05909991013820	36,70	38,54	45,29	36,96	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	19,42
Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990903320	10,80	11,34	12,76	4,62	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%	9,53

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Zoxon 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990903429	16,65	17,48	20,11	9,24	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%	13,64
Zoxon 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990903511	18,36	19,28	23,61	18,48	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	10,67
Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990080267	59,71	62,70	71,44	55,44	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	32,63

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

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

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#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] OR "Hypertension"[Mesh])) OR ((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	6
#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] 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])))))))	63
#18	Search ((Doxazosin[Title/Abstract] OR "Doxazosin"[Mesh])	1841
#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] 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])))))))	232124
#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] OR "Hypertension"[Mesh]))	70510
#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] OR "Hypertension"[Mesh]))	4062953
#14	Search (Hypertension[Title/Abstract] OR "Hypertension"[Mesh])	502533
#13	Search Hypertension[Title/Abstract]	414118
#12	Search "Hypertension"[Mesh]	296976
#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]))	167635
#8	Search (((Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])	149385
#7	Search Renal Hypertension[Title/Abstract]	2271

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search "Hypertension, Renal"[Mesh]	19495

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp renovascular hypertension/	12496
#2	renovascular hypertension.ab,kw,ti.	4198
#3	exp chronic kidney failure/	100142
#4	"Chronic Kidney Insufficien*" .ab,kw,ti.	147
#5	Chronic Kidney Disease.ab,kw,ti.	92327
#6	4 or 5	92444
#7	exp hypertension/	718670
#8	hypertension.ab,kw,ti.	579491
#9	7 or 8	898171
#10	exp infant/	868817
#11	exp adolescent/	1448064
#12	exp child/	2369501
#13	children.ab,kw,ti.	1249229
#14	adolescent.ab,kw,ti.	172581
#15	infant.ab,kw,ti.	193277
#16	13 or 14 or 15	1532288
#17	10 or 11 or 12	3078883
#18	16 or 17	3365061
#19	9 and 18	89136
#20	exp doxazosin/	7358
#21	doxazosin.ab,kw,ti.	2206
#22	20 or 21	7553
#23	1 or 2 or 3 or 6 or 19	248512
#24	22 and 23	412
#25	limit 24 to yr="2018 -Current"	81

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Hypertension, Renal] explode all trees	262
#2	(Renal Hypertension):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7219
#3	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	6960
#4	(Chronic Kidney Insufficien* or Chronic Kidney Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13733
#5	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	19004
#6	(hypertension):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67246
#7	#5 or #6	67246
#8	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	32960
#9	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	106203
#10	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	57709
#11	(children or adolescent or infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	276172

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	#8 or #9 or #10 or #11	276172
#13	#7 and #12	5408
#14	MeSH descriptor: [Doxazosin] explode all trees	372
#15	(doxazosin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	741
#16	#14 or #15	741
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #13	26118
#18	#16 and #17	70
#19	limit 18 to yr="2018"	9

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

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#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 2018/01/01	0
#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 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp neurofilament protein/ or exp neurogenic bladder/	14360
#2	neurogenic bladder.ab,kw,ti.	6331
#3	uninhibited neurogenic bladder.ab,kw,ti.	6
#4	Spastic Neurogenic Bladder.ab,kw,ti.	6
#5	Atonic Neurogenic Bladder.ab,kw,ti.	5



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	(Neuropathic or Neurogenic or Neurogenesis).ab,kw,ti.	111772
#7	Bladder.ab,kw,ti.	205855
#8	6 and 7	10725
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8	19267
#10	Non-neurogenic Bladder.ab,kw,ti.	85
#11	(Non-neurogenic or Non-neuropathic or Non-neurogenesis).ab,kw,ti.	1893
#12	7 and 11	748
#13	10 or 12	748
#14	exp overactive bladder/	17337
#15	Overactive Bladder.ab,kw,ti.	12530
#16	Overactive Detrusor.ab,kw,ti.	241
#17	14 or 15 or 16	19204
#18	9 or 13 or 17	35722
#19	exp doxazosin/	7358
#20	doxazosin.ab,kw,ti.	2206
#21	19 or 20	7553
#22	18 and 21	323
#23	limit 22 to yr="2018 -Current"	18

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Neurogenic] explode all trees	238
#2	(Neurogenic Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	752
#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)	15
#5	(Atonic Neurogenic Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#6	(Neuropathic or Neurogenic or Neurogenesis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6555
#7	(Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14812
#8	#6 and #7	803
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #8	803
#10	(Non-neurogenic Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62
#11	(Non-neurogenic or Non-neuropathic or Non-neurogenesis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	143
#12	#7 and #11	70
#13	#10 or #12	70
#14	MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Overactive] explode all trees	776
#15	(Overactive Bladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3080
#16	(Overactive Detrusor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	702
#17	#14 or #15 or #16	3200
#18	#9 or #13 or #17	3712
#19	MeSH descriptor: [Doxazosin] explode all trees	372
#20	(doxazosin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	744
#21	#19 or #20	744

---

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#22	#18 and #21	17
#23	limit 22 to yr="2018"	2