



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Metoprolol we wskazaniu:
ekstrasystolie pochodzenia komorowego
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.422.1.46.2024
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.27.2021)

Data ukończenia: 10.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz.930) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930).

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

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

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	9
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	12
4. Źródła.....	13
5. Załączniki.....	14
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	14

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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr: OT.4221.27.2021, OT.4321.10.2018, AOTMiT-OT-434-43/2015, AOTM-RK-434-12/2013. Na podstawie ostatniej aktualizacji wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 169/2021 z dnia 15 listopada 2021 roku, w sprawie kontynuacji finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: metoprolol we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia.

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

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 01.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji z wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku (nr OT.4221.27.2021), w zakresie wskazania: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia.

Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Sekcja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego;
- europejskie i/lub międzynarodowe: European Society of Cardiology, International Society for Heart and Lung Transplantation, TRIP Database.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki internetowej (google.com), z zastosowaniem słów kluczowych: pediatric/children/neonatal/dzieci, ventricle/ventricular/arrhythmia/extrasystole/extrasystoles, guideline/recommendation/statement/wytyczne/rekomendacje/stanowisko. Wytycznych poszukiwano także w ramach przeglądu, opisanego w rozdziale 3 niniejszego opracowania.

W wyniku ww. wyszukiwania odnaleziono zalecenia Zhu 2024 odnoszące się bezpośrednio do leczenia bradykardii u dzieci, przy czym nie wspomniano w nich o terapii metoprololem i mają one postać opisową. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono również treść wytycznej ESC / EACTS 2020 opisanej w raporcie OT.4221.27.2021, w której zawarto typowe rekomendacje.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zhu 2024 (Chiny)	<p>Podsumowanie wiedzy dotyczące diagnostyki i leczenia ekstrasystolii pochodzenia komorowego (ang. <i>premature ventricular contractions, PVC</i>) w populacji pediatrycznej</p> <p>Poniżej przedstawiono informacje na temat terapii PVC.</p> <p>Sposób leczenia pacjentów pediatrycznych z PVC powinien być dostosowany do: nasilenia objawów, podstawowej etiologii i możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Strategie leczenia obejmują: od zachowawczej obserwacji po interwencję farmakologiczną, a w wybranych przypadkach procedury inwazyjne.</p> <p>Terapia farmakologiczna powinna być rozważana u pacjentów pediatrycznych, u których występują objawy lub gdy PVC są związane z dysfunkcją komór lub innymi formami strukturalnej choroby serca.</p> <p><u>Betablokery są często lekami pierwszego rzutu, szczególnie w przypadkach, w których przypuszcza się, że stymulacja adrenergiczna przyczynia się do arytmogenezy. Leki te zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, zmniejszają pobudzenie współczulne i tłumią ektopową aktywność komór.</u></p> <p>W przypadkach opornych na beta-blokadę lub gdy beta-blokery są przeciwwskazane, można zastosować blokery kanału wapniowego, takie jak werapamil, szczególnie w przypadku idiopatycznych PVC pochodzących z układu Hisa-Purkiniego i drogi odpływu (ang. <i>outflow tract</i>). Wykazano, że propafenon jest skuteczny w tłumieniu PVC, częstoskurczów komorowych i nieutralonego częstoskurczu komorowego, przy czym u znacznego odsetka pacjentów udaje się stłumić arytmie. Jednak długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo propafenonu wymagają starannego rozważenia, ponieważ odpowiedź na leczenie i przestrzeganie zaleceń przez pacjentów mogą się różnić.</p> <p>Leki przeciwarytmiczne, w tym leki klasy I, takie jak: flekainid, iwabradyna lub leki klasy III, takie jak amiodaron, ze względu na ich potencjał proarytmiczny i profil działań niepożądanych, powinny być zarezerwowane dla bardziej złożonych lub opornych na leczenie PVC pacjentów. Stosowanie tych leków wymaga ścisłego monitorowania ich skuteczności i toksyczności</p> <p><i>Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów ani poziomu dowodów naukowych czy siły zaleceń.</i></p>
ESC / EACTS 2020 (Europa)	<p>Leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków.</p> <p>Kontrola częstości rytmu komór jest integralną częścią leczenia migotania przedsionków (AF) i często wystarcza do uzyskania poprawy w zakresie objawów związanych z AF. Istnieje bardzo niewiele solidnych dowodów, które wskazują najlepszy sposób leczenia kontrolującego częstość rytmu komór oraz intensywność tego typu leczenia.</p> <p>Farmakologiczną kontrolę częstości rytmu komór można uzyskać dzięki stosowaniu β-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu i werapamilu lub terapii skojarzonej. Niektóre leki przeciwarytmiczne (AAD) również mają właściwości zmniejszające częstość rytmu komór (np. amiodaron, dronedaron, sotalol), ale ogólnie powinny być stosowane jedynie do kontroli rytmu serca. Wybór leków kontrolujących częstość rytmu komór zależy od objawów, chorób współistniejących i potencjalnych działań niepożądanych.</p> <p>β-adrenolityki są często lekami I rzutu, kontrolującymi częstość rytmu komór, co w dużej mierze wynika z lepszej doraźnej kontroli częstości rytmu komór. Zaleca się następujące β-adrenolityki: winian metoprololu, metoprolol XL (bursztynian), bisoprolol, atenolol, esmolol, landiolol, nebiwolol, karwedilol.</p> <p><u>Doraźna kontrola częstości rytmu komór</u></p> <p>β-adrenolityki i diltiazem/werapamil są preferowane w porównaniu do digoksyny ze względu na ich szybki początek działania i skuteczność u pacjentów z wysokim napędem współczulnym. β-1 selektywne adrenolityki (np. metoprolol i bisoprolol) są na ogół bezpieczne i zalecane jako leki pierwszego wyboru także u kobiet w ciąży. Wybór leku i docelowa częstość rytmu komór będą zależały od charakterystyki pacjenta, objawów, wartości frakcji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
	<p>wyrzutowej lewej komory (LVEF) i stanu hemodynamicznego, ale mniej restrykcyjne początkowe podejście do kontroli częstotliwości rytmu komór wydaje się akceptowalne. Może być konieczna terapia skojarzona. U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFREF) należy stosować β-adrenolityki, naporstnicę lub ich kombinację. U pacjentów w stanie krytycznym i osób z ciężkimi zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory (LV) można zastosować amiodaron dożylnie. U niestabilnych pacjentów należy rozważyć pilną kardiowersję.</p> <p style="text-align: center;">Wybór leków do kontroli częstotliwości rytmu komór</p> <p style="text-align: center;">Zalecenia dotyczące kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="347 1641 1238 1682">Zalecenia</th> <th data-bbox="1238 1641 1331 1682">Klasa</th> <th data-bbox="1331 1641 1444 1682">Poziom</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="347 1682 1238 1776">β-adrenolityki, diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$.</td> <td data-bbox="1238 1682 1331 1776">I¹</td> <td data-bbox="1331 1682 1444 1776">B⁴</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1776 1238 1843">β-adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF $< 40\%$.</td> <td data-bbox="1238 1776 1331 1843">I¹</td> <td data-bbox="1331 1776 1444 1843">B⁴</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1843 1238 1937">Należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą różne leki zmniejszające częstotliwość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstotliwości rytmu komór.</td> <td data-bbox="1238 1843 1331 1937">IIa²</td> <td data-bbox="1331 1843 1444 1937">B⁴</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1937 1238 2016">Podczas stosowania strategii kontroli częstotliwości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstotliwość rytmu komór w spoczynku < 110 bpm (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstotliwości rytmu komór)</td> <td data-bbox="1238 1937 1331 2016">IIa²</td> <td data-bbox="1331 1937 1444 2016">B⁴</td> </tr> </tbody> </table> <p>a Ponowna ocena kliniczna powinna skupiać się na ocenie częstotliwości rytmu komór w spoczynku, objawów związanych z AF/AFL i jakości życia. W przypadku nieoptymalnej kontroli częstotliwości rytmu komór (spoczynkowa częstotliwość rytmu komór > 110 uderzeń na minutę), pogorszenia objawów lub jakości życia rozważ opcje terapeutyczne drugiego rzutu, a jeśli to konieczne – trzeciego rzutu.</p> <p>b β-adrenolityki i NDCC należy łączyć ostrożnie, wskazane 24-godzinne monitorowanie holterowskie w celu wykrycia bradykardii.</p>	Zalecenia	Klasa	Poziom	β-adrenolityki , diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$.	I ¹	B ⁴	β-adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF $< 40\%$.	I ¹	B ⁴	Należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą różne leki zmniejszające częstotliwość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstotliwości rytmu komór.	IIa ²	B ⁴	Podczas stosowania strategii kontroli częstotliwości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstotliwość rytmu komór w spoczynku < 110 bpm (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstotliwości rytmu komór)	IIa ²	B ⁴
Zalecenia	Klasa	Poziom														
β-adrenolityki , diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$.	I ¹	B ⁴														
β-adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF $< 40\%$.	I ¹	B ⁴														
Należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą różne leki zmniejszające częstotliwość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstotliwości rytmu komór.	IIa ²	B ⁴														
Podczas stosowania strategii kontroli częstotliwości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstotliwość rytmu komór w spoczynku < 110 bpm (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstotliwości rytmu komór)	IIa ²	B ⁴														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie w ramach strategii kontroli częstotliwości rytmu komór lub kontroli rytmu serca bądź nietolerujących takiej terapii oraz niekwalifikujących się do kontroli rytmu serca za pomocą ablacji lewego przedsionka, akceptując to, że pacjenci ci staną się zależni od stymulatora.	IIa ²	B ⁴
	U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub ze znacznie zmniejszoną LVEF można rozważyć dożylną podanie amiodaronu w celu doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór.	IIb ³	B ⁴
<p>¹ Klasa I – stosowane wyrażenia: zaleca się/jest wskazane; dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne. Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.</p> <p>² Klasa IIa - stosowane wyrażenia: można rozważyć; dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne)</p> <p>³ Klasa IIb - stosowane wyrażenia: należy rozważyć; użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne).</p> <p>⁴ dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</p>			
<p>Skróty: AAD - lek antiarytmiczny (ang. antiarrhythmic drug); AF - migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); AFL - trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter); COPD - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease); CRT - terapia resynchronizująca serca (ang. cardiac resynchronization therapy); CRT-D - terapia resynchronizująca serca z opcją defibrylatora (ang. cardiac resynchronization therapy); CRT-P – terapia resynchronizująca serca z opcją stymulatora serca (ang. cardiac resynchronization therapy); ESC - European Society of Cardiology; HF – niewydolność serca (ang. heart failure); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction); HFrEF - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction); LV – lewa komora (ang. left ventricular); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); NDCC – niedihydropirydynowy antagonistą wapnia (ang. nondihydropyridine calcium channel blocker); PVC - ekstrasystole pochodzenia komorowego (ang. premature ventricular contractions).</p>			

W publikacji Zhu 2024 wskazano, iż betablokery są często lekami pierwszego rzutu, szczególnie w przypadkach, w których przypuszcza się, że stymulacja adrenergiczna przyczynia się do arytmogenezy. Leki te zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, zmniejszają pobudzenie współczulne i tłumią ektopową aktywność komór. Wytyczne ESC/EACTS 2020 zalecają β -adrenolityki, w tym metoprolol jako leki I wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków. Do opracowania Agencji z 2018 r. włączono poprzednią wersję wytycznych ESC/EACTS 2016, które zalecały β -adrenolityki (np. metoprolol) do stosowania w doraźnej i długoterminowej kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków. Wskazano także, że β -adrenolityki cechują się dobrym profilem tolerancji u pacjentów w każdym wieku. Warto zauważyć, że zarówno aktualna, jak i poprzednie wytyczne nie odnosiły się bezpośrednio do populacji pediatrycznej.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 roku w celu odnalezienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających metoprolol w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.10.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 31.12.2020 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4221.27.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

- ❖ **Populacja:** pacjenci pediatryczni (w wieku do 18. r.ż.) z ekstrasystoliami pochodzenia komorowego;
- ❖ **Interwencja:** metoprolol;
- ❖ **Komparator:** bez ograniczeń;
- ❖ **Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metoprololu w analizowanej populacji pacjentów;
- ❖ **Typ badań:** przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne, badania obserwacyjne, wytyczne kliniczne;
- ❖ **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim, pełne teksty publikacji.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszej aktualizacji włączono:

- otwarte badanie randomizowane ECTOPIC opisane w publikacji Bertels 2024¹ oceniające skuteczność flekainidu w porównaniu z metoprololem w zmniejszaniu częstości występowania ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci,
- badanie retrospektywne opisane w publikacji Bertels 2021 oceniające skuteczność leków przeciwarytmicznych u dzieci z idiopatycznymi, częstymi, objawowymi lub bezobjawowymi, ekstrasystoliami pochodzenia komorowego, z bezobjawowym częstoskurczem komorowym lub jego brakiem;

¹ „Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.”

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Tabela 2. Opis i wyniki badań dla wskazania drgawki inne niż określone w ChPL

Badanie	Metodyka	Kryteria Selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Bertels 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności flekainidu w porównaniu z metoprololem w zmniejszaniu częstości występowania ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci.</p> <p>Typ badania: Otwarte, prospektywne, randomizowane, wielośrodkowe, badanie crossover.</p> <p>Interwencja: Flekainid w dawce 4 mg/kg /dzień przez 5 dni. Jeżeli po 5 dniach uzyskano <5% redukcję obciążenia PVC dawkę flekainidu zwiększano do 6 mg/kg /dzień i przez następne 5 dni stosowano zwiększoną dawkę. Lek odstawiono po tym czasie. (crossover)-> po 2 tygodniach przerwy włączono metoprolol w dawce 2 mg/kg /dzień przez 5 dni. Jeżeli po 5 dniach uzyskano <5% redukcję obciążenia PVC dawkę metoprololu zwiększano do 3 mg/kg /dzień i przez następne 5 dni stosowano zwiększoną dawkę; Metoprolol w dawce 2 mg/kg /dzień przez 5 dni. Jeżeli po 5 dniach uzyskano <5% redukcję obciążenia PVC dawkę metoprololu zwiększano do 3 mg/kg /dzień</p>	<p>Populacja: Dzieci do 18. roku życia z ekstrasystoliami pochodzenia komorowego.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 1 i < 18 lat; serce o prawidłowej strukturze, potwierdzonej badaniem echokardiograficznym; obciążenie PVC >15% w 2 różnych 24-godzinnych pomiarach holtera, z idiopatycznym częstoskurczem komorowym lub bez niego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kryteria wykluczenia obejmowały wiek <1 rok (ze względu na znaczną szansę na spontaniczne ustąpienie PVC); wady strukturalne serca; operacje kardiologiczne w wywiadzie; zapalenie mięśnia sercowego; kardiomiopatie; wrodzona arytmia; PVC/VT wrażliwe na werapamil (VT- częstoskurcz komorowy, ang. <i>ventricular tachycardia</i>); upośledzenie umysłowe. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowy PK: procentowa redukcja obciążenia PVC w 48-godzinny pomiarze holtera, na podstawie różnicy między obciążeniem PVC na początku badania a pomiarem obciążenia PVC po 5 dniach leczenia; Zbiórca pierwszorzędowy PK: procentowe zmniejszenie obciążenia PVC w 48-godzinny pomiarze holtera, na podstawie różnicy między 	<p>Wyniki: Od września 2018 r. do grudnia 2022 r. w fazie przesiewowej (ang. screening) obserwowano 60 pacjentów. 51 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania, a u 9 pacjentów nie stwierdzono obciążenia PVC >15%. Ostatecznie 19 pacjentów wyraziło zgodę na udział w badaniu. 35 okresów leczenia i 70 pomiarów holtera zostało wykorzystanych do analizy wyników pierwotnych.</p> <p>Obciążenie PVC na początku badania wynosiło 21,7% (n=18; SD±14,0) dla pacjentów przed rozpoczęciem stosowania flekainidu i 21,2% (n=17; SD±11,5) dla pacjentów przed rozpoczęciem stosowania metoprololu. Szacowane średnie zmniejszenie obciążenia PVC, po 5 dniach od rozpoczęcia podawania leku wynosiło: 10,6 % dla flekainidu (95%CI: 5,8; 15,3) i 2,4 % dla metoprololu (95%CI: 22,7; 7,5). W analizie modelu mieszanego wykazano IS różnicę dla średniego zmniejszenia obciążenia PVC: 8,2 % [(95%CI: 0,86; 15,46), p=0,031]. Redukcję PVC o <5% uzyskano u 6 z 18 pacjentów otrzymujących flekainid w dawce 4 mg/kg na dobę i u 9 z 17 pacjentów otrzymujących metoprolol w dawce 2 mg/kg na dobę. Zgodnie z protokołem pacjenci ci otrzymali wyższe dawki leków (6 mg/kg dziennie dla flekainidu i 3 mg/kg dziennie dla metoprololu). Po 5 dniach stosowania najwyższej dawki oszacowane średnie zmniejszenie obciążenia PVC wynosiło 12,3 % dla flekainidu (95%CI: 7,3; 17,2) i 4,8 % dla metoprololu (95%CI: 20,6; 10,1). Różnica w szacowanym średnim zmniejszeniu obciążenia PVC wynosiła 7,5 % zgodnie z analizą modelu mieszanego [(95%CI: 0,20; 14,76), p=0,044].</p> <p>Trzech pacjentów nie ukończyło drugiego okresu leczenia. Dwóch pacjentów zdecydowało się przerwać badanie po pierwszym okresie przyjmowania leków (jeden z powodu złego samopoczucia/deorientacji podczas leczenia flekainidem, drugi po leczeniu metoprololem z przyczyn niezwiązanych z badaniem). U trzeciego pacjenta, który rozpoczął leczenie flekainidem, tydzień po zwiększeniu dawki flekainidu w elektrokardiogramie pojawiły się objawy charakterystyczne dla Zespołu Brugadów, bez zmniejszenia częstości występowania PVC. Flekainid został natychmiast odstawiony. Pacjent został przebadany genetycznie, nie stwierdzono u niego Zespołu Brugadów. U pozostałych pacjentów wystąpiło niewiele działań niepożądanych, z których żadne nie doprowadziło do przerwania badania; u 2 wystąpiło zmęczenie podczas leczenia flekainidem, u 3 wystąpiło zmęczenie podczas leczenia metoprololem, a u 1 wystąpiły również koszmary senne.</p> <p>Odpowiedź poszczególnych pacjentów: Podczas leczenia dawką początkową flekainidu przez 5 dni (średnia, 3,6 mg/kg dziennie; SD±0,9), u 8 pacjentów wystąpiła redukcja obciążenia PVC poniżej 5%. Po zwiększeniu dawki (średnio 5,3 mg/kg na dobę; SD±0,74), 1 dodatkowy pacjent zareagował na flekainid, wystąpiła redukcja obciążenia PVC do poniżej 5%. Po 5 dniach stosowania początkowej dawki metoprololu (średnio 2,0 mg/kg na dobę; SD±0,2) u żadnego z pacjentów nie doszło do zmniejszenia obciążenia PVC do poniżej 5%. Zwiększenie dawki metoprololu (średnio 2,8 mg/kg dziennie; SD±0,2) spowodowało, że u 1 pacjenta obciążenie PVC spadło poniżej 5%. W dalszej analizie nie stwierdzono korelacji między % redukcji PVC w odpowiedzi</p>

	<p>i przez następne 5 dni stosowano zwiększoną dawkę. Lek odstawiono po tym czasie. (crossover)-> po 2 tygodniach przerwy włączono flekainid w dawce 4 mg/kg /dzień przez 5 dni. Jeżeli po 5 dniach uzyskano <5% redukcję obciążenia PVC dawkę flekainidu zwiększano do 6 mg/kg /dzień i przez następne 5 dni stosowano zwiększoną dawkę.</p>	<p>obciążeniem PVC przy pomiarze wyjściowym a pomiarem obciążenia PVC przy najwyższej zastosowanej dawce.</p> <p>[Komentarz analityka Agencji: Obciążenie PVC definiuje się jako procent całkowitej liczby PVC podzielony przez całkowitą liczbę pobudeń podczas monitorowania²]</p>	<p>na metoprolol a średnią częstością akcji serca, przy której PVC były tłumione podczas ćwiczeń (p=0,291).</p> <p>Wnioski: Metoprolol ma minimalny wpływ na obciążenie PVC.</p>
<p>Bertels 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności flekainidu, beta-blokerów, sotalolu i werapamilu u dzieci z częstymi PVC, z bezobjawowym częstoskurczem komorowym lub jego brakiem.</p> <p>Typ badania: Retrospektywne badanie wielośrodkowe.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Flekainid - średnia dawka 3,6 mg/kg mc /dzień (SD=0,8); Metoprolol - średnia dawka 1,9 mg/kg mc /dzień (SD=0,9); Propranolol - średnia dawka 1,7 mg/kg mc /dzień (SD=0,7); Atenolol - średnia dawka 1,2 mg/kg mc /dzień (SD=0,7); Sotalol - średnia dawka 3,0 mg/kg mc /dzień (SD=1,4); 	<p>Populacja: Dzieci w wieku powyżej 1 roku i poniżej 18 roku życia, cierpiące na objawowe lub bezobjawowe częste PVC, bez lub z bezobjawowym nie-/ utrzymującym się częstoskurczem komorowym.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> objawowi lub bezobjawowi pacjenci z PVC wynoszącym $\geq 5\%$ w 24-godzinym pomiarze holtera, bez lub z bezobjawowym częstoskurczem komorowym (oceniani na podstawie kolejnych pomiarów holtera). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wady strukturalne serca; operacje kardiologiczne w wywiadzie; kardiomiopatie; dziedziczne zespoły arytmiczne (ang. <i>inherited arrhythmia syndromes</i>); (na podstawie wywiadu rodzinnego, genetyki, kryteriów EKG, wyników badania echokardiograficznego i/lub MRI); pacjenci z polimorficznymi PVC lub VT; pacjenci z pęczkowym częstoskurczem komorowym; 	<p>Wyniki: Do badania włączono 35 pacjentów leczonych AAD i 14 losowo wybranych pacjentów nie leczonych AAD (grupa kontrolna), ocenianych za pomocą pomiarów holtera. U 35 pacjentów leczonych raporowano 46 epizodów leczenia (Zdefiniowanych jako przedział czasowy, w którym pacjent stosował tylko jeden rodzaj leku przeciwaritmicznego w ustalonej dawce. Jeśli dawka została zwiększona, uwzględniono tylko epizod leczenia najwyższą dawką.), z maksymalnie 3 epizodami na dziecko. Flekainid został przepisany 10 razy, beta-blokery 18 razy, sotalol 7 razy i werapamil 11 razy. Dzieci, które otrzymywały więcej niż jeden rodzaj leków antyarytmicznych podczas różnych epizodów leczenia, zostały uwzględnione w więcej niż jednej grupie. U 14 losowo wybranych nieleczonych pacjentów wystąpiło 20 epizodów PVC, które zarejestrowano w pomiarach holtera. Charakterystyka wyjściowa grup interwencji (przed rozpoczęciem leczenia) i grupy kontrolnej była porównywalna pod względem wieku w momencie rozpoznania choroby, płci, masy ciała, obciążenia PVC, morfologii zespołu QRS, odstępu sprzężenia i funkcji lewej komory (ang. <i>left ventricle</i>, LV). W grupie kontrolnej odnotowano mniej objawów, mniej częstoskurczów komorowych i niższy LVEDD (wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, ang. <i>left ventricle end-diastolic diameter</i>) Z-score (standardowy wynik) w porównaniu z grupami interwencji. Objawy zarówno w grupach interwencji, jak i kontrolnej były bardzo różnicowane. U pacjentów wystąpiły: kołatanie serca, zawroty głowy, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub omdlenia.</p> <p>Średnie odstępy między pomiarami holtera różniły się IS między pięcioma grupami (p=0,015), przy czym grupa kontrolna miała najdłuższy średni odstęp 427 dni (SD=310), grupa flekainidu 247 dni (SD=253), grupa betablokerów 139 dni (SD=175), grupa sotalolu 261 dni (SD=435) i grupa werapamilu 145 dni (SD=160). Średni czas obserwacji w badaniu wynosił 3,8 roku, nie wykazano IS różnicy między pięcioma grupami (p=0,924): 4,2 roku dla grupy kontrolnej (SD 3,6), 3,4 roku (SD=1,8) w grupie flekainidu, 3,4 roku (SD=3,2) w grupie beta-blokerów, 4,0 roku (SD=2,7) w grupie sotalolu i 3,6 roku (SD=1,6) w grupie werapamilu. Średnie zmniejszenie obciążenia PVC zarejestrowane w pomiarach holtera wyniosło -4,4% (zakres od -46 do +27%) u pacjentów leczonych AAD, w porównaniu z -4,2 % (zakres od -21 do +9%) w grupie kontrolnej. W modelu regresji liniowej nie stwierdzono związku między wiekiem a obciążeniem PVC (p=0,527). Pacjenci w grupie otrzymującej flekainid uzyskali średnią redukcję obciążenia PCV wynoszącą -13,8% (N=10), w grupie beta-blokerów -1,7% (N=18), w grupie sotalolu +1,0% (N=7) i w grupie werapamilu -3,9% (N=11).</p>

² Chung H., Burden of premature ventricular contractions beyond nonsustained ventricular tachycardia is related to the myocardial extracellular space expansion in patients with hypertrophic-cardiomyopathy, Clin Cardiol. 2020 Nov; 43(11): 1317–1325.

	<ul style="list-style-type: none">• Werapamil - średnia dawka 4,2 mg/kg mc /dzień (SD=1,1). <p>Grupa kontrolna: Brak leków przeciwaytmicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none">• pacjenci z wcześniejszymi zabiegami ablacji prądem o częstotliwości radiowej (ang. <i>radiofrequency ablation</i>) z wieloma zmianami. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none">• odsetek występowania PVC oszacowany na podstawie pomiarów holtera.	<p>Ogólny test dla uogólnionego liniowego modelu mieszanego (ang. <i>overall test from the generalized linear mixed model</i>) wykazał IS różnice w zmniejszeniu obciążenia PCV między pięcioma grupami (p=0,032). Podczas porównywania parami pacjentów z grup interwencji z grupą kontrolną, wykazano IS różnicę jedynie między grupą flekainidu a grupą kontrolną (p=0,033).</p> <p>Wnioski: U dzieci z częstymi objawowymi lub bezobjawowymi PVC, z częstymi objawowymi lub bezobjawowymi VT, skuteczność leków przeciwaytmicznych jest bardzo ograniczona. Według autorów publikacji jedynie flekainid wydaje się mieć IS wpływ na zmniejszenie PVC.</p>
--	---	---	--

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji przeglądu Agencji odnaleziono 2 publikacje:

- badanie RCT crossover Bertels 2024 oceniające skuteczność flekainidu w porównaniu z metoprololem w zmniejszaniu częstości występowania ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci;
- badanie retrospektywne Bertels 2021 oceniające skuteczność leków przeciwaritmicznych u dzieci z idiopatycznymi, częstymi, objawowymi lub bezobjawowymi, ekstrasystoliami pochodzenia komorowego, z bezobjawowym częstoskurczem komorowym lub jego brakiem;

W badaniu Bertels 2024 wykazano minimalny wpływ Metoprololu na spadek obciążeniem PVC. Po 5 dniach stosowania początkowej dawki metoprololu (średnio 2,0 mg/kg na dobę; $SD\pm 0,2$) u żadnego z pacjentów (N= 17) nie doszło do zmniejszenia obciążenia PVC do poniżej 5%. Zwiększenie dawki metoprololu (średnio 2,8 mg/kg dziennie; $SD\pm 0,2$) spowodowało, że u 1 pacjenta obciążenie PVC spadło poniżej 5%.

W badaniu Bertels 2021 wskazano, iż u dzieci z częstymi objawowymi lub bezobjawowymi PVC, z częstymi objawowymi lub bezobjawowymi VT, skuteczność leków przeciwaritmicznych jest bardzo ograniczona. Pacjenci w grupie beta-blokerów uzyskali średnią redukcję obciążenia PCV wynoszącą -1,7% (N=18).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bertels 2024	Bertels R. A., Kammeraad J. A. E., et al, ECTOPIC trial: The efficacy of flecainide Compared To metoprolol in reducing Premature ventricular Contractions: A randomized open-label crossover study in pediatric patients, Heart Rhythm (2024), https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.07.111
Bertels 2021	Bertels R. A., Kammeraad J. A. E., et al, The Efficacy of Anti-Arrhythmic Drugs in Children With Idiopathic Frequent Symptomatic or Asymptomatic Premature Ventricular Complexes With or Without Asymptomatic Ventricular Tachycardia: a Retrospective Multi-Center Study, Pediatric Cardiology (2021) 42:883–890, https://doi.org/10.1007/s00246-021-02556-7

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

ESC 2020	Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio -Thoracic Surgery (EACTS). Kardiologia Polska 2/2021.
Zhu 2024	Zhu W, Yuan H and Lv J (2024) Advancements in the diagnosis and management of premature ventricular contractions in pediatric patients. Front. Pediatr. 12:1373772. doi: 10.3389/fped.2024.1373772,

Pozostałe publikacje

OT.4221.27.2021	Metoprolol we wskazaniu: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Aneks do opracowania nr: OT.4321.10.2018
Opinia RP 169/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 169/2021 z dnia 15 listopada 2021 roku, w sprawie substancji czynnej metoprololum we wskazaniach pozarejestacyjnych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_51_303_15112021_o_169_metoprololum_off-label_cykl_zacz.pdf (data dostępu 10.10.2024 r.)
OT.4321.10.2018	Metoprololum we wskazaniach: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-43/2015. Data ukończenia: 13.12.2018 r.
AOTMiT-OT-434-43/2015	Metoprololum w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 19.01.2016 r.
Opinia RP 356/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 356/2018 z dnia 20 grudnia 2018 r. w sprawie substancji czynnej metoprololum we wskazaniach pozarejestacyjnych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_504_181220_opinia_356_metoprololum_off-label_cykl.pdf (data dostępu: 04.10.2021 r.)
Obwieszczenie MZ – 18.09.2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.

5. Załączniki

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

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające metoprolol refundowane we wskazaniu ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 r.ż.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Metocard (Metoprololi tartras), tabl., 100 mg	30 szt.	05909990034529	7,56	10,61	8,67	ryczałt	4,63
Metocard (Metoprololi tartras), tabl., 50 mg	30 szt.	05909990034420	5,51	7,48	4,34	ryczałt	5,71
Metoprolol Medreg (Metoprololi tartras), tabl. powł., 100 mg	30 szt.	08595566452483	5,62	8,67	8,67	ryczałt	3,20

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	(((((Metoprolol OR (Metoprolol*)) OR (Betaloc)) OR (Betaloc-Astra)) OR (Betaloc Astra)) OR (Spesicor)) OR (Spesikor)) OR (H 93-26)) OR (H 9326)) OR (H 93 26)) OR (CGP-2175)) OR (CGP2175)) OR (CGP 2175)) OR (Metoprolol Tartrate)) OR (Lopressor)) OR (Betalok)) OR (Beloc-Duriles)) OR (Beloc Duriles)) OR (Metoprolol Succinate)) OR (Metoprolol CR-XL)) OR (Metoprolol CR XL)) OR (Toprol-XL)) OR (Toprol XL)) OR (metoprolol oros)) OR (metoprolol durules)) OR ("Metoprolol"[Mesh]) AND (((((ventric* OR (ventricular)) AND ((ectopic) OR (premature))) AND (((complex) OR (beat)) OR (beats)) OR (contraction*))) OR (((ventric* OR (ventricular) AND (extrasystole*))) OR ("Ventricular Premature Complexes"[Mesh]))) AND (((((teen*) OR (adolescenc*) OR (Youth*)) OR (infant*)) OR (child*)) OR ("Child"[Mesh]) OR ("Infant"[Mesh]) OR ("Adolescent"[Mesh]))	16
3	(((((teen*) OR (adolescenc*) OR (Youth*)) OR (infant*)) OR (child*)) OR ("Child"[Mesh]) OR ("Infant"[Mesh]) OR ("Adolescent"[Mesh]))	5,153,621
2	(((((ventric* OR (ventricular)) AND ((ectopic) OR (premature))) AND (((complex) OR (beat)) OR (beats)) OR (contraction*))) OR (((ventric* OR (ventricular) AND (extrasystole*))) OR ("Ventricular Premature Complexes"[Mesh]))	15,422
1	(((((Metoprolol OR (Metoprolol*)) OR (Betaloc)) OR (Betaloc-Astra)) OR (Betaloc Astra)) OR (Spesicor)) OR (Spesikor)) OR (H 93-26)) OR (H 9326)) OR (H 93 26)) OR (CGP-2175)) OR (CGP2175)) OR (CGP 2175)) OR (Metoprolol Tartrate)) OR (Lopressor)) OR (Betalok)) OR (Beloc-Duriles)) OR (Beloc Duriles)) OR (Metoprolol Succinate)) OR (Metoprolol CR-XL)) OR (Metoprolol CR XL)) OR (Toprol-XL)) OR (Toprol XL)) OR (metoprolol oros)) OR (metoprolol durules)) OR ("Metoprolol"[Mesh])	9,212

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp metoprolol/	34267
2	(Metoprolol or Metoprolol* or Betaloc or Betaloc-Astra or Betaloc Astra or Spesicor or Spesikor or H 93-26 or H 9326 or H 93 26 or CGP-2175 or CGP2175 or CGP 2175 or Metoprolol Tartrate or Lopressor or Betalok or Beloc-Duriles or Beloc Duriles or Metoprolol Succinate or Metoprolol CR-XL or Metoprolol CR XL or Toprol-XL or Toprol XL or metoprolol oros or metoprolol durules).af.	39247
3	1 or 2	39247
4	exp heart ventricle extrasystole/	15292
5	exp child/	2856000
6	exp adolescent/	1722900
7	exp infant/	1022497
8	(teen* or adolescen* or Youth*).af.	2043818
9	(teen* or adolescen* or Youth* or infant* or child*).af.	4908067
10	5 or 6 or 7 or 9	5120697
11	ventricular.af.	568065
12	ventric*.af.	852254
13	11 or 12	852254
14	premature.af.	245686
15	ectopic.af.	116183
16	14 or 15	358656
17	complex.af.	2126705
18	beat.af.	48641
19	beats.af.	38218
20	contraction*.af.	264460
21	17 or 18 or 19 or 20	2444876
22	extrasystole*.af.	19339
23	13 and 22	17626
24	13 and 16 and 21	14329
25	23 or 24	23371
26	4 or 25	23371
27	3 and 10 and 26	157

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie the Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Metoprolol] explode all trees	1952
#2	(Metoprolol*)	3461
#3	#1 or #2	3461
#4	MeSH descriptor: [Ventricular Premature Complexes] explode all trees	145
#5	(ventricular)	33920
#6	(ventric*)	39235
#7	#5 or #6	39235
#8	(premature)	24463
#9	(ectopic)	2417
#10	#8 or #9	26633
#11	(complex)	42556
#12	(beat)	3043
#13	(beats)	6200
#14	(contraction*)	19801
#15	#11 or #12 or #13 or #14	69619
#16	(extrasystole*)	764
#17	#7 and # 16	7684
#18	#7 and #10 and #15	1174
#19	#17 or #18	8581
#20	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82998
#21	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	46671
#22	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	138513
#23	(child*)	234518
#24	(infant*)	81680
#25	(Youth*)	12141
#26	(adolescen*)	181395
#27	(teen*)	4281
#28	#25 or #26 or #27	185903
#29	#23 or #24 or #28	377007
#30	#20 or #21 or #22 or #29	377007
#31	#4 or #19	8625
#32	#3 and #31 and #30	25