



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nadolol
we wskazaniach:
Zespół wydłużonego QT
Polimorficzny częstoskurcz komorowy
Nadciśnienie tętnicze
Kardiomiopatia przerostowa
Zespół Andersen-Tawila
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.13.2025
(Aneks do opracowania nr: OT.4211.2.2022
oraz OT.4311.26.2018)

Data ukończenia: 10.07.2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
3. Problem zdrowotny	7
4. Rekomendacje kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych	14
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
5.2. Opis badań włączonych do analizy	15
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
6. Opinie ekspertów klinicznych	28
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	35
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
7.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	35
8. Podsumowanie	37
9. Źródła	40
10. Załączniki	41
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	41

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	16.05.2025
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.988.2025.1.KSz

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):
Produkty lecznicze zawierające substancje czynną nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa, zespół Andersen-Tawila, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

- X 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

Analizowane technologie medyczne:

- Nadolol

Do finansowania we wskazaniach:

- zespół wydłużonego QT;
- polimorficzny częstoskurcz komorowy;
- nadciśnienie tętnicze;
- kardiomiopatia przerostowa;
- zespół Andersen-Tawila;

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2025 r., znak PLD.45340.988.2025.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 16.05.2025 r.) oraz pismem uzupełniającym z dnia 20.05.2025 r., znak PLD.45340.988.2025.3.KSz (data wpływu do AOTMiT: 20.05.2025 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu:

- Nadolol;

we wskazaniach:

- zespół wydłużonego QT;
- polimorficzny częstoskurcz komorowy;
- nadciśnienie tętnicze;
- kardiomiopatia przerostowa;
- zespół Andersen-Tawila;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu (nr: OT.4211.2.2022) w zakresie:

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

Dodatkowo wskazanie „kardiomiopatia przerostowa” nie było oceniane w ramach wcześniejszych raportów Agencji, w związku z czym w niniejszym dokumencie przedstawiono opis tego problemu zdrowotnego, oraz w trakcie prac wystąpiono o opinię ekspertów klinicznych.

2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45340.988.2025.1.KSz dołączono następującą informację: „(...) Minister Zdrowia informuje, że w 2024 r. pozytywnie rozpatrzył:

- we wskazaniu zespół wydłużonego QT:
 - 40 mg: 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 1 opakowanie za kwotę 99,91 PLN;
 - 80 mg: 113 wniosków dla 75 pacjentów, sprowadzono 302 opakowania za kwotę 43 364,18 PLN;
- we wskazaniu nadciśnienie tętnicze: 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 4 opakowania (80 mg) za kwotę 574,36 PLN;
- we wskazaniu polimorficzny częstoskurcz komorowy: 22 wnioski dla 25 pacjentów, sprowadzono 60 opakowań (80 mg) za kwotę 8 615,40 PLN

Ponadto Minister Zdrowia informuje, iż dla wskazania: kardiomiopatia przerostowa w ramach importu docelowego wydano w 2025 roku 1 zgodę dla 1 pacjenta na 2 opakowania produktu leczniczego Mint-Nadolol o mocy 80 mg.

Cena produktu leczniczego:

- Mint-Nadolol, Nadolol, tabletki 80 mg wynosi 143,59 PLN za 100 tabletek, zaś 40 mg - 99,91 PLN za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny: Mint Pharmaceuticals Inc.
- Nadolol, Nadolol, tabletki 80 mg wynosi 107,92 PLN za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny: Zydus).

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzi z raportu z ZSMOPL Mint-Nadolol 80 mg – maj 2025 r., 40 mg – wrzesień 2024 r., Nadolol – kwiecień 2025 r.).

W zleceniu oraz piśmie uzupełniającym, nie przedstawiono informacji nt. importu dla wskazania: zespół Andersen-Tawila.

3. Problem zdrowotny

Kardiomiopatia przerostowa

Definicja

Kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM) to choroba mięśnia sercowego najczęściej uwarunkowana genetycznie (mutacja genu kodującego jedno z białek sarkomeru sercowego), cechująca się zwiększeniem grubości ściany lewej komory, którego nie można wytłumaczyć wyłącznie jej nieprawidłowym obciążeniem.

Źródło: Szczeklik 2022

Epidemiologia

Częstość występowania HCM ocenia się na 0,02 - 0,23% populacji osób dorosłych, a roczna śmiertelność wynosi około 1%. Choroba może się ujawnić w każdym wieku, ale zazwyczaj występuje już u ludzi młodych. W ~70% przypadków występuje rodzinnie.

Źródło: Szczeklik 2022

Etiologia

Najczęściej przyczyną HCM jest mutacja genu kodującego jedno z białek sarkomeru sercowego. HCM cechuje się bezładnym ułożeniem często przerośniętych kardiomiocytów, zwykle otaczających ogniska włóknienia. Wśród mechanizmów patofizjologicznych główną rolę odgrywa dysfunkcja rozkurczowa lewej komory i niedokrwienie mięśnia sercowego, a u nielicznych chorych także dysfunkcja skurczowa.

Źródło: Szczeklik 2022

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny jest zróżnicowany. HCM może przebiegać bezobjawowo. Pierwszą manifestacją HCM bywa nagłe zatrzymanie czynności serca w mechanizmie migotania komór. U 10% chorych rozwija się skurczowa niewydolność serca.

- Objawy podmiotowe: duszność wysiłkowa (najczęstszy objaw), ból dławicowy, kołatania serca, zawroty głowy, omdlenia lub stany przedomdleniowe (zwłaszcza w postaci z zawężaniem drogi odpływu lewej komory).
- Objawy przedmiotowe: szmer skurczowy, wzdłuż lewego brzegu mostka, mogący promieniować do górnej krawędzi prawego brzegu mostka i do koniuszka serca, wzrost jego głośności przy próbach zmniejszających obciążenie wstępne lub następne lewej komory, np. w czasie próby Valsalvy, po wstaniu z pozycji siedzącej, leżącej lub kucznej oraz po podaniu nitrogliceryny, ściszenie szmeru po biernym uniesieniu kończyn dolnych chorego, przyjęciu przez niego pozycji siedzącej lub kucznej oraz zaciśnięciu rąk w pięści; czasem chybkie, dwubitne tętno obwodowe.

Przebieg naturalny zależy od stopnia przerostu mięśnia, wielkości gradientu w drodze odpływu, skłonności do arytmii (zwłaszcza migotania przedsionków i arytmii komorowych). Często chorzy dożywają późnego wieku, ale zdarzają się też nagłe zgony w młodym wieku (także jako pierwsza manifestacja HCM) i niewydolność serca. Czynniki ryzyka nagłego zgonu: wiek (większe ryzyko u młodszych chorych), nietrwały częstoskurcz komorowy, grubość mięśnia lewej komory ≥ 30 mm, nagła śmierć sercowa (SCD) w młodym wieku (< 40 . r.ż.) w wywiadzie rodzinnym, niewyjaśnione omdlenia, średnica lewego przedsionka (im większa, tym większe ryzyko), zawężanie drogi odpływu lewej komory, nieprawidłowa reakcja ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny (u osób ≤ 40 . r.ż.).

Źródło: Szczeklik 2022

Leczenie

Leczenie chorych z objawami podmiotowymi polega na stosowaniu:

- β -blokerów nierozszerzających naczyń, w maksymalnych tolerowanych dawkach, zwłaszcza u chorych z powysiłkowym gradientem w drodze odpływu lewej komory;

- werapamilu w razie nietolerancji β -blokerów lub przeciwwskazań do ich stosowania;
- dizopiramidu w dawce zwiększanej do maksymalnej tolerowanej.

U chorych z zawężaniem drogi odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract*, LVOT) nie należy stosować leków rozszerzających tętnice i żyły (w tym azotanów i inhibitorów fosfodiesterazy) oraz glikozydów naparstnicy.

Źródło: Szczeklik 2022

Rokowanie

Rokowanie zależy od wielu czynników, takich jak nasilenie objawów hemodynamicznych i zaburzeń rytmu. Blisko 25% chorych dożywa ≥ 75 lat.

Źródło: Szczeklik 2022

4. Rekomendacje kliniczne

W dniu 1.07.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku dla wskazań: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, zespół Andersen-Tawila. Dla wskazania: kardiomiopatia przerostowa, przeprowadzono wyszukiwanie bez ograniczenia czasowego.

- polskie: *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego* <https://nadcisnienietetnicze.pl/wytyczne-ptnt>, *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne* <https://ptkardio.pl/wytyczne>;
- ogólnoeuropejskie: *European Society of Cardiology* <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>, *European Society of Hypertension* <https://www.eshonline.org/>;
- światowe: *International Society of Hypertension* <https://ish-world.com/>;
- inne: *American College of Cardiology* <https://www.acc.org/>, *National Organization for Rare Disorders* <https://rarediseases.org/>, *National Institute for Health and Care Excellence* <https://www.nice.org.uk/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *arterial hypertension, long QT syndrome, polymorphiv ventricular tachycardia, hypertrophic cardiomyopathy, Andersen-Tawil syndrome, guidelines/management/treatment*.

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego obejmującego okres od 25.02.2022 r. do 01.07.2025 r., nie odnaleziono rekomendacji dla wskazania: zespół Andersen-Tawila. W związku z powyższym poniżej przedstawiono opis dokumentu uwzględnionego w starszym raporcie Agencji (nr: OT.4311.26.2018).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Zespół wydłużonego QT	
Wang 2022 (Europa) Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji	<u>Zalecenia dotyczące diagnozy i leczenia zespołu długiego QT na podstawie wytycznych ESC z 2022 r.</u> Ogólne zalecenia dotyczące zapobiegania nagłej śmierci sercowej Beta-blokery, najlepiej nie selektywne (nadolol lub propranolol), są zalecane do stosowania u pacjentów z zespołem wydłużonego QT z udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT, aby zmniejszyć ryzyko zdarzeń arytmicznych [klasa zaleceń I, poziom dowodów B] <i>Sila rekomendacji, poziom dowodów.</i> Klasy zaleceń: Klasa I - dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane); Klasa II - sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; Klasa IIa - dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć); Klasa IIb - przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć). Poziomy wiarygodności danych: Poziom A - dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz; Poziom B - dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych; Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.
Polimorficzny częstoskurcz komorowy	
ESC 2022 (Europa) Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji	<u>Wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobiegania nagłej śmierci sercowej</u> Leczenie - Katecholaminergiczny polimorficzny częstoskurcz komorowy Beta-blokery, najlepiej nieselektywne (nadolol lub propranolol) są zalecane u wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem katecholaminergicznego polimorficznego częstoskurczu komorowego. [klasa zaleceń I, poziom dowodów C]; Implantacja kardiowertera-defibrylatora w połączeniu z beta-blokerami i flekainidem jest zalecana w przypadku katecholaminergicznego częstoskurczu komorowego po wystąpieniu zatrzymaniu krążenia [klasa zaleceń I, poziom dowodów C]; Terapię beta-blokerami należy rozważyć u pacjentów z genetycznie dodatnim katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym bez fenotypu [klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C]; Współczulne odnerwienie lewego serca należy rozważyć u pacjentów z rozpoznaniem katecholaminergicznego częstoskurczu komorowego, gdy połączenie beta-blokerów i flekainidu w dawce terapeutycznej: nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane [klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C]; Wszczepienie kardiowertera-defibrylatora należy rozważyć u pacjentów z katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym, u których występują omdlenia arytmogenne i/lub udokumentowany dwukierunkowy/polimorficzny

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	częstoskurcz komorowy, podczas stosowania największej tolerowanej dawki beta-blokera i flekainidu [klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C]; Stosowanie flekainidu należy rozważyć u pacjentów z katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym, u których występują nawracające omdlenia, polimorficzny/dwukierunkowy częstoskurcz komorowy lub utrzymujący się polimorficzny częstoskurcz komorowy związany z wysiłkiem fizycznym, przyjmujących beta-adrenolityki w najwyższej tolerowanej dawce [klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C]; <i>Siła rekomendacji, poziom dowodów.</i> Klasy zaleceń: Klasa I - dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane); Klasa II - sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; Klasa IIa - dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć); Klasa IIb - przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć). Poziomy wiarygodności danych: Poziom A - dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz; Poziom B - dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych; Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.
	Nadciśnienie tętnicze
PTN 2024 (Polska) Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji	Wytyczne dotyczą leczenia nadciśnienia KIEDY ZASTOSOWAĆ BETA-ADRENOLITYK W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO? NIEZALEŻNIE OD STOSOWANIA INNYCH LEKÓW ZASTOSUJ - Niewydolność serca i EF $\leq 40\%$^{1,3} - OZW i EF $\leq 40\%$⁴ - PZW — przeciwdławicowo^{1,2,5} - Kontrola częstości rytmu serca² w tym u pacjentów z AF^{1,6} - W celu zapobiegania poszerzenia aorty u pacjentów z zespołem Marfana⁷ - Rozwarstwienie aorty^{1,2} ROZWAŻ - Niewydolność serca i EF 41–49%³ - OZW i EF $> 40\%$⁴ - Tętniak aorty piersiowej lub brzusznej⁷ - Kobiety planujące ciążę/w ciąży^{1,2,8} - Nieadekwatna tachykardia zatokowa⁹ - Napadowy częstoskurcz nadkomorowy⁹ - POTS⁹ PO WYKORZYSTANIU LEKÓW Z „PODSTAWOWEJ TRÓJKI” ROZWAŻ - Brak kontroli BP w toku stosowania ACEi/ARB + DT/DTP + CCB^{1,2} - Obturacyjny bezdech senny (OBS)¹ - Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)¹ - Nadmierna reakcja presyjna na wysiłek i stres¹ - Zespół hiperkinetycznego serca¹ - Hipertonia ortostatyczna¹ - Zapobieganie napadom migreny^{1,10} - Drżenie samoistne^{1,11} - Zaburzenia psychiatryczne^{1,12} - Nadczynność tarczycy¹ - Jaskra¹ ACEi (angiotensin converting enzyme inhibitors) — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (angiotensin receptor blockers) — sartany; AF (fibrilacja przedsionkowa) — migotanie przedsionków; BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; CCB (calcium channel blockers) — antagonisty wapnia; DT — diuretyki tętłopodobne; DTP — diuretyki tętłopodobne; EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa; OZW — ostry zespół wieńcowy; PZW — przewlekły zespół wieńcowy; OBS — obturacyjny bezdech senny; POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) — zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej 1 — ESC Nadciśnienie tętnicze 2023; 2 — ESC Podwyższone ciśnienie i nadciśnienie tętnicze 2024; 3 — bisprolol, kanwerdol, bunystyrian metoprololu (C300), nebivolol; 4 — ESC Niewydolność serca 2021; 5 — ESC Ostre zespoły wieńcowe 2023; 6 — ESC Przewlekłe zespoły wieńcowe 2024; 7 — ESC Migotanie przedsionków 2024; 8 — ESC Choroba tętnic obwodowych i aorty 2024; 9 — PTN/PT/CA/PTK postępowanie w nadciśnieniu tętniczym w ciąży 2019; 10 — libetolol (prerwany), metoprolol; 11 — ESC Zespół tarczycowy nadciśnieniowy 2019; 12 — metoprolol, propranolol; 13 — propranolol; 14 — zespół stresu pourazowego; 15 — jaskra z wystąpieniem i zaburzenia łagwe Informacje ogólne W poprzednich wytycznych beta blokery (BB) były zalecane głównie w wyjątkowych sytuacjach. Mimo to BB są najczęściej stosowaną grupą leków przeciwnadciśnieniowych w Polsce. Liczne badania wykazały, że BB znacząco zmniejszają ryzyko niewydolności serca i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z placebo. BBs są również stosunkowo skuteczne w zapobieganiu poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym, podobnie jak inne klasy leków przeciwnadciśnieniowych. Wyjątkiem jest zapobieganie udarom, gdzie są one mniej skuteczne. Różnica ta może wynikać z niewielkich różnic w osiąganym ciśnieniu tętniczym, w tym centralnym skurczowym ciśnieniu tętniczym, które ma szczególny wpływ na zdarzenia naczyniowo-mózgowe. <i>Siła rekomendacji, poziom dowodów – brak informacji</i>
ESC 2022 (Europa) Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji	Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia tętniczego Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego Zaleca się łączenie beta-blokerów z innymi klasami leków obniżających ciśnienie tętnicze, jeśli istnieją inne istotne wskazania do ich stosowania, np. dławica piersiowa, stan po zawale mięśnia sercowego, niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową [klasa zaleceń I, poziom dowodów A] Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą serca U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, którzy wymagają leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze, zaleca się stosowanie beta-blokerów i blokerów układu renina-angiotensyna [klasa zaleceń I, poziom dowodów A]

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	U pacjentów z objawową dławicą piersiową, którzy wymagają leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze, zaleca się stosowanie beta-blokerów i/lub blokerów kanału wapniowego w ramach tego leczenia [klasa zaleceń I, poziom dowodów A] U pacjentów z objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową/niewydolnością serca z (łagodnie) obniżoną frakcją wyrzutową w celu poprawy wyników leczenia zaleca się stosowanie następujących leków obniżających ciśnienie tętnicze: inhibitory ACE (lub ARB, jeśli inhibitory ACE nie są tolerowane) lub ARNi, beta-blokery, MRA i inhibitory SGLT2 [klasa zaleceń I, poziom dowodów A] Wybrane grupy pacjentów – starsi i osłabieni Rozpoczynając leczenie obniżające ciśnienie krwi u pacjentów w wieku ≥ 85 lat i/lub z umiarkowanym do ciężkiego osłabieniem (w każdym wieku), należy rozważyć długo działające dihydropyrydynowe blokery kanału wapniowego lub inhibitory układu renina-angiotensyna, a następnie, jeśli to konieczne, diuretyk w małej dawce, jeśli jest tolerowany, ale najlepiej nie beta-bloker (chyba że istnieją istotne wskazania) lub alfa-bloker [klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B] Nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie U pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, u których spironolakton nie jest skuteczny lub tolerowany, należy rozważyć leczenie eplerenonem zamiast spironolaktonu lub dodanie beta-blokera (jeśli nie jest już stosowany), a następnie leku obniżającego ciśnienie tętnicze o działaniu ośrodkowym, alfa-blokera, hydralazyny lub leku moczopędnego oszczędzającego potas [klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B] <i>Sila rekomendacji, poziom dowodów.</i> Klasy zaleceń: Klasa I - dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane); Klasa II - sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; Klasa IIa - dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć); Klasa IIb - przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć). Poziomy wiarygodności danych: Poziom A - dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz; Poziom B - dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych; Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.
Kardiomiopatie nadkomorowe	
AHA 2024 (USA) Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji	Wytoczne dotyczące postępowania w kardiomiopatii przerostowej: raport American Heart Association/ American College of Cardiology Farmakologiczne leczenie objawowych pacjentów z kardiomiopatią przerostową obturacyjną W przypadku pacjentów z kardiomiopatią przerostową obturacyjną, u których utrzymują się objawy związane z niedrożnością drogi odpływu lewej komory, pomimo stosowania beta-blokerów lub niedihydropyrydynowych blokerów kanału wapniowego, zaleca się dodanie inhibitora miozyny (tylko dorośli pacjenci) lub diżopiramidu (w połączeniu ze środkiem blokującym węzeł przedsionkowo-komorowy) lub terapię redukcji przegrody wykonywaną w doświadczonych ośrodkach [klasa rekomendacji I, siła dowodów B-NR] W przypadku pacjentów z kardiomiopatią przerostową obturacyjną i ostrym niedociśnieniem, którzy nie reagują na podawanie płynów, zaleca się dożylnie podawanie fenylefryny (lub innych środków zwężających naczynia krwionośne bez działania inotropowego), samodzielnie lub w połączeniu z lekami blokującymi receptory beta [klasa rekomendacji I, siła dowodów B-NR] Postępowanie z pacjentami z nieobturacyjną kardiomiopatią przerostową z zachowaną frakcją wyrzutową U pacjentów z nieobturacyjną kardiomiopatią przerostową z zachowaną frakcją wyrzutową i objawami wysiłkowej dławicy piersiowej lub duszności zaleca się stosowanie beta-blokerów lub niedihydropyrydynowych blokerów kanału wapniowego [klasa rekomendacji I, siła dowodów C-LD] U bezobjawowych pacjentów z nieobturacyjną HCM korzyści ze stosowania beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego nie są dobrze ustalone [klasa rekomendacji 2b, siła dowodów C-EO] Zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z kardiomiopatią przerostową i predyspozycją do migotania przedsionków U pacjentów z migotaniem przedsionków, u których planowana jest uzyskanie kontroli nad rytmem serca, zaleca się stosowanie beta-blokerów, werapamilu lub diltiazemu, przy czym wybór leków powinien być uzależniony od preferencji pacjenta i chorób współistniejących [klasa rekomendacji I, siła dowodów C-LD] Zalecenia dotyczące ciąży u pacjentów z kardiomiopatią przerostową U kobiet w ciąży z kardiomiopatią przerostową wybrane beta-blokery powinny być podawane w przypadku objawów związanych z niedrożnością dróg odpływu lub arytmia. Należy monitorować wzrost płodu [klasa rekomendacji I, siła dowodów C-LD] Zalecenia dla pacjentów z chorobami współistniejącymi U pacjentów z kardiomiopatią przerostową i nadciśnieniem tętniczym zaleca się modyfikację stylu życia i leczenie nadciśnienia tętniczego, z preferencją dla beta-blokerów i niedihydropyrydynowych blokerów kanału wapniowego (u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową) [klasa rekomendacji I, siła dowodów C-LD] <i>Sila rekomendacji, poziom dowodów</i> <i>Klasa rekomendacji 1 (silna) – duża przewaga korzyści nad szkodami, Klasa rekomendacji 2a (umiarkowana) – umiarkowana przewaga korzyści nad szkodami, Klasa rekomendacji 2b (słaba) – słaba przewaga korzyści nad szkodami, Klasa rekomendacji 3 – korzyści równe szkodom.</i> <i>Poziom dowodów</i> <i>A - Wysokiej jakości dowody z więcej niż 1 RCT, metaanalizy wysokiej jakości RCT, jedno lub więcej RCT potwierdzone wysokiej jakości badaniami rejestrowymi; B-R - Umiarkowanej jakości dowody z 1 lub więcej badań</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>RCT, metaanalizy badań RCT o umiarkowanej jakości; B-NR - Umiarkowanej jakości dowody pochodzące z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestrowych, metaanaliz takich badań; C-LD - Randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami dotyczącymi projektu lub wykonania, metaanalizy takich badań, badania fizjologiczne lub mechanistyczne na ludziach; C-EG - Konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym</i>
ESC 2023 (Europa) Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji	Wytyczne dotyczące leczenia kardiomiopatii Zalecenia dotyczące leczenia niedrożności drogi odpływu lewej komory Nierozszerzające naczyń beta-blokery, miareczkowane do maksymalnej tolerowanej dawki, są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu poprawy objawów u pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną niedrożnością drogi odpływu lewej komory [klasa zaleceń I, poziom dowodów B] Dizopiramid, w dawce miareczkowanej do maksymalnej tolerowanej dawki, jest zalecany jako dodatek do beta-blokera (lub, jeśli nie jest to możliwe, do werapamilu lub diltiazemu) w celu złagodzenia objawów u pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną niedrożnością drogi odpływu lewej komory [klasa zaleceń I, poziom dowodów B] Inhibitor ATPazy miozyny sercowej (mavacamten), miareczkowany do maksymalnej tolerowanej dawki z echokardiograficznym nadzorem frakcji wyrzutowej lewej komory, powinien być rozważany jako dodatek do beta-blokera (lub, jeśli nie jest to możliwe, z werapamilu lub diltiazemu) w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną niedrożnością drogi odpływu lewej komory [klasa zaleceń IIa, poziom dowodów A] Doustne lub dożylnie beta-blokery i leki zwężające naczynia krwionośne należy rozważyć u pacjentów z ciężką, możliwą do udowodnienia niedrożnością drogi odpływu lewej komory, u których występuje niedociśnienie i ostry obrzęk płuc, którzy nie reagują na podawanie płynów [klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C] W wybranych przypadkach u bezobjawowych pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną niedrożnością drogi odpływu lewej komory można rozważyć zastosowanie beta-blokerów lub werapamilu w celu obniżenia ciśnienia w lewej komorze [klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C] <i>Sila rekomendacji, poziom dowodów.</i> <i>Klasy zaleceń: Klasa I - dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane); Klasa II - sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; Klasa IIa - dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć); Klasa IIb - przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć). Poziomy wiarygodności danych: Poziom A - dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz; Poziom B - dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych; Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i>
Zespół Andersen-Tawila (z raportu nr: OT.4311.26.2018)	
NORD 2018 (Świat)	Beta-blokery są powszechnie stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca, Propranolol, atenolol, metoprolol nadolol zmniejszają obciążenie pracy serca, poprzez zmniejszenie obciążenia stymulacji serca, a tym samym spowolnienie bicia serca i zapobieganie objawom. Niektóre leki przeciwartmyczne mogą pogarszać objawy nerwowo-mięśniowe, dlatego należy zachować ostrożność u osób z zespołem Andersen-Tawila.

Podsumowanie

Dla wskazania: zespół wydłużonego QT, odnaleziono rekomendację Wang 2022, opracowaną na podstawie wytycznych ESC z 2022 r., w której przedstawiono bezpośrednie zalecenie dla stosowania niselektywnych beta-blokerów (w tym nadololu) u pacjentów z tą jednostką chorobową.

Dla wskazania: polimorficzny częstoskurcz komorowy, odnaleziono rekomendację ESC 2022, w której przedstawiono bezpośrednie zalecenie dla stosowania niselektywnych beta-blokerów (w tym nadololu) u wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem katecholaminergicznego polimorficznego częstoskurczu komorowego. Dodatkowo w dokumencie przedstawiono zalecenia dla szczególnych grup pacjentów, w których również wskazano na stosowanie beta-blokerów, jednak w tych rekomendacjach nie został już wymieniony bezpośrednio nadolol.

Dla wskazania: nadciśnienie tętnicze odnaleziono 2 dokumenty wytycznych: polskie PTN 2024 i europejskie ESC 2022. W polskich wytycznych przedstawiono ogólne zalecenia do stosowania beta-blokerów w tej jednostce chorobowej, jednak nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu. W wytycznych europejskich przedstawiono zalecenia do stosowania beta-blokerów u pacjentów z nadciśnieniem, w określonych sytuacjach klinicznych (dławica piersiowa, stan po zawale mięśnia sercowego, niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową). W tym dokumencie również nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu.

Dla wskazania: kardiomiopatie nadkomorowe, odnaleziono 2 dokumenty wytycznych: amerykańskie AHA 2024 oraz europejskie ESC 2023. W wytycznych amerykańskich przedstawiono wytyczne do stosowania beta-blokerów w określonych sytuacjach klinicznych, jednak nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i

nie wymieniono bezpośrednio nadololu. W wytycznych europejskich wskazano, iż beta-blokery w maksymalnej tolerowanej dawce, są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu poprawy objawów u pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną niedrożnością drogi odpływu lewej komory. W tym dokumencie również nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu.

Dla wskazania: zespół Andersen-Tawila, przedstawiono informacje z wytycznej NORD 2018 poprzednim raporcie Agencji. Wskazano w niej, iż Beta-blokery są powszechnie stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca, jednak niektóre leki przeciwarytmiczne mogą pogarszać objawy nerwowo-mięśniowe, dlatego należy zachować ostrożność u osób z zespołem Andersen-Tawila. W dokumencie wymieniono bezpośrednio nadolol.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających nadolol w leczeniu: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, zespół Andersen-Tawila. Dla kardiomiopatii przerostowej, wyszukiwanie nie było ograniczone czasowo. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.06.2025 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16.02.2022 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4211.2.2022. Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1. do niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Pacjenci z: • zespół wydłużonego QT; • polimorficzny częstoskurcz komorowy; • nadciśnienie tętnicze; • kardiomiopatia przerostowa; • zespół Andersen-Tawila;	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Nadolol	
Komparator (C)	Nie ograniczano	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań (S)	Do niniejszego opracowania włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności #: • opracowania wtórne: przeglądy systematyczne badań randomizowanych bez/z metaanalizą, • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. Ponadto, w ramach niniejszego przeglądu włączano również wytyczne kliniczne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne.
Inne	• Publikacje dostępne w pełnym tekście; • Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- zespół wydłużonego QT – przegląd systematyczny Hauwanga 2024;
- polimorficzny częstoskurcz komorowy – retrospektywne badanie Peltenburg 2022;
- kardiomiopatia przerostowa – badanie RCT Gilligan 1993 i badanie retrospektywne Yousaf 2022;

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono żadnych dowodów dla wskazań: nadciśnienie tętnicze oraz zespół Andersen-Tawila.

5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki opracowań wtórnych oraz wyniki badań pierwotnych.

Zespół wydłużonego QT

Hauwanga 2024

Cel:

Celem przeglądu systematycznego było ocena sposobów leczenia Zespołu wydłużonego QT.

Metodyka:

Przeprowadzono elektroniczne przeszukiwanie następujących baz danych: PubMed, Embase, Scopus i Web of Science. (PubMed do 12.01.2024 r.; Embase do 13.01.2024 r., Scopus i Web of Science do 14.01.2024 r.) Przeszukiwanie objęło okres od stycznia 2018 r. do marca 2024 r.

Kryteria włączenia obejmowały badania z udziałem osób w każdym wieku ze zdiagnozowanym zespołem wydłużonego QT i poddawanych leczeniu. Włączono publikacje w języku angielskim z recenzowanych czasopism. Opisy serii przypadków były uwzględniane, gdy obejmowały więcej niż 10 uczestników. Kryteria wykluczenia obejmowały badania inne niż na ludziach lub badania in vitro, które nie dotyczyły bezpośrednio o zespół wydłużonego QT i jego leczenia, artykuły nierecenzowane, doniesienia konferencyjne i artykuły poglądowe.

Wyniki:

W przeglądzie uwzględniono 5 badań:

- Ath 2022: 105 pacjentów: 48 kobiet i 57 mężczyzn; β -bloker są stosowane jako leczenie pierwszego rzutu. W przypadku LQT3 zaleca się meksyletynę. W przypadku postaci LQT2 i LQT7 konieczne jest uzyskanie prawidłowego poziomu potasu, co może wymagać zastosowania suplementacji. W przypadku pacjentów z LQT1, jeśli pomimo leczenia występują omdlenia, należy przed wszczepieniem kardiowertera-defibrylatora (ang. implantable cardioverter-defibrillators, ICD), rozważyć współczulną lewą denerwację serca (ang. left cardiac sympathetic denervation, LCSD). Wszczepienie ICD jest wskazane u pacjentów u których wystąpiło zatrzymanie akcji serca. W badaniu wykazano, że osoby z LQT3 miały więcej zatrzymań akcji serca niż pacjenci z typem LQT1. W związku z tym u pacjentów LQT3 wszczepia się więcej ICD;
- Kroll 2020: 500 pacjentów (192 z przerwą w leczeniu β -blokerem; 308 bez przerwy w leczeniu β -blokerem) - mediana wieku 35 lat, przedział międzykwartyłowy 17–50 lat; 185 mężczyzn, 315 kobiet; Spośród 500 pacjentów, którzy rozpoczęli terapię β -blokerami po rozpoznaniu zespołu wydłużonego QT, najczęściej przepisywanymi β -blokerami były: metoprolol (72,4%), atenolol (5,8%), bisoprolol (3,4%), propranolol (2,0%), karwedilol (1,0%) i nebiwolol. Obecnie zaleca się, aby pacjenci z zespołem wydłużonego QT, u których wszczepia się ICD w ramach profilaktyki wtórnej, po wszczepieniu przyjmowali β -bloker.
- Niaz 2020: 204 osoby (140 miało LCSD + farmakoterapię; 64 miało monoterapię LCSD). Obecny wiek uczestników: N/A - wiek uczestników w chwili diagnozy wynosił $13,2 \pm 12,6$ lat; 88 mężczyzn i 116 kobiet; LCSD może służyć jako bezpieczne i skuteczne samodzielne leczenie w starannie wybranej podgrupie osób z zespołem wydłużonego QT o niskim ryzyku, szczególnie pacjentów z nieakceptowalnymi

działaniami niepożądanymi beta-blokerów. Pacjenci decydujący się na monoterapię LCSD zazwyczaj należeli do grupy niskiego ryzyka, charakteryzującej się medianą odstępem QTc poniżej 500 ms, rzadkimi objawami i minimalnym występowaniem zdarzeń sercowych podczas farmakoterapii stosowanej przed LCSD.

- Takasugi 2019: n = 11, przedział wiekowy = 17,36 (0–63); płeć = żeńska 4, męska 7; Terapia beta-blokerami znacząco zmniejsza zarówno szczytowy poziom, jak i częstość występowania alternansów załamka T (ang. T-wave alternans, TWA), a także zmniejsza omdlenia i epizody „Torsades de Pointes”. Beta-blokery wywierają swój wpływ nie tylko poprzez obniżenie podstawowej częstości akcji serca, ale także łagodzenie nagłych wzrostów częstości akcji serca, tłumiąc w ten sposób zarówno wielkość, jak i częstość TWA.
- Wang : n = 3035, bez ICD: 2438, ICD: 597, pacjent z ICD: mężczyźni: 185 (31,0%), kobiety: 412 (69%), wiek: 24 (14–38); Terapia ICD wykazała w populacji zespołem wydłużonego QT: zmniejszone ryzyko śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny przed ukończeniem 50 roku życia i nagłej śmierci sercowej. Ponadto wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w różnych podgrupach wskazań. Wyniki te dostarczają przekonujących dowodów na wdrożenie implantacji ICD u pacjentów z zespołem wydłużonego QT wysokiego ryzyka.

Dyskusja: beta-blokery

Terapia medyczna zespołu wydłużonego QT, szczególnie typów LQT1 i LQT2, opiera na leczeniu dużymi dawkami β -blokerów, takich jak **nadolol** lub propranolol, podawanych w dawce 2–4 mg/kg/dzień. β -blokery są podstawą leczenia tych podtypów, skutecznie zmniejszając ryzyko omdlenia i nagłej śmierci sercowej. β -blokery są powszechnie zalecane w leczeniu wrodzonego zespołu długiego QT (cLQTS), klasyfikowanego jako terapia klasy I w przypadkach objawowych i klasa II w przypadku bezobjawowych nosicieli z prawidłowym odstępem QT. To leczenie znacząco zmniejsza częstość występowania złośliwych arytmii komorowych (VA) i nagłej śmierci sercowej, ratując życie pacjentom wysokiego ryzyka z cLQTS.

Konkluzja

Leczenie zespołu wydłużonego QT stanowi złożone wyzwanie, które wymaga wielopłaszczyznowego podejścia. Obejmuje połączenie leczenia farmakologicznego, zmian stylu życia, a w ciężkich przypadkach wszczepienia ICD. Leczenie farmakologiczne, w szczególności β -blokery, odgrywa kluczową rolę, chociaż ich skuteczność i profile bezpieczeństwa wymagają starannego rozważenia w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka pacjenta i podłoże genetyczne.

Polimorficzny częstoskurcz komorowy

Peltenburg 2022

Cel:

Ocena związek między stosowaniem: nieselektywnych, selektywnych β_1 -blokerów i specyficznych β -blokerów z częstością występowania zdarzeń arytmicznych w populacji objawowych dzieci, obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego katecholaminergicznego (ang. catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT).

Metodyka:

Do obserwacyjnego badania kohortowego włączono pacjentów z 2 rejestrów: International CPVT Registry i Pediatric and Congenital Electrophysiology Society Pediatric CPVT Registry, którzy otrzymali leczenie β -blokerem.

International CPVT Registry to wieloośrodkowy rejestr obserwacyjny utworzony w kwietniu 2014 r., który obejmuje pacjentów z CPVT zdiagnozowanym na podstawie konsensusu ekspertów. Na dzień 1 grudnia 2020 r. w rejestrze uwzględniono łącznie 1361 pacjentów z CPVT z 30 ośrodków. Pediatric and Congenital Electrophysiology Society Pediatric CPVT Registry to międzynarodowy wieloośrodkowy rejestr dzieci z CPVT zdiagnozowanym przed ukończeniem 19. roku życia i ich krewnych pierwszego stopnia. Od marca 2015 r. do grudnia 2020 r. w rejestrze uwzględniono 156 pacjentów z CPVT z 27 ośrodków. Oba rejestry zostały zainicjowane jako retrospektywne badania kohortowe, ale informacje uzupełniające zbierano prospektywnie. We wszystkich uczestniczących

ośrodkach uzyskano zgodę komisji etyki badań instytucjonalnych i świadomą zgodę, jeśli było to konieczne do tego typu badań.

U pacjentów z CPVT wiek i obecność objawów przed rozpoznaniem są ważnymi predyktorami przyszłych zdarzeń arytmicznych. Dlatego do kohorty badania włączono tylko dzieci objawowe, zdefiniowane jako omdlenia z drgawkami lub bez drgawek i nagłym zatrzymaniem akcji serca (ang. sudden cardiac arrest, SCA) przed rozpoczęciem leczenia β -blokerami, których wiek w momencie rozpoczęcia terapii β -blokerami wynosił <18 lat. Włączono tylko pacjentów, u których występował wariant nieznany lub (prawdopodobnie) patogenny genu RYR2, który koduje receptor ryanodynowy serca (RyR2). Nosicieli wariantu RYR2 o nieznanym znaczeniu włączono tylko wtedy, gdy występował określony fenotyp CPVT [zdefiniowany jako przedwczesne pobudzenia komorowe (ang. ventricular arrhythmias, VA) o charakterze bigemalnym lub bardziej złożone VA u pacjentów wskaźnikowych (ang. index patients) oraz izolowane przedwczesne pobudzenia komorowe lub bardziej złożone VA u członków rodziny poddanych próbie wysiłkowej, próbie z epinefryną lub monitorowaniu Holtera].

Z badania wyłączono pacjentów ze znacznymi współistniejącymi chorobami serca. Wykluczono również pacjentów z delecją eksonu 3 RYR216, wariantem utraty funkcji RYR217 lub drugim (prawdopodobnym) wariantem patogennym w RYR2 lub genie kodującym kalsekwestrynę sercową (CASQ2).

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował wystąpienie po rozpoczęciu terapii β -blokerem zdarzenia arytmicznego, zdefiniowanego jako: nagła śmierć sercowa lub SCA lub odpowiedni wstrząs kardiowertera-defibrylatora (ICD) lub omdlenie (przypuszczalnie) sercowe. Drugorzędny wynik był złożony wynik pierwszego wystąpienia (prawie) śmiertelnego zdarzenia arytmicznego, zdefiniowanego jako nagła śmierć sercowa, SCA lub odpowiedni wstrząs ICD.

Czas przeżycia liczono dla każdego pacjenta od daty rozpoczęcia podawania pierwszego β -blokera do daty wystąpienia pierwotnego lub wtórnego wyniku lub daty ostatniej kontroli, w zależności co nastąpiło wcześniej. Medianę czasu obserwacji obliczono jako czas od rozpoczęcia podawania pierwszego β -blokera do zgonu lub daty ostatniego kontaktu.

Wyniki:

Do badania włączono 329 objawowych dzieci z CPVT: 140 (42,6%) początkowo leczono nadololem, 70 (21,3%) propranololem, 51 (15,5%) atenololem, 33 (10,0%) metoprololem i 19 (5,8%) bisoprololem; 16 (4,9%) pacjentów stosowało inne, rzadko przepisywane β -blokery, takie jak acebutolol i karwedilol. 218 pacjentów (66,3%) było leczonych 1 typem β -blokera, 95 (28,9%) zmieniło lek na inny β -bloker, a 16 (4,8%) zmieniło lek 2 lub 3 razy. Charakterystyka wyjściowa była podobna dla wszystkich typów β -blokerów. Na początku badania 20 (6,1%) pacjentów stosowało flekainid, a 23 (7,0%) miało wszczepiony ICD.

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 6,7 roku (IQR, 2,8–12,5) 99 pacjentów (30,1%) doświadczyło zdarzenia arytmicznego, a 74 (22,5%) doświadczyło zdarzenia arytmicznego bliskiego śmierci. Najczęstszym zdarzeniem arytmicznym był odpowiedni wstrząs ICD ($n=40$; 40,4%), omdlenie ($n=38$; 38,3%), SCA ($n=17$; 17,2%) i nagła śmierć sercowa ($n=4$; 4,0%). Zdarzenia arytmiczne występowały głównie podczas wysiłku fizycznego ($n=54/78$; 69,2%) lub stresu emocjonalnego ($n=13/78$; 16,7%). Mediana wieku w momencie pierwszego zdarzenia arytmicznego i pierwszego niemal śmiertelnego zdarzenia arytmicznego wynosiła odpowiednio 15,5 (IQR, 12,4–18,2) lat i 16,2 (IQR, 13,0–20,1) lat. Spośród 38 pacjentów, u których omdlenie było pierwszym zdarzeniem arytmicznym w trakcie obserwacji, 14 (36,8%) doświadczyło niemal śmiertelnego zdarzenia arytmicznego w trakcie mediany okresu obserwacji wynoszącej 5,2 (IQR, 2,4–9,3) lat, z czego 9 pacjentów miało wstrząs ICD, 3 SCA, 2 zmarło nagle. W momencie wystąpienia zdarzenia arytmicznego, 21 (21,2%) pacjentów otrzymywało terapię skojarzoną z flekainidem, 3 (3,0%) pacjentów przeszło LCSD, a 2 (2,0%) otrzymywało terapię skojarzoną β -blokerem, flekainidem i LCSD. Trzydziestu sześciu (36,4%) pacjentów miało wszczepiony ICD w momencie wystąpienia zdarzenia arytmicznego.

Po uwzględnieniu flekainidu i obecności ICD u pacjentów stosujących β 1-selektywne β -blokery występowało wyższe ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego niż u pacjentów stosujących nieselektywne β -blokery [HR = 2,04 (95%CI: 1,31–3,17) $p=0,002$; LHR, $P<0,001$], częstość występowania zdarzeń arytmicznych różniła się IS między poszczególnymi typami β -blokerów.

Ryzyko wystąpienia zdarzenia arytmicznego u pacjentów leczonych atenololem, bisoprololem i metoprololem było wyższe niż u pacjentów leczonych nadololem. Propranolol nie był związany ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń arytmicznych w porównaniu z nadololem [HR = 1,72 (95%CI: 0,98–3,03) $p=0,061$].

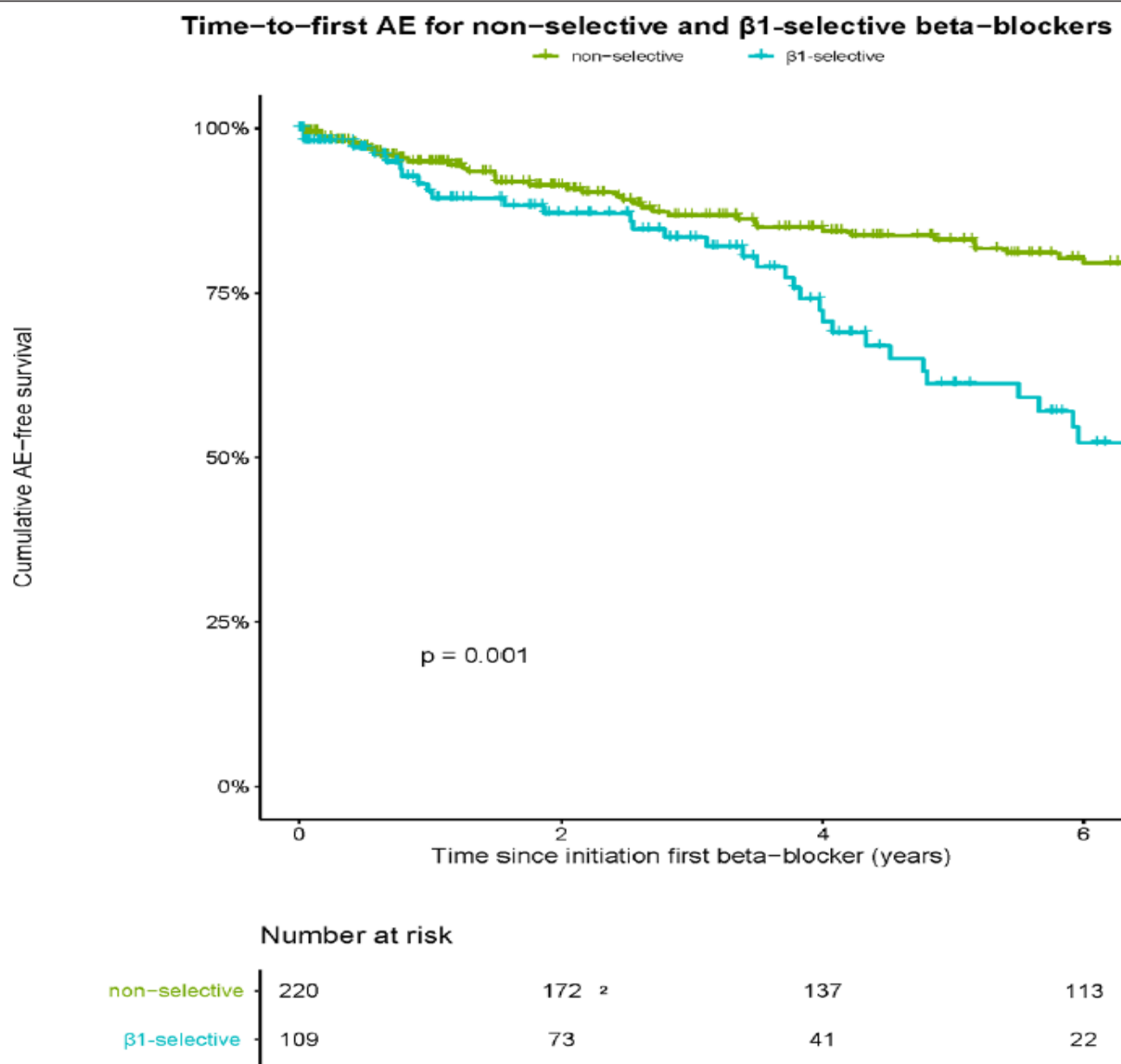
U pacjentów leczonych atenololem, bisoprololem lub metoprololem nie było IS różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń arytmicznych w porównaniu z pacjentami leczonymi propranololem.

Różnica w ryzyku wystąpienia niemal śmiertelnych zdarzeń arytmicznych między β 1-selektywnymi β -blokerami i nieselektywnymi β -blokerami była IS po analizie wieloczynnikowej [HR = 1,99 (95%CI: 1,20–3,30) $p=0,008$; LHR, $P<0,001$). Ryzyko wystąpienia niemal śmiertelnych zdarzeń arytmicznych po stratyfikacji według indywidualnego β -blokera w porównaniu z nadololem również było IS wyższe. W ramach analizy wieloczynnikowej tylko pacjenci leczeni atenololem mieli IS wyższe ryzyko wystąpienia prawie śmiertelnych zdarzeń arytmicznych w porównaniu z pacjentami leczonymi nadololem [HR = 2,68 (95%CI: 1,30–5,55) $p=0,008$]. Podobnie jak w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, nie stwierdzono IS różnic w ryzyku wystąpienia niemal śmiertelnych zdarzeń arytmicznych pomiędzy atenololem i propranololem.

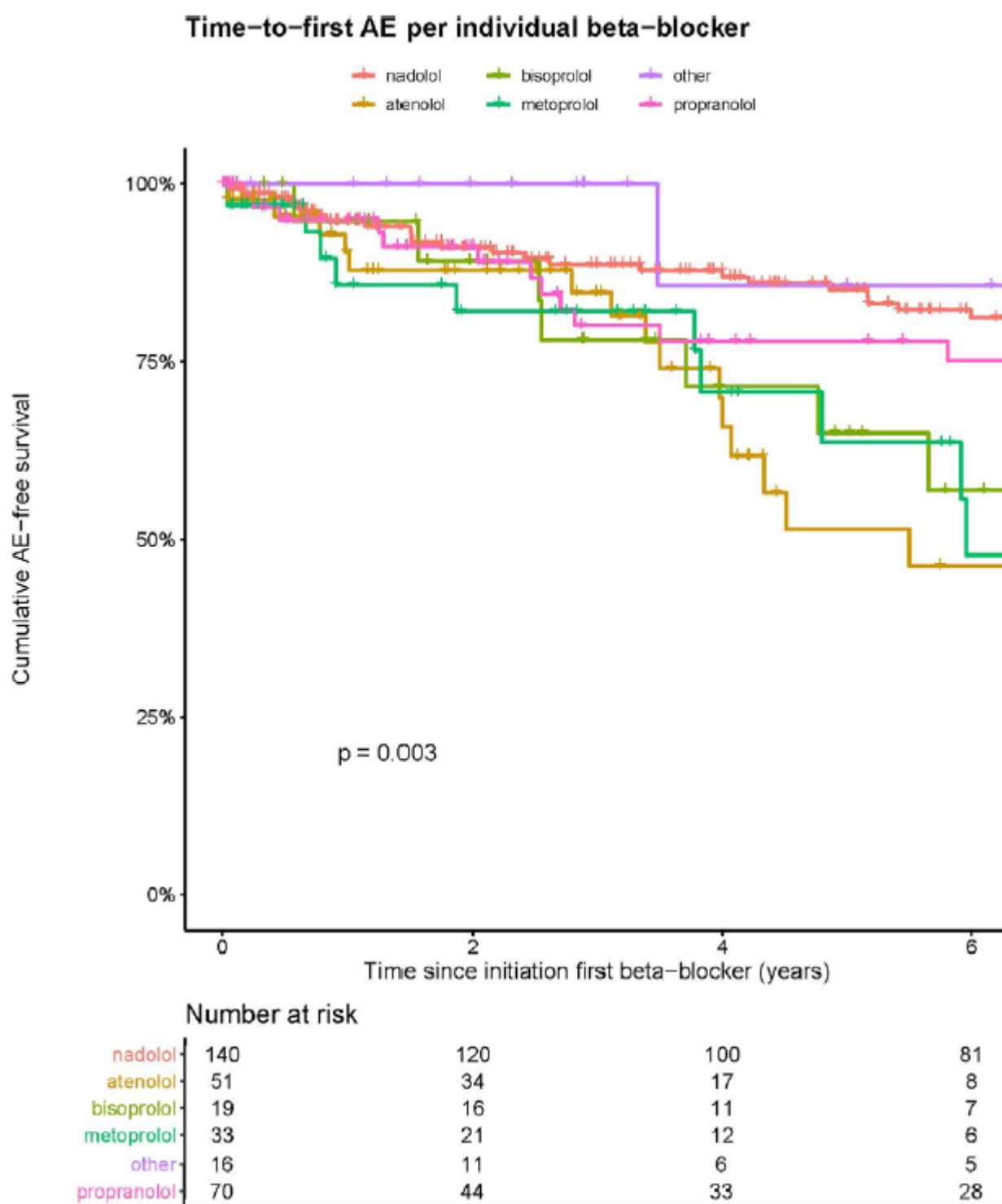
Dla 293 (67,7%) z 433 okresów leczenia dostępne były informacje na temat maksymalnej przepisanej dawki dziennej na kilogram masy ciała. Odsetek epizodów leczenia suboptymalnego wahał się od 19,2% w przypadku metoprololu do 53,8% w przypadku bisoprololu. W momencie wystąpienia zdarzenia arytmicznego, dawka dzienna była suboptymalna u 24 pacjentów (24,2%). Odsetek dzieci przyjmujących suboptymalną dawkę dzienną w momencie wystąpienia zdarzenia arytmicznego wahał się od 9,1% w przypadku pacjentów leczonych metoprololem do 44,4% w przypadku pacjentów leczonych bisoprololem. Odsetek ten był podobny w momencie wystąpienia zdarzenia arytmicznego bliskiego śmierci i nie różnił się istotnie między typami β -blokerów w momencie wystąpienia zdarzenia arytmicznego i zdarzenia arytmicznego bliskiego śmierci (odpowiednio $P=0,084$ i $P=0,446$). Spośród 306 pacjentów, dla których dostępne były informacje o zdarzeniach niepożądanych, 63 (20,6%) doświadczyło skutków ubocznych leczenia β -blokerami. Informacje dotyczące nieprzestrzegania zaleceń lekarskich w momencie wystąpienia zdarzenia arytmicznego były dostępne u 72 (72,7%) pacjentów. U 30 (38,7%) pacjentów zdarzenie arytmiczne było zdecydowanie lub prawdopodobnie związane z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich. Odsetek pacjentów nieprzestrzegających zaleceń lekarskich był podobny w przypadku poszczególnych typów β -blokerów w momencie wystąpienia zdarzenia arytmicznego ($P=0,363$) i zdarzenia arytmicznego bliskiego śmierci ($P=0,598$).

β -Blockers	Primary end point		Secondary end point	
	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Nadolol	Reference		Reference	
Atenolol	2.68 (1.44–4.99)	0.002	2.68 (1.30–5.55)	0.008
Bisoprolol	3.24 (1.47–7.18)	0.004	2.54 (0.93–6.91)	0.068
Metoprolol	2.18 (1.08–4.40)	0.031	1.86 (0.86–4.03)	0.115
Propranolol	1.72 (0.98–3.02)	0.061	1.39 (0.69–2.78)	0.355
Other	2.89 (1.44–5.79)	0.003	2.05 (0.46–9.41)	0.356
Overall		<0.001*		<0.001*

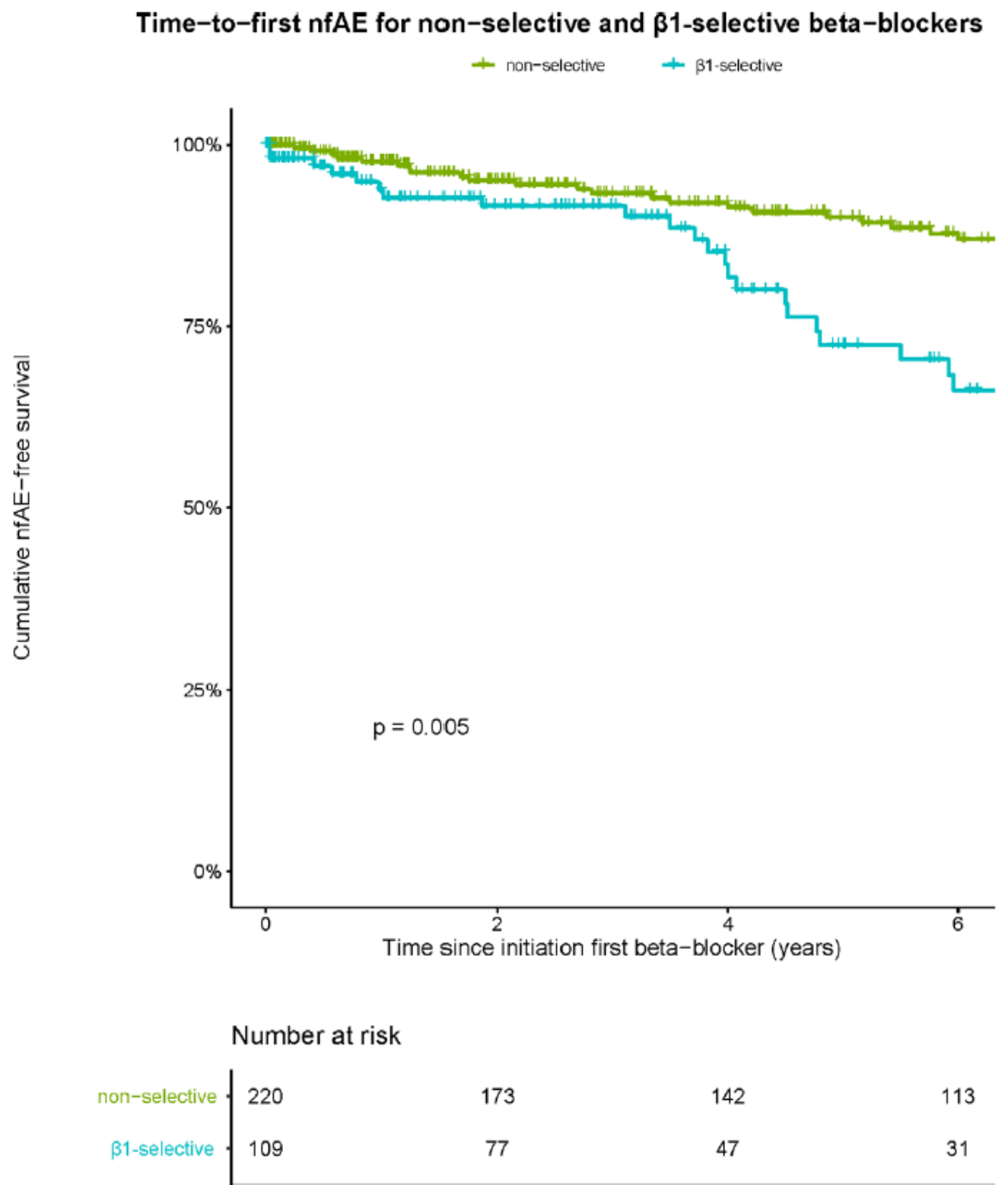
Rysunek 1. Wieloczynnikowy model proporcjonalny Coxa dla poszczególnych β -blokerów u dzieci objawowych (Grupą odniesienia jest nadolol, dlatego nie podano dla niego współczynnika ryzyka ani wartości p).



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca występowanie zdarzeń arytmicznych u dzieci objawowych stosujących β -blokerów nieselektywnych i β_1 -selektywnych (Nadolol należy do grupy β -blokerów nieselektywnych).

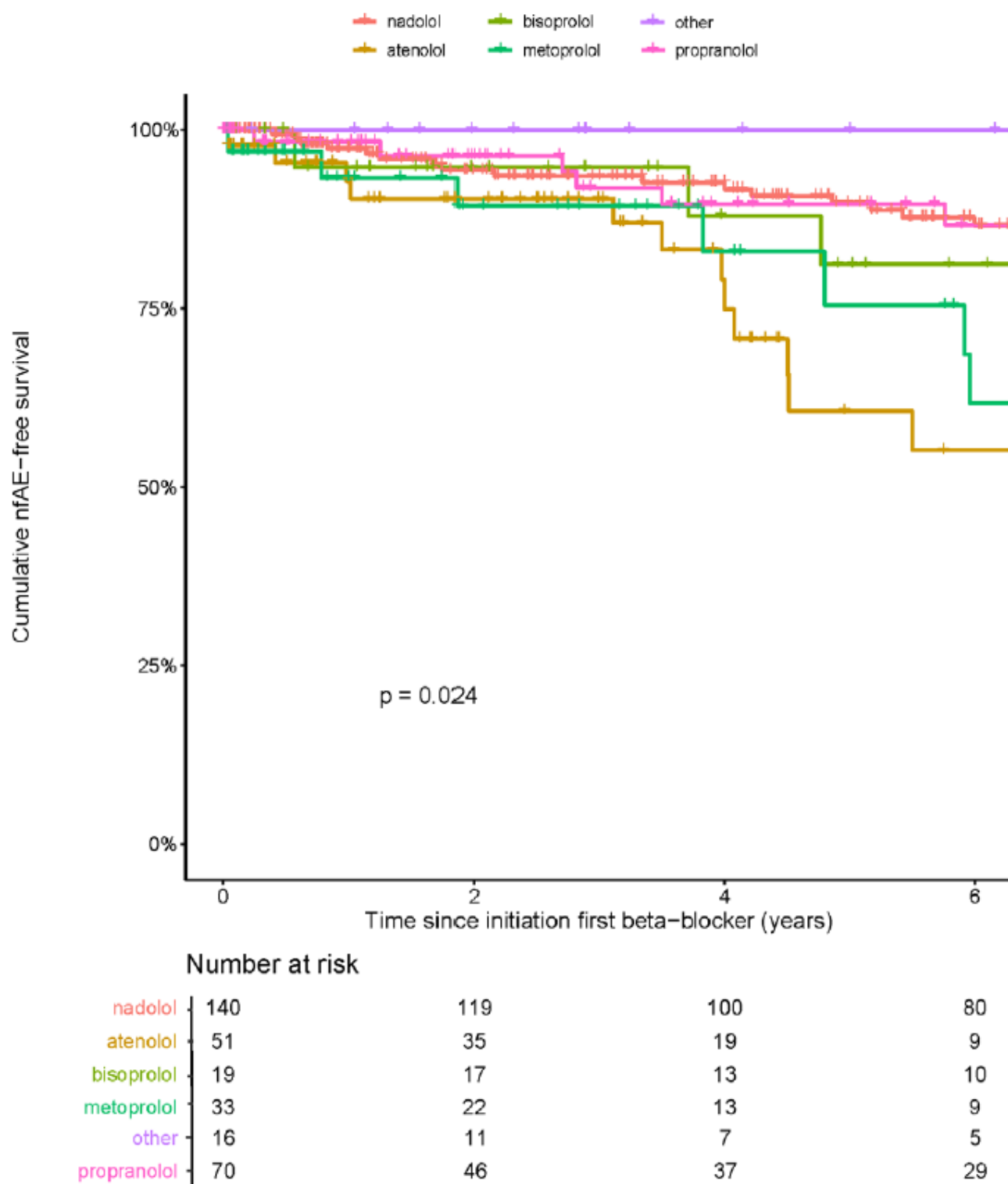


Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca występowanie zdarzeń arytmicznych u dzieci objawowych stosujących różne rodzaje β -blokerów



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca występowanie zdarzeń arytmicznych bliskich śmierci u dzieci objawowych stosujących β -blokerów nioselektywnych i β 1-selektywnych (Nadolol należy do grupy β -blokerów nioselektywnych).

Time-to-first nfAE per individual beta-blocker



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca występowanie zdarzeń arytmicznych bliskich śmierci u dzieci objawowych stosujących różne rodzaje β -blokerów

Kardiomiopatia przerostowa

Gilligan 1993

Cel

Celem badania było ustalenie, czy terapia z zastosowaniem beta-adrenolityku lub środka blokującego kanał wapniowy może poprawić pojemność funkcjonalną serca i jakość życia pacjentów z umiarkowaną do poważnej objawową kardiomiopatią przerostową

Metodyka

Randomizowane badanie podwójnie zaślepienie, crossover porównujące skuteczność i bezpieczeństwo nadololu, werapamilu i placebo.

Do badania włączono wcześniej leczonych lub nie leczonych pacjentów w klasie I lub II New York Heart Association. Kryteria wykluczenia obejmowały: 1) klasa III lub IV New York Heart Association, 2) przewlekłe migotanie przedsionków, 3) objawowa bradykardia w wywiadzie lub spoczynkowa częstość akcji serca <60 uderzeń/min (bez leczenia); 4) skurczowe ciśnienie krwi <100 mm Hg (bez leczenia); 5) przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów lub antagonistów wapnia lub obu tych leków.

Do badania włączono 18 pacjentów (10 mężczyzn i 8 kobiet), średni wiek ($\pm$ SD): 39 lat ($\pm$ 17). 8 pacjentów nie było w trakcie leczenia (w tym 7 nigdy się nie leczyło), 10 pacjentów leczyło się za pomocą beta-blokerów lub antagonistów wapnia lub leków obu tych klas przez okres od 3 miesięcy do 5 lat. Pacjenci ci przed rozpoczęciem badania stopniowo odstawiali te leki, okres *withdrawn* trwał minimum 3 tygodnie.

Badanie było podwójnie ślepe, trzykresowym badaniem krzyżowym z 1-tygodniową przerwą pomiędzy każdym okresem. Zastosowano technikę podwójnie ślepej próby podawania leku. Przygotowano dwa schematy dawkowania

- zwykły = nadolol (Corgard), 80 mg raz na dobę lub werapamil (Securon SR), 240 mg raz na dobę;
- wysoki = nadolol 80 mg dwa razy na dobę lub werapamil 240 mg dwa razy na dobę;

Leczenie rozpoczynano od zwykłego dawkowania i na dawkowanie wysokie przechodzono po spełnieniu następujących warunków: spoczynkowa częstość akcji serca >60 uderzeń/min, skurczowe ciśnienie krwi >100 mm Hg, brak nowych zaburzeń przewodzenia, brak znaczącego pogorszenia objawów. Jeśli kryteria te nie zostały spełnione, a odchylenie było niewielkie (np. bezobjawowa bradykardia zatokowa), pacjent nadal otrzymywał regularną dawkę przez kolejne 2 tygodnie.

Pod koniec każdego okresu leczenia pacjent był poddawany ocenie objawów, testom wysiłkowym, echokardiografii i pobieraniu próbek krwi w celu oznaczenia stężenia leku oraz nosił 24-godzinny monitor Holtera.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana szczytowej wydolności wysiłkowej. Testy wysiłkowe przeprowadzono na ergometrze rowerowym. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były: zmiana objawów i wskaźniki jakości życia. Pacjenci prowadzili codzienną kartę wyników dotyczącą liczby epizodów: bólu w klatce piersiowej, kołatania serca i zawrotów głowy. Podczas wizyty w szpitalu pod koniec każdego okresu leczenia pacjenci wypełniali kwestionariusz składający się z następujących elementów:

- Skala Likerta: 24 objawów ocenianych w skali od 0 (nieobecne) do 4 (poważne);
- Ocena Stanów Nastroju, który składa się z 65 słów lub fraz opisujących uczucia, z których każdemu pacjent przyznawał punkty w skali od 0 do 4. Następnie uzyskano wynik ogólny i wyniki dla sześciu aspektów nastroju;
- Profil Wpływu Choroby (ang. Sicness Impact Profile), który składa się z serii stwierdzeń opisujących zachowania związane ze zdrowiem w 12 kategoriach. Wykorzystano sześć kategorii, uznanych za najbardziej istotne dla badanej grupy;
- Preferowany okres: w ostatnim dniu badania każdy pacjent został poproszony o wybranie preferowanego okresu leczenia (różniły się podawanym wtedy lekiem: nadolol, werapamil, placebo).

Wyniki

Z badania wypadło 2 pacjentów: pierwszy pod koniec 1 tygodnia 1 okresu leczenia, drugi pod koniec 1 tygodnia 2 okresu leczenia (w 1 otrzymywał placebo). Przyczyną było wystąpienie objawowej bradykardii zatokowej podczas leczenia nadololem. Nie raportowano innych poważnych działań niepożądanych. Czterech pacjentów (25%) skarżyło się na zaparcia podczas leczenia werapamillem.

Wydolność wysiłkowa

Czas trwania ćwiczeń, maksymalne zużycie tlenu i próg beztlenowy nie zostały znacząco zmienione przez terapię lekową. Szczytowe obciążenie wysiłkowe zostało zmniejszone o ≥ 10 W u 13 pacjentów (81%) podczas leczenia nadololem i u 4 pacjentów (25%) podczas leczenia werapamillem ($p = 0,005$, nadolol vs werapamil). Maksymalne zużycie tlenu zwiększyło się o $\geq 10\%$ tylko u jednego pacjenta pod wpływem nadololu i tylko u dwóch pacjentów pod wpływem werapamilu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku

	Placebo	Nadolol	Verapamil	Differences Between Means (95% CI)			p Value*
				Placebo – Nadolol	Placebo – Verapamil	Verapamil – Nadolol	
Exercise duration (s)	530 $\pm$ 104	476 $\pm$ 85	525 $\pm$ 94	51 (18, 85)	5 (-28, 38)	47 (14, 80)	0.3
Maximal VO_2 (ml/kg per min)	26 $\pm$ 8	21 $\pm$ 7	23 $\pm$ 6	4.2 (1.6, 6.7)	2.3 (-0.3, 4.9)	1.9 (-0.7, 4.5)	0.1
Anaerobic threshold (ml/kg per min)	17 $\pm$ 4	14 $\pm$ 3	15 $\pm$ 4	2.5 (0.9, 4.2)	1.4 (-0.2, 3.0)	1.1 (-0.5, 2.8)	0.1

*p value for analysis of variance of drug effect. Values are expressed as mean value $\pm$ SD. CI = confidence interval of difference; VO_2 = oxygen consumption.

Rysunek 6. Wpływ nadololu i werapamilu na wydolność wysiłkową

Hemodynamika

Tętno spoczynkowe i wysiłkowe było zmniejszone przez oba leki, zwłaszcza nadolol. Iloczyn wysiłku i ciśnienia był nieznacznie zmniejszony przez werapamil, ale znacznie przez nadolol. Poziomy werapamilu korelowały ujemnie z częstością akcji serca w spoczynku ($r = -0,57$; $p = 0,04$), ale nie z odstępem PR ani wysiłkową częstością akcji serca. Poziomy nadololu korelowały ujemnie z częstością akcji serca podczas wysiłku ($r = -0,66$; $p = 0,005$) i słabiej z częstością akcji serca w spoczynku ($r = -0,46$; $p = 0,07$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku

	Placebo	Nadolol	Verapamil
Supine rest			
HR (beats/min)	78 $\pm$ 18	56 $\pm$ 8*†	66 $\pm$ 10*
Systolic BP (mm Hg)	126 $\pm$ 17	119 $\pm$ 20	126 $\pm$ 10
Diastolic BP (mm Hg)	75 $\pm$ 14	70 $\pm$ 14	73 $\pm$ 12
Peak exercise			
HR (beats/min)	164 $\pm$ 21	109 $\pm$ 14*†	146 $\pm$ 19*
Systolic BP (mm Hg)	174 $\pm$ 40	150 $\pm$ 32	171 $\pm$ 38
Rate-pressure product	28,000 $\pm$ 8,000	16,000 $\pm$ 3,000*†	25,000 $\pm$ 8,000*
24-h Holter monitoring			
Minimal HR (beats/min)	57 $\pm$ 9	48 $\pm$ 4*†	53 $\pm$ 9*
Maximal HR (beats/min)	143 $\pm$ 17	104 $\pm$ 20*†	129 $\pm$ 18*
Ventricular extrasystoles/24 h	890 $\pm$ 3,359	125 $\pm$ 347	282 $\pm$ 1,063

* $p < 0.01$ versus placebo. † $p < 0.01$, nadolol versus verapamil. Values are expressed as mean value $\pm$ SD. BP = blood pressure; HR = heart rate.

Rysunek 7. Wpływ nadololu i werapamilu na tętno i ciśnieni krwi

Jakość życia

Skala Likerta: Wpływ leku na całkowity wynik nie osiągnął istotności statystycznej ($p = 0,08$); dlatego nie analizowano poszczególnych objawów. Średni całkowity wynik dla werapamilu (9,0) był zwykle niższy niż wyniki dla placebo (10,6) i nadololu (11,0), 95% przedział ufności dla średniej różnicy między nadololem a werapamilem wynosił od -0,6 do 4,6.

Werapamil miał tendencję do zmniejszania wszystkich objawów sercowych z wyjątkiem kołatania serca, które było zmniejszone przez oba leki. Nadolol zmniejszył całkowitą liczbę objawów o $\geq 15\%$ u czterech pacjentów (25%). Werapamil również zmniejszył całkowitą liczbę objawów o $\geq 15\%$ u tych czterech pacjentów i dodatkowo u 5 pacjentów (łącznie u dziewięciu, 56%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

	Placebo	Nadolol	Verapamil
Total score for 24 symptoms*	10.5 $\pm$ 7.7	11.0 $\pm$ 6.4	9.0 $\pm$ 6.4
Score for cardiac symptoms			
Chest pain	1.7 $\pm$ 1.7	1.3 $\pm$ 1.5	0.6 $\pm$ 1.1
Shortness of breath	1.5 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 1.0	0.9 $\pm$ 0.8
Light-headedness/dizziness	1.1 $\pm$ 1.7	1.4 $\pm$ 1.6	1.1 $\pm$ 1.5
Palpitation	1.3 $\pm$ 1.2	0.7 $\pm$ 1.0	0.9 $\pm$ 0.9
Fatigue	1.1 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 1.0

*Total score was not significantly different between treatments ($p = 0.08$); therefore, analysis of individual symptoms was not performed. Values are expressed as mean value $\pm$ SD.

Rysunek 8. Wpływ nadololu i werapamilu na wyniki Skali Likerta

Profil Wpływu Choroby (ang. Sickness Impact Profile): Wartość p dla wpływu leku na całkowity wynik była na granicy istotności i wynosiła 0,07. Wystąpił znaczący wpływ leku ($p = 0,05$) na zgłaszaną wydajność w pracy, przy czym wynik werapamilu (2,6) był znacznie niższy (lepszy) niż wynik nadololu (8,4) ($p = 0,01$). 95% przedziały ufności sugerują, że werapamil był lepszy zarówno od placebo, jak i nadololu w obszarach: pracy, zarządzania domem i poruszania się. Nadolol mógł mieć szkodliwy wpływ na codzienne czynności związane z pracą i rekreacją.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

	Placebo	Nadolol	Verapamil	Differences Between Means (95% CI)			p Value†
				Placebo – Nadolol	Placebo – Verapamil	Nadolol – Verapamil	
Home management (%)‡	10 $\pm$ 21	9 $\pm$ 16	3 $\pm$ 6	-0.5 (-8.0, 9.0)	6.7 (-1.8, 15.1)	6.2 (-2.3, 14.6)	0.22
Recreation and pastimes (%)	7 $\pm$ 15	12 $\pm$ 17	9 $\pm$ 16	-5.3 (-11.5, 0.9)	-2.6 (-8.8, 3.6)	2.7 (-3.5, 8.9)	0.19
Sleep and rest (%)	9 $\pm$ 19	10 $\pm$ 15	9 $\pm$ 17	-0.7 (-9.7, 8.3)	0.1 (-9.0, 9.1)	0.8 (-8.3, 9.8)	0.77
Social interaction (%)	8 $\pm$ 19	7 $\pm$ 17	6 $\pm$ 12	1.4 (-2.9, 5.6)	2.0 (-2.2, 6.3)	0.6 (-3.6, 4.9)	0.13
Ambulation (%)	7 $\pm$ 9	6 $\pm$ 8	5 $\pm$ 6	0.3 (-2.0, 2.7)	2.0 (-0.3, 4.4)	1.7 (-0.6, 4.1)	0.08
Work (%)	4 $\pm$ 12	8 $\pm$ 16	3 $\pm$ 10	-4.2 (-8.6, 0.1)	1.6 (-2.7, 6.0)	5.9 (1.5, 10.2)	0.05
Total Score (%)‡	8 $\pm$ 13	8 $\pm$ 12	6 $\pm$ 8	-0.5 (-3.5, 2.6)	2.1 (-1.0, 5.1)	2.5 (-0.5, 5.6)	0.07

*Each category score is expressed as a percent of the maximal possible score for that category. †p value for analysis of variance of drug effect; ‡Expressed as a percent of the maximal possible score for the whole questionnaire. Values are expressed as mean value $\pm$ SD. CI = confidence interval of difference.

Rysunek 9. Wpływ nadololu i werapamilu na Profil Wpływu Choroby (ang. Sickness Impact Profile)

Preferowane leczenie: 13 pacjentów ($p = 0,001$) jako preferowany wskazało okres w którym byli aktywnie leczeni: 8 werapamilem i 5 nadololem. Wszystkich 5 pacjentów, którzy wybrali nadolol, otrzymywało terapię beta blokerami przed badaniem (dwóch innych pacjentów otrzymujących terapię beta-blokerami przed badaniem wskazało

odpowiednio: werapamil i placebo). Spośród ośmiu pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii lekowej przed badaniem, sześciu wybrało werapamil, a dwóch placebo.

Konkluzja

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną objawową kardiomiopatią przerostową wydolność wysiłkowa nie ulegała poprawie pod wpływem nadololu lub werapamilu, a u poszczególnych osób była ona częściej upośledzona pod wpływem nadololu niż werapamilu. Niemniej jednak wielu pacjentów odniosło objawowe korzyści z leczenia farmakologicznego, szczególnie w przypadku werapamilu.

Yousaf 2022

Cel

Ocena skuteczności beta-blokerów w leczeniu kardiomiopatii przerostowej.

Metodyka

Badanie retrospektywne, kohortowe, przeprowadzono w Khyber Teaching Hospital Peshawar w okresie od 1.04.2021 r. do 30.09.2021 r. Kryteria włączenia do badania obejmowały wszystkich pacjentów, u których klinicznie zdiagnozowano kardiomiopatię przerostową poprzez ocenę kardiologiczną, w tym echo i biochemiczną analizę laboratoryjną. Pacjenci z ciężkim nadciśnieniem tętniczym i nieuleczalną chorobą zostali wykluczeni z badania.

Kompletne informacje dotyczące wieku, płci, wywiadu klinicznego, chorób współistniejących, objawów klinicznych, wyników oceny klinicznej, wyników badań echokardiograficznych i EKG zostały udokumentowane w dobrze skonstruowanym kwestionariuszu. Pacjentom podawano beta-blokery przez dwa lata i rejestrowano ich skuteczność.

Wyniki

Do badania włączono dane 110 pacjentów. Średnia wieku wynosiła $39 \pm 12,1$ lat. 57,27% stanowili mężczyźni, a 42,73% kobiety. Wiek pacjentów mieścił się w przedziale 5-76 lat.

U większości pacjentów z kardiomiopatią przerostową stosowano duże dawki beta-blokerów. Propranolol, Atenolol, Nadolol lub Metoprolol podawano pacjentom z kardiomiopatią przerostową i z: dławicą piersiową, kontrolą pobudzeń komorowych, zmniejszeniem duszności i/lub kontrolą odpowiedzi komór oraz u pacjentów z ostrą niewydolnością. Bisoprolol stosowano u pacjentów z współwystępującą dysfunkcją skurczową, a także w przypadkach terminalnej niewydolności serca.

Propranolol miał krótką żywotność i był lekiem stosowanym u noworodków. Powodował on obniżenie ciśnienia przedsionkowo-komorowego i powstawanie astmy. Atenolol był zalecany u osób z nadciśnieniem tętniczym i kardiomiopatią przerostową, ale jego skutkiem ubocznym była astma chronotropowa i obniżone ciśnienie krwi. **Nadolol i metoprolol były stosowane w kontroli niedrożności, ale miały również skutki uboczne w postaci zmniejszenia przewodzenia przez zastawkę przedsionkowo-komorową i astmy.** Bisoprolol nie był zalecany u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, ponieważ jego skutkiem ubocznym była astma chronotropowa. U pacjentów, u których zaobserwowano zwiększony odpływ z lewej komory (LVOT), skuteczność beta-blokera była znacznie zmniejszona. Wartość LVOT ≥ 50 mmHg występowała u pacjentów w późniejszym wieku, podczas gdy LVOT < 50 mmHg obserwowano u młodych i dzieci.

Podsumowanie

Zespół wydłużonego QT

W przeglądzie systematycznym Hauwanga 2024 wskazano, iż terapia zespołu wydłużonego QT, szczególnie typów LQT1 i LQT2, opiera na leczeniu dużymi dawkami β -blokerów, takich jak **nadolol** lub propranolol, podawanych w dawce 2–4 mg/kg/dzień. β -blokery są podstawą leczenia tych podtypów, skutecznie zmniejszając ryzyko omdlenia i nagłej śmierci sercowej. β -blokery są powszechnie zalecane w leczeniu wrodzonego zespołu długiego QT (cLQTS), klasyfikowanego jako terapia klasy I w przypadkach objawowych i klasa II w przypadku bezobjawowych nosicieli z prawidłowym odstępem QT.

Polimorficzny częstoskurcz komorowy

W badaniu retrospektywnym Peltenburg 2022, którego celem była ocena związków między stosowaniem: nieselektywnych, selektywnych β 1-blokerów i specyficznych β -blokerów z częstością występowania zdarzeń arytmicznych w populacji objawowych dzieci, obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego katecholaminergicznego, 140/329 (42,6%) pacjentów początkowo leczono nadololem.

Ryzyko wystąpienia zdarzenia arytmicznego (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) u pacjentów leczonych atenololem, bisoprololem i metoprololem było wyższe niż u pacjentów leczonych nadololem. Propranolol nie był związany ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń arytmicznych w porównaniu z nadololem.

Ryzyko wystąpienia niemal śmiertelnych zdarzeń arytmicznych (drugorzędowy punkt końcowy badania) po stratyfikacji według indywidualnego β -blokeru w porównaniu z nadololem, było IS wyższe. W ramach analizy wieloczynnikowej tylko pacjenci leczeni atenololem mieli IS wyższe ryzyko wystąpienia prawie śmiertelnych zdarzeń arytmicznych w porównaniu z pacjentami leczonymi nadololem.

Kardiomiopatia przerostowa

W badaniu RCT Gilligan 1993, którego celem było ustalenie, czy terapia z zastosowaniem beta-adrenolityku lub środka blokującego kanał wapniowy może poprawić pojemność funkcjonalną serca i jakość życia pacjentów z umiarkowaną do poważnej objawową kardiomiopatią przerostową, przeprowadzono porównanie nadololu i werapamilu.

W badaniu wskazano iż, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną objawową kardiomiopatią przerostową, wydolność wysiłkowa nie ulegała poprawie pod wpływem nadololu lub werapamilu, a u poszczególnych osób była ona częściej upośledzona pod wpływem nadololu niż werapamilu. Niemniej jednak wielu pacjentów odniosło objawowe korzyści z leczenia farmakologicznego, szczególnie w przypadku werapamilu.

W badaniu retrospektywnym Yousaf 2022, którego celem była ocena skuteczności beta-blokerów w leczeniu kardiomiopatii przerostowej, wskazano iż nadolol i metoprolol były stosowane w kontroli niedrożności, ale miały również skutki uboczne w postaci zmniejszenia przewodzenia przez zastawkę przedsionkowo-komorową i astmy.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac wystąpiono o opinie od 5 ekspertów klinicznych. Na podstawie dokumentów dołączonych do otrzymanych odpowiedzi, w niniejszym opracowaniu wykorzystano 3 opinie eksperckie.

We wszystkich opiniach przedstawiono pozytywne stanowiska dotyczące stosowania substancji nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, zespół Andersen-Tawila. Dla wskazań nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatie przerostowe wskazano, iż nadolol nie jest lekiem pierwszego wyboru (zalecane są inne leki z grupy beta-blokerów) lub że nie powinien być stosowany.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w poniższej tabeli.

prof. dr hab. Maciej Kempa Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny	Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak Konsultant Krajowy w dz. Kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Przemysław Leszek Kierownik Kliniki Niewydolności Serca i Transplantologii
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych		
Zespół wydłużonego QT: Nadolol jest lekiem zmniejszającym śmiertelność w populacji chorych z LQTS. Powinien być stosowany u wszystkich chorych z takim rozpoznaniem. Pozwala uniknąć u części chorych implantacji kardiowertera-defibrylatora. U osób po implantacji zmniejsza ryzyko wystąpienia arytmii i interwencji ICD. Stosowanie nadololu jest zaleceniem I klasy według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Lek ten teoretycznie może być zastąpiony propranololem ale propranolol wymaga stosowania 3x dziennie ze względu na krótszy czas działania. Powoduje to gorsze stosowanie zaleceń przez pacjenta, a tym samym terapia taka daje gorsze efekty. Polimorficzny częstoskurcz komorowy: Nadolol jest lekiem zmniejszającym śmiertelność w populacji chorych z CPVT. Powinien być stosowany u wszystkich chorych z takim rozpoznaniem. Jego stosowanie może pozwolić na uniknięcie implantacji ICD. Stosowanie nadololu to zalecenie I klasy według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Nadciśnienie tętnicze: Nadolol jest jednym z beta-blokerów mogących być stosowanym w terapii hipotensyjnej w przypadku nadciśnienia współistniejącego z innymi schorzeniami. Istnieje jednak wiele innych grup leków hipotensyjnych jak i innych beta-blokerów, które mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Nadolol jako lek nie-kardioselektywny nie jest lekiem pierwszego wyboru spośród beta-blokerów. Stosowane są raczej preparaty kardioselektywne oraz dodatkowo rozszerzające naczynia krwionośne. Kardiomiopatia przerostowa: Beta-blokery, w tym nadolol, mogą być stosowane w celu kontroli objawów u pacjentów z HCM. Istnieją także inne grupy leków stosowane w tym celu. Zespół Andersen-Tawila: Stosowanie beta-blokerów, do których należy nadolol, należy rozważyć w leczeniu chorych z zespołem Andersen-Tawila. Jest to zalecenie klasy IIa według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wytyczne nie wskazują jednak na nadolol jako lek preferowany.	Zespół wydłużonego QT: Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi ESC/PTK z 2022r dotyczącymi komorowych zaburzeń rytmu serca: „beta adrenolityki nieselektywne: nadolol i propranolol wykazują większą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia arytmii i zaleca się ich stosowanie u wszystkich pacjentów z LQTS jako leków preferowanych. Jest to zalecenie o najsilniejszej - I klasie rekomendacji Badania potwierdziły przewagę beta-blokerów nieselektywnych nad selektywnymi w zapobieganiu zdarzeniom arytmicznym (Chockalingam et al. JACC 2012, Peltenburg et al. Circulation 2022). Analizując bardzo dużą grupę chorych z LQTS (1710 pacjentów, średni czas obserwacji ponad 7 lat) udowodniono, że sp ośrodek betablokerów jedynie nadolol istotnie redukuje ryzyko arytmiczne w porównaniu z brakiem terapii (Mazzanti et al. JACC 2018). W związku z tym wszyscy pacjenci z LQTS (szczególnie typu 1 i 2 oraz CPVT, a zwłaszcza chorzy objawowi, powinni być leczeni nadololem w dawce terapeutycznej. W przypadku niedostępności nadololu, drugim wyborem w tych grupach pacjentów powinien być inny beta-bloker nieselektywny, jakim jest propranolol. Polimorficzny częstoskurcz komorowy: Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi ESC/PTK z 2022r dotyczącymi komorowych zaburzeń rytmu serca: „u wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem CPVT (polimorficzny częstoskurcz komorowy) zależny od katecholamin zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, idealnie nieselektywnych (nadolol lub propranolol) jest to zalecenie o najsilniejszej – I klasie rekomendacji. Badania potwierdziły przewagę beta-blokerów nieselektywnych nad selektywnymi w zapobieganiu zdarzeniom arytmicznym (Chockalingam et al. JACC 2012, Peltenburg et al. Circulation 2022). U pacjentów z CPVT potwierdzono natomiast wyższą skuteczność nadololu w zakresie redukcji złożonej arytmii komorowej w próbie wysiłkowej (Leren et al. Heart Rhythm 2016). W związku z tym wszyscy pacjenci z LQTS (szczególnie typu 1 i 2 oraz CPVT, a zwłaszcza chorzy objawowi, powinni być leczeni nadololem w dawce terapeutycznej. W przypadku niedostępności nadololu, drugim wyborem w tych grupach pacjentów powinien być inny betabloker nieselektywny, jakim jest propranolol. Nadciśnienie tętnicze: Brak podstaw merytorycznych do stosowania/preferowania nadololu jako beta-adrenolityku ze wskazania wyłącznie nadciśnienie tętnicze. W ramach terapii nadciśnienia tętniczego, beta adrenolityki znajdują zastosowanie w terapii chorób współistniejących definiujących	Zespół wydłużonego QT: Nadolol jest preferowanym beta-adrenolitykiem zalecanym w zespołach: 1. LQTS dziedziczne autosomalnie dominująco (częstość występowania 1 na 2500) bez manifestacji pozasercowej; 2. LQTS dziedziczne autosomalnie dominująco z manifestacją pozasercową obejmujące: - zespół Andersen-Tawila (LQT7), uważany za odrębną jednostkę chorobową - zespół Timothy (LQT8), charakteryzujący się wydłużeniem odstępu QT, syndaktylią, malformacjami sercowymi, zaburzeniami w spektrum autyzmu i dysmorfia 3. LQTS dziedziczne autosomalnie recesywnie (zespół Jervella i Lange-Nielsen), obejmujący ekstremalne wydłużenie odstępu QT połączone z wrodzoną głuchotą Polimorficzny częstoskurcz komorowy: U wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem CPVT zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, najlepiej nieselektywnych – w tym nadolol preferowany Nadciśnienie tętnicze: nie Kardiomiopatia przerostowa: nie Zespół Andersen-Tawila: Tak - zespół Andersen-Tawila (LQT7), uważany również za odrębną jednostkę chorobową

	swoiste wskazania do ich włączenia. Natomiast w przypadku NT jako izolowanej patologii, beta-blokery znajdują zastosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego opornego, przy czym – w tej sytuacji, zgodnie z wynikami badania PATHWAY-2, lekiem z wyboru jest bisoprolol. <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: Wytyczne ESC/PTK 2023 dotyczące postępowania w kardiomiopatiach nie wskazują na zasadność preferowania nadololu spośród innych beta-adrenolityków. Praca Arch od Cardiovasc Dos. 2022(15): 10, 529-537 nie wskazuje na wyższość nadololu nad bisoprololem lub bursztynianem metoprololu, podkreślając znaczenie doświadczenia ośrodka w wyborze beta-adrenolityku. <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: Jest to jeden z podtypów zespołu wydłużonego QT. Co do zasady - leczenie jak w LQTS.	
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniach podanych na początku formularza		
<u>Zespół wydłużonego QT</u>: stosowanie nadololu w LQTS (przed wszystkim typ 1 i 2) powinno być finansowane ze środków publicznych. Korzystne działanie leku zostało potwierdzone, a jego stosowanie jest rekomendowane w wytycznych towarzystw naukowych. Jego korzystne działanie nie budzi wątpliwości. Nie ma preparatu pozwalającego zastąpić nim nadolol. Ewentualnie stosowany propranolol musi być stosowany 3x dziennie co utrudnia przestrzeganie zaleceń lekarskich i grozi nieuzyskaniem założonych celów terapii. <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: Podobnie jak w LQTS w CPVT należy stosować nadolol praktycznie u wszystkich chorych. Jest to zalecenie I klasy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Z tego powodu stosowanie leku powinno być finansowane ze środków publicznych. <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: Grupa beta-blokerów to leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego, jednak nie są to leki pierwszego wyboru. Stosowane są w przypadku występowania innych schorzeń. Stosowanie nadololu nie ma tu przewagi nad innymi przedstawicielami grupy. Wręcz przeciwnie, raczej stosowane są preparaty kardioselektywne i te dodatkowo rozszerzające naczynia krwionośne. <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: Nadolol, podobnie jak inne beta-blokery, może być stosowany celem kontroli objawów u chorych z HCM. Z tego powodu stosowanie leku powinno być nadal finansowane ze środków publicznych. <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: Wytyczne nie wskazują na nadolol jako preferowany lek z grupy beta-blokerów w zespole Andersen-Tawila. Jednak zalecenia odnoszą się ogólnie do całej grupy leków beta-adrenolitycznych. Z tego powodu stosowanie leku powinno być nadal finansowane ze środków publicznych.	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: popieram <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: popieram <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: brak uzasadnienia <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: brak uzasadnienia <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: popieram	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: Powinna być finansowana <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: Powinna być finansowana <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: Nie powinna być finansowana <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: Nie powinna być finansowana <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: Powinna być finansowana
Proszę oszacować liczbę osób w Polsce ze wskazaniem podanym na początku formularza i liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku		

<u>Zespół wydłużonego QT</u>: LQTS dziedziczny autosomalnie dominująco występuje szacunkowo w 1 przypadku na 2500. Ta liczba nie obejmuje innych przypadków (znacznie mniej licznych) z tej heterogennej grupy chorych. Nadolol praktycznie powinien być stosowany u wszystkich chorych. Jest to zalecenie I klasy według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126) <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: Szacunkowa częstość występowania CPVT wynosi 1:10 000. Nadolol zgodnie z wytycznymi powinien być stosowany u wszystkich chorych. Jest to zalecenie I klasy według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126) <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: częstość występowania nadciśnienia tętniczego szacuje się na 30-40% populacji ludzi dorosłych i około 60% populacji ludzi po 60 roku życia. (European Heart Journal 2018, 39, 3021–3104/2024). Nadolol jest jednym z wielu leków, które można stosować w leczeniu osób z nadciśnieniem. <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: HCM występuje u około 0,2% populacji ludzi dorosłych. Zapadalność w dzieciństwie szacuje się na około 0,002-0,005%. (European Heart Journal 2023, 44:37, 3503–3626) Nadolol nie jest w sposób szczególnie zalecany w terapii HCM spośród innych beta-blokerów. <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: szacunkowa częstość występowania zespołu to 1:1 000 000. Stosowanie nadololu, lub innego beta-blokeru, należy rozważyć u wszystkich chorych. Jest to zalecenie klasy IIa według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126)	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: 2-8 tysięcy pacjentów; <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: ok. 4 tysiące pacjentów; <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: 11 milionów pacjentów; <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: 75 000 - 200 000 pacjentów; <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: ok. 40 pacjentów Dane wyliczone w oparciu o częstość występowania w populacji kaukaskiej, ekstrapolowane na liczbę populacji polskiej;	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: 1 na 2000 – 5000 osób (szacunkowo); <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: 1 na 10 000 osób (szacunkowo); <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: 40-50% populacji (szacunkowo); <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: 1 na 500 osób (szacunkowo); <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: 1 na 1 000 000 osób (szacunkowo);
Proszę wskazać na podstawie jakich czynników dobiera się jedną z wnioskowanych technologii medycznych u chorych pacjentów, która z technologii powinna być stosowana jako technologia pierwszego wyboru?		
<u>Zespół wydłużonego QT</u>: praktycznie u wszystkich chorych z rozpoznaniem LQTS (szczególnie typ 1 i 2) nadolol powinien być stosowany. <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: praktycznie u wszystkich chorych z rozpoznaniem CPVT nadolol powinien być stosowany. <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: nie ma zaleceń dotyczących stosowania nadololu w leczeniu nadciśnienia. Grupa beta-blokerów jest dołączana do terapii hipotensyjnej w przypadku współistnienia choroby wieńcowej, zaburzeń rytmu, niewydolności serca. Zalecenia dotyczą raczej całej grupy. <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: Nie ma zaleceń wskazujących na przewagę nadololu nad innymi beta-blokerami w terapii chorych z HCM.	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: wytyczne postępowania <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: wytyczne postępowania <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: wytyczne postępowania <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: wytyczne postępowania, w specyficznej subpopulacji – pacjenci, u których występuje zawężenie drogi odpływu z lewej komory (LVOTO) lub komorowe zaburzenia rytmu, zgodnie z wytycznymi postępowania i doświadczeniem klinicznym <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: wytyczne postępowania	1) Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraal A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572. 2) Groeneweg JA, van Dalen BM, Cox MPJ, Heymans S, Braam RL, Michels M, Asselbergs FW. 2023 European Society of Cardiology guidelines on the management of cardiomyopathies : Statement of endorsement by the NVVC. Neth Heart J. 2025 May;33(5):148-156. doi: 10.1007/s12471-

<u>Zespół Andersen- Tawila</u>: Nie ma zaleceń wskazujących na przewagę nadololu nad innymi beta-blokerami w terapii chorych z zespołem Andersen-Tawila.		025-01955-2. Epub 2025 Apr 14. PMID: 40227490; PMCID: PMC12014885. 3) Badila E. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension - How practical is it for clinical practice? Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2024 Oct 11;23:200341. doi: 10.1016/j.ijcrp.2024.200341. PMID: 40225787; PMCID: PMC11993831.
Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniach podanych na początku formularza		
<u>Zespół wydłużonego QT</u>: stosowanie beta-blokerów (nadolol), implantacja kardiowertera-defibrylatora, współczulna denerwacja serca <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: stosowanie beta-blokerów (nadolol), implantacja kardiowertera-defibrylatora, współczulna denerwacja serca <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: farmakoterapia <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: farmakoterapia, implantacja ICD, miektomia, ablacja alkoholowa przegrody międzykomorowej <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: farmakoterapia, implantacja ICD, implantacja pętlowego rejestratora zdarzeń	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: 100% pacjentów wymaga leczenia, po wykluczeniu wtórnych przyczyn wydłużenia QT (np. inne leki – kardiologiczne, onkologiczne, niektóre antybiotyki, leki p/histaminowe stosowane w alergiach, niedokrwienie mięśnia serca), szczególnie w przypadku dziedzicznych, genetycznie uwarunkowanych postaci <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: 100% pacjentów wymaga leczenia <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: brak uzasadnienia dla nadololu, jedynie 5% pacjentów z nadciśnieniem spełnia kryteria opornego nadciśnienia, gdzie beta-adrenolityk (preferowany bisoprolol – badanie PATHWAY 2) jest jedną z 4 opcji postępowania <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: nie ma jednoznacznej odpowiedzi <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: leczenie wymagane u 100% chorych	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: W przypadku objawowego LQTS ZALECENIE IA – Preferowane beta-adrenolityki: nadolol i propranolol; Bezobjawowy pacjent z mutacją patogenną bez wydłużenia odstępu QT ZALECENIE IA – Preferowane beta-adrenolityki: nadolol i propranolol; <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: W przypadku objawowego CPVT ZALECENIE IA – Preferowane beta-adrenolityki: nadolol i propranolol Bezobjawowy pacjent z mutacją patogenną CPVT ZALECENIE IA – Preferowane beta-adrenolityki: nadolol i propranolol <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: nie dotyczy <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: nie dotyczy <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: Zalecenia: IC - U pacjentów z zespołem Andersen-Tawila po przebyciu CA lub źle tolerowanego, utrwalonego VT zaleca się wszczęcie IIa C - U pacjentów z zespołem Andersen-Tawila w terapii VA należy rozważyć stosowanie beta-adrenolityków i/lub flekainidu z lub bez acetaazolamidu IIa C - U pacjentów z zespołem Andersen-Tawila i niewyjaśnionym omdleniem należy rozważyć ILR IIa C - U pacjentów z zespołem Andersen-Tawila z wywiadem niewyjaśnionego omdlenia lub u których występują tolerowane, utrwalone VT, można rozważyć wszczęcie ICD
Proszę określić najtańszą technologię stosowaną w Polsce we wskazaniach podanych na początku formularza		
<u>Zespół wydłużonego QT</u>: propranolol <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: propranolol <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: farmakoterapia <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: stosowanie beta-blokerów <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: stosowanie beta-blokerów	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: inny beta-adrenolityk, o mniejszej skuteczności lub propranolol <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: inny beta-adrenolityk, o mniejszej skuteczności lub propranolol <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: brak wskazań do preferowania nadololu. U pacjentowi z opornym nadciśnieniem tętniczym beta-adrenolityki (preferencja bisoprololu) są jedną z opcji. W sytuacji wielochorobowości– inne schorzenia towarzyszące	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: Leczenie farmakologiczne – jw. <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: Leczenie farmakologiczne – jw. <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: nie dotyczy; <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: nie dotyczy; <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: Leczenie farmakologiczne – jw.

	nadciśnieniu definiują swoiste wskazania do poszczególnych betaadrenolityków <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: inne beta-adrenolityki, jeśli u pacjenta z HCM zaistnieją wskazania do jego zastosowania (np. stwierdzenie LVOTO lub komorowych zaburzeń rytmu), brak silnych przesłanek do preferowania nadololu vs inne bta-adrenolityki <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: dotychczas – inne beta-adrenolityki	
Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniach podanych na początku formularza		
<u>Zespół wydłużonego QT</u>: nie ma w pełni skutecznej terapii zapobiegającej nagłym zgonom arytmicznym w grupie chorych z LQTS. Stosowanie farmakoterapii (nadolol), implantacja kardiowertera-defibrylatora, denerwacja współczulna to metody stosowane często łącznie. Postępowanie pierwszego wyboru uzależnione jest od przebiegu klinicznego i ostatecznego rozpoznania typu LQTS. (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126) <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: W przypadku rozpoznania CPVT stosowane są zarówno metody farmakologiczne (nadolol) jak i niefarmakologiczne (implantacja ICD, denerwacja). Żadna z metod nie zapewnia choremu całkowitego bezpieczeństwa. (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126) <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: najskuteczniejszą terapią jest farmakoterapia (European Heart Journal 2018, 39, 3021–3104), (European Heart Journal 2024, 45, 3912–4018) <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: celem redukcji objawów stosowana jest farmakoterapia lub abłacja alkoholowa i miektomia przegrody międzykomorowej. Celem zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu stosowane są kardiowertery defibrylatory. Żadna z metod nie daje wyleczenia. (European Heart Journal 2023, 44, 3503–3626) <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: w celu redukcji ryzyka nagłego zgonu stosuje się farmakoterapię (betablokery i/lub flekainid) oraz implantację kardiowertera-defibrylatora (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126)	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: dotychczas stosowano inne, mniej skuteczne beta-adrenolityki lub kwalifikowano określone grupy pacjentów do implantacji kardiowertera-defibrylatora w razie stwierdzenia zagrażających życiu arytmii lub po wyreanimowanych po nagłym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie VT/VF <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: dotychczas stosowano inne, mniej skuteczne beta-adrenolityki lub kwalifikowano określone grupy pacjentów do implantacji kardiowertera-defibrylatora w razie stwierdzenia zagrażających życiu arytmii lub po wyreanimowanych po nagłym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie VT/VF <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: dostępne są inne opcje terapii o udokumentowanej skuteczności (m.in. połączenie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów z dihydropirydynowymi antagonistami wapnia lub diuretykami nie-pętlowymi) <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: Jest to bardzo złożone zagadnienie, zależy zarówno od etiologii kardiomiopatii, jak i jej przebiegu. W przypadku niektórych postaci kardiomiopatii istnieje leczenie swoiste, np. tafamidis lub enzymatyczna terapia zastępcza w chorobie Andersona-Fabree'go. U pacjentów z LVOTO obecnie zastosowanie znajduje kilka metod leczenia – farmakologiczna - mewakamten, obok zabiegów redukcji przegrody międzykomorowej (alkoholowa abłacja, chirurgiczna redukcja przegrody międzykomorowej metodą Morrowa lub abłacja elektryczna –ERASH). Ich wybór dedykowany jest poszczególnym pacjentom (personalizacja terapii). <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: jak w zespole wydłużonego QT	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: Leczenie farmakologiczne – jw. <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: Leczenie farmakologiczne – jw. <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: nie dotyczy; <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: nie dotyczy; <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: Leczenie farmakologiczne – jw.
Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wskazaniach podanych na początku formularza		
<u>Zespół wydłużonego QT</u>: nieselektywny beta bloker oraz, w zależności od przebiegu choroby, denerwacja współczulna, implantacja ICD (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126) <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: nieselektywny beta bloker oraz, w zależności od przebiegu choroby, denerwacja współczulna, implantacja ICD (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126)	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: beta-adrenolityki, preferowane nieselektywne jak nadolol, ewentualnie propranolol (wytyczne ESC/PTK 2022 dot. Komorowych zaburzeń rytmu), w razie zagrażającej życiu arytmii, a także po wyreanimowanym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie VT/VF lub u pacjentów wysokiego ryzyka – implantacja kardiowertera-defibrylatora. <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: beta-adrenolityki, preferowane nieselektywne jak nadolol, ewentualnie	<u>Zespół wydłużonego QT</u>: Leczenie farmakologiczne – jw. <u>Polimorficzny częstoskurcz komorowy</u>: Leczenie farmakologiczne – jw. <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: nie dotyczy; <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: nie dotyczy; <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: Leczenie farmakologiczne – jw. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C,

<u>Nadciśnienie tętnicze</u>: farmakoterapia (European Heart Journal 2018, 39, 3021–3104), (European Heart Journal 2024, 45, 3912–4018) <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: farmakoterapia, abłacja alkoholowa i miektomia przegrody międzykomorowej, implantacja ICD. (European Heart Journal 2023, 44, 3503–3626) <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: farmakoterapia (betablokery i/lub flekainid) oraz implantacja kardiowertera-defibrylatora (European Heart Journal 2022, 43:40, 3997–4126)	propranolol (wytyczne ESC/PTK 2022 dot. Komorowych zaburzeń rytmu), w razie zagrażającej życiu arytmii, a także po wyreanimowanym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie VT/VF lub u pacjentów wysokiego ryzyka – implantacja kardiowertera-defibrylatora <u>Nadciśnienie tętnicze</u>: połączenia leków opisane w punkcie 9 – bez preferencji poszczególnych molekuł, w przypadku opornego nadciśnienia – terapia personalizowana z wyborem między: spironolaktonem/eplerenonem lub doksazosyną lub betaadrenolityki (preferencja bisoprolol) lub klonidyna <u>Kardiomiopatia przerostowa</u>: ujęto wcześniej <u>Zespół Andersen- Tawila</u>: jak w zespole wydłużonego QT	Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraël A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572
---	--	---

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45340.988.2025.1.KSz dołączono następującą informację: „(...) Minister Zdrowia informuje, że w 2024 r. pozytywnie rozpatrzył:

- we wskazaniu zespół wydłużonego QT:
 - 40 mg: 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 1 opakowanie za kwotę 99,91 PLN;
 - 80 mg: 113 wniosków dla 75 pacjentów, sprowadzono 302 opakowania za kwotę 43 364,18 PLN;
- we wskazaniu nadciśnienie tętnicze: 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 4 opakowania (80 mg) za kwotę 574,36 PLN;
- we wskazaniu polimorficzny częstoskurcz komorowy: 22 wnioski dla 25 pacjentów, sprowadzono 60 opakowań (80 mg) za kwotę 8 615,40 PLN

Ponadto Minister Zdrowia informuje, iż dla wskazania: kardiomiopatia przerostowa w ramach importu docelowego wydano w 2025 roku 1 zgodę dla 1 pacjenta na 2 opakowania produktu leczniczego Mint-Nadolol o mocy 80 mg.

W zleceniu oraz piśmie uzupełniającym nie przedstawiono informacji nt. importu dla wskazania zespół Andersen-Tawila.

7.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z informacją ze zlecenia, cena produktu leczniczego:

- Mint-Nadolol, Nadolol, tabletki 80 mg wynosi 143,59 PLN za 100 tabletek, zaś 40 mg - 99,91 PLN za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny: Mint Pharmaceuticals Inc).
- Nadolol, Nadolol, tabletki 80 mg wynosi 107,92 PLN za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny: Zydus).

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzi z raportu z ZSMOPL Mint-Nadolol 80 mg – maj 2025 r., 40 mg – wrzesień 2024 r., Nadolol – kwiecień 2025 r.).

Oceniane wskazania obejmują jednostki o bardzo zróżnicowanej epidemiologii w polskiej populacji:

- nadciśnienie tętnicze: ~11 mln pacjentów;
- zespół Andersen-Tawila ~40 pacjentów;
- pozostałe wskazania: kilka tys. pacjentów.

W związku z powyższym nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych. W związku z powyższym, do określenia liczebności populacji w ramach oszacowań wpływu na budżet wykorzystano dane przekazane przez MZ wraz z przedmiotowym zleceniem. Dodatkowo uwzględniono również informacje z poprzednich zleceń dotyczących importu docelowego substancji czynnej nadolol.

Zgodnie z informacjami z przedmiotowego zlecenia, w 2024 r. w Polsce w ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 365 opakowań leków zawierających nadolol, dla 103 pacjentów (średnio ~4/pacjenta). Zgodnie z informacjami załączanymi do poprzednich raportów, w 2021 r. sprowadzono 610 opakowań

dla 37 pacjentów (średnio 16/pacjenta) a w latach 2016-18 sprowadzono 346 opakowań dla 32 pacjentów (średnio 11/pacjenta). Powyższe dane wskazują na dużą zmienność ilości sprowadzanych produktów.

W ramach poniższych oszacowań przyjęto następujące arbitralne założenia: liczba pacjentów 25, 50 i 100; ilość sprowadzanych rocznie dla pacjenta opakowań leków zawierających nadolol: 10, 25 i 50.

Tabela 3. Wyniki oszacowań wpływu na budżet [PLN]

	10 opakowań	25 opakowań	50 opakowań
Mint-Nadolol, tabletki 40 mg – 99,91 PLN/opakowanie			
25 pacjentów	24 977,5	62 443,75	124 887,5
50 pacjentów	49 955	124 887,5	249 775
100 pacjentów	99 910	249 775	499 550
Mint-Nadolol, tabletki 80 mg – 143,59 PLN/opakowanie			
25 pacjentów	35 897,5	89 743,75	179 487,5
50 pacjentów	71 795	179 487,5	358 975
100 pacjentów	143 590	358 975	717 950
Nadolol, tabletki 80 mg – 107,92 PLN/opakowanie			
25 pacjentów	26 980	67 450	134 900
50 pacjentów	53 960	134 900	269 800
100 pacjentów	107 920	269 800	539 600

8. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu (nr: OT.4211.2.2022) w zakresie:

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

Dodatkowo wskazanie „kardiomiopatie przerostowe” nie było oceniane w ramach wcześniejszych raportów Agencji, w związku z czym w niniejszym dokumencie przedstawiono opis tego problemu zdrowotnego, oraz w trakcie prac wystąpiono o opinię ekspertów klinicznych.

Rekomendacje kliniczne

Dla wskazania: zespół wydłużonego QT, odnaleziono rekomendację Wang 2022, opracowaną na podstawie wytycznych ESC z 2022 r., w której przedstawiono bezpośrednie zalecenie dla stosowania nieselektywnych beta-blokerów (w tym nadololu) u pacjentów z tą jednostką chorobową.

Dla wskazania: polimorficzny częstoskurcz komorowy, odnaleziono rekomendację ESC 2022, w której przedstawiono bezpośrednie zalecenie dla stosowania nieselektywnych beta-blokerów (w tym nadololu) u wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem katecholaminergicznego polimorficznego częstoskurczu komorowego. Dodatkowo w dokumencie przedstawiono zalecenia dla szczególnych grup pacjentów, w których również wskazano na stosowanie beta-blokerów, jednak w tych rekomendacjach nie został już wymieniony bezpośrednio nadolol.

Dla wskazania: nadciśnienie tętnicze odnaleziono 2 dokumenty wytycznych: polskie PTN 2024 i europejskie ESC 2022. W polskich wytycznych przedstawiono ogólne zalecenia do stosowania beta-blokerów w tej jednostce chorobowej, jednak nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu. W wytycznych europejskich przedstawiono zalecenia do stosowania beta-blokerów u pacjentów z nadciśnieniem, w określonych sytuacjach klinicznych (dławica piersiowa, stan po zawale mięśnia sercowego, niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową). W tym dokumencie również nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu.

Dla wskazania: kardiomiopatie nadkomorowe, odnaleziono 2 dokumenty wytycznych: amerykańskie AHA 2024 oraz europejskie ESC 2023. W wytycznych amerykańskich przedstawiono wytyczne do stosowania beta-blokerów w określonych sytuacjach klinicznych, jednak nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu. W wytycznych europejskich wskazano, iż beta-blokery w maksymalnej tolerowanej dawce, są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu poprawy objawów u pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną niedrożnością drogi odpływu lewej komory. W tym dokumencie również nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu.

Dla wskazania: zespół Andersen-Tawila, przedstawiono informacje z wytycznej NORD 2018 poprzednim raporcie Agencji. Wskazano w niej, iż Beta-blokery są powszechnie stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca, jednak niektóre leki przeciwarytmiczne mogą pogarszać objawy nerwowo-mięśniowe, dlatego należy zachować ostrożność u osób z zespołem Andersen-Tawila. W dokumencie wymieniono bezpośrednio nadolol.

Wskazanie dowodów naukowych

Do niniejszego opracowania włączono:

- zespół wydłużonego QT – przegląd systematyczny Hauwanga 2024;
- polimorficzny częstoskurcz komorowy – retrospektywne badanie Peltenburg 2022;
- kardiomiopatia przerostowa – badanie RCT Gilligan 1993 i badanie retrospektywne Yousaf 2022;

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono żadnych dowodów dla wskazań: nadciśnienie tętnicze oraz zespół Andersen-Tawila.

Zespół wydłużonego QT

W przeglądzie systematycznym Hauwanga 2024 wskazano, iż terapia zespołu wydłużonego QT, szczególnie typów LQT1 i LQT2, opiera na leczeniu dużymi dawkami β -blokerów, takich jak **nadolol** lub propranolol, podawanych w dawce 2–4 mg/kg/dzień. β -blokery są podstawą leczenia tych podtypów, skutecznie zmniejszając ryzyko omdlenia i nagłej śmierci sercowej. β -blokery są powszechnie zalecane w leczeniu wrodzonego zespołu długiego QT (cLQTS), klasyfikowanego jako terapia klasy I w przypadkach objawowych i klasa II w przypadku bezobjawowych nosicieli z prawidłowym odstępem QT.

Polimorficzny częstoskurcz komorowy

W badaniu retrospektywnym Peltenburg 2022, którego celem była ocena związków między stosowaniem: nieselektywnych, selektywnych β_1 -blokerów i specyficznych β -blokerów z częstością występowania zdarzeń arytmicznych w populacji objawowych dzieci, obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego katecholaminergicznego, 140/329 (42,6%) pacjentów początkowo leczono nadololem.

Ryzyko wystąpienia zdarzenia arytmicznego (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) u pacjentów leczonych atenololem, bisoprololem i metoprololem było wyższe niż u pacjentów leczonych nadololem. Propranolol nie był związany ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń arytmicznych w porównaniu z nadololem.

Ryzyko wystąpienia niemal śmiertelnych zdarzeń arytmicznych (drugorzędowy punkt końcowy badania) po stratyfikacji według indywidualnego β -blokeru w porównaniu z nadololem, było IS wyższe. W ramach analizy wieloczynnikowej tylko pacjenci leczeni atenololem mieli IS wyższe ryzyko wystąpienia prawie śmiertelnych zdarzeń arytmicznych w porównaniu z pacjentami leczonymi nadololem.

Kardiomiopatia przerostowa

W badaniu RCT Gilligan 1993, którego celem było ustalenie, czy terapia z zastosowaniem beta-adrenolityku lub środka blokującego kanał wapniowy może poprawić pojemność funkcjonalną serca i jakość życia pacjentów z umiarkowaną do poważnej objawową kardiomiopatią przerostową, przeprowadzono porównanie nadololu i werapamilu.

W badaniu wskazano iż, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną objawową kardiomiopatią przerostową, wydolność wysiłkowa nie ulegała poprawie pod wpływem nadololu lub werapamilu, a u poszczególnych osób była ona częściej upośledzona pod wpływem nadololu niż werapamilu. Niemniej jednak wielu pacjentów odniosło objawowe korzyści z leczenia farmakologicznego, szczególnie w przypadku werapamilu.

W badaniu retrospektywnym Yousaf 2022, którego celem była ocena skuteczności beta-blokerów w leczeniu kardiomiopatii przerostowej, wskazano iż nadolol i metoprolol były stosowane w kontroli niedrożności, ale miały również skutki uboczne w postaci zmniejszenia przewodzenia przez zastawkę

Opinie ekspertów klinicznych

We wszystkich otrzymanych opiniach eksperckich przedstawiono pozytywne stanowiska dotyczące stosowania substancji nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, zespół Andersen- Tawila. Dla wskazań nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatie przerostowe wskazano, iż nadolol nie jest lekiem pierwszego wyboru (zalecane są inne leki z grupy beta-blokerów) lub że nie powinien być stosowany

Analiza wpływu na budżet

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przedmiotowym zleceniu, w roku 2024 w ramach importu docelowego dla populacji docelowej raportowano:

- we wskazaniu zespół wydłużonego QT:
 - 40 mg: 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 1 opakowanie za kwotę 99,91 PLN;
 - 80 mg: 113 wniosków dla 75 pacjentów, sprowadzono 302 opakowania za kwotę 43 364,18 PLN;
- we wskazaniu nadciśnienie tętnicze: 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 4 opakowania (80 mg) za kwotę 574,36 PLN;
- we wskazaniu polimorficzny częstoskurcz komorowy: 22 wnioski dla 25 pacjentów, sprowadzono 60 opakowań (80 mg) za kwotę 8 615,40 PLN

Ponadto Minister Zdrowia informuje, iż dla wskazania: kardiomiopatia przerostowa w ramach importu docelowego wydano w 2025 roku 1 zgodę dla 1 pacjenta na 2 opakowania produktu leczniczego Mint-Nadolol o mocy 80 mg. W zleceniu oraz piśmie uzupełniającym nie przedstawiono informacji nt. importu dla wskazania zespół Andersen-Tawila.

Zgodnie z informacjami z przedmiotowego zlecenia, w 2024 r. w Polsce w ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 365 opakowań leków zawierających nadolol, dla 103 pacjentów (średnio ~4/pacjenta). Zgodnie z informacjami załączanymi do poprzednich raportów, w 2021 r. sprowadzono 610 opakowań dla 37 pacjentów (średnio 16/pacjenta) a w latach 2016-18 sprowadzono 346 opakowań dla 32 pacjentów (średnio 11/pacjenta). Powyższe dane wskazują na dużą zmienność ilości sprowadzanych produktów.

W ramach poniższych oszacowań przyjęto następujące arbitralne założenia: liczba pacjentów 25, 50 i 100; ilość sprowadzanych rocznie dla pacjenta opakowań leków zawierających nadolol: 10, 25 i 50.

Tabela 4. Wyniki oszacowań wpływu na budżet [PLN]

	10 opakowań	25 opakowań	50 opakowań
Mint-Nadolol, tabletki 40 mg – 99,91 PLN/opakowanie			
25 pacjentów	24 977,5	62 443,75	124 887,5
50 pacjentów	49 955	124 887,5	249 775
100 pacjentów	99 910	249 775	499 550
Mint-Nadolol, tabletki 80 mg – 143,59 PLN/opakowanie			
25 pacjentów	35 897,5	89 743,75	179 487,5
50 pacjentów	71 795	179 487,5	358 975
100 pacjentów	143 590	358 975	717 950
Nadolol, tabletki 80 mg – 107,92 PLN/opakowanie			
25 pacjentów	26 980	67 450	134 900
50 pacjentów	53 960	134 900	269 800
100 pacjentów	107 920	269 800	539 600

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Gilligan 1993	DM. Gilligan, WL. Chan, J. Joshi, A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy, J Am Coll Cardiol. 1993 Jun;21(7):1672-9. doi: 10.1016/0735-1097(93)90386-f.
Hauwanga 2024	Hauwanga W N, Yau R, Goh K, et al. (June 18, 2024) Management of Long QT Syndrome: A Systematic Review. Cureus 16(6): e62592. DOI 10.7759/cureus.62592
Peltenburg 2022	Puck J. Peltenburg, Dania Kallas, Johan M. Bos, An International Multicenter Cohort Study on β -Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Circulation. 2022;145:333–344. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056018
Yousaf 2022	Muhammad Yousaf, Munir Ahmad Khan, Muhammad Tahir, Effectiveness of Beta Blockers against Hypertrophic Cardiomyopathy, P J M H S Vol. 16, No. 04, APR 2022 DOI: https://doi.org/10.53350/pjmhs22164358
Rekomendacje kliniczne	
AHA 2024 - Kardiomiopatie	Steve R. Ommen, Carolyn Y. Ho, Irfan M. Asif, 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, Circulation. 2024;149:e1239–e1311. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001250
ESC 2022 - Polimorficzny	Katja Zeppenfeld, Jacob Tfelt-Hansen, Marta de Riva, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, European Heart Journal (2022) 43, 3997–4126 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262
ESC 2023 - Kardiomiopatie	Elena Arbelo, Alexandros Protonotarios, Juan R. Gimeno, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies, European Heart Journal (2023) 44, 3503–3626 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194
ESC 2024 - Nadciśnienie	John William McEvoy, Cian P. McCarthy, Rosa Maria Bruno, 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension, European Heart Journal (2024) 45, 3912–4018 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178
PTN 2024 - Nadciśnienie	Aleksander Prejbisz, Piotr Dobrowolski, Adrian Doroszko, Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 — the position of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society Experts, Arterial Hypertens. 2024, vol. 28, pages: 91–146, DOI: 10.5603/ah.103916 https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/103769/81068
Wang 2022 - QT	Guangqiang Wang ¹ , Hongxia Chu ¹ , Na Zhao, The Clinical Diagnosis and Management of Long QT Syndrome: Insights from the 2022 ESC Guidelines, Rev. Cardiovasc. Med. 2023; 24(6): 170 https://doi.org/10.31083/j.rcm2406170
Pozostałe publikacje	
OT.4211.2.2022 Corgard (nadolol)	Corgard (nadolol) we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/013/RPT/13%20OT.4211.2.2022%20Corgard%20raport%20BIP.pdf
OT.4311.26.2018 Corgard (nadolol)	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Produkt leczniczy Corgard (nadolol) we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/119/RPT/119_OT.4311.26.2018_CORGAR_D_28.11.2018.pdf

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline [data ostatniego wyszukiwania: 18.06.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.02.2022 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
24	((Hypertrophi*[Title/Abstract]) AND (Cardiomyopath*[Title/Abstract])) OR ("Cardiomyopathy, Hypertrophic"[Mesh])) AND (((((((nadolol[Title/Abstract]) OR ("Nadolol"[Mesh])) OR (Corgard[Title/Abstract])) OR (Solgol[Title/Abstract])) OR (SQ 11725[Title/Abstract])) OR (SQ-11725[Title/Abstract])) OR (cst 107[Title/Abstract])) OR (nadic[Title/Abstract]))	6
23	((Hypertrophi*[Title/Abstract]) AND (Cardiomyopath*[Title/Abstract])) OR ("Cardiomyopathy, Hypertrophic"[Mesh])	26,845
22	(Hypertrophi*[Title/Abstract]) AND (Cardiomyopath*[Title/Abstract])	22,45
21	Hypertrophi*[Title/Abstract]	60,614
20	Cardiomyopath*[Title/Abstract]	100,507
19	"Cardiomyopathy, Hypertrophic"[Mesh]	18,288
18	((((((nadolol[Title/Abstract]) OR ("Nadolol"[Mesh])) OR (Corgard[Title/Abstract])) OR (Solgol[Title/Abstract])) OR (SQ 11725[Title/Abstract])) OR (SQ-11725[Title/Abstract])) OR (cst 107[Title/Abstract])) OR (nadic[Title/Abstract])from 2022/2/16 - 3000	95
17	((((((nadolol[Title/Abstract]) OR ("Nadolol"[Mesh])) OR (Corgard[Title/Abstract])) OR (Solgol[Title/Abstract])) OR (SQ 11725[Title/Abstract])) OR (SQ-11725[Title/Abstract])) OR (cst 107[Title/Abstract])) OR (nadic[Title/Abstract])	1,527
16	nadic[Title/Abstract]	24
13	cst 107[Title/Abstract]	46
8	SQ-11725[Title/Abstract]	5
7	SQ 11725[Title/Abstract]	5
6	Solgol[Title/Abstract]	5
5	Corgard[Title/Abstract]	27
4	(nadolol[Title/Abstract]) OR ("Nadolol"[Mesh])	1,452
3	"Nadolol"[Mesh]	834
1	nadolol[Title/Abstract]	1,295

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase [data ostatniego wyszukiwania: 18.06.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.02.2022 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	nadolol/	5055
2	nadolol.ab,hw,kf,ti.	5185
3	Corgard.ab,hw,kf,ti.	8
4	Solgol.ab,hw,kf,ti.	0
5	SQ 11725.ab,hw,kf,ti.	2
6	SQ11725.ab,hw,kf,ti.	0
7	cst 107.ab,hw,kf,ti.	2
8	nadic.ab,hw,kf,ti.	7
9	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	5194
10	1 or 9	5194
11	exp QT prolongation/	25305
12	(QT prolongation or LQTS or long QT syndrome).ti,ab,kw.	15199

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
13	exp heart ventricle tachycardia/	55052
14	(ventricular tachycardia or VT).ti,ab,kw.	63523
15	exp hypertension/	1045776
16	(hypertension or arterial hypertension or AH).ti,ab,kw.	758630
17	exp Andersen syndrome/	574
18	(Andersen-Tawil syndrome or ATS or Andersen syndrome or Long QT syndrome 7 or LQT7).ti,ab,kw.	12144
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1396878
20	10 and 19	1957
21	limit 20 to yr="2022 -Current"	303
22	exp hypertrophic cardiomyopathy/	68473
23	"hypertrophi*".ab,hw,kf,ti.	88966
24	"cardiomyopath*".ab,hw,kf,ti.	210281
25	"myocardiopath*".ab,hw,kf,ti.	1073
26	24 or 25	210540
27	23 and 26	43556
28	asymmetric septal hypertrophy.ab,hw,kf,ti.	477
29	asymmetrical septal hypertrophy.ab,hw,kf,ti.	128
30	27 or 28 or 29	43633
31	22 or 30	73324
32	10 and 31	104

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane [data ostatniego wyszukiwania: 18.06.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.02.2022 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Nadolol] explode all trees	216
#2	MeSH descriptor: [Cardiomyopathy, Hypertrophic] explode all trees	347
#3	(cardiomyopath*).ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6043
#4	(hypertrophi*).ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9527
#5	#3 AND #4	849
#6	(Nadolol).ti,ab,kw (Word variations have been searched)	393
#7	#1 OR #6	393
#8	#2 OR #5	849
#9	#8 AND #7	1