



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-43/2015

Data ukończenia: 19 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

ACE – ang. *angiotensin-converting-enzyme*, konwertaza angiotensyny

AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

b.d. – brak danych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *confidence interval*, przedział ufności

EKG – elektrokardiogram

EMA – European Medicines Agency

ESC – European Society of Cardiology

FDA – U. S. Food and Drug Administration

IS – istotny statystycznie

ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation

ITT – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LVEF – ang. *left ventricular ejection fraction*; frakcja wyrzutowa lewej komory

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NYHA – New York Heart Association

OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans

QoL – ang. *quality of life*, jakość życia

PVC – ang. *premature ventricular contraction*; dodatkowe pobudzenia komorowe

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

RR – ang. *Relative Risk, Risk Ratio*, ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SCD – ang. *sudden cardiac death*; nagła śmierć sercowa

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
3.1. Interwencja oceniana	7
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	7
Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia	7
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	8
4.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia	8
4.2. Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.....	8
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	9
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna	9
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	10
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	11
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	11
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	13
7. Podsumowanie	13
8. Załączniki	16
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	16
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	16
8.3. Strategie wyszukiwania publikacji	16
9. Piśmiennictwo	17

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: *metoprololum* we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *metoprololum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Metoprololum			
Metocard Metoprololum 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
Metocard Metoprololum 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
Selmet Metoprololum 50 mg	30 tabl.	5909991073541	S-LAB Sp. z o. o., Polska

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do przedmiotowego zlecenia (pismo PLA.4600.512.2015.2.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestryjnych
1.	Metoprololum	doustna	ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną *metoprololum*, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-1/2013 i AOTM-RK-434-12/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniach Agencji nr AOTM-RK-434-1/2013
--	--

charakterystyk produktów leczniczych	i AOTM-RK-434-12/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne ISHLT 2014 dotyczące postępowania u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca oraz wytyczne ESC 2015 dotyczące postępowania w arytmiach. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniach nr AOTM-RK-434-1/2013 i AOTM-RK-434-12/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania. zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 1 eksperta klinicznego. Opinię otrzymaną od eksperta przedstawiono w rozdziale 3.1 Interwencja oceniana i 3.2 Alternatywne technologie medyczne.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM-RK-434-12/2013 (metoprolol w ekstrasystoliach pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia) oraz AOTM-RK-434-1/2013 (metoprolol w niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia).

Opinie otrzymane od ekspertów klinicznych:

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, metoprolol powinien być finansowany we wskazaniu ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia. Prof. Białkowski argumentuje swoją opinię następująco: „Lek sprawdzony w praktyce klinicznej”.

Opinia eksperta dotycząca finansowania metoprololu we wskazaniu niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia brzmiała „+/- raczej nie zalecany (są inne lepsze b-blokery)”.

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała opinię dotyczącą zasadności dalszego finansowania metoprololu w omawianych wskazaniach. Treść opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Poprzednia opinia Rady Przejrzystości

Substancja czynna, postać	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
		Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
Metoprololum, postać doustna	ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia	409/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję metoprololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.	Stosowanie metoprololu w populacji pediatrycznej w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

Aktualnie na liście leków refundowanych we wskazaniu ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia nie znajdują się inne substancje czynne niż metoprolol. Wytyczne nie wskazują konkretnych preparatów zalecanych do stosowania u pacjentów z ekstrasystoliami.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego ds. kardiologii dziecięcej (Prof. dr hab. Jacek Białkowski), technologie alternatywną dla metoprololu w rozpatrywanym wskazaniu mogą stanowić inne β -blokery.

Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Aktualnie na liście leków refundowanych we wskazaniu niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia znajdują się inne preparaty zawierające substancję czynną propranolol. Wytyczne kliniczne wymieniają β -blokery jako jedną z opcji u pacjentów z objawową dysfunkcją skurczową lewej komory, nie wyszczególniają jednak konkretnych substancji czynnych.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego ds. kardiologii dziecięcej (Prof. dr hab. Jacek Białkowski), technologie alternatywną dla metoprololu w rozpatrywanym wskazaniu mogą stanowić inne β -blokerzy.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

4.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

Poszukiwano wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po dacie zakończenia prac nad raportem nr AOTM-RK-434-12/2013 (poszukiwano dokumentów wytycznych na stronach tych samych towarzystw). Odnaleziono europejskie wytyczne dotyczące arytmii, w których poinformowano o możliwości zastosowania leczenia przy częstych dodatkowych pobudzeniach komorowych (ang. *premature ventricular contractions*, PVC), jednakże nie sprecyzowano jakie preparaty mogą być stosowane.

Tabela 3. Wytyczne praktyki klinicznej – ekstrasystolie pochodzenia komorowego.

Kraj/kontynent	Organizacja	Rok	Treść
Europejskie	ESC (<i>European Society of Cardiology</i>)	2015	U dzieci, w przypadku częstych pojedynczych i bezobjawowych PVC przy normalnej funkcji komorowej zaleca się brak leczenia i obserwację. Terapia farmakologiczna lub ablacja wskazane są u pacjentów z częstymi PVC; nie podano jakie preparaty powinny być stosowane w ramach farmakoterapii.

4.2. Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Poszukiwano wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po dacie zakończenia prac nad raportem nr AOTM-RK-434-1/2013 (poszukiwano dokumentów wytycznych na stronach tych samych towarzystw). Odnaleziono wytyczne ISHLT dotyczące postępowania w niewydolności serca u pacjentów pediatrycznych. Wytyczne dopuszczają stosowanie β -blokerów u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, nie wskazują jednak konkretnych preparatów z tej grupy.

Tabela 4. Wytyczne praktyki klinicznej – niewydolność serca u pacjentów pediatrycznych.

Kraj/kontynent	Organizacja	Rok	Treść
Międzynarodowe	ISHLT (<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>)	2014	<p>Leczenie farmakologiczne dzieci z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową:</p> <p>Diuretyki powinny być stosowane u pacjentów z zatrzymaniem płynów.</p> <p>Inhibitory ACE: powinny być stosowane rutynowo z objawową lub bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory, chyba, że występują przeciwwskazania. Stosowanie powinno się rozpocząć od małych dawek, które powinny być stopniowo zmniejszane do maksymalnej tolerowanej dawki. Nie wymieniono konkretnych preparatów z grupy inhibitorów ACE.</p> <p>β-blokerzy: Można rozważyć stosowanie β-blokerów u dzieci z objawową dysfunkcją skurczową lewej komory, szczególnie gdy komora systemowa ma morfologię lewej komory. Stosowanie beta-blokerów może być też rozważone u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją lewej komory. W obu przypadkach leczenie powinno zaczynać się od stosowania małych dawek, które następnie powinny być stopniowo zwiększane. Nie wymieniono konkretnych preparatów z grupy β-blokerów.</p> <p>Blokerzy receptora aldosteronowego: można rozważyć stosowanie u dzieci z objawową dysfunkcją skurczową lewej komory.</p> <p>Antagoniści receptora angiotensyny: mogą być stosowane u dzieci z dysfunkcją skurczową komory, u których korzystna byłaby blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron, a którzy mają wskazania do stosowania inhibitorów ACE.</p> <p>Digoksyna i glikozydy nasercowe: nie są zalecane u dzieci z bezobjawową dysfunkcją lewej komory, mogą być natomiast stosowane u dzieci z objawową niewydolnością serca i niską frakcją wyrzutową.</p> <p>Hydralazyna w skojarzeniu z diazotanem izosorbidu nie jest zalecana w leczeniu niewydolności serca u dzieci.</p> <p>Leki przeciwarytmiczne nie powinny być rutynowo stosowane u dzieci. Ich użycie może być uzasadnione, gdy arytmia utrzymuje się po normalizacji zaburzeń elektrolitowych oraz zaburzeń metabolicznych oraz gdy arytmia jest źle tolerowana.</p>

Kraj/ kontynent	Organizacja	Rok	Treść
			<p>Statyny nie są wskazane w leczeniu niewydolności serca u dzieci.</p> <p>Bezpośrednie inhibitory reniny nie są zalecane w leczeniu niewydolności serca u dzieci.</p> <p>Leczenie antykoagulacyjne: dzieci z zakrzepem wewnątrzsercowym powinny otrzymywać heparyny lub warfarynę. Powinno się rozważyć leczenie heparynami lub warfaryną u dzieci z zakrzepami lub zdarzeniami zakrzepowymi w wywiadzie oraz frakcją wyrzutową <25%. Dzieci z niewydolnością serca i ciągłym lub niekontrolowanym napadowym migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków powinny otrzymywać leczenie antykoagulacyjne (warfarynę lub heparyny).</p> <p>Nesirytyd, leki mające pozytywny efekt inotropowy, antagoniści receptora wazopresyny nie są zalecane do rutynowego stosowania u dzieci.</p> <p>Leczenie farmakologiczne dzieci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p> <p>Diuretyki powinny być stosowane w celu utrzymania prawidłowej równowagi płynów ustrojowych.</p> <p>Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny nie są zalecane do rutynowego stosowania.</p> <p>Antagoniści kanału wapniowego nie są zalecane do rutynowego stosowania.</p> <p>Blokery receptora aldosteronowego nie są zalecane.</p> <p>Inhibitory fosfodiesterazy nie są zalecane.</p> <p>Digoksyna i glikozydy nasercowe: nie są zalecane.</p> <p>Leki mające pozytywny efekt inotropowy nie są wskazane.</p> <p>Wazodylatatory płucne nie są zalecane.</p> <p>Nie zawarto rekomendacji dot. stosowania β-blokerów u pacjentów pediatrycznych z zachowaną frakcją wyrzutową.</p>

5. Wskazanie dowodów naukowych

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

Przyjęto takie same kryteria włączenia i wykluczenia jak w raporcie nr AOTM-RK-434-12/2013 (rozdz. 5.1.3, tab. 35).

Ze względu na ograniczenia czasowe przeprowadzono aktualizację przeszukania jednej bazy informacji medycznej (MEDLINE przez PubMed). Powtórzono strategię wyszukiwania z raportu nr AOTM-RK-434-12/2013, rozdz. 21.4, przy czym zawężono wyniki do badań opublikowanych od września 2013 r. W wyniku przeszukania odnaleziono 1 publikację, która nie spełniała kryteriów włączenia do analizy. Przeszukanie przeprowadzono 12 stycznia 2016 r.

W raporcie AOTM-RK-434-12/2013 również nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających kryteria włączenia.

Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Przyjęto takie same kryteria włączenia i wykluczenia jak w raporcie nr AOTM-RK-434-1/2013 (rozdz. 6.1.3, tab. 36).

Ze względu na ograniczenia czasowe przeprowadzono aktualizację przeszukania jednej bazy informacji medycznej (MEDLINE przez PubMed). Powtórzono strategię wyszukiwania z raportu nr AOTM-RK-434-1/2013, rozdz. 19.4, przy czym zawężono wyniki do badań opublikowanych od września 2013 r. W wyniku przeszukania odnaleziono 39 publikacji, z czego żadna nie spełniała kryteriów włączenia do analizy. Przeszukanie przeprowadzono 7 stycznia 2016 r.

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

Dane dotyczące skuteczności metoprololu w ekstrasystoliach pochodzenia komorowego przedstawiono w raporcie nr AOTM-RK-434-12/2013 (rozdz. 9.2).

Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Dane dotyczące skuteczności metoprololu w niewydolności serca przedstawiono w raporcie nr AOTM-RK-434-1/2013 (rozdz. 9.2).

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Metocard

o Działania niepożądane

Działania niepożądane wg ChPL Metocard oraz działania niepożądane zareportowane przez FDA przedstawiono w raporcie nr AOTM-RK-434-1/2013 (rozdz. 9.2.4) oraz w raporcie nr AOTM-RK-434-12/2013 (rozdz. 10.2.2).

o Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradykardia: w razie narastania bradykardii dawkę preparatu należy zmniejszyć lub odstawić lek stopniowo zmniejszając dawkę.

Odstawianie. Leków beta-adrenolitycznych nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości lek należy odstawiać stopniowo przez okres co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę o połowę, aż do uzyskania dawki odpowiadającej połowie najmniejszej dawki leku (tj. 25 mg). Tę końcową dawkę należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W przypadku wystąpienia objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie leków beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

Astma. Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli chory na astmę stosuje lek beta2-adrenomimetyczny (w postaci tabletek lub inhalacji), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy skontrolować dawkę beta2-adrenomimetyku i zwiększyć ją w razie konieczności.

Glikemia. Metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii w leczeniu cukrzycy i maskować objawy hipoglikemii.

Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego mogą niekiedy ulegać nasileniu podczas leczenia metoprololem (możliwość wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego).

Metoprolol może nasilać objawy **chorób naczyń obwodowych** z uwagi na działanie hipotensyjne.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania selektywnych beta-adrenolityków u pacjentów z **dławicą Prinzmetala**.

W przypadku gdy metoprolol przepisany jest pacjentom z **guzem chromochłonnym**, należy wcześniej zastosować lek o działaniu alfa-adrenolitycznym i kontynuować jego podawanie jednocześnie z metoprololem.

Leczenie metoprololem może maskować objawy **nadczynności tarczycy**.

Przed zabiegiem operacyjnym należy poinformować anestezjologa o tym, że pacjent przyjmuje leki beta-adrenolityczne. Ich odstawienie na czas operacji nie jest zalecane. Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, metoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Adrenalina nie zawsze daje pożądaną skutek terapeutyczny u osób leczonych lekami beta-adrenolitycznymi.

Leki beta-adrenolityczne mogą zaostrzać objawy **łuszczycy** lub powodować jej wystąpienie. Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz raport nr AOTM-RK-434-1/2013 (rozdz. 9.2.4) oraz nr AOTM-RK-434-12/2013 (rozdz. 10.2.2).

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania metoprololu ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Finansowanie metoprololu w ramach obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Metoprololum	Metocard, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	3,95	4,15	5,15	3,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,84
Metoprololum	Metocard, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,38	6,70	8,70	7,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,88

UCZ – urzędowa cena zbytu, **CD** – cena detaliczna, **CHB** – cena hurtowa brutto, **PO** – poziom odpłatności, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, **WLF** – wysokość limitu finansowa.

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 6. Liczba pacjentów i kwota refundacji niektórych ocenianych substancji czynnych na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Metoprolololi tartas	1 733	10 015,60	1 197	1 803,06

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną metoprolol we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia oraz niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.

W ramach niniejszej oceny przeprowadzono aktualizację opracowań AOTM-RK-434-1-2013 i AOTM-RK-434-12-2013, które przygotowano dla tego samego problemu zdrowotnego.

Problem zdrowotny

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego to inaczej dodatkowe pobudzenia komorowe. Ekstrasystolia pochodzenia komorowego najczęściej rozpoznawana jest przypadkowo w rejestracji 24-EKG metodą Holtera.

W niektórych przypadkach, szczególnie u chorych z dysfunkcją lewej komory, pacjenci mogą odczuwać niemiernie uderzenia serca, wypadanie rytmu, uczucie niepokoju, a nawet omdlenia. Wskazane jest wykonanie badań dodatkowych, takich jak: standardowe EKG – w celu określenia morfologii PVC, test wysiłkowy, badanie echokardiograficzne, które pozwalają na wykluczenie bądź potwierdzenie organicznej choroby serca. U osób bez organicznej choroby serca występowanie PVC nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej (ang. *sudden cardiac death*, SCD). Natomiast w populacji z pozawałowym uszkodzeniem serca częste występowanie ektopii komorowej (w wielu publikacjach jako wartość progową uznaje się 10 PVCs/godz.) powoduje wzrost ryzyka SCD w długoletniej obserwacji. Należy również pamiętać, że częste i długotrwałe PVCs mogą przyczynić się do powstania kardiomiopatii tachyarytmicznej.

PVC występują u dzieci stosunkowo często. Pojedyncze PCV rejestruje się w zapisach EKG u 0,3–0,7% dzieci, a w badaniu holterowskim w 18–33% przypadków. Dodatkowe pobudzenia komorowe występują częściej u dziewcząt (0,534%) niż u chłopców (0,497%).

Niewydolność serca zgodnie z definicją wytycznych ESC 2012 jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczania tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napełniania.

Częstość występowania niewydolności serca w populacji europejskiej ocenia się na 0,4–2% (6,5–10 mln osób), w Polsce choruje na nią około 1 miliona osób. Na podstawie badań epidemiologicznych wynika, iż zapadalność i chorobowość na niewydolność serca rośnie wraz z wiekiem. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania niewydolności serca u dzieci jest problematyczne. Niewydolność serca występuje w

około 8 na 1000 żywych urodzeń. Szacuje się, że roczna częstość występowania niewydolności serca w wyniku wad wrodzonych jest między 1 a 2 na 1000 urodzeń żywych.

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o złym rokowaniu. W ciągu roku od chwili rozpoznania niewydolności serca umiera 20–30 proc. chorych. Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ona ok. 40–50 proc.

W pierwszej kolejności należy ustalić przyczynę wystąpienia niewydolności serca, co umożliwi wybór odpowiedniego leczenia. W postępowaniu nefarmakologicznym należy stosować się do następujących zaleceń: kontroli masy ciała, ograniczenia spożycia soli kuchennej i płynów, edukacji chorego i jego rodziny, zakazu palenia tytoniu, prewencji infekcji grypy i zapalenia płuc poprzez szczepienia ochronne. Duże znaczenie ma również unikanie leków nasilających niewydolność serca: glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antyarytmicznych, leków przeciwdepresyjnych oraz α 1-blokerów.

Zgodnie z zaleceniami ESC 2015 leczenie farmakologiczne niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (skurczowej niewydolności serca) opiera się na stosowaniu diuretyków w połączeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby, czyli inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), β -blokerów, blokerów receptora angiotensynowego (ARB) i antagonistów receptora mineralo-kortykoidowego (MRA).

Oceniana technologia medyczna

Metoprolol jest selektywnym lekiem β 1-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory β 1-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów β 2-adrenergicznych. Metoprolol wykazuje jedynie nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych. Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza efekt wywołany przez nagły wyrzut katecholamin, takie jak tachykardia, zwiększona pojemność minutowa i kurczliwość serca, a ponadto obniża ciśnienie tętnicze krwi. W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w połączeniu z lekami β 2-adrenomimetycznymi.

W 2013 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję metoprololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.

Alternatywne technologie medyczne

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia. Aktualnie na liście leków refundowanych we wskazaniu ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia nie znajdują się inne substancje czynne niż metoprolol. Wytyczne nie wskazują konkretnych preparatów zalecanych do stosowania u pacjentów z ekstrasystoliami. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego ds. kardiologii dziecięcej (Prof. dr hab. Jacek Białkowski), technologię alternatywną dla metoprololu w rozpatrywanym wskazaniu mogą stanowić inne β -blokery.

Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia. Aktualnie na liście leków refundowanych we wskazaniu niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia znajdują się inne preparaty zawierające substancję czynną propranolol. Wytyczne kliniczne odnoszą się generalnie do β -blokerów, bez wyszczególnienia konkretnych substancji czynnych. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego ds. kardiologii dziecięcej (Prof. dr hab. Jacek Białkowski), technologię alternatywną dla metoprololu w rozpatrywanym wskazaniu mogą stanowić inne β -blokery.

Wyniki analizy klinicznej

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego. Zarówno w pierwotnym opracowaniu jak i w aktualizacji nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie metoprololu w leczeniu ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopismach medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w

ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach. Według danych z systemu informacji FDA o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem metoprololu zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Niewydolność serca. W pierwotnym opracowaniu odnaleziono 2 przeglądy systematyczne: Frobel 2011 oraz Beggs 2008. Zidentyfikowane opracowania wtórne nie uwzględniały badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy.

Autorzy obu przeglądów systematycznych Frober 2009 i Beggs 2008 podkreślają, iż istnieje wiele badań klinicznych oraz wytycznych dotycząca leczenia niewydolności serca u osób dorosłych. Jednakże, silne dowody naukowe odnośnie terapii niewydolności serca u dzieci są ograniczone. W większości są to badania kliniczne niskiej wiarygodności, które charakteryzują się:

- brakiem RCT (badania retrospektywne, *case series*);
- małą liczebnością próby;
- używaniem różnych instrumentów do mierzenia oceny efektywności klinicznej.

Po przeprowadzeniu wyszukiwania badań pierwotnych opublikowanych po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych, zidentyfikowano 1 badanie RCT (Ghader 2009) porównujące metoprolol z placebo w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Analizowane badanie stanowi randomizowaną próbę kliniczną niskiej wiarygodności, uzyskało 2 pkt na 5 w skali Jadad. Ponadto, liczebność próby jest niska do badania włączono tylko 30 pacjentów z wieku od 3 mies. do 10 lat z łagodną lub umiarkowaną postacią niewydolności serca z powodu przecięcia lewej komory serca.

Kolejnym ograniczeniem jest brak oceny istotnych punktów końcowych: zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; poprawa niewydolności serca wg NYHA, hospitalizacja oraz krótki okres obserwacji. W badaniu Ghader 2009 analizowano wyłącznie poprawę LVEF, a okres obserwacji wynosił tylko 3 mies. Ponadto nie przedstawiono w analizowanej próbie klinicznej punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa dla metoprololu.

Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania metoprololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci jest ograniczone.

Według danych z systemu informacji FDA o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem metoprololu zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W aktualizacji pierwotnego opracowania nie odnaleziono dodatkowych dowodów naukowych.

Opinie ekspertów

Ekspert kliniczny wypowiedział się za zasadnością finansowania metoprololu we wskazaniu ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia. Odnośnie stosowania metoprololu we wskazaniu niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia, ekspert wskazał, że metoprolol nie jest zalecany oraz, że dostępne są lepsze β -blokery.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Ze względu na ograniczone dane niemożliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

8. Załączniki

8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Raport nr AOTM-RK-434-1/2013 – metoprolol w niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia.

Raport nr AOTM-RK-434-12/2013 – metoprolol w ekstrasystoliach pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia.

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB.

8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – ekstrasystole pochodzenia komorowego

Numer	Zapytanie	Liczba
1	"Metoprolol"[Mesh]	4 949
2	((beloc AND duriles) OR (belok AND zok) OR betaloc OR (h AND (93-26 OR 9326 OR (93 AND 26))) OR metoprolol OR metopolol OR betalok OR CGP-2175 OR (CGP AND 2175) OR CGP2175 OR betaloc-astra OR betalocastra OR lopressor OR seloken OR spesicor OR spesikor OR beloc-duriles OR belocduriles))	12 004
3	#1 OR #2	12 004
4	"Ventricular Premature Complexes"[Mesh]	1 702
5	((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (beat OR beats OR complex OR contractions OR contraction)) OR (ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles))	11 151
6	#4 OR #5	11 151
7	"Infant"[Mesh]	988 524
8	"Adolescent"[Mesh]	1 688 266
9	"Child"[Mesh]	1 631 689
10	child OR children OR adolescent OR infant	3 332 403
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	3 332 403
12	#3 AND #6	79
13	#12 AND #11	11
14	("2013/09/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("2013/09/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	2 664 465
15	#13 AND #14	1

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – niewydolność serca

Numer	Zapytanie	Liczba
1	Search "Metoprolol"[Mesh]	4 949
2	((beloc AND duriles) OR (belok AND zok) OR betaloc OR (h AND (93-26 OR 9326 OR (93 AND 26))) OR metoprolol OR metopolol OR betalok OR CGP-2175 OR (CGP AND 2175) OR CGP2175 OR betaloc-astra OR betalocastra OR lopressor OR seloken OR spesicor OR spesikor OR beloc-duriles OR belocduriles)	11 995
3	#1 OR #2	11 995
4	Search heart failure	192 160
5	Search Heart Failure [Mesh]	94 348
6	cardiac AND stand AND still	111
7	decompensatio OR cordis	1 682
8	cardial OR myocardial OR heart OR cardiac	1 555 074

Numer	Zapytanie	Liczba
9	decompensation OR insufficiency OR failure OR incompetence	834 146
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2 136 703
11	"Infant"[Mesh]	988 082
12	"Adolescent"[Mesh]	1 687 210
13	"Child"[Mesh]	1 630 834
14	child OR children OR adolescent OR infant	3 330 270
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	3 330 270
16	#3 AND #10	4 785
17	#15 AND #16	343
18	("2013/09/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("2013/09/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	2 645 857
19	#17 AND #18	39

9. Piśmiennictwo

ESC 2015	Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggreffe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015 Nov 1;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.
Ghader 2009	Ghader FR, Abaskhanian ZA. Influence of metoprolol on systolic and diastolic function in children with heart failure. Pak J Biol Sci. 2009 Mar 1;12(5):451-4.
ISHLT 2014	Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, Dubin A, Everitt M, Gajarski R, Mertens L, Miyamoto S, Morales D, Pahl E, Shaddy R, Towbin J, Weintraub R. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. J Heart Lung Transplant. 2014 Sep;33(9):888-909. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.002.