



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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 grudzień 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
2.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia	4
2.2. Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.....	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	9
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	10
3.2. Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.....	10
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów	10
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	11
3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	12
3.3. 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
5.2.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia	14
5.2.2. Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia	15

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-43/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej metoprololum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

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

2.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

W okresie 07-10.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: strony internetowe następujących organizacji - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego;
- europejskie i/lub międzynarodowe: bazy danych - MEDLINE (przez PubMed), TRIP Database; strony internetowe następujących organizacji - European Society of Cardiology, The International Society for Heart and Lung Transplantation.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej na temat zastosowania metoprololum w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia odnaleziono wytyczne z 2016 opracowane przez European Society of Cardiology (ESC) dotyczące postępowania w przypadku migotania przedsionków oraz wytyczne Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw leczenia migotania przedsionków, które stanowią podsumowanie wytycznych ESC z 2016 wykonane przez członków grupy roboczej wybranych przez ESC.

Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do populacji pediatrycznej. Rekomendacje zalecają zastosowanie metoprololu zarówno w celu doraźnej jak i długoterminowej kontroli częstości rytmu komór. W wytycznych Podkreślają zaznaczono, iż beta-adrenolityki w monoterapii często stanowią leczenie pierwszego rzutu w celu kontroli częstości rytmu komór. Ponadto beta-adrenolityki cechują się dobrym profilem tolerancji u pacjentów w każdym wieku. W przypadku kardiomiopatii przerostowej wytyczne wymieniają ogólnie beta-adrenolityki jako jedną z opcji leczenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p data-bbox="159 1532 389 1682">European Society of Cardiology/ Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2016</p> <p data-bbox="188 1749 344 1776">Europa/ Polska</p>	<p data-bbox="411 1256 1262 1283">Leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków</p> <p data-bbox="411 1288 1452 1435">Kontrola częstości rytmu komór jest integralną częścią postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF). Często wystarcza, by zmniejszyć objawy związane z AF. Farmakologiczną kontrolę częstości rytmu komór — zarówno doraźnie, jak i długoterminowo — można uzyskać za pomocą beta-adrenolityków, digoksyny, antagonistów wapnia, diltiazemu i werapamilu, a także leczenia skojarzonego. Niektóre leki antyarytmiczne również mogą zwalniać czynność komór (amiodaron, dronedaron, sotalol oraz w pewnym stopniu propafenon), ale powinno się je stosować tylko u pacjentów wymagających kontroli rytmu serca.</p> <p data-bbox="411 1442 799 1469"><u>Doraźna kontrola częstości rytmu komór</u></p> <p data-bbox="411 1473 1452 1744">W celu doraźnej kontroli częstości rytmu komór beta-adrenolityki oraz diltiazem/werapamil są preferowane w stosunku do digoksyny ze względu na ich szybki początek działania oraz skuteczność w stanach zwiększonej aktywności współczulnej. Wybór leku i docelowa częstość rytmu komór będą zależały od charakterystyki pacjenta, objawów, LVEF oraz parametrów hemodynamicznych, ale początkowo dopuszczalne wydaje się mniej rygorystyczne podejście do kontroli częstości rytmu komór. Konieczne może być leczenie skojarzone. U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) należy stosować beta-adrenolityki, preparaty naparstnicy (digoksynę lub digitoksynę) bądź ich skojarzenia, ponieważ diltiazem i werapamil mogą wywierać ujemne działanie inotropowe u pacjentów z LVEF < 40%. U pacjentów w krytycznie ciężkim stanie oraz tych ze znacznie zaburzoną czynnością skurczową lewej komory można stosować amiodaron dożylnie, jeżeli zbyt szybka czynność komór prowadzi do niestabilności hemodynamicznej. U pacjentów w niestabilnym stanie klinicznym należy rozważyć pilną kardiowersję.</p> <p data-bbox="411 1751 1034 1778"><u>Długoterminowa farmakologiczna kontrola częstości rytmu komór</u></p> <p data-bbox="411 1783 1452 2022">Beta-adrenolityk w monoterapii często jest lekiem pierwszego rzutu w celu kontroli częstości rytmu komór, co opiera się głównie na obserwacjach lepszej doraźnej kontroli częstości rytmu komór w porównaniu z digoksyną. U pacjentów z AF nie obserwuje się prognostycznych korzyści ze stosowania beta-adrenolityków stwierdzanych u pacjentów z HFrEF z rytmem zatokowym. W metaanalizie indywidualnych danych pacjentów uzyskanych w RCT beta-adrenolityki nie zmniejszały umieralności ogólnej w porównaniu z placebo u pacjentów z AF na początku obserwacji (HR 0,97; 95% CI 0,83–1,14; p = 0,73), natomiast u pacjentów z rytmem zatokowym stwierdzono wyraźną korzyść (HR 0,73; 95% CI 0,67–0,80; p < 0,001). W tej analizie, która objęła 3066 uczestników z HFrEF i AF, uzyskano zgodne wyniki we wszystkich podgrupach i w odniesieniu do wszystkich ocenianych wyników leczenia, bez niejednorodności między 10 uwzględnionymi RCT (I2 = 0%). Mimo tego braku korzyści prognostycznych w HFrEF grupa robocza autorów niniejszych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
	<p>wytucznych wciąż uważa beta-adrenolityki za użyteczne leki pierwszego rzutu w celu kontroli częstości rytmu komór w wszystkich pacjentów z AF, biorąc pod uwagę potencjał poprawy objawowej i czynnościowej wynikający z kontroli częstości rytmu komór, niestwierdzenie szkodliwości w opublikowanych badaniach, a także dobry profil tolerancji u pacjentów w każdym wieku, zarówno z rytmem zatokowym, jak i AF. Wytuczne nadmienią, że w porównaniu z placebo stosowanie beta-adrenolityków wiąże się z obniżeniem ryzyka nowego AF u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym. Donoszono również, że beta-adrenolityki ograniczają występowanie objawowych nawrotów AF, ale ta obserwacja może wynikać z korzystnego wpływu kontroli częstości rytmu komór, która powoduje, że AF częściej staje się bezobjawowe.</p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="399 450 563 548">Leczenie</th> <th data-bbox="563 450 796 548">Doraźna kontrola częstości rytmu komór za pomocą leków dożylnych</th> <th data-bbox="796 450 1144 548">Długoterminowa kontrola częstości rytmu komór za pomocą leków doustnych</th> <th data-bbox="1144 450 1461 548">Profil działań niepożądanych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="399 548 563 846">metoprolol</td> <td data-bbox="563 548 796 846">Bolus 2,5–10 mg <i>i.v.</i> (w razie potrzeby powtarzany)</td> <td data-bbox="796 548 1144 846">Łączna dawka dobową 100–200 mg (w zależności od preparatu)</td> <td data-bbox="1144 548 1461 846">Do najczęściej zgłaszanych objawów ubocznych należą: senność, ból głowy, obrzęki obwodowe, objawy ze strony górnych dróg oddechowych, podrażnienie przewodu pokarmowego i zawroty głowy. Do działań niepożądanych należą: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy i spadek ciśnienia tętniczego.</td> </tr> </tbody> </table>	Leczenie	Doraźna kontrola częstości rytmu komór za pomocą leków dożylnych	Długoterminowa kontrola częstości rytmu komór za pomocą leków doustnych	Profil działań niepożądanych	metoprolol	Bolus 2,5–10 mg <i>i.v.</i> (w razie potrzeby powtarzany)	Łączna dawka dobową 100–200 mg (w zależności od preparatu)	Do najczęściej zgłaszanych objawów ubocznych należą: senność, ból głowy, obrzęki obwodowe, objawy ze strony górnych dróg oddechowych, podrażnienie przewodu pokarmowego i zawroty głowy. Do działań niepożądanych należą: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy i spadek ciśnienia tętniczego.													
Leczenie	Doraźna kontrola częstości rytmu komór za pomocą leków dożylnych	Długoterminowa kontrola częstości rytmu komór za pomocą leków doustnych	Profil działań niepożądanych																			
metoprolol	Bolus 2,5–10 mg <i>i.v.</i> (w razie potrzeby powtarzany)	Łączna dawka dobową 100–200 mg (w zależności od preparatu)	Do najczęściej zgłaszanych objawów ubocznych należą: senność, ból głowy, obrzęki obwodowe, objawy ze strony górnych dróg oddechowych, podrażnienie przewodu pokarmowego i zawroty głowy. Do działań niepożądanych należą: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy i spadek ciśnienia tętniczego.																			
	<p>Kardiomiopatia przerostowa Przeprowadzono stosunkowo niewiele badań dotyczących stosowania leków w celu kontroli częstości rytmu komór lub rytmu serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Beta-adrenolityki oraz diltiazem lub werapamil wydają się rozsądnymi lekami w celu kontroli częstości rytmu komór u tych pacjentów. Jeżeli nie ma istotnego zawężenia drogi odpływu lewej komory, to można również stosować digoksynę — oddzielnie lub w połączeniu z beta-adrenolitykami. Wytuczne zaznaczają, że różne leki są tak samo przydatne w celu kontroli częstości rytmu komór w AF. Wyboru beta-adrenolityku, diltiazemu/werapamilu, digoksyny lub leczenia skojarzonego należy dokonywać indywidualnie, biorąc pod uwagę charakterystykę i preferencje pacjenta. Wszystkie dostępne leki mogą wywoływać działania niepożądane i pacjenci powinni być początkowo leczeni małą dawką, którą następnie stopniowo się zwiększa w celu uzyskania poprawy objawowej. W praktyce uzyskanie częstości rytmu komór < 110/min będzie często wymagać leczenia skojarzonego. Korzyści z różnych strategii kontroli częstości rytmu komór pod względem wpływu na objawy kliniczne, jakość życia oraz inne pośrednie wyniki leczenia są przedmiotem badań.</p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="399 1189 1235 1216">Zalecenia</th> <th data-bbox="1235 1189 1337 1216">Klasa^a</th> <th data-bbox="1337 1189 1461 1216">Poziom^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="399 1216 1235 1265">Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF ≥ 40%</td> <td data-bbox="1235 1216 1337 1265">I</td> <td data-bbox="1337 1216 1461 1265">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1265 1235 1314">Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i/lub digoksyny w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF < 40%</td> <td data-bbox="1235 1265 1337 1314">I</td> <td data-bbox="1337 1265 1461 1314">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1314 1235 1391">Należy rozważyć terapię skojarzoną za pomocą różnych leków zwalniających częstość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstości rytmu komór</td> <td data-bbox="1235 1314 1337 1391">IIa</td> <td data-bbox="1337 1314 1461 1391">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1391 1235 1440">Należy rozważyć stosowanie ACEI, ARB i beta-adrenolityków w celu zapobiegania nowemu AF u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową</td> <td data-bbox="1235 1391 1337 1440">IIa</td> <td data-bbox="1337 1391 1461 1440">A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1440 1235 1491">U hemodynamicznie stabilnych pacjentów z HCM i AF zaleca się kontrolę częstości rytmu komór za pomocą beta-adrenolityków i diltiazemu/werapamilu</td> <td data-bbox="1235 1440 1337 1491">I</td> <td data-bbox="1337 1440 1461 1491">C</td> </tr> </tbody> </table>				Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF ≥ 40%	I	B	Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i/lub digoksyny w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF < 40%	I	B	Należy rozważyć terapię skojarzoną za pomocą różnych leków zwalniających częstość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstości rytmu komór	IIa	C	Należy rozważyć stosowanie ACEI, ARB i beta-adrenolityków w celu zapobiegania nowemu AF u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową	IIa	A	U hemodynamicznie stabilnych pacjentów z HCM i AF zaleca się kontrolę częstości rytmu komór za pomocą beta-adrenolityków i diltiazemu/werapamilu	I	C
Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b																				
Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF ≥ 40%	I	B																				
Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i/lub digoksyny w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF < 40%	I	B																				
Należy rozważyć terapię skojarzoną za pomocą różnych leków zwalniających częstość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstości rytmu komór	IIa	C																				
Należy rozważyć stosowanie ACEI, ARB i beta-adrenolityków w celu zapobiegania nowemu AF u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową	IIa	A																				
U hemodynamicznie stabilnych pacjentów z HCM i AF zaleca się kontrolę częstości rytmu komór za pomocą beta-adrenolityków i diltiazemu/werapamilu	I	C																				
	<p>AF — migotanie przedsionków; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensynowego. Digoksyna może być stosowana zamiast digoksyny, jeżeli jest dostępna. U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF < 40%) zalecane beta-adrenolityki to: bisoprolol, karwedilol, metoprolol o przedłużonym działaniu oraz nebiwolol.</p>																					
	<p>^aKlasa zaleceń ^bPoziom wiarygodności danych</p>																					
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="399 1599 932 1626">Poziom A</td> <td data-bbox="932 1599 1461 1626">Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1626 932 1659">Poziom B</td> <td data-bbox="932 1626 1461 1659">Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1659 932 1704">Poziom C</td> <td data-bbox="932 1659 1461 1704">Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>				Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów												
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób																					
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																					
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="399 1704 759 1753">Klasa zaleceń</th> <th data-bbox="759 1704 1102 1753">Definicja</th> <th data-bbox="1102 1704 1461 1753">Sugestia dotycząca zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="399 1753 759 1830">Klasa I</td> <td data-bbox="759 1753 1102 1830">Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td data-bbox="1102 1753 1461 1830">Jest zalecane/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1830 759 1906">Klasa II</td> <td data-bbox="759 1830 1102 1906">Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td data-bbox="1102 1830 1461 1906">brak</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1906 759 1944">Klasa IIa</td> <td data-bbox="759 1906 1102 1944">Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td data-bbox="1102 1906 1461 1944">Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1944 759 1977">Klasa I b</td> <td data-bbox="759 1944 1102 1977">Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td data-bbox="1102 1944 1461 1977">Można rozważyć</td> </tr> </tbody> </table>				Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	brak	Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	Klasa I b	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć			
Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania																				
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane																				
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	brak																				
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																				
Klasa I b	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć																				

2.2. Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

W okresie 07-10.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: strony internetowe następujących organizacji - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
- europejskie i/lub międzynarodowe: bazy danych - MEDLINE (przez PubMed), TRIP Database; strony internetowe następujących organizacji - European Society of Cardiology, The International Society for Heart and Lung Transplantation, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines i The Heart Failure Society of America.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej na temat zastosowania metoprololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia odnaleziono wytyczne z 2016 opracowane przez European Society of Cardiology (ESC) dotyczące leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca oraz wytyczne Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, które stanowią podsumowanie wytycznych ESC z 2016 wykonane przez członków grupy roboczej wybranych przez ESC. Ponadto odnaleziono wytyczne z 2017r. Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Kardio- i Torakochirurgów (EACTS) do spraw leczenia zastawkowych wad serca dotyczące leczenia pacjentów z zastawkowymi wadami serca oraz rekomendacje American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z 2016r, które stanowią aktualizację wytycznych z 2013 r.

Żadne z wytycznych nie odnoszą się bezpośrednio do populacji pediatrycznej. Oprócz rekomendacji z 2017r. Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca pozostałe wytyczne nie wymieniają bezpośrednio metoprololu jako zalecanej terapii. Rekomendują zastosowanie grupy leków należących do beta-adrenolityków, do której należy metoprolol.

W przypadku pacjentów z zastawkowymi wadami serca rekomendacje zalecają zastosowanie beta-adrenolityków. Wytyczne dotyczące leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca podkreślają, że w celu zmniejszenia objawów, redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) i wydłużenia życia u pacjentów ze stabilną HF leczenie beta-adrenolitykami stanowi terapię pierwszego rzutu (łącznie z ACEI i MRA). Te same wytyczne zalecają zastosowanie beta-adrenolityków u pacjentów z ciężką HF i u wszystkich stabilnych pacjentów z łagodnie i umiarkowanie nasiloną skurczową HF (LVEF < 40%; II–III klasa wg NYHA). W przypadku pacjentów z objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory zalecają wdrożenie leczenia za pomocą ACEIc i beta-adrenolityków (LBA), wśród których wymieniany jest bursztynian metoprololu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Kardio- i Torakochirurgów (EACTS) do spraw leczenia zastawkowych wad serca 2017 Europa/Polska	<p>Ciężka, przewlekła niedomykalność aortalna Farmakoterapia może pozwolić na zmniejszenie objawów u pacjentów z ciężką przewlekłą niedomykalnością aortalną, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego. U chorych poddanych operacji, ale z wciąż występującymi objawami niewydolności serca lub nadciśnienia tętniczego, przydatne są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB) i beta-adrenolityki.</p> <p>Zespół Marfana U pacjentów z zespołem Marfana beta-adrenolityki i/lub losartan mogą spowolnić poszerzanie się aorty wstępującej i zmniejszyć ryzyko powikłań, dlatego też należy rozważyć zastosowanie tych leków zarówno przed operacją, jak i po niej. Przez analogię, chociaż nie ma dowodów z badań naukowych, często w praktyce klinicznej zaleca się stosowanie terapii beta-adrenolitykiem lub losartanem u pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną, jeśli współwystępuje poszerzenie opuszki i/lub aorty wstępującej.</p> <p>Ostra niedomykalność mitralna W ostrej niedomykalności mitralnej stosowane są azotany i leki moczopędne w celu redukcji ciśnienia napełniania. Należy jednak rozważyć zastosowanie inhibitorów ACE w przypadku pojawienia się niewydolności serca u pacjentów, u których nie ma możliwości leczenia operacyjnego lub u których objawy występują pomimo operacji. Należy również rozważyć wdrożenie beta-adrenolityków i spironolaktonu (lub eplerenonu), jeśli istnieją ku temu wskazania.</p> <p>Stenoza mitralna Leki moczopędne, beta-adrenolityki, digoksyna lub antagoniści wapnia zwalniający czynność serca mogą przejściowo zmniejszać nasilenie objawów. Leczenie przeciwzakrzepowe z docelowym międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym (INR) między 2 a 3 jest wskazane u pacjentów ze świeżo rozpoznany lub napadowym AF.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p><u>Hemoliza i przecieki okołozastawkowe</u> W przypadku ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej, gdy obecne są przeciwwskazania do operacji, wskazana jest farmakoterapia obejmująca suplementację żelaza, beta-adrenolityki i erytropoetynę. W rekomendacjach nie podano poziomu dowodów ani klasy zaleceń dla farmakoterapii.</p>																		
<p>American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America 2016, USA</p>	<p><u>Leczenie farmakologiczne niewydolności serca (HF) w fazie C ze zmniejszoną frakcją wyrzutu</u> W rekomendacjach wskazuje się, że strategia kliniczna polegająca na hamowaniu układu renina-angiotensyna inhibitorami ACE, bądź ARB, lub ARNI w połączeniu z beta-blokerami i antagonistami aldosteronu jest zalecana u pacjentów z przewlekłą HFrEF w celu zmniejszenia chorobowości i umieralności. Rekomendacje nie wymieniają z jakiego typu beta blokerami skojarzenie jest zalecane.</p>																		
<p>Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca 2016 Europa/Polska</p>	<p>Farmakoterapia zalecana u pacjentów z objawową (II-IV klasa wg NYHA) niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF). W przypadku pacjentów z objawową^a HFrEF^b należy wdrożyć leczenie za pomocą ACEI^c i beta-adrenolityków (LBA) w dawkach maksymalnie tolerowanych, o udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych (klasa dowodów I). Wśród beta-adrenolityków rekomendacje wymieniają bursztynian metoprololu w dawce początkowej 12,5–25mg, natomiast docelowa dawka to 200mg. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają śmiertelność i chorobowość u objawowych pacjentów z HFrEF niezależnie od leczenia ACEI, a u większości chorych niezależnie od stosowania leków moczopędnych. LBA nie zostały jednak przebadane u pacjentów przewodnionych lub zdekompenzowanych. Ze względu na uzupełniający/komplementarny mechanizm działania LBA i ACEI oraz brak dowodów potwierdzających przewagę rozpoczynania leczenia LBA przed włączeniem ACEI ustalono możliwość jednoczesnego rozpoczynania leczenia z zastosowaniem obu grup leków w jak najkrótszym czasie od ustalenia rozpoznania HFrEF. Terapię za pomocą LBA należy rozpoczynać u stabilnych pacjentów przy zastosowaniu małych dawek i stopniowo zwiększać je do dawek maksymalnie tolerowanych. U osób przyjmowanych do szpitala z powodu ostrej niewydolności serca (AHF) leczenie LBA powinno być wdrażane w szpitalu z ostrożnością, po ustabilizowaniu stanu klinicznego. W metaanalizie danych poszczególnych pacjentów ze wszystkich najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem LBA u chorych z HFrEF nie wykazano ich korzystnego wpływu na liczbę hospitalizacji i śmiertelność w grupie pacjentów z HFrEF i współistniejącym AF. Ponieważ jednak jest to retrospektywna analiza podgrup i równocześnie LBA nie zwiększały ryzyka w tej grupie, komisja opracowująca wytyczne nie podjęła decyzji dotyczącej przygotowania oddzielnych rekomendacji w zależności od rytmu serca. LBA należy rozważyć w celu kontroli HR u pacjentów z HFrEF i AF, zwłaszcza u osób z wysoką HR. Leki beta-adrenolityczne są zalecane u pacjentów z wywiadem przebytego MI oraz bezobjawową dysfunkcją skurczową LV w celu zmniejszenia ryzyka zgonu.</p> <table border="1" data-bbox="411 1137 1444 1317"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Klasa</th> <th>Poziom</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACEId są zalecane w połączeniu z LBA u objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>LBA są zalecane w połączeniu z ACEId u stabilnych objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>MRA są zalecane u pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo leczenia ACEId i LBA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> </tbody> </table> <p>U pacjentów z szybką czynnością komór w obrębie migotania przedsionków i towarzyszącą niewydolnością serca w ostrych i przewlekłych przypadkach w I–III klasie wg NYHA terapia LBA, zazwyczaj podawanym doustnie, jest bezpieczna i dlatego jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu w celu kontroli częstości rytmu komór, przy założeniu że pacjent pozostaje w euwolemii (klasa dowodów I A). U pacjentów z komorowym zaburzeniem rytmu w niewydolności serca leczenie LBA, MRA i sakubitrilem/walsartanem zmniejsza ryzyko nagłego zgonu i jest zalecane (klasa dowodów I A). U pacjentów z pauzami w obrębie rytmu zatokowego należy unikać zmniejszania dawek LBA, chyba że stwierdzone pauzy są objawowe, przedłużone i częste. W takim przypadku można rozważyć zmniejszenie dawek, a nawet odstawienie LBA oraz wdrożenie stymulacji dwukomorowej. Należy przy tym zauważyć, że nie ma dowodów potwierdzających korzystny wpływ implantacji stymulatora wyłącznie w celu zwiększenia dawki lub rozpoczęcia leczenia LBA przy braku innych wskazań do stymulacji i takie postępowanie nie jest zalecane (klasa dowodów IIb C). U pacjentów z ostrą niewydolnością serca (AHF) można bezpiecznie kontynuować leczenie za pomocą LBA poza przypadkami wstrząsu kardiogenego. Wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy wykazały, że przerwanie stosowania LBA u chorych hospitalizowanych z powodu AHF wiązało się z istotnym zwiększeniem śmiertelności wewnątrzszpitalnej, śmiertelności ocenianej w perspektywie krótkoterminowej, a także z większą częstością występowania złożonego punktu końcowego (łącznie ocenianego ryzyka ponownej hospitalizacji w perspektywie krótkoterminowej oraz zgonu), (klasa dowodów I C). <u>Wpływ leczenia na liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</u> W grupie chorych z AF prawdopodobnie LBA nie są skuteczne. <u>Wpływ leczenia na śmiertelność w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</u> Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem ACEI, ARB, LBA i MRA nie wykazały wpływu tych leków na śmiertelność pacjentów z HFpEF lub HFmrEF. <u>Wpływ leczenia na występowanie objawów w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</u> Nie ma dowodów potwierdzających poprawę objawów w HFpEF po zastosowaniu LBA i MRA.</p> <table border="1" data-bbox="411 1948 1444 2042"> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Zalecenia	Klasa	Poziom	ACEId są zalecane w połączeniu z LBA u objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu	I	A	LBA są zalecane w połączeniu z ACEId u stabilnych objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu	I	A	MRA są zalecane u pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo leczenia ACEId i LBA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu	I	A	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
Zalecenia	Klasa	Poziom																	
ACEId są zalecane w połączeniu z LBA u objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu	I	A																	
LBA są zalecane w połączeniu z ACEId u stabilnych objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu	I	A																	
MRA są zalecane u pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo leczenia ACEId i LBA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu	I	A																	
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób																		
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																		
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	brak
	Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
	Klasa I b	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć

HFrEF - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, a-Objawowa — klasa II–IV wg NYHA; b-HFrEF — LVEF < 40%; c-w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do ACEI zastosuj ARB; d- lub ARB, jeżeli ACEI nie są tolerowane lub są przeciwwskazane, ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagoniści receptora dla angiotensyny; HF — niewydolność serca; LBA — leki β -adrenolityczne; MRA — antagonisty receptora mineralokortykoidowego; NYHA — New York Heart Association, HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, HFmrEF- niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory, HFrEF -niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających metoprolol w leczeniu ekstrasystoli pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2018 w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016, tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-43/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci do 18 roku życia 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, metaanalizy, kontrolowane badania kliniczne z lub bez randomizacji.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu AOTMiT-OT-4434-24/2013 AOTMiT-OT-434-43/2016.

Natomiast w ramach dodatkowego wyszukiwania odnaleziono 1 retrospektywne badanie Loar 2016, dot. pacjentów którzy mieli wykonany zabieg przezskórnego wszczepiania zastawki pnia płucnego (ang. percutaneous pulmonary valve implantation, PPVI). Celem badania była ocena częstości występowania częstoskurczu komorowego (ventricular tachycardia, VT) bezpośrednio po PPVI. W badaniu wspomniano, iż 5 pacjentom przed wypisaniem do domu przepisano β -blokery.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Loar 2016

Wyniki

U 79 pacjentów wykonano PPVI (średnia wieku wynosiła 17,9 lat \pm 8,9 lat). Częstoskurcz komorowy (VT) spowodowany PPVI wykryto u 6 pacjentów (7,5%). Po wykryciu VT 5 pacjentów rozpoczęło leczenie β -blokerem przed wypisaniem do domu (metoprololem lub atenololem). U wszystkich 6 pacjentów w ciągu okresu obserwacji wynoszącego 2 lata (zakres 0,5-4 lat) nie zaobserwowano nawrotów. U czterech pacjentów, którzy zaprzestali leczenia β -blokerem nie zanotowano nawrotów VT. Wyniki u piątego pacjenta, u którego również planowano odstawienie leku, zostały utracone podczas follow-up.

Wnioski

U pacjentów z VT z jakiegokolwiek przyczyny, β -blokery stanowią terapię pierwszego rzutu, również w przypadku VT po PPVI.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

W badaniu Loar 2016 nie analizowano bezpieczeństwa.

3.2. Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających metoprolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2018 w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016, tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-43/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci do 18 roku życia z niewydolnością serca.

Interwencja: metoprolol.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy, kontrolowane badania kliniczne z lub bez randomizacji.

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

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Do analizy klinicznej włączono 1 publikację – przegląd systematyczny Alabed 2016.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Alabed 2016 (aktualizacja przeglądu Cochrane opublikowanego w 2009)	<p>Typ badania: przegląd systematyczny (7 RCT: Ahuja 2013, Azeka 2002, Buchhorn 2001, Ghader 2009, Huang 2013, Ontoseno 2014, Shaddy 2007)</p> <p>Przeszukiwane bazy: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE i LILACS z datą odcięcia listopad 2015 r.</p> <p>Cel badania: ocena wpływ leczenia i bezpieczeństwa beta-blokerów u dzieci z zastoinową niewydolnością serca na podstawie randomizowanych badań</p> <p>Interwencja: beta-blokery w monoterapii oraz w połączeniu z innymi lekami: propranolol (Ahuja 2013, Buchhorn 2001), carvedilol (Azeka 2002, Huang 2013, Shaddy 2007, Ontoseno 2014), metoprolol (Ghader 2009)</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo (Azeka 2002, Ghader 2009, Shaddy 2007) - standardowa terapia: diuretyki, digoksyny (Ahuja 2013, Buchhorn 2001, Huang 2013), 	<p>Kryteria włączenia: dzieci z zastoinową niewydolnością serca (niemowlęta i małe dzieci, w wieku od 28 dnia życia do 23 miesiąca), oraz dzieci do 18 lat</p> <p>Kryteria wykluczenia: Niemowlęta poniżej 28 dnia życia</p> <p>Liczebność populacji: Łącznie 420 dzieci Ahuja 2013 (n=80 niemowląt), Azeka 2002 (n=22 dzieci w wieku 3,2 miesiąca-10 lat), Buchhorn 2001 (n=20 niemowlaków), Ghader 2009 (n=30 dzieci w wieku 3 miesiące-10 lat), Huang 2013 (n=89 w wieku od 1</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność lub wskazanie do przeszczepu serca • Poprawa zastoinowej niewydolności serca, wyrażona przez systemy oceny takie jak: New York Heart Association (NYHA), klasyfikacja Ross Score lub wystandaryzowana ocena przez chorego, rodziców lub lekarzy • Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez badaczy i przez uczestników badania <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Echokardiograficzna ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) lub frakcji skracania (LVFS) • Markery stanu choroby (np. poziom peptydu natriuretycznego (BNP))

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	-inhibitory ACE i diuretyki (Ontoseno 2014) Okres obserwacji: różny w zależności od badania	miesiąca do 10 lat), Ontoseno 2014 (n= 30 dzieci), Shaddy 2007 (n=161 dzieci do 18 roku życia)	• Parametry sercowo- naczyniowe (częstość akcji serca i ciśnienie krwi)

3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Ghader 2009

Wśród włączonych 7 RCT tylko w jednym z nich - Ghader 2009 jako interwencję zastosowano Metoral (metoprolol). Było to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym u dzieci z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca zastosowano terapię metoprololem w stosunku do grupy dzieci leczonych placebo. Do badania włączono pacjentów ze strukturalną chorobą serca, taką jak ubytek przegrody międzykomorowej (ang. ventricular septal defect, VSD), z przetrwałym przewodem tętniczym (ang. patent ductus arteriosus, PDA), niedomykalnością mitralną (ang. ormitral regurgitation, MR) i objawami niewydolności serca, takimi jak niezdolność do prawidłowego rozwoju, pocenie się, nawracające zapalenia płuc lub nietolerancja wysiłku, pomimo stosowania leków nasercowych. Trzydzieścioro dzieci, w wieku od 3 miesięcy do 10 lat leczonych w klinice pediatrycznej w Sari, w Iranie wzięło udział w badaniu. Średni wiek wyniósł 37±32,9 miesięcy. Grupa interwencyjna obejmowała 16 dzieci, które otrzymywały pojedynczą dawkę dobową metoprololu 1 mg / kg mc./dobę przez trzy miesiące oprócz leków na niewydolność serca, takich jak digoksyna, inhibitory ACE i diuretyki. Grupa kontrolna otrzymywała placebo przez trzy miesiące oprócz tej samej konwencjonalnej terapii co grupa interwencyjna. Badano następujące parametry echokardiograficzne, w tym: indeks sercowy, odległość punktu E od przegrody międzykomorowej (E – point septal separation, EPSS), frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF). Pozostałe badane punkty to: maksymalna prędkość wczesnego napływu-fala E (ang. maximal velocity of early diastolic filling, E-wave), maksymalna prędkość późnego napływu-fala A (ang. maximal velocity of late diastolic filling, A-wave), stosunek fali E do A (E/A), wskaźnik sprawności mięśnia serca (ang. myocardial performance index, MPI).

Wyniki

Wszyscy pacjenci (n=30) ukończyli badanie (16 pacjentów w grupie metoprololu i 14 w grupie placebo). Zaobserwowano poprawę: wskaźnika sercowego (ang. cardiac index, CI), szybkości depolaryzacji (dV/dt), wskaźnika sprawności mięśnia serca po jednym miesiącu terapii w grupie pacjentów leczonych metoprololem w stosunku do placebo. Wartości E-punktu (EPSS) i LVEF uległy poprawie po 2 miesiącach, natomiast wartości E i E/ A po 3 miesiącach. Wartość fali E nie zmieniła się znacząco.

Tabela 4. Wskaźniki echokardiograficzne przed i po badaniu u pacjentów leczonych metoralem i w grupie placebo

	miesiąc											
	0		1			2			3			
	metoral	placebo	metoral	placebo	p	metoral	placebo	p	metoral	placebo	p	
Funkcje skurczowe												
LVE	68,2±2,8	68,40±2,6	69,1±2,6	68,80±2,4	0,0	69,90±2,6	69,50±2,3	0,04	70,75±2,6	69,5±2,5	0,001	
F	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	
EPS	6,20±1,3	5,70±0,70	5,30±,30	4,90±0,90	0,2	4,80±1,40	4,80±0,70	0,02	4,20±1,20	4,5±0,75	0,008	
S	0				3			0				
CI	4,90±0,2	3,70±0,20	3,90±0,9	3,70±0,10	0,0	3,70±0,13	3,70±0,14	0,02	3,60±0,13	3,6±0,14	0,030	
	0		0		1			0				
Funkcje rozkurczowe												
Fala	0,4±0,10	0,52±0,10	0,50±0,0	0,52±0,04	0,3	0,50±0,04	0,50±0,04	0,31	0,52±0,05	0,52±0,0	0,170	
E			5		4			0		5		
Fala	1,06±0,1	1,03±0,10	1,04±0,0	1,02±0,04	0,3	1,01	1,00±0,03	0,30	0,96±0,05	0,97±0,0	0,002	
A	0		6		0	±0,06		0		3		
E/A	2,20±0,4	2,00±0,20	2,11±0,3	1,94±0,20	0,1	2,01	1,90±0,17	0,16	1,86±0,23	1,88±0,2	0,030	
	0		0		4	±0,26		0		2		
dv/dt	9,70±1,0	9,08±0,90	9,05±1,2	8,70±1,07	0,0	8,80±1,20	8,4±1,00	0,03	8,50±1,20	8,40±1,0	0,001	
	0		0		5			0		0		
MPI	0,33±0,0	0,31±0,03	0,32±0,0	0,30±0,03	0,0	0,30±0,04	0,2±0,02	0,00	0,28±0,04	0,29±0,0	0,000	
	4		4		1			2		3	1	

wartości E-punktu (E – point septal separation, EPSS), frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF), maksymalna prędkość wczesnego napływu-fala E (maximal velocity of early diastolic filling, E-wave), maksymalna prędkość późnego napływu-fala A (maximal velocity of late diastolic filling, A-wave), stosunek fali E do A (E/A), MPI- wskaźnik sprawności mięśnia serca (myocardial performance index), CI- wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), dV/dt- szybkości depolaryzacji

Wnioski

Otrzymane wyniki sugerują, że dodanie metoprololu do rutynowej terapii u pacjentów ze strukturalną chorobą serca przyczynia się do znaczącej poprawy funkcji skurczowej i rozkurczowej serca, jednakże czas poprawy dla poszczególnych wskaźników był różny. Dlatego na podstawie uzyskanych wyników zaleca się stosowanie metoprololu u pacjentów z niektórymi strukturalnymi chorobami serca, z przeciążoną lewą komorą serca, u których choroba nie była odpowiednio kontrolowana pomimo zastosowania standardowej terapii lekami przeciwsercowymi, takich jak inotrop, diuretyki i środki rozszerzające naczynia krwionośne.

3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Ghader 2009 nie analizowano bezpieczeństwa.

3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia badań włączonych do opracowania

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

Loar 2016

- badanie retrospektywne (niska jakość);
- głównym celem badania była ocena VT spowodowane PPVI, a nie zastosowanie β -blokerów;
- w badaniu jedynie wspomniano, iż 5 pacjentom przed wypisaniem do domu przepisano β -bloker, brak informacji ilu z tych pacjentów otrzymało metoprolol;
- pacjenci biorący udział w badaniu to zarówno osoby dorosłe jak i dzieci (średnia wieku wyniosła 17,9 lat \pm 8,9 lat). Brak informacji w jakim wieku byli pacjenci, u których zastosowano β -bloker;
- brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania β -blokerów w tym metoprololu .

Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Alabed 2016

- do przeglądu włączono tylko jedno badanie (Ghader 2009), w którym zastosowano metoprolol;
- mała liczba pacjentów uczestniczących w badaniu Ghader 2009 (16 pacjentów w grupie metoprololu i 14 w grupie placebo);
- do badania Ghader 2009 włączono jedynie dzieci z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca;
- w badaniu Ghader 2009 nie analizowano punktów końcowych takich jak: śmiertelność, odsetek pacjentów kierowanych na zabieg transplantacji serca bądź poprawa niewydolności serca (wg Ross Score), które były pierwszorzędownymi punktami końcowymi w większości badań włączonych do przeglądu;
- krótki okres obserwacji (3 miesiące) badania Ghader 2009;
- brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania metoprololu w badaniu Ghader 2009.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Loar 2016** Loar RW, Qureshi AM, Miyake CY et al: Percutaneous Pulmonary Valve Implantation-Associated Ventricular Tachycardia in Congenital Heart Disease. J Interv Cardiol. 2016 Dec;29(6):639-645.
- Alabed 2016** Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S et al.: Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 28;(1):CD007037.
- 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.

Rekomendacje kliniczne

- ESC 2016** Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. Kardiologia Polska 2016; 74, 10: 1037–1147.
- ESC/EACTS 2017** Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologii i Torakochirurgów (EACTS) do spraw leczenia zastawkowych wad serca. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące leczenia zastawkowych wad serca w 2017 roku. Kardiologia Polska 2018; 76, 1: 1–62.
- ESC 2016** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS; European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962.
- ESC 2016** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- ESC/EACTS 2016** Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS. Kardiologia Polska 2016; 74, 12: 1359–1469.

Pozostałe publikacje

- ChPL Metocard** Charakterystyka Produktu Leczniczego Metocard
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz. 105). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> (dostęp 26.11.2018).
- Raport AOTMiT-OT-434-43/2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Metoprololum w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport Nr: AOTMiT-OT-434-43/2015. Warszawa, 19 styczeń 2016 r.
- Raport AOTMiT-AOTM-RK-434-1/2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Stosowanie bisoprololu, propranololu, karwedilolu, metoprololu, telmisartanu, spironolaktanu oraz furosemidu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Raport nr: AOTM-RK-434-1/2013. Warszawa, 30 październik 2013 r.

5. Załączniki

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

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego								
Metocard, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529	6,38	6,70	8,70	7,02	ryczałt	4,88
Metocard, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420	3,95	4,15	5,15	3,51	ryczałt	4,84
Selmet, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909991073541	2,39	2,51	3,51	3,51	ryczałt	3,20

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2018 r.)

Search	Query	Items found
#23	Search (((((Metoprolol[Title/Abstract] OR "Metoprolol"[Mesh])) AND (("Ventricular Premature Complexes"[Mesh]) OR (((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (beat OR beats OR complex OR contractions OR contraction)) OR (ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles)))))) AND (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/01/01	1
#22	Search (((((Metoprolol[Title/Abstract] OR "Metoprolol"[Mesh])) AND (("Ventricular Premature Complexes"[Mesh]) OR (((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (beat OR beats OR complex OR contractions OR contraction)) OR (ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles)))))) AND (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract])))	11
#21	Search (((Metoprolol[Title/Abstract] OR "Metoprolol"[Mesh])) AND (("Ventricular Premature Complexes"[Mesh]) OR (((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (beat OR beats OR complex OR contractions OR contraction)) OR (ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles))))	77
#20	Search (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract])))	3635756
#19	Search (child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract])	1365036
#18	Search "Child"[Mesh]	1796758
#17	Search "Adolescent"[Mesh]	1896333
#16	Search "Infant"[Mesh]	1079510
#15	Search ("Ventricular Premature Complexes"[Mesh]) OR (((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (beat OR beats OR complex OR contractions OR contraction)) OR (ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles))))	12146
#14	Search (((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (beat OR beats OR complex OR contractions OR contraction)) OR (ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles)))	12146
#13	Search "Ventricular Premature Complexes"[Mesh]	2043
#11	Search (Metoprolol[Title/Abstract] OR "Metoprolol"[Mesh])	7858
#10	Search Metoprolol[Title/Abstract]	6746
#9	Search "Metoprolol"[Mesh]	5269

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2018 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp metoprolol/	21722
2	Metoprolol.ab,kw,ti.	6480
3	1 or 2	23043
4	exp heart ventricle extrasystole/	8652
5	(ventricular or ventricle).ab,kw,ti.	383034
6	(premature or ectopic).ab,kw,ti.	176806

7	(beat or beats or complex or contractions or contraction).ab,kw,ti.	1224329
8	ventricular.ab,kw,ti.	337638
9	(extrasystole or extrasystoles).ab,kw,ti.	1613
10	8 and 9	1218
11	5 and 6 and 7	6253
12	10 or 11	7341
13	4 or 12	11688
14	exp infant/	597708
15	exp adolescent/	1045403
16	exp child/	1659515
17	(children or adolescent or infant).ab,kw,ti.	1124364
18	14 or 15 or 16 or 17	2395808
19	3 and 13 and 18	43
20	limit 19 to yr="2016"	6

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2018 r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Metoprolol] explode all trees	1543
#2	(Metoprolol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2844
#3	#1 or #2	2844
#4	MeSH descriptor: [Ventricular Premature Complexes] explode all trees	96
#5	(ventricular OR ventricle):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24539
#6	(premature OR ectopic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18815
#7	(beat OR beats OR complex OR contractions OR contraction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42032
#8	(ventricular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21748
#9	(extrasystole OR extrasystoles):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	554
#10	#5 AND #6 AND #7	1055
#11	#8 AND #9	359
#12	#4 OR #10 OR #11	1208
#13	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15040
#14	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97662
#15	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1394
#16	(children or adolescent or infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	212583
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	212583
#18	#3 AND #12 AND #17	4
#19	limit 18 to yr="2016"	0

5.2.2. Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2018 r.)

Search	Query	Items found
#36	Search (((((Metoprolol[Title/Abstract] OR "Metoprolol"[Mesh])) AND (((((Heart Failure [Mesh]) OR heart failure[Title/Abstract] OR ((cardiac[Title/Abstract] AND stand[Title/Abstract] AND still[Title/Abstract]))) OR ((decompensatio[Title/Abstract] OR cordis[Title/Abstract]))) OR ((cardial[Title/Abstract] OR myocardial[Title/Abstract] OR heart[Title/Abstract] OR cardiac[Title/Abstract]))) OR ((decompensation[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract] OR incompetence[Title/Abstract]))) AND (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/01/01	21
#35	Search (((((Metoprolol[Title/Abstract] OR "Metoprolol"[Mesh])) AND (((((Heart Failure [Mesh]) OR heart failure[Title/Abstract] OR ((cardiac[Title/Abstract] AND stand[Title/Abstract] AND still[Title/Abstract]))) OR ((decompensatio[Title/Abstract] OR cordis[Title/Abstract]))) OR ((cardial[Title/Abstract] OR myocardial[Title/Abstract] OR heart[Title/Abstract] OR cardiac[Title/Abstract]))) OR ((decompensation[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract] OR incompetence[Title/Abstract]))) AND (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract])))	205
#34	Search (((Metoprolol[Title/Abstract] OR "Metoprolol"[Mesh])) AND (((((Heart Failure [Mesh]) OR heart failure[Title/Abstract] OR ((cardiac[Title/Abstract] AND stand[Title/Abstract] AND still[Title/Abstract]))) OR ((decompensatio[Title/Abstract] OR cordis[Title/Abstract]))) OR ((cardial[Title/Abstract] OR myocardial[Title/Abstract] OR heart[Title/Abstract] OR cardiac[Title/Abstract]))) OR ((decompensation[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract] OR incompetence[Title/Abstract])))	3634
#33	Search (((((Heart Failure [Mesh]) OR heart failure[Title/Abstract] OR ((cardiac[Title/Abstract] AND stand[Title/Abstract] AND still[Title/Abstract]))) OR ((decompensatio[Title/Abstract] OR cordis[Title/Abstract]))) OR ((cardial[Title/Abstract] OR myocardial[Title/Abstract] OR heart[Title/Abstract] OR cardiac[Title/Abstract]))) OR ((decompensation[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract] OR incompetence[Title/Abstract])))	1790457

#31	Search (decompensation[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract] OR incompetence[Title/Abstract])	719491
#30	Search (cardial[Title/Abstract] OR myocardial[Title/Abstract] OR heart[Title/Abstract] OR cardiac[Title/Abstract])	1269976
#29	Search (decompensatio[Title/Abstract] OR cordis[Title/Abstract])	1647
#28	Search (cardiac[Title/Abstract] AND stand[Title/Abstract] AND still[Title/Abstract])	54
#27	Search heart failure[Title/Abstract]	154007
#26	Search Heart Failure [Mesh]	110076
#20	Search (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR ((child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract])))	3635756
#19	Search (child[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract])	1365036
#18	Search "Child"[Mesh]	1796758
#17	Search "Adolescent"[Mesh]	1896333
#16	Search "Infant"[Mesh]	1079510
#11	Search (Metoprolol[Title/Abstract]) OR "Metoprolol"[Mesh]	7858
#10	Search Metoprolol[Title/Abstract]	6746
#9	Search "Metoprolol"[Mesh]	5269

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2018 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp metoprolol/	21722
2	Metoprolol.ab,kw,ti.	6480
3	1 or 2	23043
4	exp infant/	597708
5	exp adolescent/	1045403
6	exp child/	1659515
7	(children or adolescent or infant).ab,kw,ti.	1124364
8	4 or 5 or 6 or 7	2395808
9	exp heart failure/	392154
10	Heart Failure.ab,kw,ti.	224521
11	(cardiac and stand and still).ab,kw,ti.	86
12	(decompensatio or cordis).ab,kw,ti.	1574
13	(cardial or myocardial or heart or cardiac).ab,kw,ti.	1309671
14	(decompensation or insufficiency or failure or incompetence).ab,kw,ti.	843296
15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1941767
16	3 and 8 and 15	572
17	limit 16 to yr="2016"	42

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2018 r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Metoprolol] explode all trees	1543
#2	(Metoprolol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2844
#3	#1 or #2	2844
#4	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15040
#5	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97662
#6	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1394
#7	(children or adolescent or infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	212583
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	212583
#9	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	7916
#10	(heart failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25393
#11	(cardiac and stand and still):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
#12	(decompensatio or cordis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	103
#13	(cardial or myocardial or heart or cardiac):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	132603
#14	(decompensation or insufficiency or failure or incompetence):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	88114
#15	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	191419
#16	#3 and #8 and #15	90
17	limit 16 to yr="2016"	1