



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Karwedilol we wskazaniu:
zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych
niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia**

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

Opracowanie nr: OT.4221.9.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.20.2018)

Data ukończenia: 25 czerwca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2018, poz. 138 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.....	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	6
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	6
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

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. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr: OT.4321.20.2018, AOTMiT-OT-434-42/2015, AOTM-RK-434-1/2013. Na podstawie ostatniej aktualizacji wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 359/2018, w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej karwedilol we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** do niniejszego aneksu.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 1.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku (OT.4321.20.2018).

Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – PTK (<http://www.ptkardio.pl/>);
- europejskie i/lub międzynarodowe: The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT (<https://www.isHLT.org/>), World Health Organization Model Lists of Essential Medicines – WHO EML (<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>).

W wyniku przeszukania ww. stron internetowych, odnaleziono aktualizację listy leków podstawowych WHO (ang. Model Lists of Essential Medicines) z 2019 roku dotyczącą leków stosowanych u dzieci, w tym leków stosowanych w niewydolności serca. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionej publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
WHO EML 2019 (międzynarodowe)	Zgodnie z listą leków podstawowych WHO, w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 12. roku życia stosuje się: digoksynę i/lub furosemid. Lekiem uzupełniającym jest dopamina. <i>Minimalny konsensus dotyczący farmakoterapii (w oparciu o przegląd literatury i spotkanie ekspertów) – aktualizacja listy leków podstawowych WHO z 2017 r.</i> <i>Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów.</i>

W dokumencie WHO EML 2019, w zakresie dotyczącym leczenia niewydolności serca, treść nie uległa zmianie w porównaniu z poprzednią publikacją (WHO EML 2017). W ramach listy leków wymienionych do stosowania u dzieci do 12. roku życia wskazano digoksynę i/lub furosemid, a dodatkowo – dopaminę. Podkreślano również, iż badania analizujące zastosowanie beta-blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Natomiast w pierwotnym dokumencie WHO EML z 2008 r. zaznaczono, że w odniesieniu do zastosowania beta-blokerów, większość dowodów w pediatrii na temat niewydolności serca jest oparta na karwedilolu. W związku z tym, autorzy dokumentu wskazali, iż należy uznać karwedilol jako lek z wyboru u dzieci z niewydolnością serca oraz należy rozważyć umieszczenie go na liście EML. Leczenie beta-blokerami w zastoinowej niewydolności serca polega na leczeniu przyczyny wystąpienia retencji wody w ustroju ¹.

Zgodnie z przedstawioną we wcześniejszym opracowaniu Agencji wytyczną ISHLT 2014 stosowanie beta-blokerów można rozważyć u pacjentów pediatrycznych z objawową dysfunkcją skurczową lewej komory oraz z bezobjawową dysfunkcją lewej komory.

¹ Beta-blokery zalecane są u chorych z $\leq 40\%$ LVEF w II-IV klasie NYHA, albo bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory po zawale serca u chorych przyjmujących ACEI lub ARB w optymalnych dawkach. Zastoinowa niewydolność serca dotyczy postaci ostrej lub przewlekłej z obecnością cech przewodnienia organizmu (np. duszność związana zastojem w płucach, obrzęki kończyn dolnych, poszerzenie żył szyjnych), do której może dochodzić między innymi w wyniku zmniejszenia frakcji wyrzutowej. Stosowanie beta-blokerów u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca wymaga szczególnej ostrożności (zmniejszenie dawki lub tymczasowe odstawienie leku), ze względu na możliwość zaostrzenia objawów niewydolności serca lub retencji płynów. W takim przypadku należy dostosować dawkę leków moczopędnych i nie zwiększać dawki beta-blokeru do czasu ustabilizowania objawów. (źródło: Szczeklik 2018)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających karwedilol w leczeniu zastoinowej niewydolności serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2.06.2021 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2018, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.20.2018 (12.12.2018 r.).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Populacja: pacjenci pediatryczni (w wieku do 18. r.ż.) z zastoinową niewydolnością serca w przypadkach innych niż określone w ChPL (tj. inne niż: umiarkowana do ciężkiej, stabilna, przewlekła niewydolność serca, w tym u pacjentów z prawidłową objętością wewnątrzwydzielniczą; przewlekła objawowa niewydolność serca (klasa II i III wg NYHA); łagodna postać przewlekłej niewydolności serca).

Interwencja: karwedilol.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, randomizowane badania kliniczne.

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

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.²

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji analizy Agencji nie odnaleziono nowych przeglądów systematycznych ani randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania karwedilolu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci i młodzieży.

W poprzednich opracowaniach Agencji uwzględniono następujące przeglądy systematyczne: Alabed 2016 (będący aktualizacją wcześniej włączonego przeglądu Frobel 2009), Prijic 2014, Beggs 2008 oraz randomizowane badanie kliniczne – Huang 2013 (które uwzględniono w najnowszych przeglądach).

W przeglądzie systematycznym Alabed 2016 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy karwedilolem a placebo w odniesieniu do: śmiertelności, wskazania do przeprowadzenia przeszczepu serca czy śmiertelności lub hospitalizacji (badania Azeka 2013, Shaddy 2007). Po zastosowaniu karwedilolu wykazano

² W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Alabed 2020, będący edycją publikacji Alabed 2016 przedstawionej w opracowaniu OT.4321.20.2018, jednak zmiany dotyczyły wyłącznie usunięcia jednego z autorów publikacji ze względu na niespełnienie kryterium współautorstwa.

istotną statystycznie poprawę wydolności serca względem wartości początkowych (badania Huang 2013, Azeka 2002) oraz nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla tego punktu końcowego w porównaniu do placebo (Shaddy 2007). Po terapii ocenianym lekiem nie obserwowano zdarzeń niepożądanych typowych dla leków antyadrenergicznych (Azteka 2002), u jednego dziecka zanotowano infekcje dolnych dróg oddechowych i kompletny blok przedsionkowo komorowy, a u drugiego – zakażenie *Leptotrichia* (badanie Huang 2013). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi karwedilolu były: zakażenia górnych dróg oddechowych, wymioty i kaszel (Shaddy 2007). Wnioskowanie względem pierwotnego przeglądu (Frobel 2009) nie zmieniło się (karwedilol może przynieść korzyść w leczeniu dzieci z zastoinową niewydolnością serca). Podobne wnioski wyciągnięto z przeglądu Beggs 2008. W przeglądzie Alabel 2016 poinformowano, że nie kumulowano wyników z poszczególnych badań, ze względu na obserwowaną heterogeniczność.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Prijic 2014 wykazano, że karwedilol w porównaniu do leczenia standardowego (rozumianego jako: digoksyna, diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II) istotnie statystycznie zmniejsza konieczność wykonania wtórnej transplantacji serca lub wystąpienie śmierci. Między porównywanymi grupami nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie w: poprawie stanu klinicznego, pogorszeniu stanu klinicznego, średnicy końcoworozkurczowej lewej komory, frakcji wyrzutowej i frakcji skracania wsierdza na początku badań. Z kolei między karwedilolem a grupą kontrolną zanotowano istotną statystycznie poprawę we frakcji wyrzutowej i frakcji skracania wsierdza na końcu badań. Przy czym warto zauważyć, że niniejszą metaanalizę wykonano, pomimo różnic w projektach poszczególnych badań (np. w dawkowaniu karwedilolu, różnym definiowaniu punktów końcowych czy niejednolitym raportowaniu wyników).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- -

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

WHO EML 2019 WHO Model List of Essential Medicines for Children. 7th List. 2019

Pozostałe publikacje

OT.4321.20.2018	Carvedilolum we wskazaniu: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie Agencji na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków. 12.12.2018 r.
AOTMiT-OT-434-42/2015	Carvedilolum we wskazaniu zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego 19.01.2016 r.
AOTM-RK-434-1/2013	Stosowanie bisoprololu, propranololu, karwedilolu, metoprololu, telmisartanu, spironolaktonu oraz furosemidu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego 30.10.2013 r.

5. Załączniki

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

Tabela 2. 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	WDŚ [zł]
40.0. Leki beta-adrenolityczne – selektywne do stosowania doustnego								
Atram 12,5, tabl., 12.5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990570430	7,98	8,38	9,61	3,96	30%	6,84
Atram 25, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570409	10,53	11,06	13,41	7,93	30%	7,86
Atram 6,25, tabl., 6.25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990570454	6,36	6,68	7,31	1,98	30%	5,92
Avedol, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074099	8,79	9,23	10,46	3,96	30%	7,69
Avedol, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074129	11,44	12,01	14,36	7,93	30%	8,81
Avedol, tabl. powl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074051	6,69	7,02	7,64	1,98	30%	6,25
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727148	8,21	8,62	9,85	3,96	30%	7,08
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727193	10,80	11,34	13,69	7,93	30%	8,14
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727100	6,26	6,57	7,19	1,98	30%	5,80
Carvetrend, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909991017019	9,13	9,59	10,82	3,96	30%	8,05
Carvetrend, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991017118	11,29	11,85	14,20	7,93	30%	8,65
Carvetrend, tabl., 3.125 mg	30 szt.	05909991016814	7,34	7,71	8,02	0,99	30%	7,33
Carvetrend, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909991016913	6,70	7,04	7,66	1,98	30%	6,27
Coryol, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909990983315	6,70	7,04	7,66	1,98	30%	6,27
Coryol 12,5 mg, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909990216505	8,86	9,30	10,53	3,96	30%	7,76
Coryol 25 mg, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990216567	11,02	11,57	13,92	7,93	30%	8,37
Coryol 3,125 mg, tabl., 3.125 mg	30 szt.	05909990216604	7,34	7,71	8,02	0,99	30%	7,33
Hypoten, tabl. powl., 12.5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048496	27,00	28,35	31,90	13,21	30%	22,65
Hypoten, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048489	8,86	9,30	10,53	3,96	30%	7,76
Hypoten, tabl. powl., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048540	35,10	36,86	42,44	26,42	30%	23,95
Hypoten, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048502	11,34	11,91	14,26	7,93	30%	8,71
Hypoten, tabl. powl., 6.25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048472	20,52	21,55	23,59	6,60	30%	18,97
Hypoten, tabl. powl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048465	6,70	7,04	7,66	1,98	30%	6,27
Symtrend, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074754	7,48	7,85	9,08	3,96	30%	6,31
Symtrend, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074662	8,63	9,06	11,41	7,93	30%	5,86

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Symtrend, tabl. powł., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074792	6,20	6,51	7,13	1,98	30%	5,74
Vivacor, tabl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687909	10,26	10,77	12,00	3,96	30%	9,23
Vivacor, tabl., 12.5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687930	20,52	21,55	23,90	7,93	30%	18,35
Vivacor, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687862	13,28	13,94	16,29	7,93	30%	10,74
Vivacor, tabl., 25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687879	24,84	26,08	30,04	15,85	30%	18,95
Vivacor, tabl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687886	6,48	6,80	7,42	1,98	30%	6,03
Vivacor, tabl., 6.25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687893	12,96	13,61	14,84	3,96	30%	12,07

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

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 2.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search: (((carvedilol[Supplementary Concept]) OR (Carvedilol Hydrochloride OR Dilatrend OR Querto OR Eucardic OR Kredex OR BM 14190 OR BM-14190 OR BM14190 OR Coropres OR Coreg)) AND (((heart failure) OR ((heart failure[MeSH Terms]))) OR (((Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation)) OR (Myocardial Failure)))) AND (((infant) OR (child) OR (adolescent) OR (children)) OR (((child[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms])) OR (adolescent[MeSH Terms]))) Filters: from 2018/12/12 - 2021/6/2	6
#12	Search: (((carvedilol[Supplementary Concept]) OR (Carvedilol Hydrochloride OR Dilatrend OR Querto OR Eucardic OR Kredex OR BM 14190 OR BM-14190 OR BM14190 OR Coropres OR Coreg)) AND (((heart failure) OR ((heart failure[MeSH Terms]))) OR (((Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation)) OR (Myocardial Failure)))) AND (((infant) OR (child) OR (adolescent) OR (children)) OR (((child[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms])) OR (adolescent[MeSH Terms])))	121
#11	Search: (((carvedilol[Supplementary Concept]) OR (Carvedilol Hydrochloride OR Dilatrend OR Querto OR Eucardic OR Kredex OR BM 14190 OR BM-14190 OR BM14190 OR Coropres OR Coreg)) AND (((heart failure) OR ((heart failure[MeSH Terms]))) OR (((Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation)) OR (Myocardial Failure))))	1687
#10	Search: (((infant) OR (child) OR (adolescent) OR (children)) OR (((child[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms])) OR (adolescent[MeSH Terms])))	4383484
#9	Search: (((child[MeSH Terms]) OR (infant[MeSH Terms])) OR (adolescent[MeSH Terms]))	3674593
#8	Search: (infant) OR (child) OR (adolescent) OR (children)	4383484
#7	Search: ((heart failure) OR ((heart failure[MeSH Terms]))) OR (((Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation)) OR (Myocardial Failure))	300831
#6	Search: ((Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation)) OR (Myocardial Failure)	300831
#5	Search: (heart failure[MeSH Terms])	127951
#4	Search: heart failure	272846
#3	Search: (carvedilol[Supplementary Concept]) OR (Carvedilol Hydrochloride OR Dilatrend OR Querto OR Eucardic OR Kredex OR BM 14190 OR BM-14190 OR BM14190 OR Coropres OR Coreg)	3782
#2	Search: Carvedilol Hydrochloride OR Dilatrend OR Querto OR Eucardic OR Kredex OR BM 14190 OR BM-14190 OR BM14190 OR Coropres OR Coreg	3782

#1	Search: carvedilol[Supplementary Concept]	2702
----	---	------

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 2.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp carvedilol/	15938
#2	(bm14190 or bm-14190 or carvedilol phosphate or coreg or dilatrend or dimitone or eucardic or kredex or querto or v-bloc or coropres).ab,kw,ti.	121
#3	1 or 2	15962
#4	heart failure.ab,kw,ti.	297128
#5	exp heart failure/	513128
#6	(cardiac and stand and still).ab,kw,ti.	115
#7	(decompensatio or cordis).ab,kw,ti.	1958
#8	(cardial or myocardial or heart or cardiac).ab,kw,ti.	1764284
#9	(decompensation or insufficiency or failure or incompetence).ab,kw,ti.	1129612
#10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	2609940
#11	exp infant/	863595
#12	exp adolescent/	1440484
#13	exp child/	2353837
#14	(child or children or adolescent or infant).ab,kw,ti.	1700442
#15	11 or 12 or 13 or 14	3411650
#16	3 and 10	10711
#17	15 and 16	670
#18	limit 17 to yr="2018 -Current"	134

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie the Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 2.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	carvedilol	1481
#2	bm14190 OR bm-14190 OR carvedilol phosphate OR coreg OR dilatrend OR dimitone OR eucardic OR kredex OR querto OR v-bloc OR coropres	93
#3	#1 or #2	1501
#4	heart failure	40483
#5	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9721
#6	cardiac AND stand AND still	189
#7	decompensatio OR cordis	183
#8	cardial OR myocardial OR heart OR cardiac	198575
#9	decompensation OR insufficiency OR failure OR incompetence	116994

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	270070
#11	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	32816
#12	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	105819
#13	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	75420
#14	child OR children OR adolescent OR infant	274117
#15	#11 or #12 or #13 or #14	274117
#16	#3 and #10	1151
#17	#15 and #16	88
#18	#17 with Cochrane Library publication date from Dec 2018 to Jun 2021	21