



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Produkt leczniczy Corgard (nadolol) we wskazaniach:

- zespół wydłużonego QT;
- polimorficzny częstoskurcz komorowy;
 - nadciśnienie tętnicze;
- komorowe zaburzenia rytmu serca;
- zespół Andersen-Tawila.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.26.2018

Data ukończenia: 28 listopada 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

ACA	zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją (ang. aborted cardiac arrest)
ACC	American College of Cardiology
AF	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines
ANP	przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ang. atrial natriuretic peptide)
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
ATP	kardiowersja (ang. antitachycardia pacing)
BCE	poważne zdarzenie sercowe (ang. breakthrough cardiac event)
BP	wysokość ciśnienia tętniczego (ang. blood pressure)
ChNS	choroba niedokrwienna serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPVT	katecholaminergiczny wielokształtny/polimorficzny częstoskurcz komorowy (ang. catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia)
DBP	wartości ciśnienia rozkurczowego (ang. diastolic blood pressure)
EHRA/	European Heart Rhythm Association
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMG	elektromiografia - badanie elektrofizjologiczne, którego celem jest ocena funkcji mięśni i nerwów
EPS	badania elektrokardiograficzne
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HRS	Heart Rhythm Society
HRV	zmiennosc rytmu serca (ang. heart rate variability)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca (ang. implantable cardioverter defibrillator)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LQTS	zespół długiego QT (ang. Long QT syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NORD	National Organization for Rare Disorders
nsVT	nieutrwalony częstoskurcz komorowy (ang. non-sustained ventricular tachycardia)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PVC	przedwczesne skurcze komorowe (ang. premature ventricular contraction)
PVT	Wielokształtny częstoskurcz komorowy (ang. polymorphic ventricular tachycardia)
QRS	w terminologii medycznej określenie fragmentu zapisu elektrokardiograficznego

QTc	skorygowany odstęp QT (ang. corrected QT)
SBP	wartość ciśnienia skurczowego (ang. systolic blood pressure)
SCD	nagła śmierć sercowa (ang. sudden cardiac death)
TdP	Torsades de pointes - wielokształtny częstoskurcz komorowy
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TWA	mikrowoltowa zmienność załamka T, inaczej naprzemiennosc załamka T (ang. T-wave alternans)
Ustawa o refundacji	Ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 938)
VF	Migotania komór (ang. ventricular fibrillation)
VPC	Przedwczesny skurcz komorowy (ang. ventricular premature contraction)
VT	Częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	11
3.2.2. Dane otrzymane z MZ	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
6.2. Alternatywne technologie medyczne.....	17
7. Wskazanie dowodów naukowych	22
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
7.2. Wyniki analizy skuteczności	23
7.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 32	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	33
10. Źródła.....	36
11. Załączniki.....	38
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38
11.2. Diagram Prisma.....	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	2018-06-19
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.3017.2018.SK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Corgard, nadolol, tabletki à 80 mg; we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

- 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

Analizowana technologia medyczna:

- Corgard, nadolol, tabletki à 80 mg

Do finansowania we wskazaniach: **zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila**

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.06.2018 r., znak PLD.46434.3017.2018.SK (data wpływu do AOTMiT 19.06.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Corgard (nadolol), tabletki à 80 mg** sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.), we wskazaniach:

- **zespół wydłużonego QT;**
- **polimorficzny częstoskurcz komorowy;**
- **nadciśnienie tętnicze;**
- **komorowe zaburzenia rytmu serca;**
- **zespół Andersen-Tawila.**

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego produktu leczniczego. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Komentarz AOTMiT:

Agencja zwraca uwagę, że niektóre ze wskazań zawartych w zleceniu MZ dotyczącym zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard dotyczą tożsamych problemów zdrowotnych:

- **polimorficzny częstoskurcz komorowy** należy do grupy chorób związanych z **komorowymi zaburzeniami rytmu serca;**
- **zespół Andersen-Tawila** natomiast stanowi jeden z typów **zespołu wydłużonego QT.**

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

W poniższym rozdziale zostaną omówione następujące wskazania:

- nadciśnienie tętnicze;
- zespół wydłużonego QT;
- zespół Andersen-Tawila;
- komorowe zaburzenia rytmu serca;
- polimorficzny częstoskurcz komorowy.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Definicja

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. Te wartości progowe przyjęto na podstawie wyników badań, w których wykazano, że uzyskanie ciśnienia tętniczego poniżej tych wartości wiąże się z korzyściami klinicznymi.

W zależności od etiologii nadciśnienie tętnicze dzieli się na:

- pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi; $>90\%$ przypadków)
- wtórne (o znanej przyczynie).

Przyczyny wtórnego nadciśnienia:

- choroby nerek,
- choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego,
- koarkcja aorty,
- stan przedzucawkowy lub rzucawka,
- ostry stres
- zespół obturacyjnego bezdechu sennego,
- zwiększona objętość płynu wewnątrznaczyniowego,
- choroby układu nerwowego,
- leki.

Nadciśnienie tętnicze pozostaje najważniejszym czynnikiem ryzyka przedwczesnych zgonów na całym świecie. Wysokość ciśnienia tętniczego (BP, blood pressure) wykazuje liniowy związek ze śmiertelnością i zapadalnością na choroby układu krążenia (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych), niewydolność nerek, we wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Wśród osób po 50. roku życia wartość ciśnienia skurczowego (SBP, systolic blood pressure) lepiej opisuje ryzyko sercowo-naczyniowe, dodatkowym wskaźnikiem zwiększonego zagrożenia jest ciśnienie tętna, czyli różnica między wartością SBP a wartością ciśnienia rozkurczowego (DBP, diastolic blood pressure).

Epidemiologia

Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat wzrosło w ciągu 10 lat z 30 do 32%, czyli do około 9 milionów osób. Do tej liczby należy dodać, na podstawie badania POLSENIOR, około miliona osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia. Utrzymanie się obserwowanych tendencji może spowodować, że do roku 2035 liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zwiększy się o połowę.

Rozwojowi nadciśnienia tętniczego można zapobiegać przede wszystkim poprzez wpływ na uwarunkowania środowiskowe. Najskuteczniejszą metodą uniknięcia lub opóźnienia rozwoju nadciśnienia tętniczego (prewencja pierwotna) jest modyfikacja stylu życia, a zwłaszcza zapobieganie otyłości oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Prewencję pierwotną dzielimy na populacyjną skierowaną do ogółu osób oraz celowaną, dotyczącą osób zagrożonych nadciśnieniem tętniczym w stopniu większym niż ogół populacji. Te intensywniejsze działania powinny być skoncentrowane na następujących grupach osób:

1. Pacjenci z rodzinnym obciążeniem chorobami układu krążenia (udar mózgu, zawał serca, niewydolność serca) — kobiety przed 65. roku życia, mężczyźni przed 55. rokiem życia.

2. Osoby z cukrzycą lub współistniejącą chorobą nerek.
3. Chorzy z przynajmniej dwoma klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
4. Osoby z BP wysokim prawidłowym $\geq 130/85$ mm Hg.
5. Osoby z nadciśnieniem białego fartucha.

Działania prewencyjne powinny być również skierowane do osób, u których nadciśnienie tętnicze już istnieje (prewencja wtórna). Prewencja wtórna wczesna (drugorzędowa) zmierza do zwiększenia wykrywalności nadciśnienia tętniczego, możliwie w bezobjawowym okresie choroby, w którym związane z nią uszkodzenia narządowe są jeszcze nieobecne lub ograniczone. Około 30% osób nie wie o swojej chorobie nadciśnieniowej, co wynika z faktu, że prawie 40% dorosłych w naszym kraju nie zna wartości własnego BP. Ze względu na niską wykrywalność nadciśnienia tętniczego w Polsce zaleca się, aby przesiewowymi pomiarami BP objąć wszystkie osoby dorosłe, u których pomiary BP powinny być wykonywane przynajmniej raz w roku, niezależnie od wcześniejszych wartości BP. Mianem prewencji wtórnej późnej (trzeciorzędowej) określa się działania terapeutyczne podejmowane wobec osób z rozpoznaną chorobą, których celem jest zapobieżenie lub przynajmniej odsunięcie w czasie jej niekorzystnych następstw (powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych). Publiczna wiedza na temat zagrożeń związanych z wysokim BP, choć poprawia się, pozostaje nadal niezadawalająca. Badanie NATPOL 2011 wykazało, że odsetek osób z rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, które nie podejmują leczenia hipotensyjnego zmniejszył się z 18 do 13%. Korzystnym zjawiskiem jest poprawa kontroli BP u osób z nadciśnieniem tętniczym w Polsce, która zwiększyła się z 12 do 26%. Związane jest to ze wzrostem skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce z 22 do 42%.

ZESPÓŁ WYDŁUŻONEGO QT

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (Long QT Syndrome, LQTS)

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (Long QT Syndrome, LQTS) jest heterogenną, genetycznie uwarunkowaną grupą chorób kanałów jonowych, objawiającą się w EKG wydłużeniem odstępu QT z towarzyszącymi zmianami morfologii załamka T. Prowadzi do niestabilności elektrycznej serca i zagraża nagłą śmiercią w przebiegu tachyarytmii komorowej indukowanej hiperadrenalinemią, najczęściej podczas wysiłku fizycznego lub sytuacji stresowych. Aktualnie szacuje się, że LQTS występuje z częstością 1 na 2000 żywych urodzeń. Nie jest więc to choroba tak rzadka, jak wcześniej sądzono. Od 1995 roku, kiedy opisano dwa pierwsze geny odpowiedzialne za LQTS, do chwili obecnej wyodrębnionych zostało 13 typów LQTS zależnych od mutacji genów kodujących białka kanałów jonowych kardiomiocytów dla jonów potasu (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}), sodu i wapnia, ale także genów kodujących inne białka, takie jak ankiryne B (LQTS4), kaweolina-3 (LQTS9), yotiao (LQTS11) czy $\alpha 1$ -syntrofina (LQTS12). Molekularne badania genetyczne wskazują, że trzy podtypy LQTS: LQT1, LQT2, i LQT3 stanowią 65–75% wszystkich przypadków tego zespołu (i jednocześnie ponad 90% wszystkich zdefiniowanych genetycznie 13 podtypów). Częstość występowania każdego z pozostałych 10 podtypów nie przekracza 1%. Tło genetyczne około 20–25% przypadków wciąż pozostaje nieokreślone.

Nabyte wydłużenie odstępu QT

Przy poszukiwaniu przyczyn wydłużenia odstępu QT należy także zawsze uwzględniać udział czynników nabytych, zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzpochodnych. Wśród przyczyn nabytego wydłużenia odstępu QT główną rolę odgrywają leki, które poprzez redukcję prądów potasowych (I_{Kr} , I_{K1}) lub wzmacnianie prądu wapniowego (I_{Ca}) bądź późnego prądu sodowego (I_{Na}) wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego kardiomiocytów, stwarzając tym samym ryzyko indukcji złożonej arytmii komorowej.

ZESPÓŁ ANDERSEN-TAWILA

Rzadka choroba dziedziczona autosomalnie dominująco.

Zespół wydłużonego QT typu 7, czyli zespół Andersen-Tawila, powoduje nie tylko wydłużenie odstępu QT, lecz także bywa przyczyną zmian rozwojowych oraz zaburzeń czynności mięśni szkieletowych. Zespół Andersen-Tawila jest uwarunkowaną genetycznie kanałopatią; w ok. 70% przypadków można zidentyfikować mutacje genu KCNJ2, kodującego kanał potasowy.

Zespół ten objawia się okresowym osłabieniem siły mięśniowej (porażeniem okresowym), zaburzeniami rytmu serca oraz cechami dysmorficznymi, najczęściej hiperteloryzmem, syndaktylią, klinodaktylią, niskim wzrostem, małą, trójkątną żuchwą żuchwy. Podłoże genetyczne u pozostałych 30% chorych z zespołem Andersen-Tawila wciąż jest niezidentyfikowane. Przyjmuje się, że współistnienie dwóch z trzech objawów (okresowe osłabienie siły mięśniowej, wydłużenie odstępu QTc lub ektopie komorowe w EKG oraz typowe wady rozwojowe) upoważnia do rozpoznania zespołu.

W leczeniu chorych na ZAT najważniejszą rolę odgrywa zwalczanie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. W tym celu wykorzystuje się β -adrenolityki. Występowanie omdleń w następstwie zaburzeń rytmu serca jest wskazaniem do wszczęcia rozrusznika serca. Należy unikać testów prowokujących hipokaliemię. W leczeniu ostrych napadów osłabienia przebiegających z hipokaliemią stosuje się preparaty potasu. Podawanie preparatów o przedłużonym czasie uwalniania może zapobiegać występowaniu napadów osłabienia. Zapobieganiu napadom porażenia służy podawanie niewielkich dawek acetazolamidu lub amiodaronu.

U chorych z zespołem długiego QT nie wolno stosować leków wydłużających odstęp QT. Leków tych jest coraz więcej, należą do wielu grup terapeutycznych (np. przeciwartrytmiczne, przeciwhistaminowe, niektóre antybiotyki, leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki). Ponadto z powodu złożonych komorowych zaburzeń rytmu serca u chorych z zespołem Andersen-Tawila konieczne może być wszczęcie kardiowertera-defibrylatora.

KOMOROWE ZABURZENIA RYTMU SERCA

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. Dodatkowe pobudzenia komorowe (premature ventricular contraction – PVC) mogą być:

- przedwcześnie lub zastępcze
- jednokształtne lub wielokształtne
- pojedyncze lub złożone.

Złożone pobudzenia dodatkowe (RPVC) mogą występować w formie:

- par
- nietrwałego częstoskurczu komorowego (non-sustained VT – nsVT)
- trwałego częstoskurczu komorowego (sustained VT – sVT).

Podstawowa klasyfikacja rytmów komorowych: Na podstawie kryteriów elektrokardiograficznych wyróżnia się także:

- VT dwukierunkowy (naprzemiennosc osi zespołów QRS z ewolucji na ewolucję)
- VT pleomorficzny - jednokształtne częstoskurcze o różnej morfologii u tego samego chorego
- VT typu *torsade de pointes* - VT towarzyszący wydłużeniu QT ze zmieniającą się w kolejnych ewolucjach morfologią, inicjowany w układzie sprzężeń „krótki (PVC) - długi (przerwa po PVC) - krótki (kolejne PVC i częstoskurcz)”
- trzepotanie komór - regularna (zmienność cyklu arytmii <30 ms), szybka (~300/min), monomorficzna arytmia, brak linii izoelektrycznej między zespołami QRS
- migotanie komór - szybki, zwykle >300/min, bardzo nieregularny rytm ze zmiennością cyklu, morfologii i amplitudy QRS
- burza elektryczna - bardzo częste (>3 w ciągu 24 h) epizody VT wymagające interwencji terapeutycznych; najczęściej jest to problem chorych z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) i licznymi uzasadnionymi interwencjami ICD.

Epidemiologia

Arytmie komorowe są powszechne. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i z uszkodzeniem serca. Podobne elektrokardiograficznie arytmie mogą mieć różną przyczynę i różne znaczenie rokownicze. PVC występują także u osób zdrowych, wówczas jednak ich liczba nie przekracza 50-200/d, a formy złożone występują rzadko.

Etiologia i patogeneza

Określenie etiologii komorowych zaburzeń rytmu serca daje wielu chorym szansę na leczenie przyczynowe. Czynniki wywołujące lub nasilające występowanie niemiarowości mogą być pochodzenia sercowego i pozasercowego. Wśród czynników sercowych znajdują się różne, praktycznie wszystkie choroby serca, jednak za szczególnie arytmogenne uważa się chorobę niedokrwinną serca (ChNS) (głównie po zawale serca) i kardiomiopatie. Istotną rolę przypada tzw. elektrycznym chorobom serca, takim jak: wrodzony zespół długiego QT (LQTS), zespół Brugadów, katecholoaminozależny wielokształtny VT, idiopatyczne częstoskurcze komorowe i migotanie komór. Do czynników pozasercowych należą choroby układowe (np. zapalenie wielomięśniowe,

sarkoidoza), jamy brzusznej, układu nerwowego i inne, zaburzenia hormonalne, metaboliczne, elektrolitowe, a także stosowane leki.

Komorowe zaburzenia rytmu serca mogą powstawać w mechanizmie patologicznego automatyzmu, aktywności wyzwalanej, a także pobudzeń nawrotnych.

Obraz kliniczny arytmii komorowych jest bardzo różnorodny. Arytmie komorowe typu pobudzeń dodatkowych bardzo często przebiegają bezobjawowo. U chorych mających objawy arytmia jest określana jako uczucie „uciekania serca do gardła lub żołądka”, klucia w okolicy przedsercowej lub kołatania serca. Źle znoszona jest najczęściej arytmia typu bigemirii, szczególnie gdy rytm zatokowy jest dość wolny, a PVC występuje wcześniej i towarzyszy jej ubytek tętna. Wystąpienie VT lub migotania komór (ventricular fibrillation, VF) powoduje omdlenie lub zatrzymanie czynności serca. To, jak chory znosi VT, zależy od częstotliwości rytmu, obecności wstecznego przewodzenia, choroby podstawowej, czynności komory i obwodowych mechanizmów adaptacyjnych. VT niestabilny hemodynamicznie to VT z towarzyszącą hipotensją i cechami hipoperfuzji tkankowej.

W wywiadach należy również zwrócić uwagę na objawy choroby podstawowej serca, występowanie nagłej śmierci sercowej (SCD) w rodzinie oraz na przyjmowane leki.

POLIMORFICZNY (WIELOKSZTAŁTNY) CZĘSTOSKURCZ KOMOROWY

Wielokształtny częstoskurcz komorowy (PVT – polymorphic ventricular tachycardia) jest nieregularną szybką arytmia z szerokimi zespołami QRS, stale zmieniającymi morfologię, najczęściej z ewolucji na ewolucję (beat-to-beat). Nie udało się ustalić dolnej granicy częstości serca przy tej arytmii. Niektórzy twierdzą, że może się zaczynać już od 100/min, inni że od 200/min. Jeszcze inni kładą nacisk na rozpoznawanie tej arytmii w oparciu o morfologię zespołów komorowych. Wyróżniają oni zresztą formę utrwaloną częstoskurczu polimorficznego (sustained PVT), na którą się składa co najmniej 10 zespołów QRS trwających >30 s.

Przedłużające się napady szybkiego wielokształtnego częstoskurczu komorowego o częstości >200/min wiążą się z zapaścią hemodynamiczną i najczęściej degenerują do migotania komór. Jedną z rzadszych postaci tej arytmii występującej w zdrowym sercu jest katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy.

Epidemiologia

Komorowe zaburzenia rytmu są bardzo powszechne. Ich liczba wzrasta nie tylko z wiekiem, ale także wraz ze stopniem uszkodzenia miokardium. W formie złożonej (tj. wielokształtnych częstoskurczów komorowych) nie są jednak tak częste. Najnowsze dane pokazują, że rzadko występują u osób z nieuszkodzonym sercem. U osób młodych, dzieci i nastolatków bez organicznej choroby serca najczęściej występuje katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy (CPVT). Idiopatyczne migotanie komór występuje dość rzadko, ale również częściej u osób <40 r.ż.

Patofizjologia

Wielokształtne częstoskurcze komorowe mogą powstawać w sercu uszkodzonym, jak i bez organicznej choroby. Do pierwszej grupy należy katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy, u podłoża którego mogą leżeć genetycznie uwarunkowane kanałopatie, występujący rodzinnie (kanałopatie dziedziczone są głównie autosomalnie dominująco). Za mutacje odpowiedzialny jest gen na chromosomie 1q42-42 kodujący receptor rianodynowy (mutacja RyR2) albo gen kodujący kalsekwestrynę (CASQ2) na chromosomie 1p23-21. Trudno różnicować postępowanie kliniczne w zależności od genotypu, wiadomo tylko, że u połowy pacjentów z katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym występuje mutacja RyR2. U nosicieli tego genu objawy występują później niż u osób z innymi mutacjami, u mężczyzn ryzyko jest podwyższone. Dane co do grupy z mutacją CASQ2 są zbyt skąpe.

Wielokształtne częstoskurcze komorowe mogą powstawać na tle choroby niedokrwiennej serca, najczęściej podczas zawału mięśnia sercowego (IPVT – ischaemic PVT). Choroba niedokrwienna jest wprawdzie bardzo częstym schorzeniem, ale wielokształtny częstoskurcz komorowy występuje w tej grupie pacjentów rzadko. Wywołany niedokrwieniem wielokształtny częstoskurcz komorowy może również wystąpić podczas ostrego niedokrwienia na tle skurczu naczyń (dławica Prinzmetal).

Arytmia ta często ma pochodzenie jatrogenne, pojawia się w odpowiedzi na programowaną stymulację komór w czasie inwazyjnego badania elektrofizjologicznego. Dotyczy to osób bez zmian strukturalnych w sercu, u których badanie elektrofizjologiczne było wykonywane z innych niż ta arytmia przyczyn. Częstość incydentów PVT w czasie badania elektrofizjologicznego jest wprost proporcjonalna do liczby dodatkowych impulsów sprzężonych (extrastimuli). Rokowanie u osób ze zmianami strukturalnymi w sercu, u których wystąpił PVT wystymulowany w pracowni elektrofizjologii, niestety jest trudne do oceny.

Postępowanie w wielokształtnych częstoskurczach komorowych

Inwazyjne badanie elektrofizjologiczne jest nieprzydatne w diagnostyce i nie pozwala ocenić ryzyka nagłego zgonu. Podstawą jest terapia adrenergiczna β -adrenolitykami (z różnych badań wynika bowiem, że leki klasy IC i III, np. amiodaron, są w większości przypadków nieskuteczne). Przewlekła terapia β -adrenolitykiem likwiduje u niektórych pacjentów utraty przytomności. Przeważnie należy stosować maksymalną dawkę tolerowaną. Niestety u 40% chorych, mimo wysokich dawek leku i monitorowania za pomocą wielokrotnych prób wysiłkowych, występują incydenty arytmii i zatrzymania krążenia. Dlatego tym chorym, oprócz stosowanej farmakoterapii, powinno się wszczepić ICD. Wielokształtny częstoskurcz komorowy na tle niedokrwinnym jest jednak oporny na β -adrenolityki i leki antyarytmiczne klasy Ib (lidokaina), czasami natomiast dobrze reaguje na amiodaron. Leki z grupy IV (antagoniści wapnia) u osób z dławicą naczynioskurczową zapobiegają występowaniu wielokształtnego częstoskurczu komorowego w życiu codziennym i podczas inwazyjnego badania elektrofizjologicznego. Częstość tej arytmii wyindukowanej w badaniu elektrofizjologicznym na tle naczynioskurczowym zmniejsza również diazotan izosorbidu.

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych jednakże do dnia przekazania opinii na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia razem ze zleceniem, w latach 2016-2018 (do kwietnia 2018 r.), w ramach importu docelowego pozytywnie rozpatrzono 39 wniosków o refundację, dla 32 unikalnych nr. PESEL. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 8. *Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.*

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 1. Informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających substancję czynną nadolol (Corgard)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Corgard, nadolol, tabletki à 80 mg;
Kod ATC	C07AA12
Substancja czynna	Nadolol
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • zespół wydłużonego QT; • polimorficzny częstoskurcz komorowy; • nadciśnienie tętnicze; • komorowe zaburzenia rytmu serca; • zespół Andersen-Tawila
Wskazania zarejestrowane	Dusznicza bolesna, nadciśnienie (FDA*)
Dawkowanie	Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 40 mg raz na dobę, CORGARD (nadolol). Dawkowanie może być stopniowo zwiększane o 40 do 80 mg co 3 do 7 dni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej lub wyraźnego spowolnienia częstości akcji serca. Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 40 lub 80 mg raz na dobę. Mogą być konieczne dawki do 160 lub 240 mg podawane raz na dobę.
Mechanizm działania	Nadolol jest nieselektywnym czynnikiem blokującym receptory beta-adrenergiczne. W farmakologicznych badaniach klinicznych wykazano działanie beta-blokujące, wykazując (1) zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, (2) zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, (3) hamowanie tachykardii indukowanej izoproterenolem i (4) redukcja odruchowej ortostatycznej tachykardii
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Produkty zawierające nadolol nie są dopuszczone do obrotu w Polsce.
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Inc.

* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018063s0631bl.pdf

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Oceniana technologia była przedmiotem oceny AOTMIiT w 2014 r. we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy; zespół wydłużonego QT; rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczepieniu układu stymulującego AAI.

Tabela 2. Dotychczasowe Stanowisko Rady Przejrzystości / Rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Stanowisko Rady Przejrzystości / Rekomendacja Prezesa Agencji	Uzasadnienie
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 170/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum) we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy; zespół wydłużonego QT; rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczepieniu układu stymulującego AAI.	Wskazanie: „polimorficzny częstoskurcz komorowy.” Ogólne wskazanie „polimorficzny częstoskurcz komorowy” obejmuje dość dużą grupę arytmii. W tak szeroko sformułowanym wskazaniu wydawanie zgody na refundację nadololu jest nieuzasadnione. Odmienna sytuacja dotyczy stosowania nadololu w przypadku polimorficznego częstoskurczu komorowego zależnego od katecholamin (katecholaminergicznego). Dostępne dowody naukowe (słabej jakości, ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej) wskazują na jego

<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum) 80 mg, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polimorficzny częstoskurcz komorowy; • zespół wydłużonego QT; • rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczępieniu układu stymulującego AAI. 	<p>prawdopodobną skuteczność w tym wskazaniu. U wybranych chorych z tej grupy właściwości farmakologiczne nadololu mogą okazać się przydatne. Wybiórcza refundacja leku z tak ograniczonych wskazań jest zatem zasadna u wybranych chorych, pozostających pod opieką ośrodków referencyjnych zajmujących się rzadszymi postaciami zaburzeń rytmu.</p> <p>Wskazania: „zespół wydłużonego QT, rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczępieniu układu stymulującego AAI.”</p> <p>Ogólne wskazanie „zespół wydłużonego QT” obejmuje dość dużą grupę patologii, w tym wydłużenie QT wtórne do stosowania leków. W tak szeroko sformułowanym wskazaniu wydawanie zgody na refundację nadololu jest nieuzasadnione. Odmienne sytuacja dotyczy stosowania nadololu we wrodzonych zespołach wydłużonego QT. Dostępne dowody naukowe (słabej jakości, ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej) wskazują na jego prawdopodobną skuteczność w tym wskazaniu. U wybranych chorych z tej grupy właściwości farmakologiczne nadololu mogą okazać się przydatne. Wybiórcza refundacja leku z tak ograniczonych wskazań jest zatem zasadna u części chorych, pozostających pod opieką ośrodków referencyjnych zajmujących się rzadszymi postaciami zaburzeń rytmu.</p>
<p>Rekomendacja nr 144/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum), tabletki a 80 mg, we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy; zespół wydłużonego QT; rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczępieniu układu stymulującego AAI.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum), tabletki a 80 mg, we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy; zespół wydłużonego QT; rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczępieniu układu stymulującego AAI.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie Corgardu z zawężeniem wskazań (katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy, zespół wydłużonego QT) jest zasadne u części chorych, pozostających pod opieką ośrodków referencyjnych zajmujących się rzadszymi postaciami zaburzeń rytmu.</p> <p>Wyniki dostępnych badań potwierdzają skuteczność nadololu w skracaniu odcinka QT oraz w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych u pacjentów z zespołem wydłużonego QT.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie leków beta-adrenolitycznych (do których należy nadolol) w zespole wydłużonego QT oraz katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczu komorowym, w tym jedna dotycząca zespołu wydłużonego QT wymienia nadolol jako interwencję ułatwiającą zastosowanie się do zaleceń lekarskich.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych jednakże do dnia przekazania opinii na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dnia 26.07.2018 r. odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych:

- Wytyczne ESC (Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego) z 2015 roku, dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym;
- Wytyczne AHA/ACC/HRS (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society) z 2017 roku, dotyczące postępowania u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu;
- Wytyczne HRS/EHRA/APHS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society) z 2013 roku, dotyczące zaburzeń komorowych i prewencji nagłych zgonów sercowych;
- Wytyczne PTNT (Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego) z 2015 roku, dotyczące nadciśnienia tętniczego;
- Wytyczne ESH/ESC (Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego) z 2013 roku, dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym;
- Wytyczne ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA z 2017 roku, dotyczące prewencji, wykrywania, oceny i zarządzania wysokim ciśnieniem u dorosłych;
- Wytyczne NORD (National Organization for Rare Disorders) z 2015/2018 roku, dotyczące zespołu Andersen-Tawila.

Agencja odnalazła 7 wytycznych dotyczących omawianych wskazań. Informacje o nadololu odnaleziono w sześciu z nich. Trzy rekomendacje mówiły o wykorzystaniu nadololu w komorowych zaburzeniach rytmu serca, dokładnie w leczeniu wydłużonego odcinka QT oraz katecholaminergicznego polimorficznego częstoskurczu komorowego. W przypadku nadciśnienia tętniczego nadolol został wymieniony w 2 odnalezionych wytycznych. Ponadto, jedna rekomendacja zaleca nadolol w leczeniu zespołu Andersen-Tawila.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Komorowe zaburzenia rytmu serca	
<p style="text-align: center;">ESC Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2015</p>	Wytyczne nie wymieniają nadololu, poza fragmentem dotyczącym katecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego (patrz fragment tabeli dotyczący polimorficznego częstoskurczu komorowego).
<p style="text-align: center;">AHA/ACC/HRS American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2017</p>	Beta blokery (np. nadolol , propranolol) są terapią I linii w niektórych kanałopatiach (np. LQTS, katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczu komorowym).
Zespół wydłużonego QT	
<p style="text-align: center;">ESC Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2015</p>	Nie wymieniają nadololu w terapii zespołu wydłużonego QT.
<p style="text-align: center;">AHA/ACC/HRS American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2017</p>	Beta blokery (np. nadolol , propranolol) są terapią I linii w niektórych kanałopatiach (np. LQTS, katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczu komorowym). Beta-adrenolityki zmniejszają niepożądane zdarzenia sercowe w przypadku zespołu wydłużonego QT typu 1 (> 95%), typu 2 (> 75%) oraz u kobiet z zespołem wydłużonego QT typu 3 > 60%. Dane dotyczące skuteczności beta-blokerów u mężczyzn z zespołem wydłużonego QT typu 3 są ograniczone, ale u wybranych pacjentów beta-blokery mogą chronić przed nagłym zatrzymaniem akcji serca (SCA).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Ki ka badań obserwacyjnych wykazało skuteczność redukcji ryzyka w przypadku LQTS przy zastosowaniu propranololu, atenololu i nadololu przy odpowiednim dawkowaniu. Metoprolol wydaje się mniej skuteczny. RCT porównujące skuteczność określonych beta-adrenolityków są niedostępne, chociaż wiele ośrodków preferuje stosowanie nadololu.</p> <p>W przypadku LQTS typu 1, 1 badanie wykazało, że atenolol zmniejszał ryzyko zaburzeń komorowych (Ventricular Arrhythmias, VA), podczas gdy nadolol nie miał podobnych właściwości. W przypadku LQTS typu 2 stwierdzono, że nadolol ma wyższą skuteczność.</p> <p>Pacjenci otrzymujący beta-blokery powinni być poddawani ciągłemu monitorowaniu.</p>
Katecholaminergiczny polimorficzny częstoskurcz komorowy (CVPT)	
<p>ESC Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2015</p>	<p>Nadolol jest wykorzystywany przez środki referencyjne w katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczu komorowym, chociaż nie ma porównawczych danych na temat różnych beta-adrenolityków.</p>
<p>AHA/ACC/HRS American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2017</p>	<p>Beta blokery (np. nadolol, propranolol) są terapią I linii w niektórych kanałopatiach (np. LQTS, katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczu komorowym). Leczenie beta-blokerami prowadzi do redukcji niekorzystnych zdarzeń sercowych. Niektórzy eksperci preferują stosowanie nadololu w stosunku do innych rodzajów beta-blokerów; bezpośrednie porównania beta-blokerów są niedostępne. Ważne jest stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki beta-adrenolityku.</p>
<p>HRS/EHRA/APHRS Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society 2013</p>	<p>Pierwszą linią w CVPT są beta-blokery bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, przy jednoczesnym ograniczeniu ćwiczeń. Nadolol, będąc długodziałającym lekiem, jest preferowany w profilaktyce. Uważany jest za skuteczny klinicznie. Dawka jest zazwyczaj wysoka (1-2mg/kg), konieczne jest dokładne przestrzeganie terapii. Potrzebnych jest więcej badań, aby określić skuteczność beta-blokerów w CVPT. Ze względu na to, że nadolol jest niedostępny w niektórych krajach, można sugerować, że inne nieselektywne beta-blokery są również skuteczne (np. propranolol). Zalecany jest monitoring terapii.</p>
Nadciśnienie tętnicze	
<p>PTNT Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego 2015</p>	<p>Wydaje się, że część spośród ograniczeń konwencjonalnych beta-adrenolityków nie odnosi się do niektórych beta-adrenolityków o działaniu rozszerzającym naczynia, takich jak celiprolol, karwedilol i nebiwolol — obecnie powszechniej stosowanych — które zmniejszają centralne ciśnienie tętna i sztywność tętnic lepiej niż atenolol lub metoprolol oraz wpływają na insulinowrażliwość mniej niż metoprolol</p> <p>Wytyczne nie wymieniają nadololu.</p>
<p>ESH/ESC Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2013</p>	<p>Blokery kardioselektywne: atenolol, betaksolol, bisoprolol, winian metoprololu, bursztynian metoprololu.</p> <p>Beta-adrenolityki kardioselektywne i rozszerzające naczynia krwionośne: nebiwolol.</p> <p>Beta-adrenolityki nieselektywne: nadolol, propranolol.</p> <p>Beta-blokery wykazują wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną: acebutolol, carteolol, penbutolol, pindolol.</p> <p>Beta-blokery - połączony receptor alfa i beta: karwedilol, fosforan karwedilolu, labetalol.</p>
<p>ACC/AHA/AAPA/ ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA 2017</p>	<p>Beta-blokery są skutecznymi lekami w zapobieganiu dusznicy bolesnej, wydłużaniu czasu ćwiczeń do wystąpienia dusznicy bolesnej, redukowaniu depresji niedokrwiennej odcinka ST indukowanego ćwiczeniami (reducing exercise-induced ischemic ST-segment depression) i zapobieganiu zdarzeniom wieńcowym. Ze względu na przekonujące wskazania do stosowania w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca (SIHD), leki te są rekomendowane jako leczenie 1-linii u pacjentów z nadciśnieniem z SIHD. Beta-blokery GDMT w SIHD są także skuteczne w obniżaniu ciśnienia krwi, np.: carvedilol, winian metoprololu, bursztynian metoprololu, nadolol, bisoprolol, propranolol i timolol.</p>
Zespół Andersen-Tawila	
<p>NORD National Organization for Rare Disorders 2015/2018</p>	<p>Beta-blokery są powszechnie stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca. Propranolol, atenolol, metoprolol i nadolol, zmniejszają obciążenie pracy serca, poprzez zmniejszenie stymulacji serca, a tym samym spowolnienie bicia serca i zapobieganie objawom. Niektóre leki przeciwartmicyjne mogą pogarszać objawy</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	nerwowo-mięśniowe, dlatego należy zachować ostrożność u osób z zespołem Andersena-Tawila.

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leku Corgard (nadolol), dnia 27.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada,
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) – Niemcy
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **odnaleziono 1 rekomendację francuskiego Komitetu Przejrzystości (HAS)** z zakresu finansowania ze środków publicznych Corgard 80 mg z dnia 5 lipca 2017. W tym dokumencie Komitet proponuje 65% refundację nadololu m. in. w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz niektórych zaburzeń rytmu serca: nadkomorowych (tachykardia, trzepotanie i migotanie przedsionków, częstoskurcze węzłowe) lub komorowych (przedwczesny skurcz komorowy, częstoskurcz komorowy). Komitet podkreśla, że 1 miesiąc terapii to 30 dni.

6.2. Alternatywne technologie medyczne

W badaniach włączonych do analizy klinicznej, jako podstawowe technologie alternatywne dla nadololu stosowanego we wskazaniach zawartych w zleceniu MZ dotyczącym zasadności wydawania zgody na refundację, wymieniano terapie innymi beta-adrenolitykami (beta-blokerami). Znajduje to również potwierdzenie w zapisach wytycznych praktyki klinicznej, w których beta-adrenolityki są powszechnie stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca i nadciśnienia tętniczego.

W Obwieszczeniu MZ z dnia 23 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnaleziono informację na temat refundacji wymienianych przez autorów badań klinicznych i wytyczne kliniczne leków z grupy beta-blokerów: **acebutololu, propranololu, atenololu, metoprololu, bisoprolu, betaksololu, karwedilolu, newibololu i tymololu**. Na liście leków refundowanych brak jest wymienionych w publikacjach: **pindololu, kartelolu, penbutolu, labetololu, celiprololu i tertatolu**.

Acebutolol, propranolol, biseprolol, atenolol, newibolol i metoprolol refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, które wg ChPL stanowią:

- dla **acebutololu** (produkt leczniczy Sactal): nadciśnienie tętnicze (może być stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym), choroba wieńcowa, długotrwałe leczenie niektórych zaburzeń rytmu serca: nadkomorowych (częstoskurcz, trzepotanie i migotanie przedsionków; częstoskurcz węzłowy) i komorowych (częstoskurcz komorowy);
- dla **propranololu** (produkty lecznicze: Propranolol WZF, Propranolol Accord): dławica piersiowa, nadciśnienie tętnicze, długotrwała profilaktyka zawału serca u pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego, kardiomiopatia przerostowa zawężająca, drżenie samoistne, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, komorowe zaburzenia rytmu serca, nadczynność tarczycy i tyreotoksykoza, guz chromochłonny nadnerczy (łącznie z alfa-adrenolitykami), migrena, profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku;
- dla **bisoprololu** (produkty lecznicze: Bicardef, Bisoprolol Actavis, Bisoprolol VP, Bisoratio, Corectin, Coronal, Sobycor): nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca (angina pectoris), leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową

komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności - glikozydami nasercowymi;

- dla **atenololu** (produkt leczniczy Atenolol Sanofi): nadciśnienie tętnicze, dławica piersiowa, zaburzenie rytmu z szybką czynnością serca, zawał mięśnia sercowego. Wczesna interwencja w ostrej fazie zawału;
- dla **metoprololu** (produkty lecznicze: Metocard, Selmet): nadciśnienie tętnicze, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy. Pomocniczo w nadczynności tarczycy. Wczesne rozpoczęcie leczenia metoprololem po przebyciu ostrej fazy zawału mięśnia sercowego zmniejsza obszar martwicy i ryzyko migotania komór, a także umożliwia zastosowanie mniejszych dawek leków przeciwbólowych;
- dla **newibololu** (produkty lecznicze: Daneb, Ebiwol, Ivineb, Nebicard, Nebilenin, Nebilet, Nebinad, Nebispes, NebivoLEK, Nebivor, Nedal): nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca.

Poza wymienionymi powyżej lekami z grupy beta-adrenolityków, w rekomendacjach i badaniach klinicznych wymieniono również: **karwedilol**, **tymolol** i **betaksolol**, które znajdują się na liście leków refundowanych, jednakże ze względu na odmienny zakres wskazań refundacyjnych nie są rozpatrywane jako technologie alternatywne dla wnioskowanej technologii.

- **Karwedilol** (produkty lecznicze: Atram, Avedol, Carvedilol Genoptim, Carvedilol-ratiopharm, Carvedilolum 123ratio, Carvetrend, Coryol, Hypoten, Symtrend, Vivacor). Wskazanie refundacyjne obejmuje udokumentowaną niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV. Wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie: nadciśnienia tętniczego, samoistnej, przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej, leczenie uzupełniające umiarkowanej do ciężkiej, stabilnej, przewlekłej niewydolności serca, choroby wieńcowej, w leczeniu pacjentów po przebytym zawale serca ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF $\leq 40\%$). Karwedilol refundowany jest również w zakresie wskazań pozarejestracyjnych, obejmujących zastoinową niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.
- **Tymolol** (produkt leczniczy Oftensin) oraz **betaksolol** (produkty lecznicze: Optibetol, Betoptic S) refundowane są tylko w leczeniu jaskry. Wskazanie rejestracyjne zgodne z ChPL dla tych produktów obejmuje leczenie zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z nadciśnieniem ocznym i przewlekłą jaskrą z otwartym kątem.

Niewykluczone, że w ocenianych wskazaniach refundowane są także inne produkty, jeśli finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, a wśród ich wskazań rejestracyjnych wymieniane są wskazania oceniane. Na podstawie Obwieszczenia nie ma jednak możliwości ich identyfikacji.

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 4. Informacje dotyczące refundacji produktów w ocenianych wskazaniach [Obwieszczenie MZ z dnia 23 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego											
Acebutololum	Sectral 200, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	5909990109920	9,18	9,64	11,14	5,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt	9,07
	Sectral 400, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	5909990110018	16,52	17,35	20,10	10,53		-	ryczałt	12,77
39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego											
Propranololum	Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg	50 tabl.	5909991033507	2,43	2,55	2,95	1,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste	ryczałt	2,95
	Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg	50 szt.	5909991033590	3,80	3,99	5,58	5,58			ryczałt	3,20
	Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5909990112111	3,25	3,41	3,81	1,40			ryczałt	3,81
	Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5909990112210	5,09	5,34	6,93	5,58			ryczałt	4,55
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego											
Bisoprololum	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991197049	14,33	15,05	19,57	19,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	6,40
	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909991197056	21,50	22,58	28,46	28,46			ryczałt	9,60
	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909991197070	7,16	7,52	10,28	10,28			ryczałt	3,20
	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	5909991197063	10,75	11,29	15,05	15,05			ryczałt	4,80
	Bisoprolol Actavis, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990813551	7,34	7,71	10,47	10,47			ryczałt	3,20
	Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990813483	3,67	3,85	5,34	5,27			ryczałt	3,27

	Bisoprolol VP, tabletki, 10 mg	30 tabl.	5909991152017	6,91	7,26	10,02	10,02			ryczałt	3,20
	Bisoprolol VP, tabletki, 5 mg	30 tabl.	5909991151911	3,46	3,63	5,13	5,13			ryczałt	3,20
	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114	7,78	8,17	10,92	10,53			ryczałt	3,59
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015	4,97	5,22	6,72	5,27			ryczałt	4,65
	Corectin 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5909991066529	13,98	14,68	19,19	19,19			ryczałt	6,40
	Corectin 5, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	5909991066420	6,99	7,34	10,10	10,10			ryczałt	3,20
	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852	7,34	7,71	10,47	10,47			ryczałt	3,20
	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5909990633869	14,84	15,58	20,09	20,09			ryczałt	6,40
	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791	4,91	5,16	6,66	5,27			ryczałt	4,59
	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	5909990633807	7,42	7,79	10,55	10,53			ryczałt	3,22
	Sobycor, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909991097523	9,72	10,21	12,97	10,53			ryczałt	5,64
	Sobycor, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	5909991097554	19,44	20,41	24,92	21,06			ryczałt	10,26
	Sobycor, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909991097400	4,86	5,10	6,60	5,27			ryczałt	4,53
	Sobycor, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	5909991097448	9,72	10,21	12,97	10,53			ryczałt	5,64
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego											
Atenololum	Atenolol Sanofi 25, tabl., 25 mg	60 szt.	5909990370610	4,95	5,20	7,19	7,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt	3,37
	Atenolol Sanofi 50, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990011414	4,95	5,20	7,19	7,02		-	ryczałt	3,37
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego											
Metoprololum	Metocard, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529	6,38	6,70	8,70	7,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia;	ryczałt	4,88

	Metocard, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420	3,95	4,15	5,15	3,51	dzień wydania decyzji	niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,84
	Selmet, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909991073541	2,39	2,51	3,51	3,51			ryczałt	3,20
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego											
Nebivololum	Daneb, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990750290	8,53	8,96	11,57	9,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt	4,94
	Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990662425	10,64	11,17	13,93	10,53			ryczałt	6,60
	Ebivol, tabl., 5 mg	60 szt.	5909990662456	17,28	18,14	22,65	21,06			ryczałt	7,99
	Ivineb, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990805495	8,69	9,12	11,73	9,83			ryczałt	5,10
	Nebicard, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990685189	12,85	13,49	16,10	9,83			ryczałt	9,47
	Nebicard, tabl., 5 mg	56 szt.	5909990685202	18,41	19,33	23,64	19,66			ryczałt	9,95
	Nebilenin, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990689774	13,28	13,94	16,55	9,83			ryczałt	9,92
	Nebilet, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990670185	12,87	13,51	16,12	9,83			ryczałt	9,49
	Nebinad, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648719	12,37	12,99	15,60	9,83			ryczałt	8,97
	Nebispes, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990673865	13,39	14,06	16,67	9,83			ryczałt	10,04
	NebivoLEK, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990653300	9,72	10,21	12,82	9,83			ryczałt	6,19
	NebivoLEK, tabl., 5 mg	56 szt.	5907626703597	16,42	17,24	21,55	19,66			ryczałt	7,86
	Nebivor, tabl., 5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990641000	30,78	32,32	38,58	35,10			ryczałt	14,15
	Nebivor, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990640997	9,18	9,64	12,40	10,53			ryczałt	5,07
Nedal, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990642809	14,26	14,97	17,58	9,83	ryczałt	10,95			

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nadololu we wskazaniach:

- zespół wydłużonego QT;
- polimorficzny częstoskurcz komorowy;
- nadciśnienie tętnicze;
- komorowe zaburzenia rytmu serca;
- zespół Andersen-Tawila.

w dniu 13.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library.

Agencja zwraca uwagę, że niektóre ze wskazań zawartych w zleceniu MZ dotyczącym zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard dotyczą tożsamyh problemów zdrowotnych:

- **polimorficzny częstoskurcz komorowy** należy do grupy chorób związanych z **komorowymi zaburzeniami rytmu serca**;
- **zespół Andersen-Tawila** natomiast stanowi jeden z typów **zespołu wydłużonego QT**.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11.1 Zastosowano kwerendy dotyczące jednostki chorobowej i typu badania. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka. Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci cierpiący na: <ul style="list-style-type: none"> • zespół wydłużonego QT; • polimorficzny częstoskurcz komorowy; • nadciśnienie tętnicze; • komorowe zaburzenia rytmu serca; • zespół Andersen-Tawila. 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej (np. nadkomorowe zaburzenia rytmu serca).
Interwencja	Nadolol	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Dowolny W przypadku braku dowodów porównujących interwencję z aktywnym leczeniem dopuszczano możliwość porównania z placebo lub BSC.	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane W przypadku braku badań o wyższej wiarygodności włączano: <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne badania jednoramienne, • badanie retrospektywne. 	<ul style="list-style-type: none"> • serie przypadków i opisy przypadków, badanie z liczebnością pacjentów < 10. • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, • publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, • doniesienia konferencyjne, • listy do redakcji. • artykuły pogładowe
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano

W pierwszej kolejności poszukiwano badań o najwyższym poziomie wiarygodności, do których zaliczono przeglądy systematyczne, randomizowane badania z grupą kontrolną oraz nierandomizowane, prospektywne badania z grupą kontrolną. W razie ich braku, wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności takie jak prospektywne badania jednoramienne, badanie retrospektywne. Nie uwzględniano abstraktów konferencyjnych. Wykluczono też opisy pojedynczych przypadków i badania z liczebnością pacjentów < 10.

7.2. Wyniki analizy skuteczności

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 12 badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji do przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Wśród włączonych do przeglądu badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nadololu we wnioskowanych wskazaniach, wymienić można 2 badania dotyczące leczenia w zespole wydłużonego QT, 2 badania dotyczące komorowych zaburzeń rytmu serca, 2 badania dotyczące leczenia pacjentów z polimorficznym częstoskurczem komorowym oraz 6 badań dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego.

Zespół wydłużonego QT (LQTS)

- **Ahn 2017** - przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym z wrodzonym LQTS. Celem badania było określenie różnic w skuteczności beta-blokerów w zmniejszaniu ryzyka zgodnie z genotypem LQTS.
- **Chockalingam 2012** - wielośrodkowe, prospektywne badanie porównawcze, przeprowadzone wśród pacjentów z wrodzonym LQTS. Celem badania było porównanie skuteczności beta-blokerów u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

- **Morganroth 1986** – badanie prospektywne, porównawcze w populacji pacjentów z arytmiami komorowymi. Celem badania była ocena skuteczności nadololu w niskich dawkach w komorowych zaburzeniach rytmu serca.
- **Lecrercq 1990** – badanie prospektywne, porównawcze, do którego kwalifikowano pacjentów z monomorficznym częstoskurczem komorowym. Celem badania było oszacowanie przewidywanej wartości badań elektrofizjologicznych podczas leczenia częstoskurczu komorowego z zastosowaniem nadololu

Polimorficzny częstoskurcz komorowy

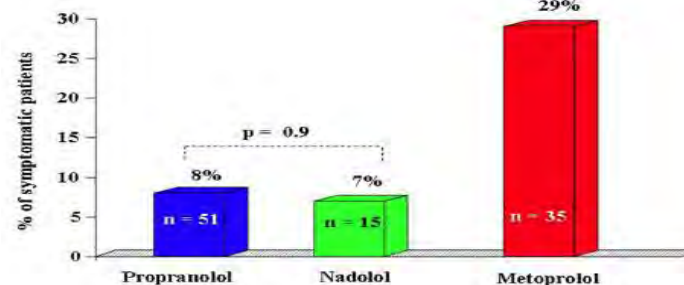
- **Leren 2016** – badanie prospektywne, porównawcze przeprowadzone w populacji pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym (CPVT). Celem badania było zbadanie częstości występowania i stopnia ciężkości komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z CPVT przed rozpoczęciem leczenia beta-blokerami, w przypadku leczenia beta-blokerami selektywnymi oraz w przypadku leczenia nadololem (beta-blokerem nieselektywnym).
- **Hayashi 2009** – badanie prospektywne, porównawcze w populacji pacjentów z katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym. Celem badania była ocena częstości występowania i czynników ryzyka zdarzeń arytmicznych u pacjentów z CPVT.

Nadciśnienie tętnicze

- **Bauer 1987** – badanie RCT, podwójnie zaślepienie, do którego kwalifikowano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem badania było porównanie działania betaksololu i nadololu na szybkość filtracji kłębuszkowej oraz hemodynamiki nerkowej.
- **Fallo 1989** – badanie RCT, podwójnie zaślepienie do którego kwalifikowano pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego. Celem badania było porównanie działania hipotensyjnego oraz wpływu tertatrolu i nadololu na hemodynamikę nerek.
- **Freis 1983** – badanie RCT, podwójnie zaślepienie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem badania była ocena względnej skuteczności 3 schematów: nadololu, bendroflumetiazylu i połączenia tych technologii.
- **Magee 1986** – badanie RCT, podwójnie zaślepienie. Celem badania było zbadanie związku między dawką hydrochlorotiazylu, a skutecznością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- **Mehairy 1980** – badanie RCT, podwójnie zaślepienie przeprowadzone u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem badania było zbadanie działania hipotensyjnego nadololu w porównaniu z propranololem.
- **Zhong-hua 1994** – badanie RCT, pojedynczo zaślepienie u pacjentów nadciśnieniem z łagodnym do umiarkowanego. Celem badania było porównanie efektów kaptoprylu i nadololu na hemodynamikę nerek u pacjentów z nadciśnieniem.

Tabela 6. Wyniki badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nadololu we wnioskowanych wskazaniach

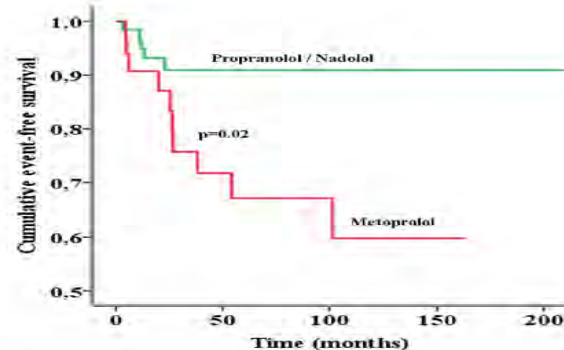
Badanie	Metodyka	Wyniki
Zespół wydłużonego QT (LQTS)		
<p>Ahn 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Cel: określenie różnic w skuteczności beta-blokerów w zmniejszaniu ryzyka zgodnie z genotypem LQTS.</p> <p>Metody: przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE i CENTRAL databases, aby zbadać zastosowanie beta-blokerów (atenolol, nadolol, propranolol i metoprolol) u pacjentów z LQTS. Hazard względny (HR) i ryzyko względne (RR) zostały wyekstrahowane lub obliczone na podstawie badań zgłaszających zdarzenia sercowe (omdlenia, przerywane zatrzymania krążenia (ACA) lub nagłą śmierć sercową (SCD)). Wyszukiwanie ograniczono do artykułów klinicznych dotyczących ludzi, napisanych w języku angielskim w okresie od 1957 r. do grudnia 2016 r.</p> <p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym z wrodzonym LQTS na podstawie testu genetycznego. Całkowita liczba włączonych do metaanalizy wyniosła 9 727 pacjentów.</p> <p>Interwencja: atenolol, nadolol, propranolol i metoprolol.</p> <p>Komparator: brak leczenia beta-blokerem.</p> <p>Okres obserwacji: 4,7-31 lat (badania kohortowe, rejestry pacjentów).</p>	<p>Wyniki</p> <p>Do metaanalizy włączono 10 badań. Spośród nich 7 było badaniami kohortowymi, a 3 to przerywane serie czasowe (ang. <i>interrupted time series</i>).</p> <p><u>Skuteczność różnych beta-blokerów według genotypu w zespole wydłużonego QT.</u></p> <p>Wpływ różnych beta-blokerów na wyniki kliniczne przedstawiono dla genotypów LQT1 i LQT2. Atenolol znacząco zmniejszył zdarzenia sercowe w LQT1 (HR 0,36), w porównaniu do LQT2. Metoprolol wykazywał tendencję do zmniejszania zdarzeń sercowych tylko w LQT1, ale bez znaczącej różnicy. Nadolol wykazał znaczącą redukcję ryzyka w zarówno LQT1 (HR 0,47) i LQT2 (HR 0,27). Propranolol zmniejszał ryzyko tylko w przypadku LQT1 (HR 0,46). Dla genotypu LQT1 atenolol, propranolol i nadolol wykazały podobną wielkość zmniejszenia ryzyka incydentów sercowych, podczas gdy dla genotypu LQT2 nadolol był jedynym beta-blokerem związanym ze znacznym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowych.</p> <p>Wniosek</p> <p>Metaanaliza wykazała, że beta-blokery były skuteczne w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowych u pacjentów z LQTS. Wśród nich nadolol był skuteczny w LQT1 i LQT2, podczas gdy inne leki wykazywały różną skuteczność w zależności od genotypu LQT.</p>
<p>Chockalingam 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Leducq program grant Alliance Against Sudden Cardiac Death</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, prospektywne, porównawcze.</p> <p>Cel: porównanie skuteczności beta-blokerów (BB) u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT (LQTS).</p> <p>Metody: Do badania włączano pacjentów, którzy stosowali jeden z beta-blokerów: propranolol, nadolol, metoprolol. Przed badaniem i w trakcie jego trwania wykonano badanie EKG.</p> <p>Populacja: 382 pacjentów ze zdiagnozowanym z wrodzonym LQTS na podstawie testu genetycznego (potwierdzona mutacja LQT1 albo LQT2). Do badania zakwalifikowano 382 pacjentów leczonych propranololem (n = 134), metoprololem (n = 147) i nadololem (n = 101).</p> <p>Interwencja: atenolol, nadolol, propranolol i metoprolol.</p> <p>Mediana początkowych dawek nadololu w czasie leczenia wynosiła 0,9 mg/kg/dobę.</p> <p>Komparator: nie sprecyzowano.</p> <p>Okres obserwacji: Średni czas obserwacji początkowego beta-blokera wśród osób z objawami wynosił 2 lata (IQR 1- 6 lat) dla propranololu, 4 lata (IQR 2-8 lat) dla metoprololu i 3 lata (IQR 2-5 lat) dla nadololu.</p>	<p>Wyniki</p> <p>Wyniki badania wykazały, że skrócenie odcinka QT u pacjentów leczonych propranololem było istotnie większe niż w przypadku innych beta-blokerów w całej kohorcie oraz w podgrupie z długością odcinka QT > 480 ms.</p> <p>U żadnego z pacjentów bezobjawowych nie wystąpiło poważne zdarzenie sercowe (BCE – ang. <i>breakthrough cardiac event</i>). Wśród pacjentów z objawami (n = 101), u 15 stwierdzono BCE (były to omdlenia).</p> <p>Wykazano ponadto, że występowanie BCE różniło się znacząco w zależności od początkowego stosowanego beta-blokera. Podczas gdy odsetek BCE był zbliżony (p = 0,9) dla pacjentów objawowych leczonych propranololem (8%) i nadololem (7%), to wzrósł do 29% w przypadku osób inicjujących terapię metoprololem.</p>



Rysunek 1. Występowanie poważnych zdarzeń sercowych (BCE) u pacjentów z objawami przed rozpoczęciem leczenia

Odpowiadało to znacznie większemu ryzyku wystąpienia BCE u pacjentów z symptomami LQTS, rozpoczynających terapię metoprololem w porównaniu do pacjentów rozpoczynających leczenie którymkolwiek z dwóch pozostałych beta-blokerów stosowanych w skojarzeniu (OR=3,95 95% CI; 1,2-13,1; p=0,025).

Autorzy badania podają, że przeżycie wolne od zdarzeń po 10 latach obserwacji dla metoprololu wynosi 60% natomiast dla propranololu/nadololu 91% (różnica jest istotna statystycznie, p=0,02).



Patients at risk	0	50	100	150	200
Propranolol/Nadolol	66	23	7	5	2
Metoprolol	35	17	9	1	0

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia bez zdarzeń u pacjentów z objawami leczonymi różnymi beta-blokerami.

Wnioski

Wykazano, że propranolol i nadolol są znacznie skuteczniejsze niż metoprolol w zapobieganiu poważnym zdarzeniom sercowym u pacjentów z objawami klinicznymi. Ponadto, propranolol był skuteczniejszy niż nadolol i metoprolol pod względem skrócenia czasu repolaryzacji serca, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem z wyraźnie wydłużonym odstępem QT. Objawowi pacjenci z BCE mieli znacznie mniejsze skrócenie odstępu QT niż pacjenci bezobjawowi. W badaniu udokumentowano, że u pacjentów z objawami, stosujących metoprolol występuje zwiększone ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowego, w związku z czym zaleca się leczenie objawowych

		pacjentów z LQT1 i LQT2 propranololem lub nadololem, ponieważ nie wszystkie beta-blokery mają taką samą skuteczność antyarytmiczną w LQTS.
Komorowe zaburzenia rytmu serca		
<p>Morganroth 1986</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: pojedynczo zaślepione, prospektywne, porównawcze.</p> <p>Cel: ocena skuteczności nadololu w niskich dawkach w komorowych zaburzeniach rytmu serca.</p> <p>Metody: po wycofaniu terapii antyarytmicznej (jeśli poprzednio ją stosowano), pacjenci przez co najmniej 7 dni stosowali tabletki placebo oraz poddawani byli badaniu Holtera w celu stwierdzenia przedwczesnego pobudzenia komorowego (VPC – ang. <i>premature ventricular contraction</i>).</p> <p>Następnie pacjenci zostali włączeni do 5-tygodniowej terapii nadololem. Dawkę nadololu rozpoczęto w dawce 10 mg / dobę i podwojono w odstępach tygodniowych, aż do wystąpienia co najmniej 75% zmniejszenia częstości VPC na godzinę w okresie leczenia w porównaniu z początkowym okresem kontrolnym, o ile nie wystąpiła reakcja niepożądana lub brak wpływu na arytmie. Maksymalna dawka wynosiła 160 mg/ dobę. Pacjenci, którzy zareagowali na terapię nadololem byli leczeni tą dawką od 4 do 7 dni, a następnie podawano placebo.</p> <p>Populacja: 26 pacjentów z łagodnymi lub potencjalnie śmiertelnymi arytmiami komorowymi w wieku od 18 do 79 lat.</p> <p>Interwencja: nadolol w dawce od 10 do 160 mg/dobę.</p> <p>Komparator: placebo (zastosowane przed i po terapii nadololem).</p> <p>Okres obserwacji: nadolol stosowano ok 6 tyg.</p>	<p>Wyniki</p> <p>11 pacjentów (48%) leczonych nadololem miało co najmniej 75% zmniejszenie VPC od wartości wyjściowej. Spośród 11 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie nadololem, minimalna skuteczna dawka mieściła się w zakresie od 10 do 80 mg / dobę: 10 mg / dobę u 3 pacjentów, 20 mg / dobę u 4, 40 mg / dobę u 3 i 80 mg / dobę u 1 pacjenta.</p> <p>Średnia liczba VPC po leczeniu nadololem zmniejszyła się z 86 ± 78 do 3 ± 2 na dzień [średnie zmniejszenie 97%]. Podczas okresu stosowania placebo, najkrótszy czas do powrotu wartości VPC do 80% wartości wyjściowej wynosił od 1 do 14 dni (średnia 5,7). A zatem częstotliwość VPC powróciła do $79 \pm 11\%$ poziomu wyjściowego.</p> <p>Działania niepożądane: Sześciu pacjentów zgłosiło działania niepożądane podczas leczenia nadololem. Czterech pacjentów przerwało terapię przedwcześnie w okresie zwiększania dawki z powodu wystąpienia duszności, niedociśnienia, uczucia zmęczenia i splątania. U dwóch innych pacjentów raportowano działania niepożądane, które nie wymagały przedwczesnego przerwania leczenia po dostosowaniu dawki: ból głowy oraz uczucie zmęczenia.</p> <p>Wnioski</p> <p>W tym badaniu wyszczególniono znaczenie wyboru zindywidualizowanej dawki nadololu w celu kontrolowania arytmii komorowych. U ponad połowy pacjentów skuteczne były dawki 20 mg / dobę lub mniej.</p>
<p>Leccercq 1990</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: prospektywne, porównawcze.</p> <p>Cel: przewidywana wartość badań elektrofizjologicznych podczas leczenia częstoskurczu komorowego przy użyciu nadololu.</p> <p>Metody: pacjentów podzielono na dwie grupy. W grupie I (n=36) zastosowano terapię blokującą receptory beta (nadolol) i przzerwano stosowane innych leków antyarytmicznych, u pacjentów w grupie II (n=24) nadolol połączono z amiodaronem, który był stosowany przez > 6 miesięcy i był kontynuowany w tej samej dawce podczas badania.</p> <p>Odpowiedź kliniczną oceniano jako: 1) spontaniczny nawrót długotrwałego częstoskurczu komorowego wymagający interwencji terapeutycznej lub 2) zgon. Punktami końcowymi badania były zarówno nagła śmierć (<1 h od początkowego objawu), jak i spontaniczny utrzymujący się częstoskurcz komorowy.</p> <p>Populacja: 60 pacjentów z utrzymującym się nawracającym monomorficznym częstoskurczem komorowym.</p> <p>Interwencja: nadolol (40 lub 80 mg/dzień).</p> <p>Komparator: nadolol + kontynuacja amiodaronu.</p> <p>Okres obserwacji: 36 miesięcy.</p>	<p>Wyniki</p> <p>W grupie I wyniki badań elektrofizjologicznych były negatywne u 16 pacjentów (44%) i pozostawały dodatnie u 20 pacjentów (56%), podczas gdy u pacjentów z grupy II były ujemne tylko u 4 pacjentów (17%) i dodatnie u 20 (83%). Ta różnica między dwiema grupami była istotna statystycznie (p <0,02). Frakcja wyrzutowa lewej komory była wyższa u pacjentów z grupy I ($0,40 \pm 0,12$) niż w grupie II ($0,30 \pm 0,10$, p mniej niż 0,01).</p> <p>Wnioski</p> <p>Badania elektrofizjologiczne są odpowiednie do oceny działania przeciwaritmicznego beta-blokera w leczeniu częstoskurczu komorowego z takimi samymi ograniczeniami, jak w przypadku innych leków u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory. U pacjentów z utrzymującym się częstoskurczem komorowym należy włączyć beta-bloker do seryjnego testowania leków.</p>

Polimorficzny częstoskurcz komorowy		
<p>Leren 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: prospektywne, porównawcze</p> <p>Cel: zbadanie częstości występowania i ciężkości komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym (CPVT) przed rozpoczęciem leczenia beta-blokerem, w przypadku leczenia beta-blokerami selektywnymi oraz w przypadku leczenia nadololem (beta-blokerem nieselektywnym).</p> <p>Metody: przeprowadzono 3 testy wysiłkowe u każdego pacjenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) przed rozpoczęciem leczenia beta-blokerem, (2) po 46 tygodniach leczenia beta-blokerami selektywnymi i (3) po 46 tygodniach leczenia nadololem. <p>Rejestrowano spoczynkowe i maksymalne tętno oraz najcięższe arytmie komorowe. Dane dotyczące działania różnych beta-blokerów zebrano retrospektywnie.</p> <p>Populacja: 34 pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym (nadolol otrzymało 17 pacjentów).</p> <p>Interwencja: nadolol (dawka 1,3 ± 0,5 mg/kg).</p> <p>Komparator: brak leczenia, stosowanie selektywnych β-blokerów (bisoprolol, metoprolol).</p> <p>Okres obserwacji: maksymalnie 46 tygodni, mediana 35 tyg.</p>	<p>Wyniki</p> <p>Spoczynkowe tętno było podobne podczas leczenia nadololem i selektywnymi beta-blokerami (54 ± 10 uderzeń/min. w porównaniu z 56 ± 14 uderzeń/min; $p < 0,50$), podczas gdy maksymalne tętno było niższe podczas leczenia nadololem w porównaniu z beta-blokerami selektywnymi (122 ± 21 uderzeń /min vs 139 ± 24 uderzenia/min; $P=0,001$). Arytmie podczas wysiłku fizycznego były istotnie mniej poważne podczas leczenia nadololem w porównaniu z leczeniem selektywnym beta-blokerami (ocena arytmii $1,6 \pm 0,9$ vs $2,5 \pm 0,8$; $P<0,001$) przed rozpoczęciem leczenia beta-blokerem. Nie było różnic obserwowanych podczas leczenia beta-selektywnymi beta-blokerami ze stanem sprzed rozpoczęciem leczenia (ocena arytmii $2,5 \pm 0,8$ vs $2,7 \pm 0,9$; $P =0,46$).</p> <p>Rysunek 3. Okno arytmii u pacjentów z CPVT przed rozpoczęciem leczenia β-blokerem, podczas leczenia β-selektywnymi β-adrenolitykami, oraz podczas leczenia nadololem.</p> <p>* $p < 0,05$.</p> <p>AW - okno arytmiczne; bpm - uderzenia na minutę; CPVT - katecholaminergiczny polimorficzny komorowy częstoskurcz.</p> <p>Zielone słupki wskazują tętno bez arytmii podczas testów wysiłkowych, a czerwone słupki wskazują częstotliwość akcji serca, podczas których wystąpiły arytmie. Zielone pionowe strzałki wskazują tętno spoczynkowe, czerwone pionowe strzałki wskazują częstotliwość akcji serca na początku arytmii, a czarne pionowe strzałki wskazują maksymalną częstotliwość akcji serca. Czerwone poziome linie oznaczają okno arytmiczne. Okno arytmii było mniejsze podczas leczenia nadololem, zarówno przed rozpoczęciem leczenia beta-blokerami jak i podczas leczenia selektywnymi beta-blokerami.</p> <p>Wnioski</p> <p>W tym badaniu leczenie nadololem wiązało się z mniejszą częstością występowania i ciężkości komorowych zaburzeń rytmu w porównaniu z leczeniem beta-blokerami selektywnymi u pacjentów z CPVT. Leczenie selektywnym adrenolitykiem nie zmieniło występowania lub nasilenia arytmii w porównaniu z brakiem leczenia. Wyniki wskazują, że nadolol może być skuteczniejszy niż beta-blokery selektywne w zapobieganiu arytmii u pacjentów z CPVT.</p>
<p>Hayashi 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Francuski projekt rządowy</p>	<p>Typ badania: prospektywne, porównawcze.</p> <p>Cel: ocena częstości występowania i czynników ryzyka zdarzeń arytmicznych u pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym (CPVT).</p> <p>Metody: Pacjentów monitorowano co 6-12 miesięcy w ośrodkach referencyjnych. Okres obserwacji liczony był od daty diagnozy do daty ostatniej wizyty lub śmierci pacjenta. Terapia, czyli leki i wszczepialne defibrylatory (ICD), zależała od decyzji lekarza. Dawkę leku ustalono na</p>	<p>Wyniki</p> <p>Spośród 81 pacjentów stosujących beta-blokery 62 (77%) nie doświadczyło żadnych zdarzeń podczas obserwacji. Pozostałych 19 pacjentów doświadczyło incydentów sercowych, ale co najmniej 6 z nich (32%) nie przyjmowało leku w dniu zdarzenia. Oceniane 4- i 8-letnie wskaźniki częstości występowania zdarzeń sercowych wynosiły odpowiednio 8% i 27% u pacjentów stosujących beta-blokery, natomiast u pacjentów bez leczenia wynosiły odpowiednio 33% i 58% ($p=0,01$). Zdarzenia śmiertelne lub bliskie śmierci wystąpiły u 9 z 81 pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne (11%). Szacunkowe 4- i 8-letnie wskaźniki zdarzeń śmiertelnych lub bliskich śmierci wyniosły odpowiednio</p>

<p>Programme Hospitalier de Recherche Clinique</p>	<p>podstawie masy ciała pacjenta i dostosowano podczas obserwacji. W badaniu oceniono częstość występowania incydentów sercowych, definiowanych jako omdlenia pod wpływem stresu fizycznego lub emocjonalnego, incydenty zatrzymania czynności serca ze skuteczną resuscytacją (ang. aborted cardiac arrest), w tym odpowiednie wyładowania wszczepialnych defibrylatorów (ICD), lub nagła śmierć sercowa (SCD) podczas obserwacji oraz częstość występowania zdarzeń śmiertelnych lub zgonu, określanymi jako ACA lub SCD. Oceniono także czynniki ryzyka tych zdarzeń.</p> <p>Populacja: 101 pacjentów z katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym. Beta-blokery podawano natychmiast po rozpoznaniu 81 pacjentów (80%): nadolol u 63 pacjentów, inne blokery u 18 pacjentów.</p> <p>Interwencja: nadolol (1.6 ± 0.9 mg/kg).</p> <p>Komparator: acebutolol, propranolol, pindolol, bisoprol, atenolol.</p> <p>Okres obserwacji: 7,9 lat.</p>	<p>1% i 11% u pacjentów leczonych beta-blokerami i odpowiednio 18% i 25% u osób bez takiego leczenia (p <0,05).</p> <p>W badaniu nadolol stosowano w dawce 1,6 ± 0,9 mg / kg. Zdarzenia sercowe podczas obserwacji raportowano u 12 z 63 pacjentów (19%) z nadololem i u 7 z 18 pacjentów (39%) leczonych beta-blokerami innymi niż nadolol. U 2 z 3 pacjentów z SCD, dawkowanie nadololem w tym czasie wynosiło około 1,0 mg / kg. Pomimo braku randomizacji, niniejsze badanie sugeruje, że przyjmowanie beta-blokerów innych niż nadolol może być związane z wyższymi wskaźnikami zdarzeń. Te wyniki sugerują, że nadolol jest zalecanym lekiem dla pacjentów z CPVT, gdy jest stosowany w odpowiedniej dawce (~ 1,5 mg / kg).</p> <p>Wnioski</p> <p>Podczas długoterminowej obserwacji pacjentów z CPVT raportowano zdarzenia sercowe i śmiertelne nawet podczas przyjmowania beta-blokerów, jednakże przyjmowanie leków antyarytmicznych wiązało się z niższą częstością zdarzeń.</p>
Nadciśnienie tętnicze		
<p>Bauer 1987</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie</p> <p>Cel badania: porównanie działania betaksololu i nadololu na szybkość filtracji kłębuszkowej, ocenianej na podstawie klirensu kreatyniny i inuliny, oraz hemodynamiki nerkowej, ocenianej za pomocą klirensu p-aminohipuranu.</p> <p>Metody: Po zakończeniu okresu przyjmowania placebo pacjenci zostali losowo przypisani do pierwszej dawki betaksololu (10 mg raz na dobę) lub nadololu (40 mg raz na dobę). Pacjenci byli monitorowani w odstępach 2-tygodniowych przez 12 tygodni. W 4 tygodniu pacjentom utrzymującym rozkurczowe ciśnienie krwi > 90 mm Hg zmieniono dawkę betaksololu do 20 mg i nadololu do 80 mg. W 8 tygodniu, pacjentom wciąż utrzymującym rozkurczowe BP > 90 mm Hg ponownie podniesiono dawkę betaksololu (40 mg) i nadololu (160 mg).</p> <p>Populacja: Mężczyźni rasy białej z nadciśnieniem, których stabilne spoczynkowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze znajdowało się w zakresie od 95 do 115 mm Hg, 12 pacjentów w ramieniu nadololu i 15 pacjentów w ramieniu komparatora.</p> <p>Interwencja: nadolol (średnia dawka 103 mg) przez 12 tygodni.</p> <p>Komparator: betaksolol (średnia dawka 22 mg) przez 12 tygodni.</p> <p>Czas obserwacji: 16 tygodni.</p>	<p>Wnioski</p> <p>Wyniki wskazują, że żaden z leków nie wywoływał klinicznie istotnego wpływu na czynność nerek. Te ustalenia są spójne z wcześniej dokumentowanymi obserwacjami dotyczącymi beta-blokerów. Autorzy badania stwierdzili, że ani stosowanie betaksololu ani nadololu, nie przynosi korzyści w leczeniu nerek; oba leki są równie skuteczne i bezpieczne w leczeniu łagodnego do umiarkowanego podstawowego nadciśnienia tętniczego.</p>
<p>Fallo 1989</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie.</p> <p>Cel badania: porównanie działania hipotensyjnego oraz wpływu na hemodynamikę nerek tertatrolu i nadololu.</p> <p>Metody: Pacjenci odstawiли wszystkie inne leki przez miesiąc i zalecono im umiarkowane spożycie sodu (75-100 mmol/dzień) przez co najmniej dwa tygodnie przed i podczas badania. Leczenie randomizowano tak, aby pacjenci otrzymywali albo tertatrol 5 mg albo nadolol 80 mg raz dziennie, od dnia 1 do 30.</p>	<p>Wnioski</p> <p>Nie było różnic między efektem leczenia tertatolem i nadololem na ciśnienie krwi i częstość akcji serca.</p>

	<p>Populacja: 24 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego.</p> <p>Interwencja: tertatolol 5 mg/dzień.</p> <p>Komparator: nadolol 80 mg/dzień.</p> <p>Czas obserwacji: 30 dni.</p>	
<p>Freis 1983</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> E. Ft. Squibb & Sons, Inc. Princeton</p>	<p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepiene.</p> <p>Cel badania: ocena względnej skuteczności 3 schematów: samego nadololu (N), bendroflumetiazydu (B) samego i B + N razem, a także skuteczność dodania hydrałazyny u pacjentów nieosiągających odpowiednich wyników na poprzednich schematach.</p> <p>Metody: Faza A: Pacjentów przydzielono do 1 z 3 schematów leczenia: B + placebo (81 pacjentów), N + placebo B (132 pacjentów) lub B + N (152 pacjentów).</p> <p>Faza B: Pacjenci, którzy nie osiągnęli ciśnienia rozkurczowego BP <90 mm Hg w fazie A. Hydrałazyna była dodawana w początkowej dawce 25 mg dwa razy dziennie, a następnie dawce zwiększonej do 50 mg, a później 100 mg dwa razy na dobę, aż rozkurczowe ciśnienie tętnicze spadło do <90 mm Hg lub pacjent nie tolerował efektów ubocznych.</p> <p>Populacja: faza A – 365 pacjentów, średnie ciśnienie rozkurczowe 146,7/101,6 mmHG, faza B – 89 pacjentów.</p> <p>Interwencja: Nadolol (N) w dawce od 80 do 240 mg lub bendroflumetiazyd (B) 5 to 10 mg, lub połączenie (B+N). W fazie B dodawano hydrałazynę od 25 do 10 mg.</p> <p>Czas obserwacji: 21 tygodni (faza A-12 tygodni, faza B- 9 tygodni)</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Po 12 tygodniach leczenia uzyskano rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg u 49% pacjentów, którzy otrzymali nadolol; 46%, którzy otrzymali bendroflumetiazyd i 85%, którzy otrzymali nadolol + bendroflumetiazyd.</p> <p>Nadolol obniżał rozkurczowe BP skuteczniej u rasy białej niż czarnej. W przypadku zastosowania bendroflumetiazydu trend rasowy był odwrotny.</p> <p>Dodanie hydrałazyny, od 25 do 100 mg dwa razy na dobę, umożliwiło uzyskanie rozkurczowego ciśnienia na poziomie <90 mm Hg u około 60% pacjentów, u których nie udało się kontrolować ciśnienia wcześniej.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Skutki uboczne były rzadkie; najczęstsze były: impotencja, letarg, osłabienie i zawroty głowy, które występowały częściej w ramieniu B niż N.</p> <p>Wnioski</p> <p>Nadolol, a zwłaszcza terapia skojarzona nadololu i bendroflumetiazydu podawana raz na dobę zapewniała skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, a po dodaniu hydrałazyny leczenie było skuteczne również u większości nieodpowiadających pacjentów.</p>
<p> Magee 1986</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepiene, cross-over.</p> <p>Cel badania: zbadanie związku między dawką hydrochlorotiazydu, a skutecznością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Metody: Wszyscy pacjenci otrzymywali placebo nadololu i hydrochlorotiazydu podczas pierwszego okresu badania (wstępna faza placebo) i odbywali ponownie wizytę 2 i 4 tygodnie później. Aby pacjent kwalifikował się do udziału w następnej fazie badania, średnie rozkurczowe ciśnienie podczas drugiego i czwartego tygodnia fazy placebo musiało znajdować się w przedziale 95 do 109 mm Hg. Jeśli średnie ciśnienie rozkurczowe było poza zakresem, faza placebo była przedłużona o dodatkowy tydzień. Średnie ciśnienie w czwartym i piątym tygodniu zostało użyte w procesie selekcji i kwalifikacji pacjentów.</p> <p>Populacja: 13 mężczyzn z nieskomplikowanym nadciśnieniem, których ciśnienie rozkurczowe bez leczenia wynosiło pomiędzy 95, a 109 mm Hg. Średnia wieku 56 ± 12 lat. 12 mężczyzn rasy czarnej, 1 rasy białej.</p> <p>Interwencja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 50 mg hydrochlorotiazyd + 80 mg nadolol raz dziennie, 2) 25 mg hydrochlorotiazyd + 80 mg nadolol raz dziennie, 3) 12,5 mg hydrochlorotiazyd + 80 mg nadolol raz dziennie. 	<p>Skuteczność</p> <p>W schemacie 12,5 mg hydrochlorotiazydu + nadolol, nie zauważono większej redukcji ciśnienia krwi niż w przypadku samego nadololu.</p> <p>Dawka 25 mg hydrochlorotiazydu była związana ze znacznie większym spadkiem ciśnienia skurczowego, ale nie ciśnienia rozkurczowego, w porównaniu z samym nadololem.</p> <p>Znacznie większe zmniejszenie w obu - skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu krwi - uzyskano tylko przy dawce 50 mg / dobę hydrochlorotiazydu.</p> <p>Przedłużenie do 6 tygodni leczenia 12,5 mg / dobę nie zmniejszyło ciśnienia krwi bardziej niż po 3 tygodniach terapii.</p> <p>Wnioski</p> <p>Uzyskane wyniki sugerują, że połączenie nadololu z 12,5 mg hydrochlorotiazydem nie ma znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego. Nie zaobserwowano spłaszczonej krzywej odpowiedzi w dziennym zakresie dawek od 12,5 do 50 mg. Dla większości pacjentów dawka 50 mg hydrochlorotiazydu była wymagana do znacznego obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi poniżej poziomu uzyskanego z samym nadololem.</p>

	<p>Komparator: hydrochlorotiazyd-placebo + 80 mg nadolol raz dziennie. Czas obserwacji: 22 tygodnie.</p>	
<p>Mehairy 1980 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie. Cel badania: zbadanie działania hipotensyjnego nadololu w porównaniu z propranololem. Metody: po początkowym okresie odstawienia leków (5 tygodni, w tym 3 tygodnie podawania placebo), 45 pacjentom podawano nadolol i 30 pacjentom propranolol przez 12 tygodni. Przez następne dwa tygodnie zmniejszano dawkę. Populacja: 75 pacjentów, 14 mężczyzn i 61 kobiet cierpiących na nadciśnienie tętnicze. 45 (60%) otrzymało nadolol i 30 (40%) otrzymało propranolol (zaślepienie randomizacja). Ich wiek wahał się od 30 do 66 lat (średnio 51,6 lat), a waga zmieniała się od 52 do 108 kg (średnio, 78,1 kg). Nielezione ciśnienie rozkurczowe w pozycji leżącej znajdowało się pomiędzy 105 i 130 mm Hg. Interwencja: nadolol 40-320 mg raz dziennie. Komparator: propranolol 40-320 mg w 4 podzielonych dawkach. Czas obserwacji: 19 tygodni.</p>	<p>Skuteczność Wyniki tego badania wykazały, że zarówno nadolol, jak i propranolol powodowały znaczące zmniejszenie zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki nie wykazały jednak statystycznie istotnych różnic między tymi dwoma lekami w parametrze dotyczącym zmniejszenia częstości akcji serca. Zmiany ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej dla obu terapii były również podobne, jednakże skurczowe i średnie ciśnienie krwi w pozycji leżącej wykazały znacznie większy spadek po leczeniu u pacjentów przyjmujących nadolol (p <0,01). Bezpieczeństwo Jedynie niepożądane zdarzenia to: nieznaczny przyrost masy ciała u dwóch pacjentów leczonych nadololem i umiarkowane zawroty głowy u jednego pacjenta leczonego propranololem. Wnioski Wyniki pokazują, że nadolol jest bezpiecznym lekiem hipotensyjnym, o skuteczności porównywalnej do propranololu. Przewagą nadololu jest łatwiejsze dawkowanie (raz dziennie vs 4 razy dziennie) i brak bezpośredniego działania zwalniającego akcję serca.</p>
<p>Zhong-hua 1994 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: RCT, pojedynczo zaślepienie. Cel badania: porównanie efektów kaptoprylu i nadololu na hemodynamikę nerek u pacjentów z nadciśnieniem. Metody: na początku badania przerywano przyjmowanie konwencjonalnych leków hipotensyjnych na 1 tydzień. Po 2 tygodniach obserwacji i podawania placebo, pacjenci, których rozkurczowe ciśnienie (DBP) w pozycji siedzącej utrzymywało się na poziomie 12,7-15,7kPa zostali losowo podzieleni do dwóch grup. Pojedynczo zaślepienie placebo zostało użyte do porównania ze stanem przed leczeniem i po nim. Grupa I otrzymywała 12,5 mg kaptoprylu trzy razy dziennie, Grupa II otrzymywała 40 mg nadololu raz dziennie, oba leki były podawane przez 4 tygodnie. Jeśli pod koniec pierwszego tygodnia DBP pozostawało na poziomie > 12kPa, dawka była zwiększana do 75 mg/dzień dla kaptoprylu lub 80 mg/dzień dla nadololu. Populacja: 60 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem, zdiagnozowanych wg standardów WHO. 36 mężczyzn i 24 kobiety, średnia wieku 51 lat (+/- 9 lat). Interwencja: kaptopryl - dawka 37,5-75 mg /dzień i nadolol - 40-80 mg / dzień. Komparator: placebo Czas obserwacji: 7 tygodni.</p>	<p>Skuteczność Wyniki pokazują, że oba leki zwiększyły objętość krwi transportowanej nerkom z serca (przepływ krwi nerkowej/pojemność minutowa serca). Kaptopryl zwiększył ten parametr o 10% w porównaniu z placebo (P <0,05), natomiast nadolol o 8 % (P <0,05) w porównaniu z placebo. Nerkowy opór naczyniowy (RVR) został obniżony przez oba leki w porównaniu z placebo, tj. o 13% (p <0,05) w przypadku kaptoprylu i o 11% (P <0,05) u pacjentów stosujących nadolol. Wnioski Oba leki ułatwiają utrzymanie krążenia krwi nerkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stanowią korzystną opcję dla długoterminowego leczenia nadciśnienia.</p>

Ograniczenia analizy klinicznej

- Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania nadololu w populacji pacjentów z zespołem Andersen-Tawila. Agencja zwraca jednak uwagę, że zespół Andersen-Tawila stanowi jeden z typów zespołu wydłużonego QT i dotyczy mutacji LQTS7, jednakże odnaleziono dowody naukowe dotyczące stosowania nadololu w LQTS dotyczą tylko mutacji LQT1 i LQT2
- Nie odnaleziono badań RCT oceniających skuteczność nadololu w leczeniu pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca (w tym z polimorficznym częstoskurczem komorowym) oraz u pacjentów z zespołem wydłużonego QT.

7.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioski z analizy klinicznej wskazują, że najczęstsze efekty niepożądane związane ze stosowaniem nadololu to nieznaczny przyrost masy, duszności, ból głowy, niedociśnienie uczucia zmęczenia i splątania.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem nadololu (na podstawie dokumentu FDA)

Większość działań niepożądanych była łagodna i przejściowa i rzadko wymagała przerwania leczenia.

- Układ sercowo-naczyniowy

Często występuje bradykardia z częstością akcji serca mniejszą niż 60 uderzeń na minutę, a częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę i / lub objawowa bradykardia wystąpiły u około 2 na 100 pacjentów. Objawy niewydolności krążenia obwodowego, zwykle typu Raynauda, wystąpiły u około 2 na 100 pacjentów. Niewydolność serca, niedociśnienie i zaburzenia rytmu / przewodzenia wystąpiły u około 1 na 100 pacjentów. Zgłaszano pojedyncze przypadki bloku serca pierwszego i trzeciego stopnia; intensyfikacja bloku AV jest znanym efektem stosowania beta-blokerów.

- Ośrodkowy układ nerwowy

Zawroty głowy lub zmęczenie zgłaszano u około 2 na 100 pacjentów; parestezje, uspokojenie i zmiany w zachowaniu odnotowano u około 6 z 1000 pacjentów.

- Układ oddechowy

Skurcz oskrzeli opisano u około 1 na 1000 pacjentów.

- Układ żołądkowo-jelitowy

Nudności, biegunkę, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, wymioty, niestrawność, jadłowstręt, wzdęcia i wzdęcia zgłaszano u 1 do 5 na 1000 pacjentów.

- Pozostałe

Każdy z poniższych objawów odnotowano u 1 do 5 na 1000 pacjentów: wysypka; świąd; ból głowy; suchość w jamie ustnej, oczach lub skórze; impotencja lub zmniejszenie libido; obrzęk twarzy; przybranie na wadze; bełkotliwa wymowa; niedrożność nosa; szum w uszach; rozmazany obraz. Odnotowano rzadkie łysienie.

Przeciwwskazania

Nadolol jest przeciwwskazany w astmie oskrzelowej, bradykardii zatokowej i bloku przedsionkowo-komorowy > I stopnia, wstrząsie kardiogennym i zawale serca.

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/018063s060lbl.pdf

Nie odnaleziono dokumentów rejestracyjnych (ChPL).

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie 2016-04.2018 w ramach importu docelowego było sprowadzonych 246 opakowań Corgard (nadolol), tabletki 80 mg. W tym okresie pozytywnie rozpatrzono 39 wniosków o refundację, dla 32 unikalnych PESELI. Łączna kwota zgód na refundację to 5 365,26 zł netto.

Tabela 7. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Corgard (nadolol), tabletki 80 mg, za okres 2016-04.2018 w danych wskazaniach.

Rok	Wskazanie	Liczba wniosków-refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Wielkość opakowania [tabletki]	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]**
Corgard (nadolol), tabletki 80 mg						
2016	Zespół wydłużonego QT	6	6	30	28	741,64
	Polimorficzny częstoskurcz komorowy	1	1	4		
2017	Zespół wydłużonego QT	15	9	91		3 249,69
	Polimorficzny częstoskurcz komorowy	7	3	34		
	Nadciśnienie tętnicze	1	1	12		
	Zespół Andersen-Tawila	1	1	12		
2018*	Zespół wydłużonego QT	7	10	51		1 374,03
	Nadciśnienie tętnicze	1	1	12		
suma:		39	32	246		5 365,26

* do kwietnia 2018 r.

** cena jednostkowa Corgard uwzględniona w powyższym wyliczeniu to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki (dane z ostatnich kilku miesięcy). Do obliczeń przyjęto średnią cenę leku na poziomie 21,81 zł netto za opakowanie 28 tabletek. Podane ceny nie zawierają marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowego leku kwota zgód na refundację w latach 2016-2018 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł Narodowy Fundusz Zdrowia w związku z jej finansowaniem.

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

Na podstawie danych otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia szacunkowa cena netto za jedno opakowanie produktu leczniczego Corgard wynosi 21,81 PLN.

Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikujących się do stosowania produktu leczniczego Corgard, w związku z czym oszacowanie wpływu na wydatki płatnika nie jest możliwe

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 19.06.2018 r., znak PLD.46434.3017.2018.SK (data wpływu do AOTMiT 19.06.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Corgard (nadolol), tabletki à 80 mg** sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.), we wskazaniach: **zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila.**

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego produktu leczniczego. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Agencja zwraca uwagę, że niektóre ze wskazań zawartych w zleceniu MZ dotyczącym zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard dotyczą tożsamyh problemów zdrowotnych:

- **polimorficzny częstoskurcz komorowy** należy do grupy chorób związanych z **komorowymi zaburzeniami rytmu serca**;
- **zespół Andersen-Tawila** natomiast stanowi jeden z typów **zespołu wydłużonego QT**.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. Te wartości progowe przyjęto na podstawie wyników badań, w których wykazano, że uzyskanie ciśnienia tętniczego poniżej tych wartości wiąże się z korzyściami klinicznymi.

W zależności od etiologii nadciśnienie tętnicze dzieli się na:

- pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi; $>90\%$ przypadków)
- wtórne (o znanej przyczynie).

Zespół wydłużonego odstępu QT (Long QT Syndrome, LQTS)

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (Long QT Syndrome, LQTS) jest heterogenną, genetycznie uwarunkowaną grupą chorób kanałów jonowych, objawiającą się w EKG wydłużeniem odstępu QT z towarzyszącymi zmianami morfologii załamka T. Prowadzi do niestabilności elektrycznej serca i zagraża nagłą śmiercią w przebiegu tachyarytmii komorowej indukowanej hiperadrenalinemią, najczęściej podczas wysiłku fizycznego lub sytuacji stresowych. Aktualnie szacuje się, że LQTS występuje z częstością 1 na 2000 żywych urodzeń.

Przy poszukiwaniu przyczyn wydłużenia odstępu QT należy także zawsze uwzględniać udział czynników nabytych, zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzpochodnych. Wśród przyczyn nabytego wydłużenia odstępu QT główną rolę odgrywają leki, które poprzez redukcję prądów potasowych (I_{Kr} , I_{K1}) lub wzmacnianie prądu wapniowego (I_{Ca}) bądź późnego prądu sodowego (I_{Na}) wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego kardiomiocytów, stwarzając tym samym ryzyko indukcji złożonej arytmii komorowej.

Zespół Andersen-Tawila

Rzadka choroba dziedziczona autosomalnie dominująco. Zespół wydłużonego QT typu 7, czyli zespół Andersen-Tawila, powoduje nie tylko wydłużenie odstępu QT, lecz także bywa przyczyną zmian rozwojowych oraz zaburzeń czynności mięśni szkieletowych. Zespół Andersen-Tawila jest uwarunkowaną genetycznie kanałopatią; w ok. 70% przypadków można zidentyfikować mutacje genu *KCNJ2*, kodującego kanał potasowy.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. Dodatkowe pobudzenia komorowe (premature ventricular contraction – PVC) mogą być:

- przedwczesne lub zastępcze
- jednokształtne lub wielokształtne
- pojedyncze lub złożone.

Arytmie komorowe są powszechne. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i z uszkodzeniem serca. Podobne elektrokardiograficznie arytmie mogą mieć różną przyczynę i różne znaczenie rokownicze. PVC występują także u osób zdrowych, wówczas jednak ich liczba nie przekracza 50-200/d, a formy złożone występują rzadko.

Polimorficzny (wielokształtny) częstoskurcz komorowy

Wielokształtny częstoskurcz komorowy (PVT – polymorphic ventricular tachycardia) jest nieregularną szybką arytmia z szerokimi zespołami QRS, stale zmieniającymi morfologię, najczęściej z ewolucji na ewolucję (beat-to-beat). Nie udało się ustalić dolnej granicy częstości serca przy tej arytmii. Niektórzy twierdzą, że może się zaczynać już od 100/min, inni że od 200/min. Jeszcze inni kładą nacisk na rozpoznawanie tej arytmii w oparciu o morfologię zespołów komorowych. Wyróżniają oni zresztą formę utrwaloną częstoskurczu polimorficznego (sustained PVT), na którą się składa co najmniej 10 zespołów QRS trwających >30 s.

Rekomendacje kliniczne

Agencja odnalazła 7 wytycznych dotyczących omawianych wskazań, Informacje o nadololu odnaleziono w sześciu z nich. 3 rekomendacje mówiły o wykorzystaniu nadololu w komorowych zaburzeniach rytmu serca, dokładnie w leczeniu wydłużonego odcinka QT oraz katecholaminergicznego polimorficznego częstoskurczu komorowego. W przypadku nadciśnienia tętniczego nadolol został wymieniony w 2 odnalezionych wytycznych. Ponadto, jedna rekomendacja zaleca nadolol w leczeniu zespołu Andersen-Tawila.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 12 badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji do przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Wśród włączonych do przeglądu badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nadololu we wnioskowanych wskazaniach, wymienić można 2 badania dotyczące leczenia w zespole wydłużonego odstępu QT, 2 badania dotyczące komorowych zaburzeń rytmu serca, 2 badania dotyczące leczenia pacjentów z polimorficznym częstoskurczem komorowym oraz 6 badań dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania nadololu w populacji pacjentów z zespołem Andersen-Tawila.

Wyniki skuteczności

- Zespół wydłużonego QT (LQTS)

Metaanaliza badań (Ahn 2017) wykazała, że porównywane beta-blokery były skuteczne w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowych u pacjentów z LQTS. Wśród nich nadolol był skuteczny w LQT1 i LQT2, podczas gdy inne leki wykazywały różną skuteczność w zależności od genotypu LQT. Z kolei w badaniu Chockalingam 2012 wykazano, że skrócenie odcinka QT u pacjentów leczonych nadololem były istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów leczonych propranololem, jednakże odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami sercowymi (BCE– ang. *breakthrough cardiac event*) był najniższy u pacjentów leczonych nadololem.

- Komorowe zaburzenia rytmu serca

W badaniu Morganroth 1986, leczenie nadololem związane było z 75% zmniejszeniem rejestrowanych wartości przedwczesnych pobudzeń komorowych (VPC- ang. *premature ventricular contraction*) od wartości wyjściowej u 48% pacjentów. U ponad połowy z 26 pacjentów skuteczne były dawki 20 mg / dobę lub mniej. U pacjentów z utrzymującym się monomorficznym częstoskurczem komorowym skuteczne jest również dołączenie amiodaronu do leczenia nadololem (Leclercq 1990).

- Polimorficzny częstoskurcz komorowy

W badaniu Leren 2016, leczenie nadololem wiązało się z mniejszą częstością występowania i ciężkości komorowych zaburzeń rytmu w porównaniu z leczeniem beta-blokerami selektywnymi u pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym (CPVT). Leczenie selektywnym adrenolitykiem nie zmieniało występowania lub nasilenia arytmii w porównaniu z brakiem leczenia. Wyniki wskazują, że nadolol może być skuteczniejszy niż beta-blokery selektywne w zapobieganiu arytmii u pacjentów z CPVT. Z kolei w badaniu Hayashi 2009, zdarzenia sercowe podczas obserwacji raportowano u 12 z 63 pacjentów (19%) leczonych nadololem i u 7 z 18 pacjentów (39%) leczonych beta-blokerami innymi niż nadolol. Pomimo braku randomizacji, niniejsze badanie sugeruje, że przyjmowanie beta- blokerów innych niż nadolol może być związane z wyższymi wskaźnikami zdarzeń. Te wyniki sugerują, że nadolol jest zalecanym lekiem dla pacjentów z CPVT, gdy jest stosowany w odpowiedniej dawce (~ 1,5 mg / kg).

- Nadciśnienie tętnicze

W badaniu Bauer 1987, autorzy stwierdzili, że stosowanie zarówno betaksololu jak i nadololu są równie skuteczne i bezpieczne w leczeniu łagodnego do umiarkowanego podstawowego nadciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic między efektem leczenia tertatololem i nadololem na ciśnienie krwi i częstość akcji serca w badaniu Fallo 1989. W badaniu Mehairy 1980 wykazano, że zarówno nadolol, jak i propranolol powodowały znaczące zmniejszenie zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki nie wykazały jednak statystycznie istotnych różnic między tymi dwoma lekami w parametrze dotyczącym zmniejszenia częstości akcji serca. Zmiany ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej dla obu terapii były również podobne, jednakże skurczowe i średnie ciśnienie krwi w pozycji leżącej wykazały znacznie większy spadek po leczeniu u pacjentów przyjmujących nadolol. Z kolei wyniki badania Freis 1983 wykazały, że nadolol, a zwłaszcza terapia skojarzona nadololu i bendroflumetiazydu podawana raz na dobę zapewniała skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego. W badaniu Magee 1986, uzyskane wyniki sugerują, że połączenie nadololu z niskimi dawkami hydrochlorotiazydu nie ma znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego. Dla większości pacjentów dawka 50 mg hydrochlorotiazydu była wymagana do znacznego obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi poniżej poziomu uzyskanego z samym nadololem. W badaniu porównującym kaptopryl i nadolol względem placebo (Zhong-hua 1994), wykazano, że oba leki ułatwiają utrzymanie krążenia krwi nerkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stanowią korzystną opcję dla długoterminowego leczenia nadciśnienia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie 2016-04.2018 w ramach importu docelowego było sprowadzonych 246 opakowań Corgard (nadolol), tabletki 80 mg. W tym okresie pozytywnie rozpatrzono 39 wniosków o refundację, dla 32 unikalnych PESELI. Łączna kwota zgód na refundację to 5 365,26 zł netto. Na podstawie danych otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia szacunkowa cena netto za jedno opakowanie produktu leczniczego Corgard wynosi 21,81 PLN.

Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikujących się do stosowania produktu leczniczego Corgard, w związku z czym oszacowanie wpływu na wydatki płatnika nie jest możliwe

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych jednakże do dnia przekazania opinii na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

10. Źródła

Problem zdrowotny i rekomendacje kliniczne	
AHA/ACC/HRS 2017	Al-Khatib SM, et al. 2017 VA/SCD Guideline, 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death, październik 2017
ESH/ESC 2013	Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku, Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym, Kardiologia Polska 2013; 71, supl. III: 27–118
ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA 2017	Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, Williamson JD, Wright Jr JT, 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults, Journal of the American College of Cardiology (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
PTNT 2015	Zespół redagujący: Andrzej Tykarski, Krzysztof Narkiewicz, Zbigniew Gaciong, Andrzej Januszewicz, Mieczysław Litwin, Katarzyna Kostka-Jeziorny; Zespół ekspertów: Marcin Adamczak, Ludwina Szczepaniak-Chicheł, Marzena Chrostowska, Danuta Czarnicka, Grzegorz Dzida, Krzysztof J. Filipiak, Jerzy Gąsowski, Jerzy Głuszek, Stefan Grajek, Tomasz Grodzicki, Kalina Kawecka-Jaszcz, Beata Wożakowska-Kapłon, Beata Begier-Krasińska, Jacek Maniatus, Małgorzata Myśliwiec, Anna Niemirska, Aleksander Prejbisz, Danuta Pupek-Musialik, Grażyna Brzezińska-Rajszyś, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Agnieszka Szadkowska, Tomasz Tomasik, Krystyna Widecka, Andrzej Więcek, Adam Windak, Jacek Wolf, Tomasz Zdrojewski, Aleksandra Żurowska, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
ESC 2015	Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym w 2015 roku, Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym, Kardiologia Polska 2015; 73, 10: 795–900; DOI: 10.5603/KP.2015.0190
HRS/EHRA/APHRS 2013	Silvia G. Priori (HRS Chairperson), Arthur A. Wilde, (EHRA Chairperson), Minoru Horie (APHRS Chairperson), Yongkeun Cho, (APHRS Chairperson), HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes, 2013
NORD 2015/2018	Rabi Tawil, z NORD (Narodowa Organizacja Chorób Rzadkich), 2015/2018, https://rare-diseases.org/rare-diseases/andersen-tawil-syndrom/ , data dostępu: 30.07.2018
Badania włączone do analizy	
Zhonghua 1994	Zhang YX, Gong PL, Chen H, Zen FD, Zhu ZH, An R, J, Effects of captopril and nadolol on renal hemodynamics in patients with essential hypertension, Med Univ. 1994;14(1):45-8.,
Bauer 1987	Bauer JH, Reams GP, Lau A., A comparison of betaxolol and nadolol on renal function in essential hypertension., Am J Kidney Dis. 1987 Aug;10(2):109-12.
Fallo 1991	Fallo F1, Gregianin M, Bui F, Macri C, Folino P, Mantero F, Comparison of the antihypertensive and renal effects of tertatolol and nadolol in hypertensive patients with mild renal impairment. Eur J Clin Pharmacol. 1991;40(3):309-11.
Freis 1983	Efficacy of nadolol alone and combined with bendroflumethiazide and hydralazine for systemic hypertension. Am J Cardiol. 1983 Dec 1;52(10):1230-7.
Magee 1986	Magee PF, Freis ED, Is low-dose hydrochlorothiazide effective?, Hypertension. 1986 Jun;8(6 Pt 2):1135-9.
Mehairy 1980	El Mehairy MM, Shaker A, Ramadan M, Hamza S, Tadros SS., Nadolol and propranolol in the treatment of hypertension: a double-blind comparison, J Int Med Res. 1980;8(3):193-8.
Leclercq 1990	Leclercq JF, Leenhardt A, Lemarec H, Clémenty J, Hermida JS, Sebag C, Aliot E., Predictive value of electrophysiologic studies during treatment of ventricular tachycardia with the beta-blocking agent nadolol. The Working Group on Arrhythmias of the French Society of Cardiology, J Am Coll Cardiol. 1990 Aug;16(2):413-7.
Morganroth 1986	Morganroth J, Duchin KL., Effectiveness of low-dose nadolol for ventricular arrhythmias., Am J Cardiol. 1986 Aug 1;58(3):273-8.
Hayashi 2009	Hayashi M1, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A., Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Circulation. 2009 May 12;119(18):2426-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267. Epub 2009 Apr 27.
Leren 2016	Leren IS, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH., Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β 1-selective β -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2016 Feb;13(2):433-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.029. Epub 2015 Sep 30.
Ahn 2017	Ahn J, Kim HJ, Choi JI, Lee KN, Shim J, Ahn HS, Kim YH. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. PLoS One. 2017 Oct 23;12(10):e0185680. doi: 10.1371/journal.pone.0185680. eCollection 2017.

Chockalingam 2012	Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, Hauer RN, Beckmann BM, Spazzolini C, Rordorf R, Rydberg A, Clur SA, Fischer M, van den Heuvel F, Käåb S, Blom NA, Ackerman MJ, Schwartz PJ, Wilde AA., Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov 13;60(20):2092-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.046. Epub 2012 Oct 17.
------------------------------	---

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.11.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	nadolol /exp	4 006
#2	nadolol or nadolol* or Corgard [ab,kw,ti.]	1 002
#3	#1 OR #2	4 076
#4	QT prolongation /exp	16 092
#5	QT prolongation OR LQTS OR long QT syndrome [ab,kw,ti.]	10 426
#6	heart ventricle tachycardia /exp	35 025
#7	ventricular tachycardia OR VT [ab,kw,ti.]	42 418
#8	hypertension /exp	590 056
#9	hypertension OR arterial hypertension OR AH [ab,kw,ti.]	488 549
#10	heart arrhythmia /exp	366 226
#11	heart arrhythmia OR cardiac dysrhythmia OR irregular heartbeat [ab,kw,ti.]	873
#12	Andersen syndrome /exp	334
#13	Andersen-Tawil syndrome OR ATS OR Andersen syndrome OR Long QT syndrome 7 OR LQT7 [ab,kw,ti.]	7 430
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	10 85 351
#15	#3 AND #14	1 798
#16	LIMIT: english OR polish	1 530
#17	LIMIT: article OR article in press	672
	LIMIT: full text	556
	LIMIT: human	500

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.11.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Corgard OR nadolol	1 288
#2	nadolol [MeSH Terms]	793
#3	#1 OR #2	1 288
#4	QT prolongation [Title/Abstract] OR LQTS [Title/Abstract] OR long QT syndrome [Title/Abstract]	6 940
#5	ventricular tachycardia [MeSH Terms]	15 547
#6	ventricular tachycardia [Title/Abstract] OR VT [Title/Abstract]	30 969
#7	arterial hypertension [MeSH Terms]	241 948
#8	arterial hypertension [Title/Abstract] OR AH [Title/Abstract]	45 638
#9	heart arrhythmia [MeSH Terms]	195 266
#10	Heart arrhythmia [Title/Abstract] OR cardiac dysrhythmia [Title/Abstract] OR irregular heartbeat [Title/Abstract]	572
#11	Andersen-Tawil syndrome [MeSH Terms]	114
#12	Andersen-Tawil syndrome [Title/Abstract] OR ATS [Title/Abstract] OR Andersen syndrome [Title/Abstract] OR Long QT syndrome 7 [Title/Abstract] OR LQT7 [Title/Abstract]	4 016
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	478 035
#14	#3 AND #13	339
	FILTER: english OR polish	280

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	FILTER: Full text	206

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.11.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Corgard OR nadolol	442
#2	nadolol /MeSH	179
#3	#1 OR #2	442
#4	QT prolongation	1 247
#5	LQTS	32
#6	long QT syndrome	432
#7	long QT syndrome /MeSH	265
#8	heart ventricle tachycardia	842
#9	ventricular tachycardia	2 358
#10	VT	2 760
#11	ventricular tachycardia /MeSH	676
#12	arterial hypertension	8 019
#13	hypertension /MeSH	16 451
#14	heart arrhythmia	5 297
#15	cardiac dysrhythmia	113
#16	irregular heartbeat	32
#17	arrhythmia /MeSH	8 457
#18	Andersen-Tawil syndrome	3
#19	Andersen syndrome /MeSH	2
#20	ATS	3 150
#21	Long QT syndrome 7	208
#22	Long QT syndrome 7 /MeSH	2
#23	Andersen syndrome	299
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	40 562
#25	#3 AND #24	120
	w tym: Cochrane Reviews (37)	
	Cochrane Protocols (8)	
	Trials (74)	

11.2. Diagram Prisma

