



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Salbutamol we wskazaniu:
bradykardia 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.4221.34.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.4.2018)

Data ukończenia: 14 lipca 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 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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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 (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781).

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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

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

Wykaz skrótów

AEPC	Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
ACLS	Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne (ang. <i>Advanced Cardiovascular Support</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
CD	Cena detaliczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COR	Siła rekomendacji (ang. <i>class of recommendation</i>)
EHRA	European Heart Rhythm Association
EMS	Pogotowie ratunkowe (ang. <i>emergency medical services</i>)
HRS	Heart Rhythm Society
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
Kod EAN	Europejski kod towarowy
LOE	Poziom dowodów (ang. <i>level of evidence</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PALS Algorithms	Pediatric Advanced Life Support Algorithms
PCICS	Pediatric Cardiac Intensive Care Society
PO	Poziom odpłatności
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
vEEG	Wideoelektroencefalografia (ang. <i>video electroencephalography</i>)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Leczenie bradykardii 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.....	9
3.2. Podsumowanie i komentarz analityka.....	9
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających salbutamol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Wykaz leków finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.3. Strategia wyszukiwania publikacji	11

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.4321.4.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 271/2018¹ w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej salbutamol podawanej doustnie we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

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.

Produkt leczniczy w postaci syropu zawierający substancję czynną salbutamol był oceniany w przedmiotowym wskazaniu także w latach 2013 i 2015. W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania produktów leczniczych zawierających salbutamol w bradykardii u dzieci do 18 roku życia². W 2015 roku Rada uznała dalsze finansowanie ze środków publicznych za niezasadne³.

Syrop Salbutamol Hasco jest jedynym produktem leczniczym zawierającym salbutamol, refundowanym w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 r.ż. Jest on finansowany w ocenianym wskazaniu od 1 marca 2012 r. Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdz. 5.1 niniejszego opracowania.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/006/ORP/U_37_375_181008_opinia_271_salbutamol_off-label.pdf
(dostęp: 02.07.2021 r.)

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/345/SRP/U_40_606_131216_opinia_361_salbutamol_off_label_art40.pdf
(dostęp: 02.07.2021 r.)

³ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/151/ORP/U_34_359_151116_opinia_228_salbutamol_off_label.pdf
(dostęp: 02.07.2021 r.)

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.06.2021 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 września 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, <https://ptkardio.pl/wytyczne>
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne, <https://ptp.edu.pl/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- European Society of Cardiology, <https://www.escardio.org/>
- American College of Cardiology, <http://www.acc.org>
- The American Heart Association - Professional Heart Daily, <https://professional.heart.org/>
- National Heart Foundation of Australia, <https://www.heartfoundation.org.au/>
- Heart Rhythm Society, <https://www.hrsonline.org/>
- Pediatric Advanced Life Support Algorithms, <https://www.acls-pals-bls.com/algorithms/pals/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *pediatric, children, child, bradycardia, bradyarrhythmia, slow heart rhythm, recommendation, guidelines, guidance*.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwa nowe dokumenty dotyczące leczenia bradykardii u dzieci, opublikowane między datą ukończenia poprzedniego raportu a dniem aktualizacji wyszukiwania: American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care 2020 (AHA 2020) oraz North Carolina Emergency Medical Services 2021 (NC EMS 2021).

Odnaleziono także aktualizację algorytmu postępowania w bradykardii u dzieci: Pediatric Advanced Life Support (PALS) Algorithms 2020 oraz algorytm ACLS Training Center Algorithm 2020. Algorytm ACLS 2020 został opracowany na podstawie zaleceń AHA 2020 opisanych w niniejszym rozdziale, dlatego odstąpiono od jego omawiania.

Żadne z wytycznych i algorytmów nie odnoszą się do stosowania salbutamolu w ocenianym wskazaniu. W przypadku farmakologicznego leczenia bradykardii, rekomendowaną opcją jest atropina (NC EMS 2021, AHA 2020 i PALS 2020) bądź epinefryna (NC EMS 2021 i PALS 2020). Szczegóły podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 1. Przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianych substancji czynnych

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
NC EMS 2021 (Stany Zjednoczone)	<p>Algorytm postępowania w bradykardii dla pogotowia ratunkowego</p> <p>Epinefryna jest lekiem pierwszego wyboru w przypadku uporczywej, objawowej bradykardii.</p> <p>Atropina jest lekiem drugiego wyboru, chyba że istnieją objawy zwiększonego napięcia nerwu błędnego lub pierwotnego bloku przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Wówczas należy najpierw podać atropinę.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p> <p><i>Brak informacji o konflikcie interesów.</i></p>
AHA 2020 (Stany Zjednoczone)	<p>Wytyczne dotyczą resuscytacji krążeniowo-oddechowej i doraźnej opieki sercowo-naczyniowej</p> <p>W przypadku bradykardii spowodowanej zwiększonym napięciem nerwu błędnego lub pierwotnym blokiem przewodzenia przedsionkowo-komorowego (tj. niezależnym od czynników takich jak niedotlenienie), należy podać atropinę. COR = 1; LOE = C-LD</p> <p>Wytyczne AHA 2020 opisują wyniki retrospektywnego badania pediatrycznych pacjentów z bradykardią i wyczuwalnym tętnem, w którym stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali epinefrynę, mieli gorsze wyniki niż pacjenci, którzy nie otrzymywali epinefryny. Leczenie bradykardii u dzieci epinefryną nie jest zalecane, lecz pozostaje obecne w algorytmie postępowania.</p>

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów (LOE, ang. Levels of Evidence):</u></p> <p>A – wyniki pochodzą z dowodów wysokiej jakości; z więcej niż jednego randomizowanego badania klinicznego, metaanalizy wysokiej jakości RCTs lub co najmniej jednego badania z randomizacją potwierdzonego wysokiej jakości badaniami rejestrowymi;</p> <p>B – wyniki pochodzą z dowodów średniej jakości; z jednego lub więcej RCT, lub metaanalizy średniej jakości RCT;</p> <p>B-NR – dowody średniej jakości z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestrowych oraz metaanalizy takich badań;</p> <p>C-LD – wyniki na podstawie randomizowanych lub nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub rejestrowych z ograniczeniami projektu lub wykonania; wyniki na podstawie metaanaliz ww. badań; fizjologiczne lub mechanistyczne badania na ludziach;</p> <p>C-EO – wyniki na podstawie konsensusu opinii ekspertów na podstawie doświadczenia klinicznego.</p> <p><u>Siła rekomendacji (COR, ang. Classes of Recommendation):</u></p> <p>1 – silne zalecenie, dla którego potencjalne korzyści znacznie przewyższają ryzyko;</p> <p>2a – umiarkowane zalecenie, dla którego korzyści najprawdopodobniej przewyższają ryzyko;</p> <p>2b – słaba rekomendacja, dla której nie wiadomo, czy korzyści przewyższą ryzyko;</p> <p>3 (brak korzyści) – umiarkowane zalecenie oznaczające równe prawdopodobieństwo korzyści i ryzyka;</p> <p>3 (szkodliwość) – silne zalecenie, w przypadku którego ryzyko przewyższa potencjalne korzyści.</p> <p><u>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p>
<p>PALS Algorithms 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Algorytm postępowania w bradykardii u dzieci z tętnem i słabą perfuzją</p> <p>W przypadku nie ustąpienia bradykardii po przeprowadzeniu resuscytacji krążeniowo-oddechowej, można zastosować epinefrynę bądź atropinę w przeciwdziałaniu pierwotnemu blokowi przedsionkowo-komorowemu lub w celu zwiększenia napięcia nerwu błędnego.</p> <p><u>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</u></p> <p><u>Brak informacji o konflikcie interesów.</u></p>

Skróty: AHA – American Heart Association; COR – Class of Recommendations (siła rekomendacji); EMS – pogotowie raunkowe (ang. *Emergency medical services*); LOE – level of evidence (poziom dowodów); PALS – Pediatric Advanced Life Support; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized clinical trial*).

W poprzednim opracowaniu uwzględniono cztery dokumenty odnoszące się do leczenia bradykardii u dzieci: PALS Algorithms 2018, EHRA/AEPC 2013, EHRA/HRS/APHS 214 i PCICS 2014. Wytyczne PCICS 2014 rekomendowały leczenie dożylnie atropiną, epinefryną lub izoproterenolem. EHRA/AEPC 2013 i EHRA/HRS/APHS 2014 nie precyzowały farmakologicznych metod leczenia bradykardii, bądź się do nich nie odnosiły. Opisane w poprzednim opracowaniu wytyczne rekomendowały głównie leczenie przyczynowe bradykardii.

W wytycznych opisanych w raporcie AOTMiT z 2018 roku nie odniesiono się do salbutamolu ani do środków farmakologicznych, które mogłyby być stosowane długotrwale w celu przyśpieszenia akcji serca, a tym samym opóźnienia konieczności wszczęcia stymulatora serca.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Leczenie bradykardii 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 salbutamol w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.06.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 26.09.2018 r., tj. datę wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.4.2018. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci i młodzież z bradykardią;

Interwencja: salbutamol;

Komparator: bez ograniczeń;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania salbutamolu w analizowanej populacji;

Typ badań: w pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA;

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.3 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie zidentyfikowano nowych badań opublikowanych między datą ukończenia poprzedniego opracowania, a dniem 24.06.2021 r. dotyczących stosowania salbutamolu w bradykardii u dzieci do 18 roku życia.

Zidentyfikowano jeden opis przypadku (Garris 2020), którego charakterystykę przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja
Garris 2020	Opis przypadku	<p><u>Jeden pacjent:</u> 2-letnie dziecko, u którego doszło do rozwoju epizodów bradykardii, utraty napięcia i zmniejszonej reaktywności. Zaobserwowano obraz typowy dla napadów padaczkowych po badaniu vEEG. Współistniejące choroby: guz zarodkowy pnia mózgu z wielowarstwowymi rozetami; zmieniony klaster kwasu mikroribonukleinowego chromosomu 19, WHO stopień IV*</p>	<p><u>Leczenie interwencyjne (nasycające):</u> Lewetyracetam razem z wlewem dożylnym izoproterenolu, który został zastąpiony doustnym albuterolem (salbutamolem).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące (skojarzone):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lakozamid: w celu zwalczania napadów padaczkowych; • Albuterol (salbutamol): w celu zwalczania bradykardii; • Klobazam: w celu kontroli napadów padaczkowych.

* stopień zaawansowania choroby nowotworowej, tu: guza zarodkowego pnia mózgu

Skróty: WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; vEEG – wideoelektroencefalografia

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Garris 2020 (opis przypadku)

Opis przypadku dotyczy 2-letniego chłopca z diagnozą zarodkowego guza pnia mózgu z wielowarstwowymi rozetami, ze zmienionym klasterem kwasu mikrorybonukleinowego chromosomu 19, u którego rozwinęły się częste epizody bradykardii zatokowej, utraty napięcia i zmniejszonej reaktywności. W wyniku badania wideoelektroencefalograficznego (vEEG) zaobserwowano obraz typowy dla napadów padaczkowych.

Pacjent początkowo otrzymał dawkę nasycającą lewetyracetamu razem z wlewem izoproterenolu, który został zastąpiony doustnym albuterolem (salbutamolem). W wyniku leczenia rytm serca został zwiększony do 40-50 uderzeń na minutę. Leczenie musiało być kontynuowane, ponieważ każda próba odstawienia leku prowadziła do nawrotu bradykardii. Pacjent ostatecznie otrzymywał 3 mg albuterolu (salbutamolu) co 6 godzin.

Stosowano kombinację leków: lakoamid + albuterol (salbutamol) + klobazam aż do śmierci w wyniku progresji choroby nowotworowej. Łączna długość okresu obserwacji nie jest znana. Pacjent otrzymywał także inne leki przeciwdrgawkowe, jednak stosowanie żadnego z nich ostatecznie nie było kontynuowane: lewetyracetam i lorazepam odstawiono z powodu braku skuteczności, okskarbazepinę ze względu na wywołaną hiponatremię a zonisamid ze względu na brak dodatkowego efektu w kontroli napadów drgawek.

Wnioski autorów badania

Pacjent był leczony albuterolem (salbutamolem) w celu zwiększenia częstości akcji serca z powodu ciężkiej bradykardii związanej z napadami padaczkowymi. Umieszczenie stymulatora serca było rozważane, ale biorąc pod uwagę oczekiwane złe rokowanie nowotworu pacjenta zostało wykluczone. Próba odstawienia albuterolu (salbutamolu) wiązała się z nawracającymi krótkimi epizodami znacznej bradykardii. Autorzy sugerują, że albuterol (salbutamol) może zapewnić dodatkową korzyść w zakresie kontroli częstości akcji serca u pacjentów z lekooporną bradyarytmią napadową, którzy nie kwalifikują się do wszczęcia rozrusznika serca.

3.2. Podsumowanie i komentarz analityka

Aktualizacja wyszukiwania dowodów naukowych pozwoliła zidentyfikować jedną publikację (Garris 2020). Jest to opis przypadku zastosowania salbutamolu w celu kontroli akcji serca u 2-letniego pacjenta m.in. z nawracającą bradyarytmią napadową, który nie kwalifikował się do wszczęcia rozrusznika serca.

Pacjent opisany przez autorów badania cierpiał na choroby współistniejące, w tym guza pnia mózgu, oraz przyjmował inne leki, co mogło wpłynąć na raportowane wyniki. Wnioskowanie na tej podstawie o skuteczności lub bezpieczeństwie salbutamolu w szerszej populacji wydaje się obarczone szczególnie dużą niepewnością.

Żadne z wytycznych opisanych w niniejszym raporcie – a także w raporcie z 2018 roku – nie odnosiły się do salbutamolu w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia.

W podsumowaniu opracowania OT.4321.4.2018 zwrócono uwagę, że o wpływie salbutamolu na bradykardię u dzieci można wnioskować pośrednio na podstawie badań z lat 80-tych XX wieku, które dotyczyły stosowania doustnego salbutamolu u dzieci chorych na astmę. W badaniach tych wykazano istotny statystycznie wpływ salbutamolu na przyspieszenia akcji serca, choć efekt określano jako klinicznie nieistotny. W raporcie z 2018 roku podkreślono także wpływ drogi podania: *salbutamol w postaci doustnej (czyli zgodny z ocenianą interwencją) statystycznie istotnie zwiększa częstotliwość pulsu w porównaniu do salbutamolu w postaci proszku do inhalacji.*

Pozytywna opinia Rady Przejrzystości z 2018 roku⁴ została uzasadniona praktyką kardiologów dziecięcych oraz możliwym opóźnieniem w implantacji układu stymulującego na skutek przyjmowania salbutamolu. Zgodnie z ówczesną opinią Rady, przedmiotowy problem zdrowotny może dotyczyć ok. 100 pacjentów rocznie.

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/006/ORP/U_37_375_181008_opinia_271_salbutamolom_off-label.pdf
(dostęp: 02.07.2021 r.)

4. Źródła

Badania pierwotne

- Garris 2020** Garris J., Aungaroon G., Peariso K., "Ictal Bradyarrhythmia in a 2-Year-Old Male with Brainstem Embryonal Tumor". *Journal of Pediatric Epilepsy* 2020; 09(01): 018-021. DOI: 10.1055/s-0040-1701240
<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1701240>
(dostęp: 02.07.2021 r.)

Rekomendacje kliniczne

- North Carolina EMS 2021** R. Darrell Nelson, MD et al. 2021 NCEP Treatment Protocol – The North Carolina Office of EMS
<https://www.ncems.org/protocols/allprotocols.pdf> (dostęp: 07.07.2021 r.)
- American Heart Association 2020** Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(16_suppl_2):S469-S523. Doi:10.1161/CIR.0000000000000901
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000901> (dostęp: 06.07.2021 r.)
- ACLS 2020** Advanced Cardiovascular Life Support Training Center Pediatric Bradycardia Algorithm
<https://www.aclsmedicaltraining.com/pediatric-bradycardia-sequence/> (dostęp: 07.07.2021 r.)
- PALS Algorithms 2020** Pediatric Advanced Life Support, Pediatric Bradycardia with a Pulse and Poor Perfusion
<https://www.acls-pals-bls.com/algorithms/pals/#Bradycardias>
(dostęp: 02.07.2021 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Salbutamol Hasco** Charakterystyka Produktu Leczniczego Salbutamol Hasco
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5948/characteristic>
(dostęp: 02.07.2021 r.)
- Raport OT.4321.4.2018** AOTMiT, Salbutamolom we wskazaniu: bradykardia 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
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/006/RPT/OT.4321.4.2018_Off_label_salbutamol_b_radykardia.pdf (dostęp: 02.07.2021 r.)

5. Załączniki

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

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu, zawierające ocenianą substancję czynną, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego							
Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990317516	4,86	7,13	7,13	ryczałt	3,20

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. Wykaz leków finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 1. 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]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego							
Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	1 but.po 100 m	05909990317516	4,86	7,13	7,13	ryczałt	3,20
203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina- postaci o przedłużonym uwalnianiu							
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990450114	6,22	7,95	4,80	ryczałt	6,35
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990450213	8,10	10,60	7,20	ryczałt	6,60
Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990803910	6,29	8,37	6,00	ryczałt	5,57
Theospirex retard 300 mg, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990261215	8,42	12,00	12,00	ryczałt	4,00

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

5.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((bradycardia*) OR bradyarrhythmia*) OR arrhythmia*) OR "heart rate") OR "heart rhythm") OR bradycardia[MeSH Terms]	398 039
#2	Search: (((Salbutamol) OR Abuterol) OR Ventolin)) OR Albuterol[MeSH Terms]	13 693
#3	Search: (((syrop) OR oral) OR "oral solution")) OR tablet*	1 228 617
#4	#2 AND #3	1 551
#5	#1 AND #4 (filters: from 09.2018)	6

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	bradycardia.ab,kw,ti.	31,597
#2	"bradyarrhythm*".ab,kw,ti.	2,901
#3	"bradyarrhythm*".ab,kw,ti.	112
#4	heart rate.ab,kw,ti.	222,911
#5	heart rhythm.ab,kw,ti.	7,906
#6	heart rythm.ab,kw,ti.	23
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	253,381
#8	salbutamol.af,ab,kw,ti.	39,709
#9	albuterol.af,ab,kw,ti.	4,977
#10	salbutamol.af,ab,kw,ti.	0
#11	8 or 9 or 10	40,030
#12	syrup.af,ab,kw,ti.	8,734
#13	oral.af,ab,kw,ti.	1,819,501
#14	"oral solution".af,ab,kw,ti.	2,281
#15	12 or 13 or 14	1,826,258
#16	"tablet*".af,ab,kw,ti.	108,677
#17	15 or 16	1,899,727
#18	11 and 17	9,966
#19	7 and 18	260
#20	7 and 18 (filter: from 2018 to 2021)	31

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	bradycardia*	6404
#2	bradyarrhythmia*	172
#3	arrhythmia*	12 934
#4	"heart rate"	59 746
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	73 124
#6	salbutamol	4 923
#7	albuterol	4 128
#8	#6 OR #7	6 988
#9	syrup	1 856
#10	oral	217 094
#11	"oral solution"	1 823
#12	#9 OR #10 OR #11	218 245
#13	#8 AND #12	1 234
#14	#5 AND #13	197
#15	#5 AND #13 (from 01.09.2018)	7