



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rythmodan, Rythmodan Retard (dyzopiramid)

we wskazaniach:

arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.16.2018

Data ukończenia: 26 czerwca 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	konwertaza angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme</i>)
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AFI	trzepotanie przedsionków (ang. <i>atrial flutter</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
AHRQ	<i>Agency for Health Research and Quality</i>
AT	częstoskurcz przedsionkowy (ang. <i>atrial tachycardia</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AV	bloki przedsionkowo-komorowe (ang. <i>atrioventricular block</i>)
CF	trzepotanie komór (ang. <i>cardiac flutter</i>)
CHF	niewydolność serca (ang. <i>congestive heart failure</i>)
ChNS	choroba niedokrwienna serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DCM	kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. <i>dilated cardiomyopathy</i>)
EF	frakcja wyrzutowa (ang. <i>ejection fraction</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
eMC	<i>the electronic Medicines Compendium</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HCM	kardiomiopatia przerostowa (ang. <i>hypertrophic cardiomyopathy</i>)
HRS	<i>Heart Association Task Force</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. <i>implantable cardioverter defibrillator</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KCE	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	konsultant wojewódzki
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
LVOT	droga odpływu lewej komory (ang. <i>left ventricular outflow tract obstruction</i>)
LVOTO	zawężanie drogi odpływu lewej komory (ang. <i>left ventricular outflow tract obstruction</i>)
LVPG	zmiany gradientu ciśnienia w lewej komorze (ang. <i>left ventricular pressure gradient</i>)
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	skala do oceny badań (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scal</i>)
NS	nieistotnie statystycznie
nsVT	nietrwały częstoskurcz komorowy (ang. <i>non-sustained ventricular tachycardia</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NZGG	<i>New Zealand Guidelines Group</i>
p	istotność statystyczna
PAFAC	<i>Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion</i>
PER	szczytowa prędkość opróżniania lewej komory (ang. <i>peak emptying rate</i>)
PFR	szczytowa prędkość napełniania lewej komory (ang. <i>peak filling rate</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PVC	dotychczasowe pobudzenia komorowe (ang. <i>premature ventricular contraction</i>)
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RNV	wentrykulografia radioizotopowa (ang. <i>radionuclide ventriculography</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricular</i>)
SCD	nagła śmierć sercowa (ang. <i>sudden cardiac death</i>)
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
sVT	trwały częstoskurcz komorowy (ang. <i>sustained ventricular tachycardia</i>)
SVT	częstoskurcz nadkomorowy (ang. <i>supraventricular tachycardia</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)
TPFR	szczytowa prędkość napełniania (ang. <i>time to peak filling rate</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
VA	arytmie komorowe (ang. <i>ventricular arrhythmias</i>)
VF	migotanie komór (ang. <i>ventricular fibrillation</i>)
VPB	arytmia komorowa z przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi (ang. <i>ventricular premature beats</i>)
VT	częstoskurcz komorowy (ang. <i>ventricular tachycardia</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Opis problemu zdrowotnego	7
3.1.1. Komorowe zaburzenia rytmu serca	7
3.1.2. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca	9
3.1.3. Kardiomiopatia przerostowa	12
3.1.4. Kardiomiopatia rozstrzeniowa	13
3.2. Opinie ekspertów klinicznych	14
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	16
4.1. Technologia oceniana – opis	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego produktu leczniczego	19
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	29
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	31
6.3. Alternatywne technologie medyczne	31
7. Wskazanie dowodów naukowych	35
7.1. Opis metodyki	35
7.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	35
7.2.1.1. Arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe)	35
7.2.1.2. Arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór)	40
7.2.1.3. Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory	46
7.2.1.4. Kardiomiopatia rozstrzeniowa	49
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	49
7.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej	50
7.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	51
7.4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	54
8. Kluczowe informacje i wnioski	55
9. Źródła	61
10. Załączniki	63
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	63
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	68

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	2018-02-26
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.1045.2018.AP

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy:

- Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg,
- Rythmodan Retard (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg

we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa; sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2017 r., poz. 2211).

Typ zlecenia:

art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)

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

Analizowana technologia medyczna:

- Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg
- Rythmodan Retard (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe),
 - arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór),
 - kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory,
 - kardiomiopatia rozstrzeniowa.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23 lutego 2018 roku, znak PLD.46434.1045.2018.AP (data wpływu do AOTMiT 26.02.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 r. z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych:

- Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg;
- Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg;

we wskazaniach:

- arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe),
- arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór),
- kardiomiopatia przertostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.

Następnie, pismem z dnia 26 marca 2018 roku, znak PLD.46434.1045.2018.2.AP (data wpływu do AOTMiT 27.03.2018 r.), Minister Zdrowia rozszerzył zakres wskazań dla ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną dyzopiramid, dodając wskazanie:

- kardiomiopatia rozstrzeniowa.

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

Wraz z pismem zlecającym przekazano dane dotyczące wielkości importu docelowego dla produktów leczniczych Rythmodan oraz Rythmodan Retard.

Pismem z dnia 17 maja 2018 roku, znak OT.4311.16.2018.AL.8, zwrócono się z prośbą do MZ o udostępnienie danych dotyczących sprowadzania z zagranicy innych produktów leczniczych możliwych do zastosowania jako alternatywne technologie medyczne. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie uzyskano ww. danych.

3. Problem zdrowotny

3.1. Opis problemu zdrowotnego

3.1.1. Komorowe zaburzenia rytmu serca

Definicja

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa:

- dodatkowe pobudzenia komorowe (ang. *premature ventricular contraction*, PVC) mogą być:
 - ✓ przedwczesne lub zastępcze,
 - ✓ jednokształtne lub wielokształtne,
 - ✓ pojedyncze lub złożone,
- złożone pobudzenia komorowe dodatkowe mogą występować w formie:
 - ✓ par,
 - ✓ nietrwałego częstoskurczu komorowego (ang. *non-sustained ventricular tachycardia*, nsVT); ≥ 3 kolejne PVC,
 - ✓ trwałego częstoskurczu komorowego (ang. *sustained ventricular tachycardia*, sVT),
- trzepotanie komór (ang. *cardiac flutter*, CF),
- migotanie komór (ang. *ventricular fibrillation*, VF).

Źródło: Szczeklik 2017 (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6> - data dostępu 16.06.2018 r.)

Klasyfikacja

Podstawowa klasyfikacja rytmów komorowych

Tabela 1. Klasyfikacja rytmów komorowych

Zmienna	Częstość	Klasyfikacja
częstotliwość rytmu	> 100/min	częstoskurcz komorowy
	< 100/min	przyspieszony rytm idiowentrykularny
zespoły QRS	identyczne	częstoskurcz jednokształtny
	różne	częstoskurcz wielokształtny
czas trwania	≥ 30 s	częstoskurcz utrwalony (sVT)
	< 30 s, ≥ 3 QRS	częstoskurcz nieutrwalony (nsVT)
	przewlekły (> 50% doby)	częstoskurcz ustawiczny

Na podstawie kryteriów elektrokardiograficznych wyróżnia się:

- częstoskurcz komorowy dwukierunkowy (naprzemienność osi zespołów QRS z ewolucji na ewolucję);
- częstoskurcz komorowy pleomorficzny – jednokształtne częstoskurcze o różnej morfologii u tego samego chorego;
- częstoskurcz komorowy wielokształtny typu torsade de pointes;
- trzepotanie komór – regularna, szybka (~300/min), monomorficzna arytmia, brak linii izoelektrycznej między zespołami QRS;
- migotanie komór – szybki, zwykle > 300/min, bardzo nieregularny rytm ze zmiennością cyklu, morfologii i amplitudy QRS;

- burzę elektryczną – bardzo częste (≥ 3 w ciągu 24 h) epizody częstoskurczu komorowego wymagające interwencji terapeutycznych; najczęściej jest to problem chorych z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) i licznymi uzasadnionymi interwencjami ICD.

Źródło: Szczeklik 2017

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny arytmii komorowych jest bardzo różnorodny. Arytmie komorowe typu pobudzeń dodatkowych zwykle przebiegają bezobjawowo. U chorych mających objawy choroby, arytmia jest określana jako uczucie „uciekania serca do gardła lub żołądka”, klucia w okolicy przedsercowej lub kołatania serca. Źle znoszona jest najczęściej arytmia typu bigeminii, szczególnie gdy rytm zatokowy jest dość wolny, a PVC występują wcześniej i towarzyszy im ubytek tętna. Wystąpienie częstoskurczu komorowego lub migotania komór powoduje omdlenie lub zatrzymanie czynności serca.

Źródło: Szczeklik 2017

Rozpoznanie

Rozpoznanie rodzaju arytmii ustala się na podstawie obrazu elektrokardiograficznego. Arytmia komorowa wymaga różnicowania głównie z arytmiami nadkomorowymi, znacznie rzadziej z rytmami wyzwalanymi przez wszczepiony stymulator lub kardiowerter-defibrylator (ICD).

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

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

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie

W leczeniu zaburzeń rytmu serca, poza leczeniem choroby podstawowej i/lub usunięciem czynników wyzwalających arytmie, stosuje się:

- zabiegi zwiększające napięcie nerwu błędnego – próba Valsalvy (skuteczniejsza zmodyfikowana – pod koniec próby chory przyjmuje pozycję leżącą z uniesionymi kończynami dolnymi), prowokowanie wymiotów, zanurzenie twarzy w zimnej wodzie, masaż zatoki szyjnej;
- leki antyarytmiczne (według Klasyfikacji Vaughana Williama: klasa Ia – chinidyna, prokainamid, dizopiramid (nie są dostępne w Polsce); klasa Ib – lidokaina, meksyletyna (nie jest dostępna w Polsce); klasa Ic – flekainid (nie jest dostępny w Polsce), propafenon; klasa II – β -blokery; klasa III – amiodaron, dronedaron, sotalol, (bretylium, ibutyliid, dofetyliid, azymilid i tedisamil nie są dostępne w Polsce); klasa IV – werapamil, diltiazem);
- elektroterapię – kardiowersja elektryczna, defibrylacja, wszczepienie ICD;
- ablację przezskórną (przezżylną) i chirurgiczną.

Źródło: Szczeklik 2017, (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6> - data dostępu 16.06.2018 r.)

Klasyfikacja leków przeciwaritmicznych wg Vaughana Williama:

Klasa I: Leki blokujące kanały sodowe

Klasa IA:

- Umiarkowane zwolnienie przewodzenia
- Umiarkowane wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego
 - chinidyna*,
 - prokainamid*,
 - dyzopiramid,

- o ajmalina*.

Klasa IB:

- Nieznaczne zwolnienie przewodzenia
- Skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego
 - o lidokaina,
 - o meksyletyna,
 - o tokainid,
 - o fenytoina.

Klasa IC:

- Znaczne zwolnienie przewodzenia
- Nieznaczne wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego
 - o flekainid,
 - o propafenon,
 - o lorkainid*,
 - o moracyzyna*.

Klasa II: Leki blokujące zakończenia beta-adrenergiczne**Klasa III: Leki blokujące kanały potasowe**

- wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego
 - o amiodaron,
 - o bretylium*,
 - o sotalol,
 - o dronedaron,
 - o ibutyliid*,
 - o dofetyliid,
 - o azymilid*.

Klasa IV: Antagoniści wapnia.

Źródło: Mandecki 2005

* **Komentarz analityków Agencji:** Leki te nie mają aktualnie rejestracji w EMA ani w URPL

3.1.2. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca

Definicja**Arytmie nadkomorowe:**

- dodatkowe pobudzenia nadkomorowe – powstają poza węzłem zatokowym, mogą być przedwczesne lub zastępcze i występować pojedynczo lub gromadnie;
- częstoskurcz nadkomorowy (ang. *supraventricular tachycardia*, SVT) – każdy rytm o częstotliwości > 100/min, który powstaje w pęczku Hisa lub powyżej tej struktury:
 - ✓ częstoskurcz nawrotny w węźle przedsionkowo-komorowym,
 - ✓ częstoskurcz nawrotny przedsionkowo-komorowy,
 - ✓ częstoskurcz przedsionkowy (ang. *atrial tachycardia*, AT),
- trzepotanie przedsionków (ang. *atrial flutter*, AFI);
- migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF).

Źródło: Szczeklik 2017, (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6>. - data dostępu 16.06.2018 r.)

Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe (ang. *atrial extrasystoles*) powstają poza węzłem zatokowym – w przedsionku, w żyłach uchodzących do przedsionków (żyły płucne, żyły główne, zatoka wieńcowa) lub w łączu przedsionkowo-komorowym (wyspecjalizowane tkanki wokół węzła AV). Wyróżnia się pobudzenia przedwczesne i zastępcze. Pobudzenia przedwczesne (ang. *atrial premature extrasystoles*) najczęściej są pojedyncze, ale mogą się pojawić gromadnie jako nietrwały częstoskurcz nadkomorowy, zazwyczaj przedsionkowy.

Częstoskurcz przedsionkowy (ang. *atrial tachycardia*, AT) jest napadowym lub ustawicznym częstoskurczem powstającym w przedsionku poza węzłem zatokowym. Wyróżnia się częstoskurcz przedsionkowy: jednoogniskowy – przyspieszony (100-250/min), miarowy rytm wywodzący się z przedsionka oraz wieloogniskowy – rytm niemiary, wolniejszy, a załamki P mają przynajmniej 3 różne kształty.

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) jest najczęstszą tachykardią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemiary rytm komór. Dość często u jednego pacjenta występują epizody arytmii, które można kwalifikować do różnych kategorii. W takim przypadku należy uwzględnić najczęstszą postać migotania przedsionków.

Trzepotanie przedsionków (ang. *atrial flutter*, AFI) jest szybkim, uporządkowanym rytmem przedsionkowym o częstotliwości zwykle 250-350/min. U chorych otrzymujących lek antyarytmiczny zwalniający przewodzenie (np. propafenon, amiodaron) lub po ablacji w obrębie przedsionka częstotliwość pobudzeń przedsionkowych może wynosić 190-240/min.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe – jest to powszechna arytmia u osób zdrowych (wtedy najczęściej liczba pobudzeń < 100-200/d), ale może występować we wszystkich chorobach serca. Liczba pobudzeń dodatkowych wzrasta wraz z wiekiem.

Nietrwałe, krótkie epizody częstoskurczu przedsionkowego, zazwyczaj bezobjawowe, są często spotykane w zapisach holterowskich, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Arytmie utrwalone są rzadsze. Jednoogniskowy AT stanowi ~10% częstoskurczów nadkomorowych. Wieloogniskowy AT jest arytmia rzadką.

Migotanie przedsionków jest najczęstszą utrwaloną arytmia serca i dotyczy od 1% do > 2% osób dorosłych, częściej mężczyzn. Szacuje się, że w Polsce migotanie przedsionków występuje u 600 000 - 700 000 osób. W populacji ogólnej ~85% chorych z migotaniem przedsionków ma >65 lat. Częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem: występują one u 0,5% osób w wieku 40-50 lat i u > 10% osób w wieku 80-89 lat. W 20-30% przypadków jest to migotanie przedsionków napadowe, w 20-30% - przetrwałe, a w 40-50% utrwalone.

Trzepotanie przedsionków stwierdza się u ~10% chorych z tachyarytmia nadkomorową i występuje 2-krotnie częściej u mężczyzn. Całkowita częstość występowania wynosi 0,09%, ale u ~50% z tych chorych występuje również migotanie przedsionków.

Źródło: Szczeklik 2017

Obraz kliniczny

Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe zazwyczaj nie wywołują objawów przedmiotowych, ale część chorych odczuwa nierówne bicie serca, kołatania lub przerwy w pracy serca. Arytmia często występuje przejściowo, jeśli jest wywołana przez przemijające czynniki zewnętrzne (emocje, używki) lub wewnętrzne (zaburzenia elektrolitowe, zakażenie). Liczne dodatkowe pobudzenia nadkomorowe bywają zapowiedzią migotania przedsionków.

Objawy częstoskurczu przedsionkowego są podobne jak w innych tachyarytmia nadkomorowych, ale w dużym stopniu zależą do choroby podstawowej oraz charakteru arytmii – czy częstoskurcz przedsionkowy jest napadowy lub ustrojowy. W wieloogniskowym częstoskurczu przedsionkowym,

dominują objawy choroby podstawowej, a rytm serca jest przyśpieszony, niemierny i zazwyczaj nie przekracza 150/min, co osłuchowo sprawia wrażenie migotania przedsionków.

Migotaniu przedsionków (szczególnie postaci napadowej) najczęściej towarzyszą nasilone objawy kliniczne, chociaż możliwy jest przebieg bezobjawowy i wówczas arytmie rozpoznaje się przypadkowo lub gdy występują jej powikłania.

Do najczęstszych objawów trzepotania przedsionków należą kołatanie serca, duszność, osłabienie lub ból w klatce piersiowej. Rzadko ta arytmia jest bezobjawowa. Przewlekłe trzepotanie przedsionków przebiegające z tachyarytmią może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej.

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie

Przedwczesne pobudzenia nadkomorowe bardzo rzadko wymagają leczenia. Jeśli u chorych występują nasilone objawy, pobudzenia dodatkowe są liczne, a szczególnie gdy pojawiają się krótkie napady migotania przedsionków, może być uzasadnione stosowanie β -blokerów lub blokerów kanału wapniowego (werapamilu lub diltiazemu). Liczne przedwczesne pobudzenia mogą pogorszyć jakość życia.

Rzadko można przerwać częstoskurcz przedsionkowy zabiegami zwiększającymi napięcie nerwu błędnego. Skuteczność stymulacji przedsionkowej, a nawet kardiowersji elektrycznej jest ograniczona. Wielogniskowy AT nie poddaje się kardiowersji elektrycznej. W części przypadków AT ustępuje po podaniu adenozyyny. Bloker kanału wapniowego lub β -bloker rzadko przerywa AT. Częściej, poprzez wpływ na przewodzenie AV, leki te zmniejszają tachyarytmię. Jeśli ww. leki nie przynoszą efektu, można zastosować propafenon albo flekainid* w połączeniu z lekiem blokującym węzeł AV, bądź amiodaron. Leków klasy Ic nie należy stosować u osób z istotną chorobą organiczną serca, w tym chorobą wieńcową. W wielogniskowym AT skuteczność leków antyarytmicznych jest bardzo ograniczona – zaleca się stosowanie blokerów kanału wapniowego (werapamilu lub diltiazemu).

Metody leczenia antyarytmicznego u chorych z migotaniem przedsionków wymagających długotrwałej kontroli rytmu w celu zmniejszenia objawów (w zależności od współistniejącej choroby serca):

- bez istotnej choroby organicznej serca: leczenie farmakologiczne (dronedaron, flekainid*, propafenon, sotalol), ablacja przeskórna;
- choroba wieńcowa, istotna wada zastawkowa serca, patologiczny przerost lewej komory: leczenie farmakologiczne (dronedaron, sotalol, amiodaron), ablacja przeskórna;
- niewydolność serca: leczenie farmakologiczne (amiodaron), ablacja przeskórna.

W zależności od wpływu trzepotania przedsionków na hemodynamiczny stan chorego należy podjąć próbę niezwłocznego przywrócenia rytmu zatokowego (metodą kardiowersji elektrycznej lub szybkiej stymulacji) albo zastosować leczenie farmakologiczne. Leczenie w ostrej fazie: Leczenie farmakologiczne: werapamil, diltiazem, β -bloker i digoksyna, zwalniając przewodzenie w węźle AV, zmniejszają stopień tachyarytmii. Amiodaron może u części chorych prowadzić do ustąpienia AFI. Ibutilid i dofetylid (nie dostępne w Polsce leki klasy III) mają w tej arytmii największą doraźną skuteczność. Skuteczność leków klasy Ic (propafenonu, flekainidu) i sotalolu w przywracaniu rytmu zatokowego jest ograniczona. Ponadto, leki klasy Ic, powodując zwolnienie częstotliwości fali trzepotania, zwiększają ryzyko przewodzenia AV 1:1 z objawami niestabilności hemodynamicznej; dlatego należy je stosować w połączeniu z lekiem zwalniającym przewodzenie w węźle AV (β -blokerem, werapamilem lub diltiazemem). Leczenie przewlekłe: można stosować β -bloker, szczególnie sotalol, a w razie nieskuteczności rozważyć zastosowanie amiodaronu. Zasady wyboru leku są podobne jak w przypadku AF, jednak skuteczność leków antyarytmicznych jest mniejsza niż ablacji, najczęściej < 40%. U chorych z AFI leki klasy Ic należy łączyć z β -blokerem lub blokerem kanału wapniowego (werapamilem lub diltiazemem).

Źródło: Szczeklik 2017

* **Komentarz analityków Agencji:** Leki te nie mają aktualnie rejestracji w EMA ani w URPL

Rokowanie

Liczne przedwczesne pobudzenia mogą pogorszyć jakość życia. Mnogie pobudzenia dodatkowe, gromadne, istotnie przedwczesne (typu P na T), najczęściej wywodzące się z żył płucnych, mogą zapowiadać migotanie przedsionków.

U chorych w jednoogniskowym częstoskurczem przedsionkowym rokowanie jest zwykle dobre, chociaż zależy w głównej mierze od choroby podstawowej. Epizody nietrwałego AT nie mają znaczenia rokowniczego. Wyjątek stanowi częstoskurcz ustawiczny, który może prowadzić do kardiomiopatii tachyarytmicznej i niewydolności serca. Częstoskurcz przedsionkowy może wyzwać ogniskowe migotanie przedsionków. W wieloogniskowym AT, jeśli występuje u ciężko chorego, śmiertelność jest duża, co wynika najczęściej z zaawansowania choroby podstawowej, a nie z samej arytmii. AT nie prowadzi do powikłań zakrzepowo- zatorowych.

Migotanie przedsionków, szczególnie u osób z chorobą organiczną serca, obciąża rokowanie, powodując 2-krotnie zwiększenie śmiertelności. Migotanie przedsionków zwiększa również chorobowość (2-krotnie) i częstość hospitalizacji, ponadto często znacznie pogarsza jakość życia chorego.

Trzepotanie przedsionków, szczególnie gdy leczenie przewlekłe nie jest właściwie prowadzone, zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo- zatorowych lub może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej, a następnie niewydolności serca. U chorych z AFI ryzyko nagłego zgonu sercowego jest nieznacznie większe niż w populacji ogólnej.

Źródło: Szczeklik 2017

3.1.3. 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 2017

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 rodzinie.

Źródło: Szczeklik 2017

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 2017

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 następcze 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 2017

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 2017

Rokowanie

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

Źródło: Szczeklik 2017

3.1.4. Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Definicja

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. *dilated cardiomyopathy*, DCM) to choroba mięśnia sercowego charakteryzująca się poszerzeniem lewej i/lub prawej komory, z upośledzeniem czynności skurczowej.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Kardiomiopatia rozstrzeniowa to najczęstsza kardiomiopatia (około 6% przypadków). Zapadalność szacuje się na 5-8/100 000/rok i stale rośnie.

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia

Przyczyny DCM są niejasne. Uważa się, że jest spowodowana następującymi czynnikami (często współistniejącymi): mutacje genów, zakażenie wirusowe, toksyny (m.in. alkohol, chemioterapeutyki, w tym antracykliny, kokaina), zaburzenia immunologiczne (układowe choroby tkanki łącznej), choroba niedokrwienności serca (w klasyfikacji ESC nie zalicza się do kardiomiopatii zmian w mięśniu sercowym spowodowanych chorobą wieńcową, nadciśnieniem tętniczym lub wadami serca), choroby nerwowo-mięśniowe, zaburzenia metaboliczne.

U 20-30% chorych wykazano rodzinne występowanie DCM, a u około 10% krewnych osób z rodziną DCM stwierdza się bezobjawową postać choroby. W ~ 50% przypadków udaje się ustalić przyczynę DCM, najczęściej jest to zapalenie mięśnia sercowego (9%).

Źródło: Szczeklik 2017

Obraz kliniczny

Najczęściej stwierdza się objawy zastoinowej niewydolności serca o różnym nasileniu. Chory zgłasza zwykle pogarszającą się tolerancję wysiłku, duszność, *orthopnoë*, uczucie szybkiego bicia lub kołatania serca, często obrzęki obwodowe.

DCM cechuje się dużym zróżnicowaniem przebiegu choroby – od długich okresów bezobjawowych po szybko postępującą niewydolność serca. Około ¼ chorych z DCM umiera w ciągu roku od rozpoznania, ½ w ciągu 5 lat, a u ¼ chorych następuje samoistna poprawa.

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie

Leczenie przyczynowe jest możliwe, np. w kardiomiopatii wywołanej zapaleniem mięśnia sercowego. W kardiomiopatii wywołanej przez substancje toksyczne lub leki należy usunąć czynnik sprawczy.

Źródło: Szczeklik 2017

Rokowanie

Rokowanie jest ściśle związane z rokowaniem w niewydolności serca. Najsilniejszymi predyktorami zgonu są: wielkość jam serca, LVEF i maksymalne zużycie tlenu (< 10-12 ml/kg/min).

Źródło: Szczeklik 2017

3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez eksperta klinicznego. Na podstawie przekazanych danych, można szacować, iż liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni dyzopiramidem wynosi:

- arytmie nadkomorowe: ok. 35 000 pacjentów,
- arytmie komorowe: zastosowanie dyzopiramidu bardzo ograniczone, może dotyczyć pojedynczych pacjentów,
- kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory: ok. 20 000 pacjentów,
- kardiomiopatia rozstrzeniowa: bardzo ograniczone zastosowanie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów

Ekspert	Oszacowanie
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński – Konsultant Wojewódzki	„A. Arytmie nadkomorowe – migotanie przedsionków jest najczęściej występującą w populacji arytmia (1-2% populacji ogólnej) – szacuje się, że w Polsce dotkniętych jest nią ok. 700 000 osób.

Ekspert	Oszacowanie
w dziedzinie kardiologii	<p>Z uwagi na brak analiz dotyczących częstości występowania wagotonicznej postaci migotania przedsionków (w której dyzopiramid może być bardziej skuteczny od pozostałych leków), przyjmując szacunkowo, że ta postać arytmii dotyczy ok. 5% pacjentów z migotaniem przedsionków, mógłby być on stosowany u ok. 35 000 pacjentów.</p> <p>W pozostałych arytmii nadkomorowych (typowe trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe) z uwagi na wysoką skuteczność zabiegów ablacji zastosowanie dyzopiramidu nie ma moim zdaniem istotnego znaczenia.</p> <p>B. Arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór) – w mojej opinii zastosowanie dyzopiramidu w arytmii komorowych (z uwagi na jego działanie inotropowe ujemne) – jest bardzo ograniczone i może dotyczyć wyłącznie pojedynczych pacjentów.</p> <p>C. Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory występuje z częstością 0,2% w populacji ogólnej, należy więc przyjąć, że w Polsce dotyka ona szacunkowo ok. 75 000 osób.</p> <p>Zakładając, że zawężenie drogi odpływu występuje u 25% pacjentów z kardiomiopatią przerostową, liczbę osób korzystających z leku można oszacować na ok. 20 000.</p> <p>D. Kardiomiopatia rozstrzeniowa – w mojej opinii zastosowanie dyzopiramidu w kardiomiopatii rozstrzeniowej jest bardzo ograniczone z uwagi na jego działanie inotropowe ujemne.”</p>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Z uwagi na fakt, iż produkty lecznicze Rythmodan (dyzopiramid) oraz Rythmodan Retard (dyzopiramid) nie są zarejestrowane na terenie Polski, brak jest dostępnej informacji dotyczącej ww. leków. Również na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących wnioskowanej technologii. W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) odnalezionych na stronie internetowej eMC (ang. *the electronic Medicines Compendium*), zawierającej informacje o lekach dopuszczonych do użycia na terenie Wielkiej Brytanii oraz na stronie brytyjskiej agencji *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*. Informacje dotyczące pierwszej rejestracji dyzopiramidu odnaleziono na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Rythmodan (dyzopiramid) oraz Rythmodan Retard (dyzopiramid)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Rythmodan, kapsułki / tabletki á 100 mg, opakowanie á 40 kapsułek / tabletek	Rythmodan Retard, kapsułki á 250 mg, opakowanie á 20 kapsułek
Kod ATC	C01BA03 Leki przeciwaritmiczne, klasa Ia	C01BA03
Substancja czynna	dyzopiramid	dyzopiramid
Droga podania	doustnie	doustnie
Mechanizm działania	Lek z grupy 1 leków antyarytmicznych. Wpływa na zmniejszenie aktywności błonowej, przedłuża okres efektywnej refraksji (ang. <i>effective refractory period</i> , ERP), skraca ERP w węzle przedsionkowo-komorowym (węzle A-V), przedłuża przewodzenie w szlakach dodatkowych. Dyzopiramid jest depresorem mięśnia sercowego, ma działanie cholinolityczne.	Dyzopiramid jest lekiem antyarytmicznym klasy 1a, z podobnym do chinidyny depresyjnym działaniem na serce.
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), ▪ arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), ▪ kardiomiopatia przertostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, ▪ kardiomiopatia rozstrzeniowa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), ▪ arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), ▪ kardiomiopatia przertostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, ▪ kardiomiopatia rozstrzeniowa
Wskazania zarejestrowane	Rythmodan jest stosowany w leczeniu arytmii serca: 1. Prewencja oraz leczenie arytmii występujących po zawale mięśnia sercowego. 2. Utrzymywanie prawidłowego rytmu serca po elektrokonwersji u pacjentów z migotaniem przedsionków, trzepotaniem przedsionków. 3. Utrzymujące się dodatkowe skurcze komorowe. 4. Kontrola arytmii po zastosowaniu naporstnicy lub podobnych glikozydów. 5. Tłumienie arytmii podczas zabiegów chirurgicznych, np. cewnikowania serca.	Prewencja oraz leczenie różnych rodzajów arytmii serca. 1. Utrzymywanie prawidłowego rytmu serca po konwersji za pomocą farmakoterapii lub elektrokonwersji. 2. Prewencja arytmii po zawale serca. 3. Leczenie uporczywych skurczów komorowych i przedsionkowych, napadowego częstoskurczu nadkomorowego, zespołu Wolff-Parkinson-White. 4. Tłumienie arytmii podczas zabiegów chirurgicznych. 5. Kontrola arytmii po zastosowaniu

	6. Zapobieganie napadowemu częstoskurczowi nadkomorowemu. 7. Inne rodzaje arytmii, np. dodatkowe skurcze przedsionkowe, zespół Wolff-Parkinson-White.	naparstnicy lub podobnych glikozydów.
Dawkowanie	300 mg do 800 mg dziennie, w podzielonych dawkach. U osób w podeszłym wieku: należy zmniejszyć dawkę ze względu na obniżoną czynność nerek i wątroby. Populacja pediatryczna: ze względu na niewystarczające dane, dyzopiramid nie jest rekomendowany w leczeniu dzieci.	Zalecana dawka dla pacjentów stabilizowanych lub rozpoczynających leczenie Rythmodanem: 1-1,5 tabletki (250-375 mg) podawane 2 razy na dobę. Tabletki należy połykać, a nie rozgryzać czy żuć. Osoby starsze: należy zmniejszyć dawkę ze względu na obniżoną czynność nerek i wątroby. Dzieci: Istniejące dane są niewystarczające, aby zalecać stosowanie Rythmodanu u dzieci.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Dyzopiramid jest przeciwwskazany w: niestabilnym bloku przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia; bloku odnogi pęczka Hisa (ang. <i>bundle-branch block</i>) związanym z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia; w przypadku wcześniej istniejącego wydłużenia odstępu QT; ciężkiej niewydolności serca, która nie jest wtórna do arytmii serca. Dyzopiramid jest również przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwaritmicznymi lub innymi lekami, które mogą wywoływać arytmie komorowe. Preparat o przedłużonym działaniu jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Dyzopiramid jest przeciwwskazany w: niestabilnym bloku przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia; bloku odnogi pęczka Hisa (ang. <i>bundle-branch block</i>) związanym z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia; w przypadku wcześniej istniejącego wydłużenia odstępu QT; ciężkiej niewydolności serca, która nie jest wtórna do arytmii serca. Dyzopiramid jest również przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwaritmicznymi lub innymi lekami, które mogą wywoływać arytmie komorowe. Preparat o przedłużonym działaniu jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Polska – brak Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 9.01.1977 r. (FDA, USA)	Polska - brak Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 22.12.1980 r. (GB) Data ostatniego przedłużenia: 4.04.2002 r.
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Wielka Brytania	Sanofi-Aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Wielka Brytania
Status leku sierociego (TAK/NIE)	b.d.	b.d.

Źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2752/smpc> (dostęp dnia 14.06.2018 r.),
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/147/smpc> (dostęp dnia 14.06.2018 r.),
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1494569193622.pdf> (data dostępu 14.06.2018 r.),
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=017447> (data dostępu 14.06.2018 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze Rythmodan (dyzopiramid) oraz Rythmodan Retard (dyzopiramid) nie były dotąd przedmiotem oceny w Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała jedną opinię eksperta dotyczącą stosowania produktów leczniczych Rythmodan oraz Rythmodan Retard w ocenianych wskazaniach. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Opinia eksperta dotycząca finansowania produktów leczniczych Rthmodan oraz Rythmodan Retard w ocenianych wskazaniach

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii		
„Disopiramid jest lekiem o unikalnym działaniu, łączący jednocześnie cechy leków antyarytmicznych klasy Ic wg klasyfikacji Vaughana-Williamsa (blokowanie kanałów sodowych) z działaniem cholinolitycznym.”	-	„W mojej opinii terapia disopiramidem powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniach podanych na początku formularza (komentarz analityków Agencji: wskazaniach zgodnych z wnioskiem MZ) u wybranych pacjentów – szczególnie u osób z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu oraz u pacjentów z wagotoniczną postacią migotania przedsionków oraz u osób z migotaniem przedsionków, u których zabieg ablacji podłoża arytmii i/lub inne dostępne w Polsce leki (propafenon, sotalol, amiodaron) są nieskuteczne lub ich stosowanie jest niemożliwe z powodu działań ubocznych.”

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie	x

Według Pana Prof. dr hab. Andrzeja Wysokińskiego, KW w dziedzinie kardiologii, „schorzenia wymienione na początku formularza (**komentarz analityków Agencji:** wskazaniach zgodnych z wnioskiem MZ) pociągają za sobą wszystkie wymienione następstwa, szczególnie w przypadku migotania przedsionków, zwiększającego ryzyko zgonu 2-krotnie oraz 5-krotnie ryzyko udaru mózgu, oraz w przypadku kardiomiopatii rozstrzeniowej, która poza znacznym pogorszeniem jakości życia, niesie ze sobą zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego produktu leczniczego

W celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanych wskazań oraz stosowania dyzopiramidu przeszukano następujące źródła:

- PTK (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne);
- strony zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania;
- NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*);
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*);
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*);
- *Prescrire International*;
- Trip DataBase;
- bazy informacji naukowej Medline via PubMed i the Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15 czerwca 2018 r. Odnaleziono 7 rekomendacji, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu: 2 wytyczne amerykańskie opracowane przez *American Heart Association (AHA)*, *American College of Cardiology (ACC)* oraz *the Heart Rhythm Society (HRS)*, dotyczące postępowania u pacjentów z arytmiami komorowymi (z 2017 r.) oraz z 2015 roku dotyczące postępowania u dorosłych pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym. Odnaleziono także amerykańskie wytyczne z 2011 roku, opracowane przez *American Heart Association (AHA)* i *American College of Cardiology (ACC)*, dotyczące postępowania u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Odnaleziono 3 wytyczne europejskie (*European Society of Cardiology, ESC*), zaaprobowane i przetłumaczone na język polski przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne: z 2016 roku, dotyczące leczenia migotania przedsionków, z 2015 roku, dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym oraz z 2014 roku, dotyczące rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej. Odnaleziono również wytyczne NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) z 2014 roku, dotyczące migotania przedsionków.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, zaleca jest następujące postępowanie:

- arytmie nadkomorowe: w wytycznych *ESC/PTK 2016* zalecane jest stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków. Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie bądź nietolerujących takiej terapii. Lekami antyarytmicznymi, które mogą przywracać rytm zatokowy u pacjentów z AF są: flekainid*, propafenon, ibutilid*, wernakalant, amiodaron, sotalol. W długoterminowym leczeniu antyarytmicznym, w wytycznych wymieniono następujące leki: amiodaron, dronedaron, flekainid* i propafenon, chinidynę* i dyzopiramid, sotalol oraz dofetilid. Wytyczne zalecają ablację przezcewnikową objawowego napadowego AF, u pacjentów z objawowymi nawrotami AF, podczas stosowania farmakoterapii antyarytmicznej (amiodaron, dronedaron, flekainid*, propafenon, sotalol).

W wytycznych *NICE 2014* w leczeniu pierwszego rzutu zalecana jest monoterapia standardowym beta-blokerem (innym niż sotalol) lub blokerem kanału wapniowego. U osób z napadowym migotaniem

przedsionków, wytyczne wskazują, że należy rozważyć monoterapię digoksyną. W przypadku niepowodzenia leczenia, należy rozważyć terapię skojarzoną dwoma dowolnymi lekami spośród następujących: beta-adrenolityk, digoksyna, diltiazem. Wytyczne wskazują, że należy rozważyć amiodaron u pacjentów po kardiowersji. W celu długoterminowej kontroli rytmu stosuje się: beta-bloker, tj. inny niż sotalol, dronedaron, amiodaron. Wytyczne wskazują, że należy rozważyć ablację przezcewnikową u osób z napadowym migotaniem przedsionków, natomiast u osób z przetrwałym migotaniem przedsionków należy rozważyć ablację przezcewnikową lub ablację chirurgiczną.

Według wytycznych *ACC/AHA/HRS 2015* w leczeniu pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym zalecane jest stosowanie adenozyyny. U pacjentów z hemodynamicznie stabilnym częstoskurczem nadkomorowym skuteczne może być zastosowanie diltiazemu podawanego dożylnie lub werapamilu albo dożylnie podawanych beta-blokerów. W leczeniu ciągłym pacjentów z objawowym częstoskurczem nadkomorowym mogą być skuteczne doustnie stosowane beta-blokery, diltiazem lub werapamil. W leczeniu częstoskurczu nadkomorowego skuteczna może być także ablacja. U pacjentów, z częstoskurczem nadkomorowym, którzy nie są kandydatami do ablacji lub nie wyrażają zgody na ablację oraz u których beta-adrenolityki, diltiazem, flekainid*, propafenon lub werapamil są nieskuteczne lub przeciwwskazane, uzasadnione może być zastosowanie dofetylidu.

- arytmie komorowe: w wytycznych *ESC/PTK 2015* wskazano, że leczenie jawnej klinicznie arytmii komorowej może się odbywać za pomocą leków antyarytmicznych, wszczepianych urządzeń, ablacji lub leczenia chirurgicznego. W leczeniu komorowych zaburzeń rytmu, w większości krajów europejskich stosuje się: amiodaron, beta-adrenolityki, **dyzopiramid**, flekainid*, meksyletynę*, prokainamid*, propafenon, chinidynę*, ranolazynę, sotalol oraz werapamil. U pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem ICD, wytyczne wskazują, że można ostrożnie stosować leczenie skojarzone beta-adrenolitykiem i/lub antagonistę wapnia nienależącego do grupy pochodnych dihydropirydyny. Jeżeli takie leczenie jest nieskuteczne, pomocny może być amiodaron. Jeżeli farmakoterapia lub w wybranych przypadkach ablacja jest nieskuteczna, konieczna może być ablacja łączy przedsionkowo-komorowego.

W wytycznych *AHA/ACC/HRS 2017* wskazano, iż pacjenci z objawową, niezagrażającą życiu arytmia komorową mogą być leczeni beta-blokerami. U pacjentów z monomorficznym częstoskurczem komorowym, opornym na leki przeciwaritmiczne, można zastosować chirurgiczny zabieg ablacji. U pacjentów z częstoskurczem komorowym/migotaniem i trzepotaniem komór, u których leczenie beta-blokerami, innymi lekami antyarytmicznymi, zastosowanie ablacji jest nieskuteczne, nietolerowane lub niemożliwe do zastosowania, można rozważyć współczulne odnerwienie serca.

- kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory: wytycznych *ESC/PTK 2015* wskazano, że lekami antyarytmicznymi w kardiomiopatii przerostowej może być amiodaron, a w leczeniu zawężenia drogi odpływu lewej komory stosuje się **dyzopiramid** i beta-adrenolityki. Wytyczne zalecają wszczepienie ICD u pacjentów po przebyłym nagłym zatrzymaniu krążenia. U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym zwężeniem drogi odpływu lewej komory, którzy przyjmują beta-adrenolityki (lub werapamil), wytyczne zalecają stosowanie **dyzopiramidu** jako dodatkowe leczenie objawowe. Wytyczne wskazują, że można ostrożnie stosować diuretyki pętłowe lub tiazydowe oraz należy rozważyć leczenie diltiazemem, u pacjentów, którzy nie tolerują beta-adrenolityków i werapamilu lub mają przeciwwskazania do ich stosowania.

Zgodnie z wytycznymi *AHA/ACC/HRS 2017*, u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy przeszli nagłe zatrzymanie krążenia spowodowane częstoskurczem komorowym lub migotaniem i trzepotaniem komór lub którzy mają trwałe spontaniczne epizody częstoskurczu komorowego, a spodziewane przeżycie przekracza 1 rok, rekomendowane jest wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD). W przypadku niemożliwości wszczepienia ICD, zaleca się stosowanie amiodaronu.

Według wytycznych *ACC/AHA 2011* beta-blokery są zalecane w leczeniu pacjentów z obturacyjną lub bezobjawową kardiomiopatią przerostową. U pacjentów, u których leczenie beta-blokerami jest nieskuteczne lub występują działania niepożądane, zaleca się stosowanie werapamilu. Rozsądne jest łączenie **dyzopiramidu** z beta-blokerami lub werapamilem w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy nie reagują na leczenie samymi beta-blokerami lub samym werapamilem. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zaburzeniem odpływu lewej komory należy zachować

ostrożność w stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz w stosowaniu blokerów receptora angiotensyny. U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia werapamillem lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania werapamilu, można rozważyć zastosowanie diltiazemu. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową i z migotaniem przedsionków stosowanie samego dyzopiramidu bez beta-blokerów lub werapamilu jest potencjalnie szkodliwe, gdyż dyzopiramid może nasilać przewodzenie przedsionkowo-komorowe i zwiększać częstość rytmu komorowego podczas epizodów migotania przedsionków.

- kardiomiopatia rozstrzeniowa: wytyczne *ESC/PTK 2015* zalecają optymalne leczenie zachowawcze inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), beta-adrenolitykami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*, MRA). Wytyczne zalecają wszczepienie ICD u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i nietolerowanym hemodynamicznie VT/VF lub objawową niewydolnością serca. Wytyczne rekomendują ablację przezcewnikową u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i częstoskurczem nawrotnym z odnogą pęczka Hisa opornym na leczenie zachowawcze.

* **Komentarz analityków Agencji:** Leki te nie mają aktualnie rejestracji w EMA ani w URPL

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AHA/ACC/HRS 2017</p> <p>USA</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z arytmiami komorowymi (ang. <i>ventricular arrhythmias</i>, VA) oraz prewencji nagłego zgonu sercowego</u></p> <p>Leczenie pacjentów z arytmia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów z monomorficznym częstoskurczem komorowym, opornym na leki przeciwaritmiczne, można zastosować chirurgiczny zabieg ablacji (klasa rekomendacji: słaba; poziom dowodów: ograniczone dane). ▪ Pacjenci z objawową, niezagrożającą życiu arytmia komorową mogą być leczeni beta-blokerami (klasa rekomendacji: umiarkowana, poziom dowodów: ograniczone dane). ▪ U pacjentów z częstoskurczem komorowym/migotaniem i trzepotaniem komór, u których leczenie beta-blokerami, innymi lekami antyarytmicznymi, zastosowanie ablacji jest nieskuteczne, nietolerowane lub niemożliwe do zastosowania, można rozważyć współczulne odnerwienie serca (ang. <i>cardiac sympathetic denervation</i>) (klasa rekomendacji: słaba; poziom dowodów: ograniczone dane). <p>Postępowanie w specyficznych sytuacjach dot. arytmii komorowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów z arytmia komorową hemodynamicznie niestabilną, która utrzymuje się lub nawraca po maksymalnym szoku energetycznym, należy dożylnie podawać amiodaron w celu osiągnięcia stabilnego rytmu po ponownej defibrylacji (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysokiej jakości). ▪ U pacjentów z arytmia komorową, z niestabilnością hemodynamiczną należy zastosować kardiowersję (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysokiej jakości). ▪ W przypadku polimorficznych częstoskurczów komorowych lub migotania i trzepotania komór z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, rekomendowana jest angiografia z rewaskularyzacją (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: badania nierandomizowane). ▪ Dożylnie podawanie prokainamidu może przyczynić się do ustania częstoskurczów komorowych u pacjentów z hemodynamicznie stabilnymi VT (klasa rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: wysokiej jakości). ▪ Dożylnie podanie lidokainy może być korzystne u pacjentów z zatrzymaniem krążenia spowodowanym migotaniem i trzepotaniem komór, którzy nie odpowiadają na zastosowanie resuscytacji krążeniowo-oddechowej, defibrylacji i terapii wazoprosery (klasa rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: badania RCT). ▪ Dożylnie podawane beta-blokery mogą mieć korzystny wpływ na pacjentów z polimorficznymi częstoskurczami komorowymi spowodowanymi chorobą niedokrwienną serca (klasa rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: badania RCT). ▪ U pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, u których występuje VT / VF,

	<p>powtarzające się wielokrotnie pomimo kardiowersji i stosowania leków antyarytmicznych, korzystne może być dożylnie podawanie beta-blokerów (klasa rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: badania nierandomizowane).</p> <ul style="list-style-type: none"> Dożylnie podawanie amiodaronu lub sotalolu może spowodować ustanie częstoskurczy komorowych u pacjentów hemodynamicznie stabilnymi VT (klasa rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: badania nierandomizowane). <p>Wtórna prewencja nagłego zgonu sercowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się wszczepianie ICD pacjentom z ChNS, którzy przeżyli nagłe zatrzymanie krążenia z powodu VT/VF albo mają niestabilny hemodynamicznie VT lub stabilny VT, i których oczekiwana długość przeżycia przekracza rok (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: badania RCT i nierandomizowane). <p>Kardiomiopatia przerostowa</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy przeszli nagłe zatrzymanie krążenia spowodowane częstoskurczem komorowym lub migotaniem i trzepotaniem komór lub którzy mają trwale spontaniczne epizody częstoskurczu komorowego, a spodziewane przeżycie przeżycie przekracza 1 rok, rekomendowane jest wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD) (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: badania nierandomizowane). U pacjentów z kardiomiopatią przerostową i występującymi w przeszłości przewlekłymi częstoskurczami komorowymi lub migotaniem i trzepotaniem komór, w przypadku niemożliwości wszczepienia ICD lub braku zgody pacjenta na wszczepienie ICD, można zastosować terapię amiodaronem (klasa rekomendacji: słaba, poziom dowodów: ograniczone dane). <p>Polimorficzny katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z polimorficznym katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym rekomendowane jest stosowanie beta-blokerów (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: badania nierandomizowane). W przypadku pacjentów z polimorficznym katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym lub nawracającym częstoskurczem komorowym, otrzymujących maksymalne tolerowane dawki beta-blokerów, zaleca się intensyfikację leczenia farmakologicznego (np. beta-bloker, flekainid), zabieg lewostronnej sympatektomii serca (ang. <i>cardiac sympathetic denervation</i>) i/lub wszczepienie ICD (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: badania nierandomizowane). <p>Arytmie komorowe z drogi odpływu i przedsionkowo-komorowe</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z objawowymi arytmiami z drogi odpływu, użyteczne może być zastosowanie beta-blokerów lub leków blokujących kanał wapniowy (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: badania nierandomizowane). Natomiast u pacjentów z objawowymi arytmiami z drogi odpływu, u których leki przeciwyaritmiczne są nieskuteczne, nietolerowane lub nie są preferowane przez pacjenta, użyteczne może być zastosowanie ablacji (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: badania nierandomizowane). <p>Idiopatyczne polimorficzne VT/VF</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów resuscytowanych z powodu nagłego zatrzymania krążenia spowodowanego idiopatycznym polimorficznym częstoskurczem komorowym lub migotaniem i trzepotaniem komór rekomendowane jest wszczepienie ICD, jeśli przewidywana długość życia tych pacjentów > 1 rok (klasa rekomendacji: silna; poziom dowodów: badania nierandomizowane). U pacjentów z nawracającymi epizodami idiopatycznych migotań i trzepotań komór, spowodowanymi przedwczesnym pobudzeniem komorowym, korzystne może być zastosowanie ablacji cewnikowej (klasa rekomendacji: silna, poziom dowodów: badania nierandomizowane).
<p>ESC/PTK 2016</p> <p>Europa</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia w celu kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków</u></p> <p>Kontrola częstości rytmu komór jest integralną częścią postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>, AF). Farmakologiczną kontrolę częstości rytmu komór, zarówno doraźnie, jak i długoterminowo, można uzyskać za pomocą beta-adrenolityków, digoksyny, antagonistów wapnia, diltiazemu i werapamilu, a także leczenia skojarzonego. Niektóre leki antyarytmiczne również mogą zwalniać czynność komór (amiodaron, dronedaron, sotalol oraz w pewnym stopniu propafenon), ale powinno się je stosować tylko u pacjentów wymagających kontroli rytmu serca.</p> <p><u>Doraźna kontrola częstości rytmu komór</u></p> <p>W celu doraźnej kontroli częstości rytmu komór beta-adrenolityki oraz diltiazem/werapamil</p>

są preferowane w stosunku do digoksyny ze względu na ich szybki początek działania oraz skuteczność w stanach zwiększonej aktywności współczulnej. Wybór leku i docelowa częstość rytmu komór będą zależą od charakterystyki pacjenta, objawów, frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) oraz parametrów hemodynamicznych, ale początkowo dopuszczalne wydaje się mniej rygorystyczne podejście do kontroli częstości rytmu komór. Konieczne może być leczenie skojarzone.

Długoterminowa farmakologiczna kontrola częstości rytmu komór

Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF \geq 40%. Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i/lub digoksyny w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF < 40%. Należy rozważyć terapię skojarzoną za pomocą różnych leków zwalniających częstość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstości rytmu komór.

Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego

Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie w ramach strategii kontroli częstości rytmu komór lub kontroli rytmu serca bądź nietolerujących takiej terapii, akceptując to, że tacy pacjenci staną się zależni od stymulatora.

Komentarz analityków Agencji: w wytycznych nie podano klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych dla powyższych zaleceń.

Wytyczne dotyczące leczenie w celu kontroli rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków

Doraźne przywracanie rytmu zatokowego

Z wyjątkiem AF związanego z niestabilnością hemodynamiczną, wybór między kardiowersją elektryczną a farmakologiczną powinien zależeć od preferencji pacjenta i lekarza.

— kardiowersja farmakologiczna

Leki antyarytmiczne mogą przywracać rytm zatokowy u pacjentów z AF (kardiowersja farmakologiczna), co wykazano w małych kontrolowanych próbach klinicznych, metaanalizach oraz niewielu większych kontrolowanych próbach klinicznych; w krótkoterminowej perspektywie:

- flekainid i propafenon są skutecznymi lekami umożliwiającymi kardiowersję farmakologiczną, ale ich stosowanie jest ograniczone do pacjentów bez strukturalnej choroby serca.
- alternatywny lek to ibutilid, jeżeli jest on dostępny, ale jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia torsade de pointes;
- wernakalant można podawać pacjentom z mało nasiloną niewydolnością serca (I lub II klasa wg NYHA), włącznie z pacjentami z chorobą niedokrwienną serca, pod warunkiem, że nie stwierdza się u nich niskich wartości ciśnienia tętniczego ani ciężkiej stenozy aortalnej;
- amiodaron można stosować u pacjentów z niewydolnością serca lub chorobą niedokrwienną serca (choć pacjentów z ciężką niewydolnością serca wykluczano z większości prób klinicznych kardiowersji AF). Po podaniu dożylnym amiodaron powoduje również zwolnienie częstości rytmu komór o 10–12/min po 8–12 h;
- wydaje się, że zarówno amiodaron, jak i flekainid przywracają rytm zatokowy bardziej skutecznie niż sotalol;

— kardiowersja w ramach strategii „leku w kieszeni” (ang. *pill in the pocket*)

- U wybranych pacjentów z AF o niedawnym początku bez istotnej strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca należy rozważyć pojedynczą doustną dawkę flekainidu lub propafenonu (strategia „leku w kieszeni”) w celu wykonania kardiowersji przez samego pacjenta, po uprzedniej ocenie bezpieczeństwa takiej terapii.

— kardiowersja elektryczna

Kardiowersję elektryczną AF zaleca się u pacjentów z ostrą niestabilnością hemodynamiczną w celu przywrócenia odpowiedniej pojemności minutowej. W celu zwiększenia skuteczności kardiowersji elektrycznej i zapobiegania nawrotom AF należy rozważyć wcześniejsze podanie amiodaronu, flekainidu, ibutilidu lub propafenonu.

Komentarz analityków Agencji: w wytycznych nie podano klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych dla powyższych zaleceń.

Długoterminowe leczenie antyarytmiczne

Zasady farmakoterapii antyarytmicznej przedstawione w wytycznych ESC z 2010 roku dotyczących AF wciąż obowiązują i powinny być przestrzegane:

1. Celem leczenia jest zmniejszenie objawów związanych z AF;
2. Skuteczność leków antyarytmicznych pod względem utrzymywania rytmu zatokowego jest niezbyt duża;
3. Klinicznie skuteczna farmakoterapia antyarytmiczna może raczej ograniczać nawroty AF niż je eliminować;
4. Jeżeli jeden lek antyarytmiczny okaże się „nieskuteczny”, to klinicznie zadowalającą odpowiedź można uzyskać po zastosowaniu innego leku;
5. Proarytmia lub pozasercowe działania niepożądane indukowane przez leki są częste;
6. Wybierając lek antyarytmiczny, należy się raczej kierować bezpieczeństwem niż skutecznością leczenia.

Wśród leków antyarytmicznych wymieniono: amiodaron, dronedaron, flekainid i propafenon, chinidynę i **dyzopiramid**, sotalol oraz dofetilid.

- Amiodaron jest skutecznym lekiem blokującym wiele kanałów jonowych, zmniejsza częstość rytmu komór i jest bezpieczny u pacjentów z niewydolnością serca. Amiodaron często wywołuje pozasercowe działania niepożądane, zwłaszcza podczas długoterminowego leczenia, co sprawia, że jest to lek drugiego rzutu u pacjentów, którzy kwalifikują się do stosowania innych leków antyarytmicznych.
- Dronedaron utrzymywał rytm zatokowy, zmniejszał częstość rytmu komór oraz zapobiegał hospitalizacjom z przyczyn sercowo-naczyniowych (głównie z powodu AF) oraz zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF bądź trzepotaniem przedsionków, u których występowała co najmniej jedna odpowiednia współistniejąca choroba układu sercowo-naczyniowego.
- Flekainid i propafenon skutecznie zapobiegają nawrotom AF. Leki te powinno się stosować tylko u pacjentów bez istotnej choroby niedokrwiennej serca lub niewydolności serca w celu uniknięcia ryzyka zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu. Dużej częstości rytmu komór spowodowanej konwersją z AF do trzepotania przedsionków z przewodzeniem do komór w stosunku 1:1, do której dochodzi pod wpływem flekainidu lub propafenonu, można zapobiegać, podając jednocześnie beta-adrenolityk, werapamil lub diltiazem.
- Chinidyna i **dyzopiramid**: ich stosowanie wiązało się ze wzrostem umieralności ogólnej prawdopodobnie z powodu występowania komorowych zaburzeń rytmu (torsade de pointes). Dyzopiramid może być użyteczny w AF zależnym od aktywności nerwu błędnego (np. występującym u sportowców i/lub podczas snu), a ponadto wykazano, że lek ten zmniejsza gradient ciśnienia w drodze odpływu lewej komory oraz objawy u pacjentów z kardiomiopatią przerostową.
- Sotalol: stwarza istotne ryzyko torsade de pointes — 1% w badaniu *Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion* (PAFAC). Stosowanie D sotalolu wiąże się ze zwiększeniem umieralności w porównaniu z placebo u pacjentów z dysfunkcją lewej komory po zawale serca, prawdopodobnie z powodu komorowych zaburzeń rytmu.
- Dofetylid: inhibitor kanałów potasowych, dostępny głównie poza Europą, przywraca i utrzymuje rytm zatokowy u pacjentów z niewydolnością serca, oraz niekiedy u pacjentów opornych na działanie innych leków antyarytmicznych.

W wytycznych wskazano, że zasadnym wydaje się ograniczanie stosowania chinidyny, **dyzopiramidu**, dofetylidu i sotalolu do szczególnych sytuacji. Co więcej, w ramach strategii kontroli rytmu serca u pacjentów z AF należy zasadniczo unikać stosowania kombinacji leków wydłużających odstęp QT.

Komentarz analityków Agencji: w wytycznych nie podano klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych dla powyższych zaleceń.

Ablacja przezcewnikowa i leczenie chirurgiczne

- Ablację przezcewnikową objawowego napadowego AF zaleca się w celu zmniejszenia objawów AF u pacjentów z objawowymi nawrotami AF podczas stosowania farmakoterapii antyarytmicznej (amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol), którzy preferują dalsze leczenie w celu kontroli rytmu serca, jeżeli zabiegi te są wykonywane w doświadczonej ośrodku przez odpowiednio wyszkolonego elektrofizjologa (klasa I, poziom A).
- Ablację przezcewnikową AF należy rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w celu zapobiegania nawrotom AF oraz w celu zmniejszenia objawów u wybranych pacjentów z objawowym napadowym AF jako postępowanie alternatywne w stosunku do farmakoterapii antyarytmicznej, biorąc pod uwagę wybór dokonany przez pacjenta, korzyści i ryzyko (klasa IIa, poziom B).
- Należy rozważyć ablację przezcewnikową lub chirurgiczną u pacjentów z objawowym przetrwałym

	<p>lub długotrwałe przetrwałym AF opornym na farmakoterapię antyarytmiczną w celu zmniejszenia objawów, biorąc pod uwagę wybór dokonany przez pacjenta, korzyści i ryzyko, a także uzyskując poparcie kardiogrupy (ang. <i>Heart Team</i>) ds. leczenia AF (klasa IIa, poziom C).</p> <p><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></p>
<p>ACC/AHA/HRS 2015</p> <p>USA</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania u dorosłych pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym</u></p> <p>W leczeniu pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym zalecane jest stosowanie adenozyyny (klasa rekomendacji: silne, poziom dowodów: badania RCT). W przypadku nieskutecznej farmakoterapii lub niemożliwości lub przeciwwskazań do stosowania farmakoterapii u pacjentów z niestabilnym hemodynamicznie częstoskurczem nadkomorowym, zaleca się stosowanie kardiowersji (klasa rekomendacji: silne, poziom dowodów: badania nierandomizowane). U pacjentów z hemaodynamicznie stabilnym częstoskurczem nadkomorowym skuteczne może być zastosowanie diltiazemu podawanego dożylnie lub werapamilu (klasa rekomendacji: umiarkowana, poziom dowodów: badania RCT) albo dożylnie podawanych beta-blokerów (klasa rekomendacji: umiarkowana, poziom dowodów: ograniczone dane).</p> <p>W leczeniu ciągłym pacjentów z objawowym częstoskurczem nadkomorowym mogą być doustnie stosowane beta-blokery, diltiazem lub werapamil (klasa rekomendacji: silne, poziom dowodów: badania RCT). W leczeniu częstoskurczu nadkomorowego skuteczna może być także ablacja (klasa rekomendacji: silne, poziom dowodów: badania nierandomizowane). W leczeniu ciągłym pacjentów z objawowym częstoskurczem nadkomorowym, bez strukturalnej choroby serca lub choroby niedokrwiennej serca, u pacjentów, którzy nie są kandydatami do ablacji lub nie wyrażają zgody na ablację, można zastosować flekainid lub propafenon (klasa rekomendacji: żadnych korzyści, poziom dowodów: badania RCT). W przypadku pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym, którzy nie są kandydatami do ablacji lub nie wyrażają zgody na ablację, można zastosować także sotalol (klasa rekomendacji: żadnych korzyści, poziom dowodów: badania RCT). Natomiast u pacjentów, z częstoskurczem nadkomorowym, którzy nie są kandydatami do ablacji lub nie wyrażają zgody na ablację oraz u których beta-adrenolityki, diltiazem, flekainid, propafenon lub werapamil są nieskuteczne lub przeciwwskazane, uzasadnione może być zastosowanie dofetylidu (klasa rekomendacji: żadnych korzyści, poziom dowodów: badania RCT).</p> <p>U pacjentów, z częstoskurczem nadkomorowym, którzy nie są kandydatami do ablacji lub nie wyrażają zgody na ablację oraz u których beta-adrenolityki, diltiazem, flekainid, propafenon, werapamil, sotalol lub dofetylid są nieskuteczne lub są przeciwwskazane, uzasadnione może być zastosowanie doustnego amiodaronu. W leczeniu ciągłym pacjentów z objawowym częstoskurczem nadkomorowym, którzy nie są kandydatami do ablacji lub nie wyrażają zgody na ablację, można zastosować doustnie podawaną digoksynę (klasa rekomendacji: żadnych korzyści, poziom dowodów: ograniczone dane).</p>
<p>ESC/PTK 2015</p> <p>Europa</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym</u></p> <p><u>Ogólne zasady postępowania w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu i prewencji nagłej śmierci sercowej (ang. <i>sudden cardiac death, SCD</i>):</u></p> <p>Leczenie jawnej klinicznie arytmii może obejmować przerwanie podawania leków proarytmicznych, które mogły wywołać zaburzenia rytmu oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia antyarytmicznego za pomocą leków, wszczepianych urządzeń, ablacji lub leczenia chirurgicznego.</p> <p><u>Farmakoterapia w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu i prewencja nagłego zgonu sercowego:</u></p> <p>Leki antyarytmiczne mogą być skuteczne w pewnych okolicznościach jako leczenie uzupełniające u pacjentów ze skłonnością do arytmii. Ze względu na potencjalne działania niepożądane leki antyarytmiczne muszą być stosowane ostrożnie.</p> <p>W leczeniu komorowych zaburzeń rytmu, w większości krajów europejskich stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ amiodaron we wskazaniach: częstoskurcz komorowy i migotanie komór; ▪ beta-adrenolityki we wskazaniach: przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, zespół wydłużonego odstępu QT; ▪ dyzopiramid we wskazaniach: częstoskurcz komorowy, przedwczesne pobudzenia komorowe; ▪ flekainid we wskazaniach: przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy; ▪ meksyletynę we wskazaniach: częstoskurcz komorowy, zespół wydłużonego odstępu QT;

- prokainamid, we wskazaniu: częstoskurcz komorowy;
- propafenon we wskazaniach: przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy;
- chinidynę we wskazaniach: częstoskurcz komorowy, migotanie komór, zespół krótkiego odstępu QT, zespół Brugadów;
- ranolazynę we wskazaniu: zespół wydłużonego odstępu QT;
- sotalol we wskazaniach: częstoskurcz komorowy, arytmogenna kardiomiopatia prawej komory;
- werapamil we wskazaniu: lewokomorowy częstoskurcz pęczkowy.

Wytyczne wskazują, że stosowanie skojarzonego leczenia antyarytmicznego powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których inne sposoby leczenia antyarytmicznego (w tym leczenie antyarytmiczne za pomocą różnych leków w monoterapii, leczenie amiodaronem oraz ablacja przezcewnikowa) zostały już wypróbowane, ale nie spowodowały dostatecznego wygaszenia epizodów arytmii. W przypadku częstych nawrotów częstoskurczu komorowego stosuje się kombinacje leków blokujących kanały sodowe i potasowe (np. meksyletyna i sotalol lub amiodaron i flekainid/propafenon), zwykle u pacjentów z wszczepionym ICD. Leczenie beta-adrenolitykiem w połączeniu z amiodaronem zmniejsza liczbę wyładowań ICD, ale działania uboczne mogą doprowadzić do przerwania tego leczenia. Ranolazynę łączy się z innymi lekami antyarytmicznymi w celu tłumienia częstoskurczu komorowego w przypadkach oporności na inną uprzednio stosowaną farmakoterapię.

Komentarz analizy Agencji: w wytycznych nie podano klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych dla powyższych zaleceń.

Pacjenci z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD), u których występuje napadowe lub przewlekłe migotanie przedsionków

U pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem ICD (ang. *implantable cardioverter defibrillator*), u których występuje napadowe lub przewlekłe migotanie przedsionków z szybką czynnością komór i nieuzasadnionymi wyładowaniami ICD, można ostrożnie stosować leczenie skojarzone obejmujące beta-adrenolityk i/lub antagonistę wapnia nienależącego do grupy pochodnych dihydropirydyny. Jeżeli takie leczenie jest nieskuteczne, pomocny może być amiodaron. Jeżeli farmakoterapia lub w wybranych przypadkach ablacja jest nieskuteczna, konieczna może być ablacja łącza przedsionkowo-komorowego.

Kardiowersja lub defibrylacja oraz doraźne leczenie utrwalonej arytmii komorowej

U pacjentów z tolerowanym hemodynamicznie utrwalonym częstoskurczem komorowym, u których nie stwierdza się strukturalnej choroby serca, można rozważyć podanie flekainidu, konwencjonalnego beta-adrenolityku, werapamilu lub amiodaronu (klasa zaleceń IIB, poziom dowodów C).

Ablacja przezcewnikowa

Ablacja przezcewnikowa jest ważną metodą leczenia u pacjentów z blizną w mięśniu sercowym, u których występuje częstoskurcz komorowy lub migotanie komór.

W leczeniu utrwalonego jednokształtnego częstoskurczu komorowego:

- zaleca się pilną ablację przezcewnikową u pacjentów z blizną w mięśniu sercowym, u których wystąpił ustawiczny częstoskurcz komorowy lub burza elektryczna (klasa I, poziom B),
- zaleca się ablację przezcewnikową u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nawracającymi wyładowaniami ICD z powodu utrwalonego częstoskurczu komorowego (klasa I, poziom B),
- należy rozważyć ablację przezcewnikową po pierwszym epizodzie utrwalonego częstoskurczu komorowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz ICD (klasa IIa, poziom B).

Komentarz analizy Agencji: w wytycznych nie podano klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych dla powyższych zaleceń.

Wytyczne dotyczące kardiomiopatii rozstrzeniowej

- U pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową zaleca się optymalne leczenie zachowawcze inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), beta-adrenolitykami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*, MRA) w celu obniżenia ryzyka nagłego zgonu i postępującej niewydolności serca (klasa I, poziom A).
- U pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i komorowymi zaburzeniami rytmu zaleca się niezwłoczną identyfikację i leczenie czynników arytmogennych (np. leki o działaniu proarytmicznym, hipokaliemia) i chorób współistniejących (np. choroby tarczycy) (klasa I, poziom C).

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się wszczepienie ICD u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i nietolerowanym hemodynamicznie VT/VF, jeżeli można oczekiwać, że pacjent przeżyje > 1 rok w dobrym stanie czynnościowym (klasa I, poziom A). ▪ Zaleca się wszczepienie ICD u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, objawową niewydolnością serca (II–III klasa czynnościowa wg NYHA) i LVEF ≤ 35% mimo optymalnej farmakoterapii przez ≥ 3 miesiące, jeżeli można oczekiwać, że pacjent przeżyje > 1 rok w dobrym stanie czynnościowym (klasa I, poziom B). ▪ Zaleca się ablację przezcewnikową u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i częstoskurczem nawrotnym z odnóg pęczka Hisa opornym na leczenie zachowawcze (klasa I, poziom B). ▪ Należy rozważyć amiodaron u pacjentów z ICD, u których występują nawracające uzasadnione wyładowania urządzenia mimo jego optymalnego zaprogramowania (klasa IIa, poziom C). ▪ Można rozważyć ablację przezcewnikową u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i arytmia komorową, inną niż częstoskurcz nawrotny z odnóg pęczka Hisa, oporną na leczenie zachowawcze (klasa IIa, poziom C). ▪ Nie zaleca się stosowania leków blokujących kanały sodowe oraz dronedaronu w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową (klasa IIa, poziom C). <p>Wytyczne dotyczące kardiomiopatii przerostowej U pacjentów ze źle tolerowanym utrwalonym częstoskurczem komorowym, należy rozważyć wszczepienie ICD oraz leczenie beta-adrenolitykiem lub amiodaronem w celu wygaszenia przyszłych epizodów. U pacjentów w wieku < 16 lat zaleca się wszczepienie ICD (w razie potrzeby nasierdziowego) po epizodzie zagrażającej życiu arytmii komorowej.</p> <p>Wytyczne wskazują, że lekami antyarytmicznymi w kardiomiopatii przerostowej może być amiodaron, a w leczeniu zawężenia drogi odpływu lewej komory stosuje się dyzopiramid i beta-adrenolityki.</p> <p>Komentarz analityków Agencji: w wytycznych nie podano klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych dla powyższych zaleceń.</p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z kardiomiopatią przerostową w celu prewencji nagłego zgonu sercowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się wszczepienie ICD u pacjentów po przebyłym nagłym zatrzymaniu krążenia z powodu częstoskurczu komorowego lub migotania komór lub u których wystąpił samoistny utrwalony częstoskurcz komorowy będący przyczyną omdlenia lub zaburzeń hemodynamicznych, jeżeli oczekiwana długość dalszego życia > 1 rok (klasa I, poziom B). <p><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></p>
<p>ESC/PTK 2014</p> <p>Europa</p>	<p>Wytyczne dotyczące rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego w przypadku zwężenia drogi odpływu lewej komory, (ang. <i>left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym zwężeniem drogi odpływu lewej komory jako objawowe leczenie pierwszego rzutu zaleca się stosowanie beta-adrenolityków pozbawionych działania rozszerzającego naczynia w stopniowo zwiększanych do maksymalnie tolerowanych dawek (klasa zaleceń I, poziom B). ▪ U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym LVOTO, którzy nie tolerują beta-adrenolityków lub mają przeciwwskazania do ich stosowania jako leczenie objawowe zaleca się werapamil w stopniowo zwiększanych dawkach (klasa zaleceń I, poziom B). ▪ U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym LVOTO, którzy przyjmują beta-adrenolityki (lub werapamil) jako dodatkowe leczenie objawowe zaleca się stosowanie dyzopiramidu w stopniowo zwiększanych dawkach (klasa zaleceń I, poziom B). W czasie zwiększania dawki dyzopiramidu należy monitorować odstępowanie QT i zmniejszyć dawkę, jeśli QT przekroczy 480 ms. ▪ Zastosowanie dyzopiramidu w monoterapii w dawce stopniowo zwiększanej do maksymalnej tolerowanej można rozważyć w leczeniu pacjentów objawowych z LVOTO w spoczynku lub po prowokacji (za pomocą wysiłku lub próby Valsalvy), zachowując ostrożność u pacjentów z AF lub skłonnością do AF, u których lek może przyspieszać czynność komór (klasa zaleceń IIb, poziom C).

	<p>Wytyczne zalecają, że u pacjentów z LVOTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie beta-adrenolitykiem lub werapamillem można rozważyć u dzieci i dorosłych pacjentów (klasa zaleceń IIb, poziom C). ▪ można ostrożnie stosować diuretyki pętlowe lub tiazydowe (klasa zaleceń IIb, poziom C). ▪ należy rozważyć leczenie diltiazemem, u pacjentów, którzy nie tolerują beta adrenolityków i werapamilu lub mają przeciwwskazania do ich stosowania (klasa zaleceń IIb, poziom C). <p><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></p>
<p>NICE 2014 Wielka Brytania</p>	<p>Wytyczne dotyczące migotania przedsionków</p> <p><u>Kontrola częstości rytmu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów z migotaniem przedsionków, jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się monoterapię standardowym beta-blokerem (innym niż sotalol) lub ograniczającym szybkość blokerem kanału wapniowego (ang. <i>rate-limiting calcium-channel blocker</i>). ▪ U osób z napadowym migotaniem przedsionków (ang. <i>non-paroxysmal atrial fibrillation</i>), należy rozważyć monoterapię digoksyną wyłącznie u osób z siedzącym trybem życia. ▪ W przypadku niepowodzenia ww. leczenia, należy rozważyć terapię skojarzoną dwoma dowolnymi lekami spośród następujących: beta-adrenolityk, digoksyna, diltiazem. ▪ Nie należy stosować amiodaronu w celu długotrwałej kontroli częstości rytmu komór. <p><u>Kontrola rytmu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy rozważyć farmakologiczną i/lub elektryczną kontrolę rytmu przedsionków u osób z migotaniem przedsionków, u których objawy utrzymują się po kontrolowaniu częstości akcji serca lub po niepowodzeniu strategii leczenia kontroli częstości rytmu. <p><u>Kardiowersja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów po kardiowersji należy rozważyć amiodaron. <p><u>Długoterminowa kontrola rytmu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lekiem pierwszego wyboru jest standardowy beta-bloker, tj. inny niż sotalol. ▪ W drugiej linii leczenia należy rozważyć dronedaron. ▪ Należy rozważyć stosowanie amiodaronu u osób z zaburzeniem lewej komory serca lub niewydolnością serca. ▪ Nie zaleca się stosowania flekainidu i propafenonu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub wadami serca. <p><u>Ablacja</u> W przypadku niepowodzenia farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ należy rozważyć ablację przezcewnikową (ang. <i>atrial catheter ablation</i>) u osób z napadowym migotaniem przedsionków (ang. <i>paroxysmal atrial fibrillation</i>); ▪ należy rozważyć ablację przezcewnikową lub ablację chirurgiczną u osób z przetrwałym migotaniem przedsionków (ang. <i>persistent atrial fibrillation</i>). <p>Komentarz analityków Agencji: w wytycznych nie podano klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności danych dla powyższych zaleceń.</p>
<p>ACC/AHA 2011 USA</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z kardiomiopatia przerostowa</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne pacjentów, u których wystąpiły objawy</u></p> <p>Beta-blokery są zalecane w leczeniu pacjentów z obturacyjną lub bezobjawową kardiomiopatią przerostową, należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężką bradykardią zatokową lub ciężkimi zaburzeniami przewodzenia. W przypadku nieskuteczności niskich dawek beta-blokerów, zalecane jest dostosowanie dawki (do ogólnie akceptowanych i rekomendowanych dawek) do tętna spoczynkowego nieprzekraczającego 60-65 uderzeń na minutę). U pacjentów, u których</p>

	<p>leczenie beta-blokerami jest nieskuteczne lub występują działania niepożądane, zaleca się stosowanie werapamilu – rozpoczynając leczenie od małych dawek i zwiększając je do 480 mg/d. (klasa zaleceń I: powinny być zastosowane, poziom dowodów B: pojedyncze RCT lub badania nierandomizowane).</p> <p>Rozsądne jest łączenie dyzopiramidu z beta-blokerami lub werapamilem w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy nie reagują na leczenie samymi beta-blokerami lub samym werapamilem. (klasa zaleceń IIa: uzasadnione zastosowanie procedury, poziom dowodów B: pojedyncze RCT lub badania nierandomizowane). W przypadku utrzymującej się duszności pomimo stosowania beta-blokerów lub werapamilu lub ich skojarzenia beta-blokerów z werapamilem, można dołączyć leki moczopędne (klasa zaleceń IIa: uzasadnione zastosowanie procedury, poziom dowodów C: opinie ekspertów, opisy przypadków).</p> <p>Beta-blokery mogą być stosowane u dzieci i dorosłych z kardiomiopatią przerostową. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem występowania działań niepożądanych. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zaburzeniem odpływu lewej komory należy zachować ostrożność w stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz w stosowaniu blokerów receptora angiotensyny. U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia werapamilem lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania werapamilu, można rozważyć zastosowanie diltiazemu (klasa zaleceń IIb: zalecenia mogą być rozważone, poziom dowodów C: opinie ekspertów, opisy przypadków).</p> <p>U pacjentów z kardiomiopatią przerostową i z migotaniem przedsionków stosowanie samego dyzopiramidu bez beta-blokerów lub werapamilu jest potencjalnie szkodliwe, gdyż dyzopiramid może nasilać przewodzenie przedsionkowo-komorowe i zwiększać częstość rytmu komorowego podczas epizodów migotania przedsionków (klasa zaleceń III: szkodliwe, poziom dowodów B: pojedyncze RCT lub badania nierandomizowane).</p>
--	---

Klasyfikacja wg NYHA:

- Klasa I – chorzy bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego;
- Klasa II – chorzy z niewielkim ograniczeniem aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy;
- Klasa III – chorzy ze znacznym ograniczeniem aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy;
- Klasa IV – chorzy niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

Źródło: Szczeklik 2017

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad zleceniem otrzymano jedną opinię eksperta dotyczącą produktów leczniczych Rythmodan oraz Rythmodan Retard w ocenianych wskazaniach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianych wskazaniach według opinii ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	<p>A. „Arytmie nadkomorowe – migotanie przedsionków Postępowaniem z wyboru u objawowych chorych jest zabieg ablacji podłoża arytmii. W Polsce w 2017 roku wykonano ok. 4 500 zabiegów ablacji AF. Zakładając, że tylko co 2-gi pacjent z migotaniem przedsionków ma wskazania (lub brak przeciwwskazań) do zabiegu ablacji, odsetek pacjentów leczonych tą technologią wynosi 1,2%. Pozostali pacjenci leczeni są z wykorzystaniem dostępnych leków antyarytmicznych lub wyłącznie objawowo (strategia <i>rate control</i>) w przypadku utrwalonej postaci arytmii.</p> <p>B. W pozostałych arytmii nadkomorowych (typowe trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe) w mojej opinii disopiramid nie będzie miał istotnego zastosowania.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
	<p>C. Arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór) – w mojej opinii zastosowanie disopiramidu w arytmach komorowych (z uwagi na jego działanie inotropowe ujemne) – jest bardzo ograniczone i może dotyczyć wyłącznie pojedynczych pacjentów.</p> <p>D. Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory – obecnie stosowane leczenie to B-blokery lub blokery kanału wapniowego, praktycznie u 100% pacjentów z postawionym rozpoznaniem. Ponadto u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, zagrożonych nagłym zgonem sercowym, postępowaniem z wyboru, niezależnie od farmakoterapii, jest implantacja kardiowertera-defibrylatora.</p> <p>E. Kardiomiopatia rozstrzeniowa – w mojej opinii zastosowanie disopiramidu w kardiomiopatii rozstrzeniowej jest bardzo ograniczone z uwagi na jego działanie inotropowe ujemne.”</p>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	„Disopiramid może zastąpić inne leki antyarytmiczne u części pacjentów z migotaniem przedsionków, w tym w mojej opinii powinien całkowicie zastąpić chinidynę (stosowaną również w ramach importu docelowego, a obciążoną większym ryzykiem powikłań).”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„W przypadku nawracających zaburzeń rytmu, zarówno nadkomorowych, jak i komorowych, w analizie długoterminowej po uwzględnieniu wszystkich kosztów, w tym kosztów przewlekłej farmakoterapii oraz powtarzanych hospitalizacji, najkorzystniejszy stosunek kosztu do efektu ma miejsce w przypadku wykonania zabiegu ablacji podłoża arytmii.”
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„W długoterminowej obserwacji w przypadku wskazań A-C (zaburzenia rytmu serca) najskuteczniejszą technologią jest zabieg ablacji podłoża arytmii. W przypadku wskazań D oraz E (kardiomiopatie) najskuteczniejszym leczeniem zmniejszającym ryzyko zgonu jest implantacja ICD u wybranych pacjentów.”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Technologią rekomendowaną w wytycznych w przypadku wskazań A-C (zaburzenia rytmu serca) jest zabieg ablacji podłoża arytmii. W przypadku wskazań D oraz E (kardiomiopatie) technologią rekomendowaną w wytycznych jest odpowiednio dobrana farmakoterapia oraz implantacja ICD u wybranych pacjentów.”

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Rekomendacji refundacyjnych poszukiwano na stronach najważniejszych agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia. Przeszukano następujące źródła:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (<http://guidance.nice.org.uk>),
- *National Health Service* (<http://www.awmsg.org>),
- *Scottish Medicines Consortium* (<http://www.scottishmedicines.org.uk>),
- *Ministry of Health and Long-Term Care* (<http://www.health.gov.on.ca>),
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (<https://www.cadth.ca>),
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (<http://www.pbs.gov.au/>),
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (<https://www.pharmac.health.nz>),
- *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (<https://www.iqwig.de>),
- *Haute Autorité de Santé* (<http://www.has-sante.fr/>) oraz
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (<http://www.ncpe.ie/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16 czerwca 2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: disopyramide, Rhythmodan, Norpace.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rhythmodan (dyzopiramid).

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż we wnioskowanych wskazaniach stosuje się amiodaron, beta-adrenolityki, chinidynę*, digoksynę, diltiazem, dofetylid, dronedaron, dyzopiramid, flekainid*, ibutyliid*, meksyletynę*, prokainamid*, propafenon, ranolazynę, sotalol, werapamil, wernakalant.

* **Komentarz analityków Agencji:** Leki te nie mają aktualnie rejestracji w EMA ani w URPL

Rekomendowane jest także przeprowadzenie zabiegu ablacji, a w określonych przypadkach wszyczenie kardiowertera-defibrylatora.

Zgodnie z opinią Pana Prof. Andrzeja Wysokińskiego, KW w dziedzinie kardiologii, technologiami alternatywnymi dla wnioskowanego dyzopiramidu jest zabieg ablacji podłoża arytmii, szczególnie w odniesieniu do wskazań: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe) oraz arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór). Natomiast we wskazaniach kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa alternatywną technologię stanowi odpowiednio dobrana farmakoterapia, a u wybranych pacjentów implantacja kardiowertera-defibrylatora (ICD).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r., poz. 129), w Polsce aktualnie refundowane są trzy substancje czynne:

- amiodaron, we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- bisoprolol, we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia;
- propafenon, we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL –

u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

W związku z powyższym, oceniono, iż technologią alternatywną dla dyzopiramidu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach są: amiodaron, bisoprolol i propafenon oraz zabieg ablacji podłoża arytmii. Ponadto, u niektórych pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory lub kardiomiopatią rozstrzeniową alternatywną technologię może stanowić wszczępienie kardiowertera-defibrilatora (ang. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD).

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd interwencji stosowanych w ocenianych wskazaniach wg Obwieszczenia MZ, aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem (Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.).

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianych wskazaniach wg Obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ
Amiodaron	Opacorden, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990 086818	31.0, Leki przeciwytmiczne klasy III - amiodaron	17,63	18,51	23,71	23,71	Pod tabelą jako nr 1		ryczałt	6,40
Bisoprolol	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991 197049	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	14,33	15,05	19,57	19,57	Pod tabelą jako nr 2a	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	6,40
	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909991 197056		21,50	22,58	28,46	28,46	Pod tabelą jako nr 2a	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	9,60
	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909991 197070		7,16	7,52	10,28	10,28	Pod tabelą jako nr 2a	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,20
	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	5909991 197063		10,75	11,29	15,05	15,05	Pod tabelą jako nr 2a	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	4,80
	Bisoprolol Actavis, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990 813551		7,34	7,71	10,47	10,47	Pod tabelą jako nr 2b	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,20
	Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990 813483		3,67	3,85	5,34	5,27	Pod tabelą jako nr 2b	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,27
	Bisoprolol VP, tabletki, 10 mg	30 tabl.	5909991 152017		6,91	7,26	10,02	10,02	Pod tabelą jako nr 2c	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,20
	Bisoprolol VP, tabletki, 5 mg	30 tabl.	5909991 151911		3,46	3,63	5,13	5,13	Pod tabelą jako nr 2c	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,20
	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991 015114		7,78	8,17	10,92	10,53	Pod tabelą jako nr 2d	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,59
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991 015015		4,97	5,22	6,72	5,27	Pod tabelą jako nr 2d	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	4,65
	Corectin 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991 066529		13,98	14,68	19,19	19,19	Pod tabelą jako nr 2e	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	6,40
	Corectin 5, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909991 066420		6,99	7,34	10,10	10,10	Pod tabelą jako nr 2e	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ
	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 633852		7,34	7,71	10,47	10,47	Pod tabelą jako nr 2f	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,20
	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909990 633869		14,84	15,58	20,09	20,09	Pod tabelą jako nr 2f	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	6,40
	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 633791		4,91	5,16	6,66	5,27	Pod tabelą jako nr 2f	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	4,59
	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909990 633807		7,42	7,79	10,55	10,53	Pod tabelą jako nr 2f	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	3,22
	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909991 097523		9,72	10,21	12,97	10,53	Pod tabelą jako nr 2g	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	5,64
	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	5909991 097554		19,44	20,41	24,92	21,06	Pod tabelą jako nr 2g	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	10,26
	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	5909991 097400		4,86	5,10	6,60	5,27	Pod tabelą jako nr 2g	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	4,53
	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	5909991 097448		9,72	10,21	12,97	10,53	Pod tabelą jako nr 2g	Pod tabelą jako nr 3	ryczałt	5,64
Propafenon	Polfenon, tabl. powł., 150 mg	20 szt.	5909990 034123	30.0, Leki przeciwaritmiczne klasy I C - propafenon	5,29	5,55	7,72	7,72	Pod tabelą jako nr 4	Pod tabelą jako nr 5	ryczałt	3,20

Opis:

- 1) We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: Zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW); migotanie i trzepotanie przedsionków, napadowe tachyarytmie nadkomorowe: częstoskurcz nadkomorowy i węzłowy, gdy inne leki nie mogą być zastosowane; leczenie groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu (częstoskurcz komorowy, migotanie komór), gdy inne leki antyarytmiczne są nieskuteczne.
- 2) We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:
 - a. Nadciśnienie tętnicze; choroba niedokrwienna serca (ang. *angina pectoris*).
 - b. Nadciśnienie tętnicze; przewlekła stabilna dławica piersiowa.
 - c. Nadciśnienie tętnicze; przewlekła, stabilna choroba wieńcowa.
 - d. Leczenie nadciśnienia tętniczego (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi); leczenie przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej; leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności - glikozydami nasercowymi.
 - e. Nadciśnienie tętnicze; dławica piersiowa; leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z osłabioną czynnością skurczową lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, z glikozydami naparstnicy.
 - f. Leczenie nadciśnienia tętniczego; leczenie choroby niedokrwiennej serca (ang. *angina pectoris*).
 - g. Leczenie tętniczego nadciśnienia tętniczego; leczenie choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej); leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca z osłabieniem czynności skurczowej lewej komory w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE), lekami moczopędnymi i ew. glikozydami naparstnicy.
- 3) Tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia
- 4) We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: objawowe tachykardie nadkomorowe: częstoskurcz węzłowy, częstoskurcz nadkomorowy u pacjentów z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW), napadowe migotanie przedsionków.
- 5) Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji z dnia 28 maja 2018 r., zostały ustalone taryfy świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego obejmujących leczenie zaburzeń rytmu serca, w tym taryfy dla zabiegu ablacji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Taryfy świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego obejmujące ablację

Świadczenie gwarantowane	Nazwa świadczenia jednostkowego	Taryfa
Świadczenia gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego obejmujące leczenie zaburzeń rytmu serca	E43 Ablacja zaburzeń rytmu	16 224 pkt
	E46 Ablacja (prosta) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D	21 416 pkt
	E47 Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D	33 476 pkt
	E48 Ablacja migotania przedsionków – izolacja żył płucnych	32 556 pkt

Źródło: Obwieszczenie Prezesa AOTMiT

Aktualnie, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 10 listopada 2017 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2295), wśród obecnie finansowanych świadczeń ze środków publicznych w Polsce, finansowane jest wszczepianie kardiowertera-defibrylatora (ICD).

Tabela 10. Świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi

Kod ICD-9	Nazwa
Świadczenia gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego	
37.941	Wszczepienie całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD] – jednojamowego
37.942	Wymiana całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD] – jednojamowego
37.943	Wszczepienie całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD] – dwujamowego
37.944	Wymiana całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD] – dwujamowego
37.971	Wymiana elektrod do całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD] – jednojamowego
37.972	Wymiana elektrod do całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD] – dwujamowego
Świadczenia gwarantowane z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	
89.401	Kontrola kieszonki: rozrusznika serca lub kardiowertera-defibrylatora serca lub wszczepialnego rejestratora zdarzeń
89.403	Kontrola automatycznego kardiowertera-def brylatora jedno- lub dwujamowego
89.405	Kontrola automatycznego kardiowertera-defibrylatora jedno- lub dwujamowego z oceną zdarzeń arytmicznych

Oszacowane taryfy dla grupy E34 *Wszczepienie/ wymiana kardiowertera defibrylatora jedno-/ dwujamowego* na podstawie Opracowania Wydziału Taryfikacji AOTMiT

Tabela 11. Świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi

Kod produktu	Nazwa produktu	Projekt taryfy [zł]	Średnia NFZ 2014 r. [zł]	Zmiana [%]	Taryfa punktowa
5.51.01.0005034*	Wszczepienie / wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego	19 924	26 421	-25%	383,15
5.51.01.0005034**					

*37.941 *Wszczepienie całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD] – jednojamowego*

**37.943 *Wszczepienie całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD] - dwujamowego*

Źródło: Raport WT.521.4.2016

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących zastosowania dyzopiramidu w ocenianych wskazaniach, dokonano wyszukiwania w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz *The Cochrane Library*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 7-12.06.2018 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10. *Załączniki*

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do niniejszego opracowania

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenia przedsionkowe); ▪ arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór) ▪ kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory ▪ kardiomiopatia rozstrzeniowa 	zdrowi ochotnicy
Interwencja	dyzopiramid podawany doustnie lub wtedy, kiedy nie określono drogi podania	dyzopiramid podawany inną niż doustna drogą
Komparator	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe	jakikolwiek punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	nie ograniczono
Typ badań	nie ograniczono	publikacje pogładowe
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania, dla których dostępny był pełny tekst publikacji ▪ badania w języku polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ publikacje, dla których nie był dostępny abstrakt ▪ abstrakty konferencyjne ▪ publikacje, dla których nie udało się uzyskać dostępu do pełnego tekstu

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwanie abstraktów i późniejszą kwalifikację pełnych tekstów dokonał jeden analityk.

7.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

7.2.1.1. Arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe)

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dyzopiramidu w arytmach nadkomorowych, odnaleziono przegląd systematyczny:

- *Lafuente-Lafuente 2015* (Cochrane Collaboration) - przegląd systematyczny RCT, dotyczący pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy mieli przywracany rytm zatokowy za pomocą leków antyarytmicznych oraz ocenę wpływu leczenia lekami przeciwarrytmicznymi odnoszącego się do śmierci, udaru, zatorowości, działań niepożądanych leków i nawrotów migotania przedsionków.

Przegląd systematyczny

Ocena jakości: analitycy Agencji oceniają je jako przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR: 9/11 pkt).

Poniżej przedstawiono opis metodyki przeglądu systematycznego *Lafuente-Lafuente 2015*.

Tabela 13. Opublikowany przegląd systematyczny *Lafuente-Lafuente 2015*.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
<p><i>Lafuente-Lafuente 2015</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unité de Recherches Thérapeutiques, Hôpital Lar boisière (Francja) ▪ Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Francja) 	<p><u>Cel:</u> Ocena wpływu leczenia lekami przeciwaritmicznymi, pacjentów z migotaniem przedsionków po przywróceniu rytmu zatokowego. Głównym celem było porównanie leczenia lekami przeciwaritmicznymi z brakiem leczenia przeciwaritmicznego (placebo, grupa kontrolna). W przypadku, gdy kilka leków antyarytmicznych okazało się skuteczne, drugorzędnym celem było ich porównanie.</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CENTRAL (2013) ▪ Medline (1950 r.- 01.2014 r.) ▪ Embase via Ovid (1966 r.- 01.2014 r.) 	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci (> 16 lat) z migotaniem przedsionków dowolnego typu, u których przywrócono rytm zatokowy, spontanicznie lub w wyniku interwencji terapeutycznej. Wykluczano pacjentów z migotaniem przedsionków po operacjach, a także pacjentów z oczekiwaną długością życia krótszą niż 12 miesięcy.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dyzopiramid vs. placebo (<i>Karlson 1998</i>) ▪ dyzopiramid vs. chinidyna vs. placebo (<i>Lloyd 1984</i>) ▪ dyzopiramid vs. propafenon vs. placebo (<i>PRODIS 1996</i>) ▪ dyzopiramid vs. amiodaron (<i>Villani 1992</i>) <p><u>Punkty końcowe pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony ▪ powikłania zatorowe (ang. <i>embolic complications</i>) ▪ zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse effects</i>) <p><u>Punkty końcowe drugorzędowe (m.in.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie leków przeciwzakrzepowych ▪ nawrót migotania przedsionków <p><u>Metodyka:</u> RCT, z ukrytą alokacją uczestników do interwencji lub placebo. Wykluczono badania, które nie zostały randomizowane lub gdy nie przypisano im alokacji do leczenia, a także, gdy okres obserwacji był krótszy niż sześć miesięcy.</p>

Badania włączone do przeglądu systematycznego *Lafuente-Lafuente 2015* odnoszące się do stosowania dyzopiramidu u pacjentów z arytmiami nadkomorowymi:

- *Karlson 1998* – RCT, podwójnie zaślepienie, pacjenci z przetrwałym migotaniem przedsionków (ang. *persistent atrial fibrillation*); dyzopiramid 500 mg/d vs. placebo; warfaryna w razie potrzeby;
- *Lloyd 1984* – RCT, podwójnie zaślepienie, pacjenci z przetrwałym migotaniem przedsionków (ang. *persistent atrial fibrillation*); dyzopiramid 450 mg/d vs. chinidyna 1,4 g/d vs. placebo; warfaryna w razie potrzeby;
- *PRODIS 1996* – RCT, podwójnie zaślepienie, pacjenci z przetrwałym migotaniem przedsionków (ang. *persistent atrial fibrillation*); dyzopiramid 750 mg/d vs. propafenon 900 mg/d vs. placebo; warfaryna w razie potrzeby.

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki przeglądu systematycznego *Lafuente-Lafuente 2015*:

Tabela 14. Metaanaliza wyników skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań *Karlson 1998* i *Lloyd 1984*, z przeglądu systematycznego *Lafuente-Lafuente 2015*

punkt końcowy	leki przeciwaritmiczne klasy IA (dyzopiramid, chinidyna) N = 75	grupa kontrolna N = 71	peto OR (95% CI), Fixed
zgony	2	0	7,56 [0,47 – 122,66]
zgony (ang. <i>ITT Worst case/ missing patients counted as events</i>)	5	0	7,18 [1,21 - 42,55]
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse effects</i>)	9	2	3,85 [1,13 - 13,18]

punkt końcowy	leki przeciwyaritmiczne klasy IA (dyzopiramid, chinidyna) N = 75	grupa kontrolna N = 71	peto OR (95% CI), Fixed
proarytmia	0	0	b.d.
udar	0	2	0,12 [0,01 - 2,01]
nawracające migotanie przedsionków	40	49	0,52 [0,27 - 1,01]

Tabela 15. Metaanaliza wyników skuteczności i bezpieczeństwa dyzopiramidu vs. inne leki przeciwyaritmiczne klasy I, na podstawie badań *Lloyd 1984* i *PRODIS 1996* z przeglądu systematycznego *Lafuente-Lafuente 2015*

Punkt końcowy	dyzopiramid N = 60	leki przeciwyaritmiczne klasy I N = 53	peto OR (95% CI), Fixed
zgony	1	2	0,46 [0,05 - 4,52]
przerwanie leczenia z powodu z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse effects</i>)	6	12	0,37 [0,14, - 1,03]
proarytmia	1	2	0,43 [0,04 - 4,25]
nawracające migotanie przedsionków	26	27	0,76 [0,36 - 1,60]

Analizowane punkty końcowe to zgony, proarytmia oraz nawracające migotanie przedsionków. Dla porównania dyzopiramidu z innymi lekami przeciwyaritmicznymi klasy I, analizowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnotowano istotnie statystycznie więcej zgonów w grupie pacjentów stosujących leki przeciwyaritmiczne klasy IA (dyzopiramid i chinidyna) w porównaniu z grupą kontrolną. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Wnioski autorów przeglądu: Leki przeciwyaritmiczne klasy IA, IC i III, leki klasy II (beta-blokery), są umiarkowanie skuteczne (ang. *moderately effective*) w utrzymaniu rytmu zatokowego po konwersji migotania przedsionków. Leki te wpływają na zwiększanie występowania zdarzeń niepożądanych, proarytmie, a niektóre z nich (m.in. dysopiramid) wpływają na zwiększenie śmiertelności.

Badania pierwotne

Odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do raportu:

- *Prystkowsky 1990* – otwarte badanie prospektywne, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania dyzopiramidu u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi.
- *Carrasco 1985* – podwójnie zaślepienie randomizowane badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dyzopiramidu z placebo u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych badań.

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Prystkowsky 1990</i> <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	- liczba ośrodków: b.d. - badanie obserwacyjne, - badanie otwarte, - niezaślepienie, - typ hipotezy: b.d., - okres obserwacji: b.d., - interwencje: dyzopiramid ✓ początkowa dawka dyzopiramidu 473 ± 177 mg/dzień (zakres 200-1200 mg/dzień) ✓ po wypisaniu ze szpitala, dawka dyzopiramidu 491 ± 193 mg/dzień (zakres 100-1200 mg/dzień).	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przeciwskazania do stosowania dyzopiramidu <u>Liczba pacjentów:</u> 217 osób	<u>Pierwszorzędowy:</u> b.d.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Carrasco 1985 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	- liczba ośrodków: b.d. - badanie randomizowane - typu cross-over - podwójnie zaślepienie - typ hipotezy: b.d., - okres obserwacji: b.d. - interwencje dyzopiramid vs placebo ✓ początkowa dawka 7 mg/kg dzień ✓ dawka 300 - 700 mg/dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi <u>Kryteria wykluczenia:</u> - kliniczne lub hemodynamiczne objawy niewydolności serca, - zespół chorej zatoki (ang. <i>sick sinus syndrome</i>) - zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy (ang. <i>advanced infra-divisional AV block</i>) <u>Liczba pacjentów:</u> 17 osób	<u>Pierwszorzędowy:</u> b.d.

❖ Prystkowsky 1990

Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIIB wg wytycznych Agencji tj. „Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną”. W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

Do badania włączono 217 pacjentów. Dane odnoszące się do 68 pacjentów (31%) zebrano retrospektywnie, a następnie, prospektywnie zbierano dane kolejnych pacjentów (149 osób, 69%) leczonych dyzopiramidem. Pacjenci byli w wieku od 10 do 90 lat (zakres $53 \pm 17,5$). Większość pacjentów, 193 (89%), nie była wcześniej leczona z powodu niewydolności serca (ang. *congestive heart failure*, CHF), natomiast 24 pacjentów (11%) miało historię leczenia CHF. Łącznie 180 (83%) pacjentów było wcześniej leczonych lekami antyarytmicznymi.

Wśród 217 badanych pacjentów, zidentyfikowano 276 wskazań do leczenia dyzopiramidem, z uwagi na to, że u 50 pacjentów wystąpiło więcej niż jedno wskazanie. W leczeniu arytmii nadkomorowych, najczęstszym wskazaniem do leczenia dyzopiramidem było migotanie lub trzepotanie przedsionków: dotyczyło 97 z 276 pacjentów (35,1%). Było 18 (6,5%) wskazań dotyczących częstoskurczu przedsionkowego, natomiast 11 (3,8%) wskazań dotyczyło przedwczesnego pobudzenia przedsionkowego. W leczeniu arytmii komorowych, wskazaniem do leczenia dyzopiramidem był trwały częstoskurcz komorowy 27/276 (9,8%), dodatkowe pobudzenia komorowe 24/276 (8,7%), nietrwały częstoskurcz komorowy 19/276 (6,9%), migotanie komór 6/276 (2,2%).

Dyzopiramid stosowany był początkowo w postaci produktu o kontrolowanym uwalnianiu (ang. *controled release*, CR) u 62% pacjentów, natomiast w postaci produktu o przyspieszonym uwalnianiu (ang. *immediate release*, IR) u 38% pacjentów. Po wypisaniu pacjentów ze szpitala, dyzopiramid o kontrolowanym uwalnianiu stosowało 76% osób, a dyzopiramid o przyspieszonym uwalnianiu 24% osób. Początkowa doustna dawka dyzopiramidu wynosiła 473 ± 177 mg/dzień (zakres 200-1 200 mg/dzień), następnie po wypisaniu ze szpitala, pacjenci otrzymywali doustnie dyzopiramid w dawce 491 ± 193 mg/dzień (zakres 100-1 200 mg/dzień).

Bezpieczeństwo

Spośród 217 pacjentów u 25 osób (12%) odnotowano efekty uboczne (ang. *side effects*) w wyniku leczenia dyzopiramidem. Nie odnotowano poważnych proarytmii (ang. *serious proarrhythmic effects*). Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Efekty uboczne (ang. *side effects*) w wyniku leczenia dyzopiramidem 217 pacjentów

Zdarzenia niepożądane	n (%)	
antycholinergiczne	suchość w jamie ustnej	3 (1%)
	zaparcia	0 (0%)
	zatrzymanie moczu	0 (0%)
	≥ 2 powyższe	6 (3%)
	nieokreślone	4 (2%)

Zdarzenia niepożądane	n (%)
łagodne CHF	1 (< 1%)
wzrost ciśnienia krwi	1 (< 1%)
nudności	1 (< 1%)
metaliczny smak, wysypka	1 (< 1%)
nieokreślone	8 (4%)

❖ Carrasco 1985

Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIA wg wytycznych Agencji tj. „Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją” Autorzy badania opisują je jako badanie z randomizacją, jednak brak jest podstawowych informacji dotyczących rodzaju randomizacji, hipotezy badawczej, dokładnego okresu obserwacji czy punktów końcowych. Analitycy Agencji oceniają je jako badanie słabej jakości (JADAD: 3/5 pkt.). Dodatkowym ograniczeniem możliwości wnioskowania o skuteczności zastosowanej terapii jest mała liczebność próby.

Do badania włączono 17 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: placebo-dyzopiramid (sekwencja A): 8 pacjentów lub do grupy dyzopiramid-placebo (sekwencja B): 9 pacjentów. Schemat leczenia obejmował 4 tygodnie. Początkowa dawka dyzopiramidu lub placebo wynosiła 7 mg/kg dziennie. Następnie dawki wynosiły od 300 do 700 mg dziennie. Dyzopiramid i placebo były podawane w postaci 100 mg kapsułek.

Na początku badania przyjęto kryteria klasyfikacji skuteczności leków antyarytmicznych: $\geq 60\%$ redukcja średniej godzinowej częstości występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych (ang. *premature ventricular contraction*) i istotnie statystyczna redukcja liczby zaburzeń rytmu serca (ang. *complex arrhythmias*). Leczenie jest klasyfikowane jako skuteczne, gdy spełnione są wszystkie powyższe kryteria, natomiast częściowo skuteczne, gdy spełnione jest jedno kryterium.

Skuteczność

U 12 z 15 pacjentów (80%) odnotowano istotną statystyczną redukcję komorowych zaburzeń rytmu serca (ang. *complex ventricular arrhythmias*) w okresie podawania placebo, natomiast u 4 z 17 (24%) pacjentów nastąpiła istotna statystycznie redukcja średniej godzinowej częstości występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych (ang. *premature ventricular contraction*).

Zgonie z przyjętymi kryteriami skuteczności leków antyarytmicznych uznano, że stosowanie leczenia dyzopiramidem było całkowicie skuteczne u 3 (18%) pacjentów, u 8 (52%) było częściowo skuteczne, u 6 (30%) było nieskuteczne.

U 3 z 16 pacjentów (20%) odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej godzinowej częstości występowania dodatkowych skurczów nadkomorowych (ang. *supraventricular extrasystoles*), przy jednoczesnej supresji częstoskurczów nadkomorowych. U 7 pacjentów (40%) zaobserwowano supresję częstoskurczów nadkomorowych, bez wpływu na częstość występowania dodatkowych skurczów nadkomorowych.

Bezpieczeństwo

Silne działanie antycholinergiczne (ang. *anticholinergic side effects*) zaobserwowano u 7 pacjentów (41%). U 6 pacjentów odnotowano podrażnienie żołądkowo-jelitowe po podaniu początkowej dawki 7 mg/kg na dobę. U 1 pacjenta pojawił się dyskomfort w nadbrzuszu i nietrzymanie moczu – pomimo zastosowanej niższej dawki 4 mg/kg na dobę objawy te nadal występowały, co było powodem odmowy przez pacjenta kontynuacji leczenia dyzopiramidem. U 1 pacjenta tolerowana dzienna dawka dyzopiramidu wynosiła 5 mg/kg na dobę. Poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i moczowo-płciowe pojawiły się u 2 pacjentów przy próbie podawania dawek większych niż 7 mg/kg na dobę.

7.2.1.2. Arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór)

Dla wskazania arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór) odnaleziono 4 badania spełniających kryteria włączenia do raportu, 3 badania randomizowane:

- *Jonason 1988* – badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propafenonu w porównaniu z dyzopiramidem u pacjentów z przewlekłymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi (ang. *prematureventricularcomplex*, PVC) powodującymi kołatanie serca.
- *Libersa 1987* – podwójnie zaślepienie randomizowane badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo propafenonu z dyzopiramidem u pacjentów z przewlekłymi arytmiami komorowymi.
- *Naccarella 1985* - podwójnie zaślepienie randomizowane badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo propafenonu z dyzopiramidem u pacjentów z przewlekłymi arytmiami komorowymi.

oraz 1 badanie obserwacyjne:

- *Carrasco 1985* – podwójnie zaślepienie randomizowane badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dyzopiramidu z placebo u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi

Badanie *Carrasco 1985* zostało opisane w rozdz. 7.2.1.1. *Arytmie nadkomorowe (przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór)* niniejszego opracowania.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych badań.

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka badań dot. wskazania arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Jonason 1988</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 3 - liczba ramion: 2 - randomizacja: tak - pojedynczo zaślepienie - typu cross-over - okres obserwacji: 4 tyg. - interwencja: propafenon (150 mg x4/d), dyzopiramid (100 mg x4/d), placebo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłe przedwczesne pobudzenia komorowe (PVC) powodujące kołatanie serca, - co najmniej 30 PVC/d. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bradykardia, - choroba węzła zatokowego (ang. <i>sick sinus syndrome</i>, SSS), - zdekompresowana niewydolność serca, - bloki przedsionkowo-komorowe (ang. <i>atrioventricular block</i>, AV) jakiegokolwiek stopnia, - QRS > 0,12 s, - zawał mięśnia sercowego w okresie 3. miesiący przed włączeniem do badania, - ciąża, - wyraźna hipotensja, - niewydolność nerek, - jaskra, - gruczolak stercza, - ciężka obturacyjna choroba płuc. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 38</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zniesienie częstoskurczu komorowego (ang. <i>ventricular tachycardia</i>, VT) - redukcja PVC

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Libersa 1987</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>- liczba ośrodków: b.d. - liczba ramion: 2 - randomizacja: tak - podwójnie zaślepienie - badanie typu cross-over - okres obserwacji: b.d. - interwencja: dyzopiramid (200 mg), propafenon (300 mg), placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - arytmia komorowa z przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi (ang. <i>ventricular premature beats</i>, VPB) częstszymi niż 60 VPB/d, - oporność na leczenie 2 lekami przeciwarytmicznymi, innymi niż dyzopiramid i propafenon <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewyrównana zastoinowa niewydolność serca, - bloki przedsionkowo-komorowe (ang. <i>atrioventricular block</i>, AV) II lub III stopnia, w niewystarczającym stopniu kontrolowane przez rozrusznik serca, - zawał mięśnia sercowego w okresie 3. miesięcy przed włączeniem do badania, - niestabilna dławica piersiowa, - stosowanie wysokich dawek naparstnicy, - niedobory elektrolitowe, - niewydolność nerek lub wątroby, - gruczolak stercza, - jaskra, - ciąża lub niestosowanie skutecznej antykoncepcji, - ciśnienie tętnicze niższe niż 90/60 lub wyższe niż 180/120 mmHg <p><u>Liczba pacjentów:</u> 10</p>	<p>b.d.</p>
<p>Naccarella 1985</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>- liczba ośrodków: b.d. - liczba ramion: 2 - randomizacja: tak - badanie typu cross-over - okres obserwacji: 35 dni - interwencja: dyzopiramid (200 mg podawany 3xd), propafenon (300 mg podawany 3xd), placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłe przedwczesne pobudzenia komorowe (PVC) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zawał mięśnia sercowego lub przebyta kardiologiczna operacja chirurgiczna w okresie 2. miesięcy przed włączeniem do badania; - niekontrolowana niewydolność serca, - skrajna bradykardia, - bloki przedsionkowo-komorowe (ang. <i>atrioventricular block</i>, AV) > I stopnia, - blok dwufazowy, - rozrusznik serca, - wydłużenie odcinka QRS 0,16 s lub więcej, - ciężka niewydolność nerek lub wątroby, - kobiety w wieku rozrodczym. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 16</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ponad 90% redukcja PVC w porównaniu z placebo, - ponad 70% redukcja PVC w porównaniu z placebo, - 50% redukcja częstości PVC, - całkowita supresja krótkotrwałych VT.

❖ Jonason 1988

Ocena jakości: 2/5 w skali Jadad (utrata punktów za brak podwójnego zaślepienia, brak opisu metody zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji).

Do badania włączono pacjentów 38 pacjentów (17 kobiet, 21 mężczyzn) w wieku 19-70 lat, z przewlekłymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi (ang. *prematureventricularcomplex*, PVC) powodującymi kołatanie serca, u których stwierdzono średnio co najmniej 30 PVC/dobę w trakcie 24. godzinowego zapisu EKG wykonanego ambulatoryjnie. Pacjenci zostali zrandomizowani do 2 grup.

Okres selekcji pacjentów trwał 28 dni, następnie badanie składało się z 4 części:

- faza *run-in* (1 tydz.), podczas której wszystkim pacjentom podawano placebo,

- pierwszy okres leczenia (1 tydz.): pacjentom podawano propafenon (dawka 150 mg, podawana 4 razy/d) lub dyzopiramid (100 mg, podawane 4 razy/d),
- faza *wash-out* (1 tydz.), podczas której wszystkim pacjentom podawano placebo,
- drugi okres leczenia (1 tydz.): pacjentom podawano dyzopiramid (100 mg, podawane 4 razy/d) lub propafenon (dawka 150 mg, podawana 4 razy/d).

W 3. dniu leczenia oraz w 6. dniu każdej z części badania pacjentom wykonywano badanie EKG. W przypadku występowania uciążliwych zdarzeń niepożądanych lub w przypadku przedłużenia czasu trwania zespołu QRS o więcej niż 20%, stosowane dawki leków mogły być zmniejszane.

Jeden pacjent odmówił kontynuacji udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, które wystąpiły podczas pierwszego dnia pierwszego okresu leczenia (dyzopiramidem). W związku z tym, działanie antyarytmiczne porównywanych leków (propafenon vs dyzopiramid) oceniano u 37 pacjentów.

Skuteczność

Liczba PVC

Liczba PVC w trakcie leczenia dyzopiramidem lub propafenonem w porównaniu do okresu przed leczeniem została zmniejszona odpowiednio o 63,5% i 91,4%. Różnice w skuteczności leczenia, w odniesieniu do tego punktu końcowego, były istotne statystycznie ($p < 0,01$). Liczba PVC została zmniejszona u 14% (5 pacjentów) w czasie stosowania dyzopiramidu i u 24% (9 pacjentów) w czasie stosowania propafenonu (różnice NS). 80% redukcję liczby PVC osiągnęło 43% (16 pacjentów) w czasie stosowania dyzopiramidu i 59% (22 pacjentów) w czasie stosowania propafenonu (różnice NS).

U 3 pacjentów zaobserwowano wzrost liczby PVC w czasie stosowania dyzopiramidu, natomiast w czasie leczenia propafenonem: u 1 pacjenta.

Arytmie komorowe

Spośród 32 pacjentów z epizodami bigeminii, 90% redukcję tych epizodów stwierdzono u 19 pacjentów po leczeniu dyzopiramidem oraz u 23 pacjentów po zastosowaniu propafenonu (różnice nie były istotne statystycznie). U jednego pacjenta w trakcie leczenia dyzopiramidem liczba bigeminii wrosła 20. krotnie.

Spośród 22 pacjentów z parą pobudzeń komorowych (ang. *couplets*) w okresach badania, w których podawano placebo, supresję par pobudzeń komorowych o co najmniej 90% stwierdzono u 16 pacjentów w czasie stosowania dyzopiramidu oraz u 18 pacjentów w czasie stosowania propafenonu (różnice nie były istotne statystycznie). W trakcie stosowania dyzopiramidu, u 2 pacjentów stwierdzono zwiększenie liczby par pobudzeń komorowych.

Krótkie i nietrwałe arytmie komorowe zaobserwowano u 9 pacjentów w okresie podawania im placebo, poprzedzającym zastosowanie dyzopiramidu: u 5 spośród tych pacjentów zaobserwowane arytmie zostały zniesione poprzez leczenie dyzopiramidem. W odniesieniu do propafenonu było to odpowiednio 11 pacjentów i 8 pacjentów. Zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. U jednego pacjenta liczba arytmii wrosła z 8 do 626/d w czasie stosowania propafenonu. U 2 pacjentów bez epizodów arytmii komorowych w czasie stosowania placebo, w okresie stosowania dyzopiramidu zaobserwowano arytmie komorowe (odpowiednio 1 i 7 epizodów VT).

Zmiany w odstępie PQ

Przedział PR i czas trwania zespołu QRS były przedłużone przez oba leki ($p < 0,001$), jednakże w przypadku zastosowania dyzopiramidu przedłużenie to było mniej wyraźne niż podczas stosowania propafenonu ($p < 0,01$).

Tabela 19. Zmiany w ostępach PQ, QRS i QT w zapisie elektrokardiograficznym, mierzone w sekundach, podczas stosowania dyzopiramidu i propafenonu w porównaniu z wartościami początkowymi

Odstęp	Wartości początkowe	Dyzopiramid		Propafenon	
		wartość	wartość p	wartość	wartość p
PQ	0,164 ± 0,026	0.175 ± 0.024	p<0,001	0.182 ± 0.025	p<0,001
QRS	0,086 ± 0,0 1 3	0.091 ± 0.013	p<0,001	0.095 ± 0.0 14	p<0,001

Odstęp	Wartości początkowe	Dyzopiramid		Propafenon	
		wartość	wartość p	wartość	wartość p
QT	0,413 ± 0,029	0.433 ± 0.029	NS	0.410 ± 0.026	p<0,001

Preferencje pacjentów dotyczące leczenia

Dyzopiramid stanowił preferencyjny lek dla 38% pacjentów (14 osób), 49% (18 pacjentów) preferowało stosowanie propafenonu, natomiast 13% (5 osób) nie wskazało preferowanego leku. Odstęp QT był znacząco wydłużony w przypadku stosowania dyzopiramidu ($p<0,01$), natomiast pozostał niezmienny podczas stosowania propafenonu.

Bezpieczeństwo

Dwóch pacjentów wymagało zmniejszenia dawki dyzopiramidu z powodu wystąpienia działań niepożądanych: jeden z powodu zaburzenia mikcji i suchości w ustach, drugi z powodu bólów głowy, wzdęć i parestezji w klatce piersiowej.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania dyzopiramidu i/lub propafenonu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania dyzopiramidu i/lub propafenonu

Działanie niepożądane	Dyzopiramid	Dyzopiramid i propafenon	Propafenon	Wartość p
Zaburzenia mikcji	13 (35%)	2 (5%)	0	<0.001
Suchość w ustach	17 (46%)	9 (24%)	4 (11%)	<0.01
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 (27 %)	1 (3%)	7 (19%)	NS
Zmętnienie widzenia	9 (24%)	1 (3%)	3 (8%)	NS

❖ *Libersa 1987*

Ocena jakości badania: 3/5 w skali Jadad (utrata punktów ze względu na brak opisu metody randomizacji i zaślepienia).

Do badania włączono 10 pacjentów (6 kobiet, 4 mężczyzn), średnia wieku wynosiła 56,3 lata (zakres: 32-81 lat). Pacjenci zostali zrandomizowani do 2 grup. Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania, 3 pacjentów miało kardiomiopatię przerostową, 2 pacjentów miało kardiomiopatię kompensacyjną, 1 pacjent miał kardiomiopatię niedokrwinną, u pozostałych 4 pacjentów nie stwierdzono kardiomiopatii. Wszyscy pacjenci mieli częste przedwczesne pobudzenia komorowe (75 do 1 103 przedwczesnych pobudzeń komorowych), 8 pacjentów miało ciężkie przedwczesne pobudzenia komorowe (IV stopnia).

Badanie składało się z następujących etapów:

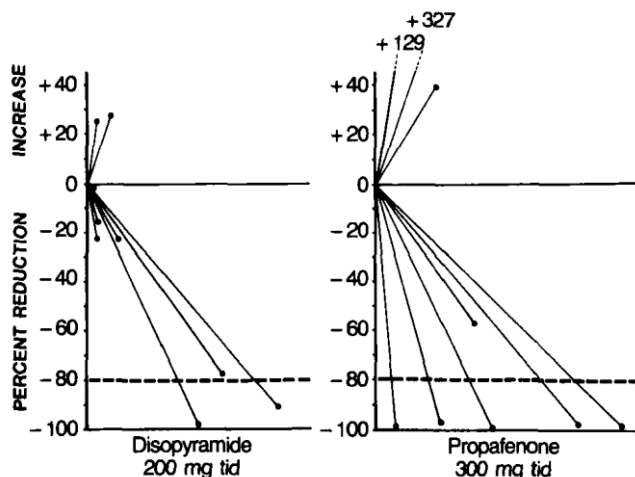
- okres kontrolny (7 dni);
- pierwszy okres stosowania leków (5 dni): dyzopiramid (200 mg podawane co 8h) lub propafenon (300 mg podawane co 8h);
- drugi okres stosowania leków (5 dni): propafenon (300 mg podawane co 8h) lub dyzopiramid (200 mg podawane co 8h);
- okres *wash-out*: podawanie placebo.

W trakcie okresu kontrolnego, oraz po zakończeniu każdego etapu badania pacjentom wykonywano badanie za pomocą holtera, EKG oraz pobierano próbki krwi.

Skuteczność

Ektopia komorowa

W przypadku nieuwzględnienia pacjentów, u których wzrosła liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych, średnie zmniejszenie przedwczesnych pobudzeń komorowych w czasie stosowania dyzopiramidu wyniosło 47%, natomiast w czasie stosowania propafenonu wyniosło 91%. Ponad 80% redukcję liczby przedwczesnych pobudzeń komorowych uzyskało 2 z 9 pacjentów po zastosowaniu dyzopiramidu, natomiast po zastosowaniu propafenonu: 5 z 9 pacjentów.



Ryc. 1. Zmiany liczby przedwczesnych pobudzeń komorowych u pacjentów po zastosowaniu leczenia dyzopiramidem i propafenonem

W trakcie fazy kontrolnej badania u 8 pacjentów stwierdzono ciężką arytmie. Całkowite ustąpienie arytmii stwierdzono u 2 z 8 pacjentów po zastosowaniu dyzopiramidu i u 5 z 8 pacjentów po zastosowaniu propafenonu. U jednego pacjenta w trakcie leczenia dyzopiramidem wzrosła liczba epizodów arytmii, natomiast w trakcie leczenia propafenonem u żadnego.

Przewodzenie

W trakcie stosowania dyzopiramidu nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian odnoszących się do odcinka RP, QRS lub QT w porównaniu do wartości uzyskanych podczas okresu kontrolnego badania. W trakcie stosowania propafenonu stwierdzono IS wzrost interwału PR o 15% oraz QRS o 19%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zmiany parametrów elektrokardiograficznych podczas różnych etapów badania

Parametr	Okres kontrolny	Dyzopiramid	Propafenon	Okres wash-out (placebo)
PR [średnia]	163±19	168 ± 28 (+3%, NS)	188 ± 25 (+15%, p<0,05)	162 ± 12
QRS [średnia]	100±31	104 ± 31 (+4%, NS)	119 ± 37 (+ 19%, p<0,05)	95 ± 31
QT/cQT	1.04±0.09	1.13 ± 0.13 (+8.5%, NS)	1.07 ± 0.10 (+2.6%, NS)	1.02 ± 0.04

Bezpieczeństwo

Podczas stosowania dyzopiramidu, u 1 pacjenta stwierdzono światłowstręt. Podczas stosowania propafenonu, u 4 pacjentów stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych: zaburzenia widzenia, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, zmiany w odczuwaniu smaków, bloki przedsionkowo-komorowe z pogorszeniem funkcji zatokowej w porównaniu z okresem przed zastosowaniem leczenia.

Żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia stosowanej dawki leku lub przerwania stosowania leku. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.

❖ **Naccarella 1985**

Ocena jakości badania: 3/5 w skali Jadad (utrata punktów ze względu na brak opisu metody randomizacji i zaślepienia).

Do badania włączono 16 pacjentów (4 kobiety, 12 mężczyzn), średnia wieku wynosiła 55 lat (zakres 28-72 lata). Ośmiu pacjentów miało przewlekłą niedokrwioną chorobę serca, wszyscy przeszli zawał mięśnia sercowego, ale bez zastoinowej niewydolności serca. Trzech pacjentów miało wypadanie płatków zastawki dwudzielnej, 2 pacjentów miało zastoinową kardiomiopatię, natomiast 3 pacjentów nie miało organicznej choroby serca. U wszystkich włączonych do badania pacjentów występowały przedwczesne pobudzenia komorowe (PVC), ponadto 7 osób miało epizody krótkotrwałych częstoskurczów komorowych (VT).

Każdy pacjent był poddany 24. godzinnemu monitorowaniu w warunkach ambulatoryjnych, a następnie poddawany był dwóm różnym 14. dniowym okresom leczenia: dyzopiramid w dawce 200 mg podawany 3 razy dziennie razem z placebo lub propafenon w dawce 300 mg podawany 3 razy dziennie razem z placebo. Przez kolejne 7 dni następował okres *wash-out*. W ostatnim dniu każdego z okresów badania, w którym stosowany był jeden z porównywanych leków, pacjenci poddawani byli monitorowaniu w warunkach ambulatoryjnych.

SkutecznośćCzęstość PVC

Stosowanie dyzopiramidu w porównaniu z placebo spowodowało istotną statystycznie redukcję częstości PVC o $67 \pm 28\%$ ($p < 0,008$), średnia częstość PVC po zastosowanym leczeniu wyniosła 228 ± 271 epizodów PVC/h (zakres: 5 do 920 PVC/h).

W odniesieniu do propafenonu w porównaniu z placebo, terapia propafenonem spowodowała istotną statystycznie redukcję częstości PVC o $66 \pm 54\%$ ($p < 0,005$). Częstość PVC została zredukowana do 100 ± 125 epizodów PVC/h (zakres: 0 do 423 PVC/h).

Redukcję liczby PVC o ponad 70% stwierdzono u 56% (9 na 16 pacjentów) podczas terapii dyzopiramidem, a podczas leczenia propafenonem u 68% (11 na 16 pacjentów).

Ponad 90% redukcję PVC uzyskano u 4 pacjentów podczas leczenia dyzopiramidem i u 9 podczas leczenia propafenonem ($p < 0,05$). Ponadto, w odniesieniu do tych punktów końcowych, oba leki (dyzopiramid i propafenon) okazały się skuteczne w leczeniu u 7 pacjentów, natomiast u 3 pacjentów obie terapie były nieskuteczne. Dla 2 pacjentów jedynym skutecznym lekiem był dyzopiramid, natomiast propafenon okazał się jedynym skutecznym lekiem dla 4 pacjentów.

Podczas stosowania dyzopiramidu u 9 z 14 pacjentów redukcji uległy złożone postaci PVC, a podczas stosowania propafenonu: u 11 z 14 pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Porównanie skuteczności dyzopiramidu i propafenonu - PVC

Punkt końcowy	Dyzopiramid		Propafenon	
	Aktywne leczenie	Placebo	Aktywne leczenie	Placebo
Ponad 90% redukcja PVC	4/15	1/16	9/16	0/16
Ponad 70% redukcja PVC	9/15	1/16	11/14	2/16
Ponad 50% redukcja PVC + zniesienie złożonej formy	11/15	1/16	10/15	1/16
Zniesienie krótkotrwałych VT	3/5	1/6	6/6	0/6
Zniesienie odosobnionych PVC	9/14	2/16	11/14	2/16

Bezpieczeństwo

W czasie stosowania dyzopiramidu, u 3 pacjentów stwierdzono łagodne zdarzenia niepożądane, nie wymagały one zaprzestania terapii. Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 5 pacjentów: u 2 spośród nich

konieczne było zmniejszenie dawki dyzopiramidu, natomiast u pozostałych 3 pacjentów przerwano terapię dyzopiramidem.

W czasie stosowania propafenonu łagodne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 2 pacjentów, jednakże nie spowodowały one przerwania terapii. Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono również u 2 pacjentów, pacjentom tym zmniejszono dawkę podawanego leku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Dyzopiramid		Propafenon	
	Aktywne leczenie	Placebo	Aktywne leczenie	Placebo
Łagodne zdarzenia niepożądane	3/16 suchość w ustach, zatrzymanie moczu, nieteroerancje pokarmowe	1/16 ból głowy	2/16 hipotensja, uczucie gorczy w ustach	1/16 ból gastryczny
Ciężkie zdarzenia niepożądane	5/16 ciężkie zatrzymanie moczu, diplopia, niewydolność serca	0/16	2/16 hipotensja i zawroty głowy, ekstremalne przedłużenie odcinka PR oraz QRS	0/16

7.2.1.3. Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory

Dla wskazania kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do raportu:

- *Haruki 2014* – badanie retrospektywne, w którym porównywano wpływ stosowania flekainidu ze stosowaniem dyzopiramidu na ciśnienie w lewej komorze serca i objawy kardiomiopatii przerostowej.
- *Hartmann 1992* - badanie, w którym oceniano wpływ dyzopiramidu i propranolu w porównaniu z placebo na funkcje lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w spoczynku oraz podczas ćwiczeń.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych badań.

Tabela 24. Skrócowa charakterystyka badań dot. wskazania kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Haruki 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak, autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>- liczba ośrodków: 1 (Tokyo Women's Medical University Hospital, Tokyo, Japonia)</p> <p>- liczba ramion: 2</p> <p>- randomizacja: nie</p> <p>- okres obserwacji: b.d.</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa otrzymująca doustnie flekainid;</p> <p>Grupa otrzymująca doustnie dyzopiramid</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z obstrukcyjną kardiomiopatią przerostową (ang. <i>hypertrophic cardiomyopathy</i>, HCM)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa flekainid: 15</p> <p>Grupa dyzopiramid: 33</p>	<p>- zmiany gradientu ciśnienia w lewej komorze (LVPG),</p> <p>- zmiany klasy NYHA po zastosowanym leczeniu w porównaniu do wartości początkowych</p>
<p>Hartmann 1992</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>- liczba ośrodków: b.d.</p> <p>- liczba ramion: 4</p> <p>- randomizacja: nie</p> <p>- badanie typu cross-over</p> <p>- okres obserwacji: około 8 tyg.</p> <p>- interwencja: dyzopiramid, propranolol</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- potwierdzona kardiomiopatia przerostowa</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 19</p>	<p>- funkcjonowanie lewej komory</p>

❖ **Haruki 2014**

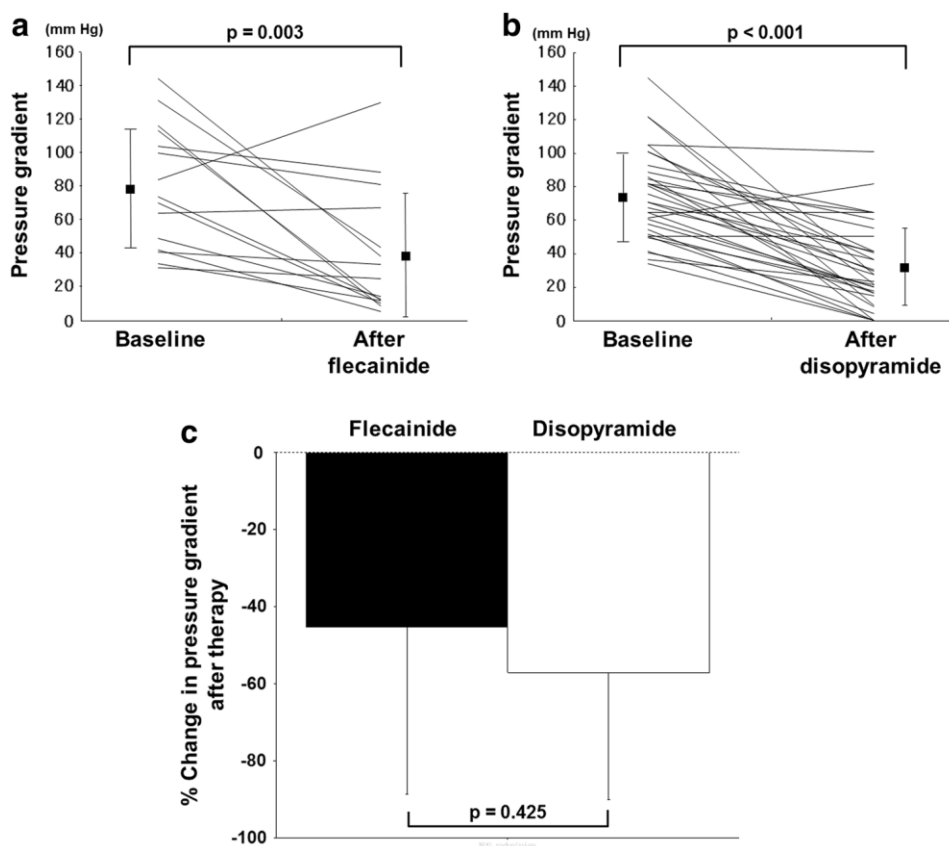
Ocena jakości badania: analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIIE wg wytycznych Agencji tj. „Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)”. W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

Autorzy badania zebrali dane 518 pacjentów ze zdiagnozowaną kardiomiopatią przerostową (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM), leczonych w latach 1980-2006 w jednym ośrodku w Japonii. 164 pacjentów wykazywało znaczący gradient ciśnienia w lewej komorze (ang. *left ventricular pressure gradient*, LVPG) w czasie spoczynku. Spośród nich 33 osób było leczonych dyzopiramidem podawanym doustnie, a 15 osób stosowało flekainid, również podawany doustnie.

Średnia dawka dyzopiramidu wynosiła 271 ± 81 mg/d (standardowa dawka tego leku stosowana w Japonii: 300 mg/d), a flekainidu 127 ± 53 mg/d (standardowa dawka tego leku stosowana w Japonii 100-200 mg/d). Pomędzy badanymi grupami nie było istotnych statystycznie różnic odnoszących się do charakterystyki pacjentów.

SkutecznośćPoprawa gradientu ciśnienia oraz objawów

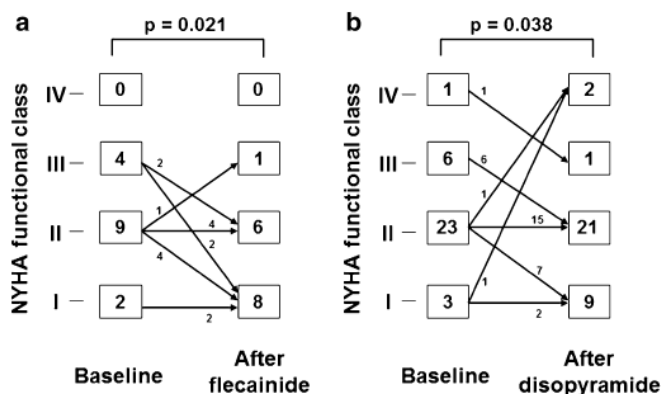
W grupie leczonej dyzopiramidem LVPG uległo zmniejszeniu z $74,5 \pm 26,4$ do $31,4 \pm 24,8$ mmHg ($p < 0,001$), natomiast w grupie leczonej flekainidem: z $79,8 \pm 36,6$ do $39,2 \pm 36,7$ mmHg ($p = 0,003$). Procentowa redukcja LVPG była podobna w obu grupach i wyniosła odpowiednio: dyzopiramid: $-57,1 \pm 33,0\%$, flekainid: $-47,9 \pm 43,2\%$ ($p = 0,425$).



Ryc. 2. Indywidualne wartości gradientu ciśnienia lewej komory u pacjentów leczonych dyzopiramidem lub flekainidem

Klasa funkcjonalna wg NYHA

Stwierdzono istotną statystycznie poprawę stanu pacjentów wg klasyfikacji NYHA zarówno po leczeniu dyzopiramidem ($p = 0,038$) i po leczeniu flekainidem ($p = 0,021$), natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie tego punktu końcowego dla porównania dyzopiramid vs flekainid ($p = 0,331$).



Ryc. 3. Zmiany stanu pacjentów wg klasyfikacji NYHA po zastosowaniu terapii dyzopiramidem lub flekainidem

Bezpieczeństwo

U jednego pacjenta leczonego dyzopiramidem stwierdzono miękotmię spowodowaną niepowodzeniem redukcji LVPG. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do korygowania odcinków QT (dyzopiramid 465 ± 47 ms; flekainid: 462 ± 36 ms; $p=0,871$) oraz tętna ambulatoryjnie mierzonego za pomocą echokardiogramu (dyzopiramid: $69,3 \pm 12,7/\text{min.}$; flekainid: $62,6 \pm 10,2/\text{min.}$; $p=0,280$).

❖ Hartmann 1992

Ocena jakości badania: analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIC wg wytycznych Agencji tj. „Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji”. W skali NOS dla oceny jakości badań, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 8/8 gwiazdek.

Do badania włączono 19 pacjentów (4 kobiety, 15 mężczyzn), średnia wieku wynosiła $49,2 \pm 10,8$ lat z potwierdzoną kardiomiopatią przerostową, spośród nich 15 osób miało utajoną lub spoczynkową niedrożność. Pacjenci zostali zakwalifikowani do I-III klasy czynnościowej wg NYHA.

Po okresie *wash-out* (7-10 dni) wykonywano wentrykulografię radioizotopową (ang. *radionuclide ventriculography*, RNV) w czasie spoczynku i podczas wykonywania ćwiczeń; 90 minut po doustnym podaniu 200 mg dyzopiramidu badanie było powtarzane. Następnie pacjenci przyjmowali przez 3 tygodnie dyzopiramid w dawce 2x200 mg/d. Ponownie wykonywano im wentrykulografię radioizotopową. Następnie, po kolejnym 7-10 dniowym okresie *wash-out*, całą procedurę powtarzano podając pacjentom propranolol w dawce: jednorazowej: 160 mg, a następnie w dawce 4x80 mg/d.

Skuteczność

Parametry odnoszące się do funkcjonowania lewej komory

90 minut po przyjęciu 200 mg dyzopiramidu, szczytowa prędkość napełniania lewej komory (ang. *peak filling rate*, PFR) podczas ćwiczeń wzrosła, jednakże różnica nie była istotna statystycznie. Po długotrwałym stosowaniu dyzopiramidu frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *ejection fraction*, LVEF) w czasie spoczynku istotnie statystycznie zmniejszyła się. Szczytowa prędkość opróżniania lewej komory (ang. *peak emptying rate*, PER) również istotnie statystycznie się zmniejszyła.

Po zastosowaniu dyzopiramidu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do funkcjonowania lewej komory po wykonaniu ćwiczeń. Po zastosowaniu propranololu, w trakcie ćwiczeń, wzrosła PER oraz PFR była znacząco mniejsza w porównaniu do wartości początkowych. Wywołany ćwiczeniami czas do osiągnięcia szczytowej prędkości napełniania (ang. *time to peak filling rate*, TPFR) był istotnie statystycznie większy po zastosowaniu propranololu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wpływ dyzopiramidu i propranololu na funkcje skurczowe i rozkurczowe lewej komory

Parametr	Wartości początkowe		Dyzopiramid - 1 dawka		Dyzopiramid - długie leczenie		Propranolol - 1 dawka		Propranolol - długie leczenie	
	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia
Tętno	73 ± 21	121 ± 21	75 ± 21	124 ± 24	76 ± 21	120 ± 19	71 ± 22	97 ± 16	66 ± 18	94 ± 18

Parametr	Wartości początkowe		Dyzopiramid - 1 dawka		Dyzopiramid - długie leczenie		Propranolol - 1 dawka		Propranolol - długie leczenie	
	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia
EF, %	72 ± 12	76 ± 9	71 ± 11	74 ± 12	69 ± 14	76 ± 12	77 ± 11	76 ± 11	75 ± 9	77 ± 10
PER	3.5 ± 1.3	4.6 ± 0.68	3.5 ± 0.6	4.4 ± 0.93	3.2 ± 0.65	4.5 ± 0.74	3.7 ± 0.54	3.9 ± 0.88	3.47 ± 0.76	3.93 ± 0.57
PFR	3.01 ± 0.8	5.76 ± 0.13	3.16 ± 0.98	5.96 ± 1.6	2.77 ± 0.63	5.5 ± 1.33	3.04 ± 0.66	4.27 ± 0.1	3.13 ± 0.75	4.3 ± 1
TPFR	179 ± 29	122 ± 32	179 ± 31	125 ± 38	176 ± 35	131 ± 42	182 ± 43	144 ± 22	177 ± 25	149 ± 39
PFR/PER	0.9 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.37 ± 3	0.9 ± 0.3	1.2 ± 0.2	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.6 ± 0.3	1.1 ± 0.3

Porównanie dyzopiramid vs. propranolol

Po zastosowaniu jednorazowej wysokiej dawki dyzopiramid spowodował istotnie statystycznie mniejszą poprawę odnoszącą się do mierzonego tętna w porównaniu do zastosowania propranololu. Po zastosowaniu długotrwałej terapii, tętno spoczynkowe i po ćwiczeniach było wyższe po leczeniu dyzopiramidem niż propranololem. PER oraz PFR mierzone podczas ćwiczeń były istotnie statystycznie wyższe po leczeniu dyzopiramidem niż propranololem, natomiast TPFR IS niższe.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Porównanie wpływ dyzopiramid vs propranolol na funkcje skurczowe i rozkurczowe lewej komory

Parametr	1 dawka		Długie leczenie	
	spoczynek	ćwiczenia	spoczynek	ćwiczenia
Tętno	- 5.1 ± 41	- 29.8 ± 16	- 10 ± 11	- 27 ± 17
EF, %	3 ± 30.5	2.0 ± 13	7 ± 7.8	2.1 ± 6.0
PER	- 0.09 ± 1.6	- 0.4 ± 1.29	0.25 ± 0.59	- 0.6 ± 0.5
PFR	- 0.28 ± 2.18	- 1.7 ± 1.6	0.37 ± 0.75	- 1.3 ± 1.4
TPFR	5 ± 90	20 ± 32	1.5 ± 32	20 ± 44
PFR/PER	- 0.05 ± 0.5	- 0.26 ± 0.3	0.04 ± 0.17	- 0.12 ± 0.3

7.2.1.4. Kardiomiopatia rozstrzeniowa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 164 abstrakty. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT ani badania pierwotnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych Rythmodan oraz Rythmodan Retard pochodzące z Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Działania niepożądane wg Charakterystyk Produktu Leczniczego

Zaburzenia kardiologiczne:

- podobnie, jak w przypadku wszystkich leków przeciwarytmicznych, dyzopiramid może nasilać lub wywoływać arytmie – wystąpienie tego działania jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z hipokaliemią, u pacjentów z ciężką strukturalną chorobą serca z wydłużeniem odstępu QT;
- zaburzenia przewodzenia wewnątrzsercowego;
- inne rodzaje arytmii: bradykardia, blok zatokowy, migotanie komór, częstoskurcz komorowy, *torsade de pointes*;
- epizody ciężkiej niewydolności serca, wstrząs kardiogeny – szczególnie u pacjentów z ciężką strukturalną chorobą serca.

Inne działania niepożądane:

- efekt atropinopodobny:
 - układ moczowy: dysuria, retencja moczu;
 - wzrok: zaburzenia akomodacji, diplopia;
 - układ pokarmowy: suchość w jamie ustnej, ból brzucha, nudności, wymioty, anoreksja, biegunki, zaparcia;
 - impotencja;
 - zaburzenia poznawcze;
 - zaburzenia psychiczne;
- reakcje skórne: bardzo rzadko, wysypka;
- rzadko: hipoglikemia, w niektórych przypadkach ciężka hipoglikemia powodująca śpiączkę;
- bardzo rzadko: żółtaczką cholestatyczną, ból głowy, zawroty głowy, neutropenia;
- agranulocytoza.

Dodatkowo, w dniu 19 czerwca 2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie ostrzeżeń / komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach internetowych URPL, EMA i FDA.

Nie odnaleziono informacji innych niż zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rythmodan lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rythmodan Retard.

7.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają bezpośrednio z ograniczeń jakości badań włączonych do niniejszego opracowania.

Dla wskazania kardiomiopatii rozstrzeniowej nie udało się odnaleźć odpowiednich badań kwalifikujących się do włączenia do raportu.

Dodatkowym ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania abstraktów i późniejszą kwalifikację pełnych tekstów dokonał jeden analityk.

7.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem MZ otrzymano dane dotyczące wielkości importu docelowego produktów leczniczych Rythmodan (dyzopiramid) oraz Rythmodan Retard (dyzopiramid) w ocenianych wskazaniach w latach 2016-2017. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Z otrzymanych informacji wynika, że w latach 2016-2017 sprowadzono:

- 351 opakowań leku Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki / tabletki á 100 mg, opakowanie 40 kapsułek / tabletek, na łączną kwotę 9 063 zł brutto.
- 40 opakowań leku Rythmodan Retard (dyzopiramid) kapsułki á 250 mg, opakowanie 20 kapsułek, na łączną kwotę 1 800 zł brutto.

Łącznie płatnik publiczny poniósł koszt w wysokości 10 863 zł. Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podane kwoty nie zawierają marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowych leków kwota zgód na refundację w latach 2016-2017 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł Narodowy Fundusz Zdrowia w związku z ich finansowaniem.

Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt za 1 opakowanie á 40 kapsułek / tabletek leku Rythmodan, kapsułki / tabletki, 100 mg, wynosi 26,5 zł brutto, zaś średni koszt za 1 opakowanie á 20 kapsułek leku Rythmodan Retard, kapsułki, 250 mg, wynosi 45,15 zł brutto.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie uzyskano informacji o sprowadzaniu z zagranicy produktów leczniczych możliwych do zastosowania jako alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 27. Import docelowy produktów leczniczych Rythmodan oraz Rythmodan Retard we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (miegotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenia przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa

Rok	Wskazanie	Nazwa produktu leczniczego	Postać	Dawka	Wielkość opakowania [kapsułki / tabletki]	Liczba wniosków – refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Wiek pacjentów	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację (brutto)*
2016	arytmie nadkomorowe (miegotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenia przedsionkowe)	Rythmodan (dyzopiramid)	kapsułki / tabletki	100 mg	40	9	8	6	27; 40; 2x44; 81; 82	70	1 616 zł
	arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór)					5	4	2	59; 60	37	980 zł
	kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory	Rythmodan Retard (dyzopiramid)	kapsułki	250 mg	20	1	1	1	19	20	900 zł
	kardiomiopatia rozstrzeniowa	Rythmodan (dyzopiramid)	kapsułki / tabletki	100 mg	40	-	-	-	-	-	-
2017	arytmie nadkomorowe (miegotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenia przedsionkowe)	Rythmodan (dyzopiramid)	kapsułki / tabletki	100 mg	40	15	15	12	27; 29; 40; 53; 2X58; 63; 71; 78; 81; 82; 85	149	3 949 zł
	arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenia komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór)					9	9	2	46; 56; 59; 60; 62	90	2 385 zł

	kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory					3	3	1	2	5	133 zł
	Rythmodan Retard (dyzopiramid)	kapsułki	250 mg	20	1	1	1	1	19	20	900 zł
	kardiomiopatia rozstrzeniowa	Rythmodan (dyzopiramid)	kapsułki / tabletki	100 mg	40	1	Brak rozstrzygnięcia wniosku	1	79	-	-

* Ceny jednostkowe produktów leczniczych Rythmodan oraz Rythmodan Retard uwzględnione w powyższym wyliczeniu to średnie ceny brutto sprzedaży leku do apteki (dane z ostatnich 12 miesięcy).

Do obliczeń przyjęto średnią cenę leków na poziomie:

- Rythmodan, kapsułki / tabletki, 100 mg = 26,5 zł brutto / 1 opakowanie 40 kapsułek / tabletek,
- Rythmodan Retard, kapsułki, 250 mg = 45,15 zł brutto / 1 opakowanie 20 kapsułek.

Podane ceny nie zawierają marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowych leków kwota zgód na refundację w latach 2016-2017 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł Narodowy Fundusz Zdrowia w związku z ich finansowaniem.

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

Z uwagi na brak jednoznacznych danych o całej populacji docelowej (brak danych odnoszących się do populacji pacjentów z arytmiami komorowymi oraz z kardiomiopatią rozstrzeniową), niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.02.2018 roku, znak PLD.46434.1045.2018.AP (data wpływu do AOTMiT 26.02.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 r. z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych:

- Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg;
- Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg;

we wskazaniach:

- arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe),
- arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór),
- kardiomiopatia przertostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.

Następnie, pismem z dnia 26.03.2018 roku, znak PLD.46434.1045.2018.2.AP (data wpływu do AOTMiT 27.03.2018 r.), Minister Zdrowia rozszerzył zakres wskazań dla ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną dyzopiramid, dodając wskazanie: kardiomiopatia rozstrzeniowa.

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

Wraz z pismem zlecającym przekazano dane dotyczące wielkości importu docelowego dla produktów leczniczych Rythmodan oraz Rythmodan Retard.

Pismem z dnia 17.05.2018 roku, znak OT.4311.16.2018.AL.8, zwrócono się z prośbą do MZ o udostępnienie danych dotyczących sprowadzania z zagranicy innych produktów leczniczych możliwych do zastosowania jako alternatywne technologie medyczne. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie uzyskano ww. danych.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz otrzymanej opinii Pana Prof. Andrzeja Wysokińskiego, KW w dziedzinie kardiologii, oceniono, iż technologią alternatywną dla dyzopiramidu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach są: amiodaron, bisoprolol i propafenon oraz zabieg ablacji podłoża arytmii. Ponadto, u niektórych pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory lub kardiomiopatią rozstrzeniową alternatywną technologią może stanowić wszczępienie kardiowertera-defibrylatora (ang. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, zaleca jest następujące postępowanie:

- arytmie nadkomorowe: w wytycznych *ESC/PTK 2016* zalecane jest stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków. Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie bądź nietolerujących takiej terapii. Lekami antyarytmicznymi, które mogą przywracać rytm zatokowy u pacjentów z AF są: flekainid, propafenon, ibutilid, wernakalant, amiodaron, sotalol. W długoterminowym leczeniu antyarytmicznym, w wytycznych wymieniono następujące leki: amiodaron, dronedaron, flekainid i propafenon, chinidynę i dyzopiramid, sotalol oraz dofetilid. Wytyczne zalecają ablację przezcewnikową objawowego napadowego AF,

u pacjentów z objawowymi nawrotami AF, podczas stosowania farmakoterapii antyarytmicznej (amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol).

W wytycznych *NICE 2014* w leczeniu pierwszego rzutu zalecana jest monoterapia standardowym beta-blokerem (innym niż sotalol) lub blokerem kanału wapniowego. U osób z napadowym migotaniem przedsionków, wytyczne wskazują, że należy rozważyć monoterapię digoksyną. W przypadku niepowodzenia leczenia, należy rozważyć terapię skojarzoną dwoma dowolnymi lekami spośród następujących: beta-adrenolityk, digoksyna, diltiazem. Wytyczne wskazują, że należy rozważyć amiodaron u pacjentów po kardiowersji. W celu długoterminowej kontroli rytmu stosuje się: beta-bloker, tj. inny niż sotalol, dronedaron, amiodaron. Wytyczne wskazują, że należy rozważyć ablację przezcewnikową u osób z napadowym migotaniem przedsionków, natomiast u osób z przetrwałym migotaniem przedsionków należy rozważyć ablację przezcewnikową lub ablację chirurgiczną.

Według wytycznych *ACC/AHA/HRS 2015* w leczeniu pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym zalecane jest stosowanie adenozyiny. U pacjentów z hemaodynamicznie stabilnym częstoskurczem nadkomorowym skuteczne może być zastosowanie diltiazemu podawanego dożylnie lub werapamilu albo dożylnie podawanych beta-blokerów. W leczeniu ciągłym pacjentów z objawowym częstoskurczem nadkomorowym mogą być doustnie stosowane beta-blokery, diltiazem lub werapamil. W leczeniu częstoskurczu nadkomorowego skuteczna może być także ablacja. U pacjentów, z częstoskurczem nadkomorowym, którzy nie są kandydatami do ablacji lub nie wyrażają zgody na ablację oraz u których beta-adrenolityki, diltiazem, flekainid, propafenon lub werapamil są nieskuteczne lub przeciwwskazane, uzasadnione może być zastosowanie dofetylidu.

- arytmie komorowe: w wytycznych *ESC/PTK 2015* wskazano, że leczenie jawnej klinicznie arytmii komorowej może się odbywać za pomocą leków antyarytmicznych, wszczepianych urządzeń, ablacji lub leczenia chirurgicznego. W leczeniu komorowych zaburzeń rytmu, w większości krajów europejskich stosuje się: amiodaron, beta-adrenolityki, **dyzopiramid**, flekainid, meksyletynę, prokainamid, propafenon, chinidynę, ranolazynę, sotalol oraz werapamil. U pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem ICD, wytyczne wskazują, że można ostrożnie stosować leczenie skojarzone beta-adrenolitykiem i/lub antagonistę wapnia nienależącego do grupy pochodnych dihydropirydyny. Jeżeli takie leczenie jest nieskuteczne, pomocny może być amiodaron. Jeżeli farmakoterapia lub w wybranych przypadkach ablacja jest nieskuteczna, konieczna może być ablacja łącza przedsionkowo-komorowego.

W wytycznych *AHA/ACC/HRS 2017* wskazano, iż pacjenci z objawową, niezagrażającą życiu arytmia komorową mogą być leczeni beta-blokerami. U pacjentów z monomorficznym częstoskurczem komorowym, opornym na leki przeciwaritmiczne, można zastosować chirurgiczny zabieg ablacji. U pacjentów z częstoskurczem komorowym/migotaniem i trzepotaniem komór, u których leczenie beta-blokerami, innymi lekami antyarytmicznymi, zastosowanie ablacji jest nieskuteczne, nietolerowane lub niemożliwe do zastosowania, można rozważyć współczulne odnerwienie serca.

- kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory: wytycznych *ESC/PTK 2015* wskazano, że lekami antyarytmicznymi w kardiomiopatii przerostowej może być amiodaron, a w leczeniu zawężenia drogi odpływu lewej komory stosuje się **dyzopiramid** i beta-adrenolityki. Wytyczne zalecają wszczepienie ICD u pacjentów po przebyłym nagłym zatrzymaniu krążenia. U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym zwężeniem drogi odpływu lewej komory, którzy przyjmują beta-adrenolityki (lub werapamil), wytyczne zalecają stosowanie **dyzopiramidu** jako dodatkowe leczenie objawowe. Wytyczne wskazują, że można ostrożnie stosować diuretyki pętłowe lub tiazydowe oraz należy rozważyć leczenie diltiazemem, u pacjentów, którzy nie tolerują beta-adrenolityków i werapamilu lub mają przeciwwskazania do ich stosowania.

Zgodnie z wytycznymi *AHA/ACC/HRS 2017* pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy przeszli nagłe zatrzymanie krążenia spowodowane częstoskurczem komorowym lub migotaniem i trzepotaniem komór lub którzy mają trwałe spontaniczne epizody częstoskurczu komorowego, a spodziewane przeżycie przekracza 1 rok, rekomendowane jest wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD). W przypadku niemożliwości wszczepienia ICD, zaleca się stosowanie amiodaronu.

Według wytycznych *ACC/AHA 2011* beta-blokery są zalecane w leczeniu pacjentów z obturacyjną lub bezobjawową kardiomiopatią przerostową. U pacjentów, u których leczenie beta-blokerami jest

nieskuteczne lub występują działania niepożądane, zaleca się stosowanie werapamilu. Rozsądne jest łączenie **dyzopiramidu** z beta-blokerami lub werapamilem w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy nie reagują na leczenie samymi beta-blokerami lub samym werapamilem. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zaburzeniem odpływu lewej komory należy zachować ostrożność w stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz w stosowaniu blokerów receptora angiotensyny. U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia werapamilem lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania werapamilu, można rozważyć zastosowanie diltiazemu. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową i z migotaniem przedsionków stosowanie samego dyzopiramidu bez beta-blokerów lub werapamilu jest potencjalnie szkodliwe, gdyż dyzopiramid może nasilać przewodzenie przedsionkowo-komorowe i zwiększać częstość rytmu komorowego podczas epizodów migotania przedsionków.

- kardiomiopatia rozstrzeniowa: wytyczne *ESC/PTK 2015* zalecają optymalne leczenie zachowawcze inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), beta-adrenolitykami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*, MRA). Wytyczne zalecają wszczepienie ICD u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i nietolerowanym hemodynamicznie VT/VF lub objawową niewydolnością serca. Wytyczne rekomendują ablację przecewnikową u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i częstoskurczem nawrotnym z odnog pęczka Hisa opornym na leczenie zachowawcze.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rythmodan (dyzopiramid).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Arytmie nadkomorowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny RCT, *Lafuente-Lafuente 2015* (Cochrane Colaboration), dotyczący pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy mieli przywracany rytm zatokowy za pomocą leków antyarytmicznych oraz ocenę wpływu leczenia lekami przeciwarytmicznymi odnoszącego się do śmierci, udaru, zatorowości, działań niepożądanych leków i nawrotów migotania przedsionków.

Analizowane punkty końcowe to zgony, proarytmia oraz nawracające migotanie przedsionków. Dla porównania dyzopiramidu z innymi lekami przeciwarytmicznymi klasy I, analizowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnotowano istotnie statystycznie więcej zgonów w grupie pacjentów stosujących leki przeciwarytmiczne klasy IA (dyzopiramid i chinidyna) w porównaniu z grupą kontrolną. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Wnioski autorów przeglądu: Leki przeciwarytmiczne klasy IA, IC i III, leki klasy II (beta-blokery), są umiarkowanie skuteczne w utrzymaniu rytmu zatokowego po konwersji migotania przedsionków. Leki te wpływają na zwiększanie występowania zdarzeń niepożądanych, proarytmie, a niektóre z nich (m.in. dysopramid) wpływają na zwiększenie śmiertelności.

Odnaleziono również 2 badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do raportu: *Prystkowsky 1990* – otwarte badanie prospektywne, otwarte, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania dyzopiramidu u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi oraz *Carrasco 1985* - podwójnie zaślepienie randomizowane badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dyzopiramidu z placebo u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi.

W badaniu *Prystkowsky 1990*, spośród 217 pacjentów u 25 osób (12%) odnotowano efekty uboczne w wyniku leczenia dyzopiramidem. Nie odnotowano poważnych proarytmii.

W badaniu *Carrasco 1985*, uznano, że stosowanie leczenia dyzopiramidem było całkowicie skuteczne u 18% pacjentów, u 52% było częściowo skuteczne, u 30% było nieskuteczne. U 20% odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej godzinowej częstości występowania dodatkowych skurczów nadkomorowych, przy jednoczesnej supresji częstoskurczów nadkomorowych. Silne działanie antycholinergiczne zaobserwowano u 41% pacjentów. U 6 pacjentów odnotowano podrażnienie żołądkowo-jelitowe po podaniu początkowej dawki, u 1 pacjenta pojawił się dyskomfort w nadbrzuszu i nietrzymanie moczu.

Arytmie komorowe

Odnaleziono 4 badania spełniających kryteria włączenia do raportu, 3 badania randomizowane (*Jonason 1988*, *Libersa 1987*, *Naccarella 1985*) oraz 1 badanie obserwacyjne (*Carrasco 1985*), opisane w rozdz. dot arytmii nadkomorowych niniejszego opracowania.

W badaniu *Jonason 1988* (RCT, typu cross-over, porównanie: dyzopiramid vs propafenon) liczba PVC w trakcie leczenia dyzopiramidem lub propafenonem w porównaniu do okresu przed leczeniem została zmniejszona odpowiednio o 63,5% i 91,4%. Różnice w skuteczności leczenia, w odniesieniu do tego punktu końcowego, były istotne statystycznie ($p < 0,01$). U 3 pacjentów zaobserwowano wzrost liczby PVC w czasie stosowania dyzopiramidu, natomiast w czasie leczenia propafenonem: u 1 pacjenta. Przedział PR i czas trwania zespołu QRS były przedłużone przez oba leki ($p < 0,001$), jednakże w przypadku zastosowania dyzopiramidu przedłużenie to było mniej wyraźne niż podczas stosowania propafenonu ($p < 0,01$). Dyzopiramid stanowił preferencyjny lek dla 38% pacjentów, 49% preferowało stosowanie propafenonu, natomiast 13% nie wskazało preferowanego leku.

Dwóch pacjentów wymagało zmniejszenia dawki dyzopiramidu z powodu wystąpienia działań niepożądanych: jeden z powodu zaburzenia mikiacji i suchości w ustach, drugi z powodu bólów głowy, wzdęć i parestezji w klatce piersiowej.

W badaniu *Libersa 1987* (RCT, typu cross-over, porównanie: dyzopiramid vs propafenon), w przypadku nieuwzględnienia pacjentów, u których wzrosła liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych, średnie zmniejszenie przedwczesnych pobudzeń komorowych w czasie stosowania dyzopiramidu wyniosło 47%, natomiast w czasie stosowania propafenonu wyniosło 91%. Ponad 80% redukcję liczby przedwczesnych pobudzeń komorowych uzyskało 2 z 9 pacjentów po zastosowaniu dyzopiramidu, natomiast po zastosowaniu propafenonu: 5 z 9 pacjentów. Całkowite ustąpienie arytmii stwierdzono u 2 z 8 pacjentów po zastosowaniu dyzopiramidu i u 5 z 8 pacjentów po zastosowaniu propafenonu. U jednego pacjenta w trakcie leczenia dyzopiramidem wzrosła liczba epizodów arytmii, natomiast w trakcie leczenia propafenonem u żadnego. W trakcie stosowania dyzopiramidu nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian odnoszących się do odcinka RP, QRS lub QT w porównaniu do wartości uzyskanych podczas okresu kontrolnego badania. W trakcie stosowania propafenonu stwierdzono IS wzrost interwału PR o 15% oraz QRS o 19%.

Podczas stosowania dyzopiramidu, u 1 pacjenta stwierdzono światłowstręt. Podczas stosowania propafenonu, u 4 pacjentów stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych: zaburzenia widzenia, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, zmiany w odczuwaniu smaków, bloki przedsionkowo-komorowe z pogorszeniem funkcji zatokowej w porównaniu z okresem przed zastosowaniem leczenia. Żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia stosowanej dawki leku lub przerwania stosowania leku. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.

W badaniu *Naccarella 1985* (RCT, typu cross-over, porównanie: dyzopiramid vs propafenon), stwierdzono, iż stosowanie dyzopiramidu w porównaniu ze placebo spowodowało istotną statystycznie redukcję częstości PVC o $67 \pm 28\%$ ($p < 0,008$). W odniesieniu do propafenonu w porównaniu z placebo, terapia propafenonem spowodowała istotną statystycznie redukcję częstości PVC o $66 \pm 54\%$ ($p < 0,005$).

W czasie stosowania dyzopiramidu, u 3 pacjentów stwierdzono łagodne zdarzenia niepożądane, nie wymagały one zaprzestania terapii. Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 5 pacjentów: u 2 spośród nich konieczne było zmniejszenie dawki dyzopiramidu, natomiast u pozostałych 3 pacjentów przerwano terapię dyzopiramidem.

Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem odpływu lewej komory

Odnaleziono 3 badania spełniające kryteria włączenia do raportu: *Haruki 2014* – badanie retrospektywne, w którym porównywano wpływ stosowania flekainidu ze stosowaniem dyzopiramidu na ciśnienie w lewej komorze serca i objawy kardiomiopatii przerostowej oraz badanie *Hartmann 1992*, w którym oceniano wpływ dyzopiramidu i propranolu w porównaniu z placebo na funkcje lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w spoczynku oraz podczas ćwiczeń.

W badaniu *Haruki 2014* w grupie leczonej dyzopiramidem LVPG uległo zmniejszeniu z $74,5 \pm 26,4$ do $31,4 \pm 24,8$ mmHg ($p < 0,001$), natomiast w grupie leczonej flekainidem: z $79,8 \pm 36,6$ do $39,2 \pm 36,7$ mmHg ($p = 0,003$). Procentowa redukcja LVPG była podobna w obu grupach i wyniosła odpowiednio: dyzopiramid: $-57,1 \pm 33,0\%$, flekainid: $-47,9 \pm 43,2\%$ ($p = 0,425$). Stwierdzono istotną statystycznie poprawę stanu pacjentów wg klasyfikacji

NYHA zarówno po leczeniu dyzopiramidem ($p=0,038$) i po leczeniu flekainidem ($p=0,021$), natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie tego punktu końcowego dla porównania dyzopiramid vs flekainid ($p=0,331$).

U jednego pacjenta leczonego dyzopiramidem stwierdzono miękkość spowodowaną niepowodzeniem redukcji LVPG. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do korygowania odcinków QT (dyzopiramid 465 ± 47 ms; flekainid: 462 ± 36 ms; $p=0,871$) oraz tętna ambulatoryjnie mierzonego za pomocą echokardiogramu (dyzopiramid: $69,3 \pm 12,7$ /min.; flekainid: $62,6 \pm 10,2$ /min.; $p=0,280$).

W badaniu *Hartmann 1992* po długotrwałym stosowaniu dyzopiramidu frakcja wyrzutowa lewej komory w czasie spoczynku istotnie statystycznie zmniejszyła się. Szczytowa prędkość opróżniania lewej komory również istotnie statystycznie się zmniejszyła. Po zastosowaniu dyzopiramidu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do funkcjonowania lewej komory po wykonaniu ćwiczeń. Po zastosowaniu propranololu wzrosła RER oraz PFR była znacząco mniejsza w porównaniu do wartości początkowych. Wywołany ćwiczeniami czas do osiągnięcia szczytowej prędkości napełniania był istotnie statystycznie mniejszy po zastosowaniu propranololu. Po zastosowaniu jednorazowej wysokiej dawki, dyzopiramid spowodował istotnie statystycznie mniejszą poprawę odnoszącą się do mierzonego tętna w porównaniu do zastosowania propranololu. Po zastosowaniu długotrwałej terapii, tętno spoczynkowe i po ćwiczeniach było wyższe po leczeniu dyzopiramidem niż propranololem. PER oraz PFR mierzone podczas ćwiczeń były istotnie statystycznie wyższe po leczeniu dyzopiramidem niż propranololem, natomiast TPFR IS niższe.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT ani badania pierwotnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania, odnoszącego się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dyzopiramidu w leczeniu kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana Prof. Andrzeja Wysokińskiego, KW w dziedzinie kardiologii, terapia dyzopiramidem powinna być finansowana ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach u wybranych pacjentów – szczególnie u osób z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu oraz u pacjentów z wagotoniczną postacią migotania przedsionków oraz u osób z migotaniem przedsionków, u których zabieg ablacji podłoża arytmii i/lub inne dostępne w Polsce leki (propafenon, sotalol, amiodaron) są nieskuteczne lub ich stosowanie jest niemożliwe z powodu działań ubocznych.

Ponadto, według Pana Prof. Andrzeja Wysokińskiego, schorzenia wskazane we wniosku MZ pociągają za sobą szereg następstw, szczególnie w przypadku migotania przedsionków, zwiększającego ryzyko zgonu 2-krotnie oraz 5-krotnie ryzyko udaru mózgu, oraz w przypadku kardiomiopatii rozstrzeniowej, która poza znacznym pogorszeniem jakości życia, niesie ze sobą zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego.

Aktualny stan finansowania

Wraz ze zleceniem MZ otrzymano dane dotyczące wielkości importu docelowego produktów leczniczych Rythmodan (dyzopiramid) oraz Rythmodan Retard (dyzopiramid) w ocenianych wskazaniach w latach 2016-2017. Z otrzymanych informacji wynika, że w latach 2016-2017 sprowadzono: 351 opakowań leku Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki / tabletki á 100 mg, opakowanie 40 kapsułek / tabletek, na łączną kwotę 9 063 zł brutto oraz 40 opakowań leku Rythmodan Retard (dyzopiramid) kapsułki á 250 mg, opakowanie 20 kapsułek, na łączną kwotę 1 800 zł brutto.

Łącznie płatnik publiczny poniósł koszt w wysokości 10 863 zł. Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podane kwoty nie zawierają marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowych leków kwota zgód na refundację w latach 2016-2017 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł Narodowy Fundusz Zdrowia w związku z ich finansowaniem.

Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt za 1 opakowanie á 40 kapsułek / tabletek leku Rythmodan, kapsułki / tabletki, 100 mg wynosi 26,5 zł brutto, zaś średni koszt za 1 opakowanie á 20 kapsułek leku Rythmodan Retard, kapsułki, 250 mg, wynosi 45,15 zł brutto.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie uzyskano informacji o sprowadzaniu z zagranicy produktów leczniczych możliwych do zastosowania jako alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach.

Wpływ na budżet

Z uwagi na brak jednoznacznych danych o całej populacji docelowej (brak danych odnoszących się do populacji pacjentów z arytmiami komorowymi oraz z kardiomiopatią rozstrzeniową), niemożliwe jest oszacowanie wpływu finansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

9. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
ACC/AHA/HRS 2011	American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice: Guidelines Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. <i>Circulation</i> . 2011;124:e783-e831
ACC/AHA/HRS 2015	American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia. <i>Circulation</i> . 2016;133:e506-e574.
AHA/ACC/HRS 2017	American Heart Association/ American College of Cardiology / Heart Rhythm Society: Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. 23 October 2017
ESC/PTK 2014	European Society of Cardiology: Wytoczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej w 2014 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej. <i>Kardiologia Polska</i> 2014; 72, 11: 1054–1126
ESC/PTK 2015	European Society of Cardiology: Wytoczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym w 2015 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym. <i>Kardiologia Polska</i> 2015; 73, 10: 795–900
ESC/PTK 2016	European Society of Cardiology: Wytoczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw leczenia migotania przedsionków. Dokument opracowano przy szczególnym udziale European Heart Rhythm Association (EHRA). Dokument uzyskał poparcie European Stroke Organisation (ESO). <i>Kardiologia Polska</i> 2016; 74, 12: 1359–1469
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence: Atrial fibrillation: management. 18 June 2014
Badania kliniczne	
Carrasco 1985	Carrasco H.A., et al: Effect of low oral doses of disopyramide and amiodarone on ventricular and atrial arrhythmias of chagasic patients with advanced myocardial damage. <i>International Journal of Cardiology</i> , 9 (1985) 425-438
Hartmann 1992	Hartmann A., et al: Effect of Propranolol and Disopyramide on Left Ventricular Function at Rest and during Exercise in Hypertrophic Cardiomyopathy. <i>Cardiology</i> 1992;80: 81-88
Haruki 2014	Haruki S., et al: Effects of flecainide on left ventricular pressure gradient and symptoms in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a comparison of flecainide and disopyramide. <i>Heart Vessels DOI</i> 10.1007/s00380-014-0534-3
Jonason 1988	Jonason T., et al: Propafenone versus Disopyramide for Treatment of Chronic Symptomatic Ventricular Arrhythmias. <i>Acta Med Scand</i> 1988: 223: 515-23
Lafuente-Lafuente 2015	Lafuente-Lafuente C, et al: Antiarrhythmics formaintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 3. Art. No.: CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub4
Libersa 1987	Libersa C., et al: Propafenone Versus Disopyramide: A Double-Blind Randomized Crossover Trial in Patients Presenting Chronic Ventricular Arrhythmias. <i>Clin. Cardiol.</i> 10, 405-410 (1987)
Naccarella 1985	Naccarella F., et al: Comparison of propafenone and disopyramide for treatment of chronic ventricular arrhythmias: Placebo-controlled, double-blind, randomized crossover study. <i>American Heart Journal</i> 109:833, 1985
Prystkowsky 1990	Prystkowsky E.N., et al: Use of disopyramide by arrhythmia specialists after Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: Patient selection and initial outcome. <i>American Heart Journal</i> , Volume 121, Number 5, May 1991
Pozostałe publikacje	
ChPL Amiodaron	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Opacorden, 200 mg (data dostępu 19.06.2018)
ChPL Bisoprolol	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Bicardef, 5 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Bicardef, 10 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Bisoprolol Actavis, 5 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Bisoprolol Actavis, 10 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Bisoprolol VP, 5 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Bisoprolol VP, 10 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Bisoratio, 5 mg, 10 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Corectin, 5 mg, 10 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Coronal, 5 mg, 10 mg (data dostępu 19.06.2018)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Sobycor, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg (data dostępu 19.06.2018)
ChPL Propafenon	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Polfenon, 150 mg, 300 mg (data dostępu 19.06.2018)
ChPL Rythmodan	Summary of Product Characteristics – Rythmodan, 100 mg Capsules (data dostępu 19.06.2018)
	Summary of Product Characteristics – Rythmodan, 100mg Capsules (data dostępu 19.06.2018)

ChPL Rythmodan Retard	Summary of Product Characteristics - Rythmodan Retard (data dostępu 19.06.2018)
Mandecki 2005	Mandecki T. Zaburzenia rytmu i przewodzenia. W: Mandecki T. Kardiologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, Wydanie II zmienione i uaktualnione
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.32)
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 28 maja 2018 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego obejmujących leczenie zaburzeń rytmu serca
Raport WT.521.4.2016	E34 Wszczepienie / wymiana kardiowertera defibrylatora jedno-/ dwujamowego oraz E36 wszczepienie / wymiana CRT-D > 17 r.ż. Opracowanie na potrzeby taryfy. AOTMiT 29.04.2016 r.
Szczeklik 2017	Tusz-Gluza M.: Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia. Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
Źródła internetowe	
<p>https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6 - (dostęp dnia 16.06.2018 r.) https://www.medicines.org.uk/emc/product/2752/smpc (dostęp dnia 14.06.2018 r.), https://www.medicines.org.uk/emc/product/147/smpc (dostęp dnia 14.06.2018 r.), http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1494569193622.pdf (data dostępu 14.06.2018 r.), https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=017447 (data dostępu 14.06.2018 r.)</p>	

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Arytmie nadkomorowe

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed via Medline (data ostatniego wyszukiwania: 11.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	Search (((Disopyramide) OR "Disopyramide"[Mesh]) OR (((Disopyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen))) AND (((((((supraventricular arrhythmias) OR atrial fibrillation) OR atrial fibrillation*) OR atrial flutter) OR atrial flutter*) OR atrial tachycardia) OR atrial tachycardia*) OR atrial premature extrasystole) OR atrial premature extrasystole*) OR "Atrial Premature Complexes"[Mesh]) Filters: Humans; English; Polish	199
#22	Search (((Disopyramide) OR "Disopyramide"[Mesh]) OR (((Disopyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen))) AND (((((((supraventricular arrhythmias) OR atrial fibrillation) OR atrial fibrillation*) OR atrial flutter) OR atrial flutter*) OR atrial tachycardia) OR atrial tachycardia*) OR atrial premature extrasystole) OR atrial premature extrasystole*) OR "Atrial Premature Complexes"[Mesh]) Filters: Humans; English	197
#21	Search (((Disopyramide) OR "Disopyramide"[Mesh]) OR (((Disopyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen))) AND (((((((supraventricular arrhythmias) OR atrial fibrillation) OR atrial fibrillation*) OR atrial flutter) OR atrial flutter*) OR atrial tachycardia) OR atrial tachycardia*) OR atrial premature extrasystole) OR atrial premature extrasystole*) OR "Atrial Premature Complexes"[Mesh]) Filters: Humans	293
#20	Search (((Disopyramide) OR "Disopyramide"[Mesh]) OR (((Disopyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen))) AND (((((((supraventricular arrhythmias) OR atrial fibrillation) OR atrial fibrillation*) OR atrial flutter) OR atrial flutter*) OR atrial tachycardia) OR atrial tachycardia*) OR atrial premature extrasystole) OR atrial premature extrasystole*) OR "Atrial Premature Complexes"[Mesh])	322
#19	Search ((Disopyramide) OR "Disopyramide"[Mesh]) OR (((Disopyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen)	2058
#18	Search (((((((supraventricular arrhythmias) OR atrial fibrillation) OR atrial fibrillation*) OR atrial flutter) OR atrial flutter*) OR atrial tachycardia) OR atrial tachycardia*) OR atrial premature extrasystole) OR atrial premature extrasystole*) OR "Atrial Premature Complexes"[Mesh]	87223
#17	Search "Atrial Premature Complexes"[Mesh]	472
#15	Search atrial premature extrasystole*	3
#14	Search atrial premature extrasystole	1963
#13	Search atrial tachycardia*	3425
#12	Search atrial tachycardia	15905
#11	Search atrial flutter*	7752
#10	Search atrial flutter	8583
#9	Search atrial fibrillation*	69215
#8	Search atrial fibrillation	70397
#7	Search supraventricular arrhythmias	11412
#6	Search "Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]	191935
#4	Search (((Disopyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen	2058
#3	Search "Disopyramide"[Mesh]	1575
#1	Disopyramide	2050

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	disopyramide/	4688
#2	(Disopyramide or bythmodan or dicorantil or diisopyramide or diso duriles or disonorm or disopyramidum or durbis or dysopyramide or lispine or napamide or norpace cr or palpitin or rhythmmodan or rhythmmodul or ritmodan or rythmodan or rythmodan la or rhythmmodul or rytmodul or searle 703).ab,kw,ti.	1089

#3	1 or 2	4815
#4	(supraventricular arrhythmias or atrial fibrillation or atrial f brillation* or atrial flutter or atrial flutter* or atrial tachycardia or atrial tachycardia* or atrial premature extrasystole or atrial premature extrasystole* or Atrial Premature Complexes).ab,kw,ti.	107693
#5	3 and 4	1036

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Disopyramide] explode all trees	135
#2	Disopyramide	268
#3	#1 or #2	268
#4	supraventricular arrhythmias	443
#5	atrial f brillation	10016
#6	atrial f brillation*	10019
#7	atrial flutter	939
#8	atrial flutter*	944
#9	atrial tachycardia	1253
#10	atrial tachycardia*	1268
#11	atrial premature extrasystole	46
#12	atrial premature extrasystole*	55
#13	MeSH descriptor: [Atrial Premature Complexes] explode all trees	27
#14	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	10659
#15	#3 and #14	64

Arytmie komorowe

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed via Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#21	Search (((((((("Disopyramide"[Mesh]) OR Di\$opyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen) OR Palpitine)) AND (((((((ventricular arrhythmia*) OR ventricular fibrillation*) OR cardiac flutter*) OR ventricular tachycardia*) OR premature ventricular contraction*) OR Premature ventricular complex*) OR PVC) Filters: Humans; English; Polish	268
#20	Search (((((((("Disopyramide"[Mesh]) OR Di\$opyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen) OR Palpitine)) AND (((((((ventricular arrhythmia*) OR ventricular fibrillation*) OR cardiac flutter*) OR ventricular tachycardia*) OR premature ventricular contraction*) OR Premature ventricular complex*) OR PVC) Filters: Humans; English	265
#19	Search (((((((("Disopyramide"[Mesh]) OR Di\$opyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen) OR Palpitine)) AND (((((((ventricular arrhythmia*) OR ventricular fibrillation*) OR cardiac flutter*) OR ventricular tachycardia*) OR premature ventricular contraction*) OR Premature ventricular complex*) OR PVC) Filters: Humans	337
#18	Search (((((((("Disopyramide"[Mesh]) OR Di\$opyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen) OR Palpitine)) AND (((((((ventricular arrhythmia*) OR ventricular fibrillation*) OR cardiac flutter*) OR ventricular tachycardia*) OR premature ventricular contraction*) OR Premature ventricular complex*) OR PVC)	427
#17	Search (((((((("Disopyramide"[Mesh]) OR Di\$opyramide) OR Norpace) OR Palpitin) OR Rhythmodan) OR Ritmilen) OR Rythmilen) OR Palpitine	2058
#16	Search Palpitine	2050
#15	Search Rythmilen	2050
#14	Search Ritmilen	2056
#13	Search Rhythmodan	2052
#12	Search Palpitin	2050
#11	Search Norpace	2050

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search Di\$opyramide	0
#9	Search "Disopyramide"[Mesh]	1575
#8	Search ((((((ventricular arrhythmia*) OR ventricular fibrillation*) OR cardiac flutter*) OR ventricular tachycardia*) OR premature ventricular contraction*) OR Premature ventricular complex*) OR PVC	61698
#7	Search PVC	5943
#6	Search Premature ventricular complex*	851
#5	Search premature ventricular contraction*	1822
#4	Search ventricular tachycardia*	26859
#3	Search cardiac flutter*	3
#2	Search ventricular fibrillation*	24705
#1	Search ventricular arrhythmia*	17619

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	disopyramide/	4688
#2	Di\$opyramide.ab,kw,ti.	1059
#3	Norpace.ab,kw,ti.	6
#4	Palpitin.ab,kw,ti.	4
#5	Rhythmodan.ab,kw,ti.	0
#6	Ritmilen.ab,kw,ti.	9
#7	Rythmilen.ab,kw,ti	0
#8	Palpitine.ab,kw,ti.	0
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	4803
#10	"ventricular arrhythmia*".ab,kw,ti.	23003
#11	"ventricular fibrillation*".ab,kw,ti.	19995
#12	"cardiac flutter*".ab,kw,ti.	4
#13	ventricular tachycardia.ab,kw,ti.	26829
#14	ventricular tachycardias.ab,kw,ti.	1694
#15	"premature ventricular contraction*".ab,kw,ti.	2280
#16	"Premature ventricular complex*".ab,kw,ti.	1056
#17	PVC.ab,kw,ti.	7509
#18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	64225
#19	9 and 18	761
#20	limit 19 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	548

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Disopyramide] explode all trees	135
#2	Di\$opyramide	0
#3	Disopyramide	268
#4	Norpace	9
#5	Palpitin	0
#6	Rhythmodan	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Ritmilen	1
#8	Rythmilen	0
#9	Palpitine	0
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	269
#11	ventricular arrhythmia*	4129
#12	ventricular fibrillation*	3162
#13	cardiac flutter*	410
#14	ventricular tachycardia*	2520
#15	premature ventricular contraction*	294
#16	Premature ventricular complex*	586
#17	PVC	323
#18	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	7211
#19	#10 and #18	120

Kardiomiopatie

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed via Medline(data ostatniego wyszukiwania: 7.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search (((Cardiomyopath* OR Myocardial Diseases OR Disease\$, Myocardial OR Myocardial Disease\$ OR Myocardiopath*)) OR "Cardiomyopathies"[Mesh]) AND (((Di\$sopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rhythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen)) OR "Disopyramide"[Mesh]) Filters: Humans; English; Polish	143
#9	Search (((Cardiomyopath* OR Myocardial Diseases OR Disease\$, Myocardial OR Myocardial Disease\$ OR Myocardiopath*)) OR "Cardiomyopathies"[Mesh]) AND (((Di\$sopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rhythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen)) OR "Disopyramide"[Mesh]) Filters: Humans; English	142
#8	Search (((Cardiomyopath* OR Myocardial Diseases OR Disease\$, Myocardial OR Myocardial Disease\$ OR Myocardiopath*)) OR "Cardiomyopathies"[Mesh]) AND (((Di\$sopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rhythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen)) OR "Disopyramide"[Mesh]) Filters: Humans	179
#7	Search (((Cardiomyopath* OR Myocardial Diseases OR Disease\$, Myocardial OR Myocardial Disease\$ OR Myocardiopath*)) OR "Cardiomyopathies"[Mesh]) AND (((Di\$sopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rhythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen)) OR "Disopyramide"[Mesh])	210
#6	Search ((Di\$sopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rhythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen)) OR "Disopyramide"[Mesh]	2058
#5	Search ((Cardiomyopath* OR Myocardial Diseases OR Disease\$, Myocardial OR Myocardial Disease\$ OR Myocardiopath*)) OR "Cardiomyopathies"[Mesh]	277611
#4	Search Cardiomyopath* OR Myocardial Diseases OR Disease\$, Myocardial OR Myocardial Disease\$ OR Myocardiopath*	277611
#3	Search "Cardiomyopathies"[Mesh]	85916
#2	Search Di\$sopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rhythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen	2058
#1	Search "Disopyramide"[Mesh]	1575

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 7.06.2018 r.)

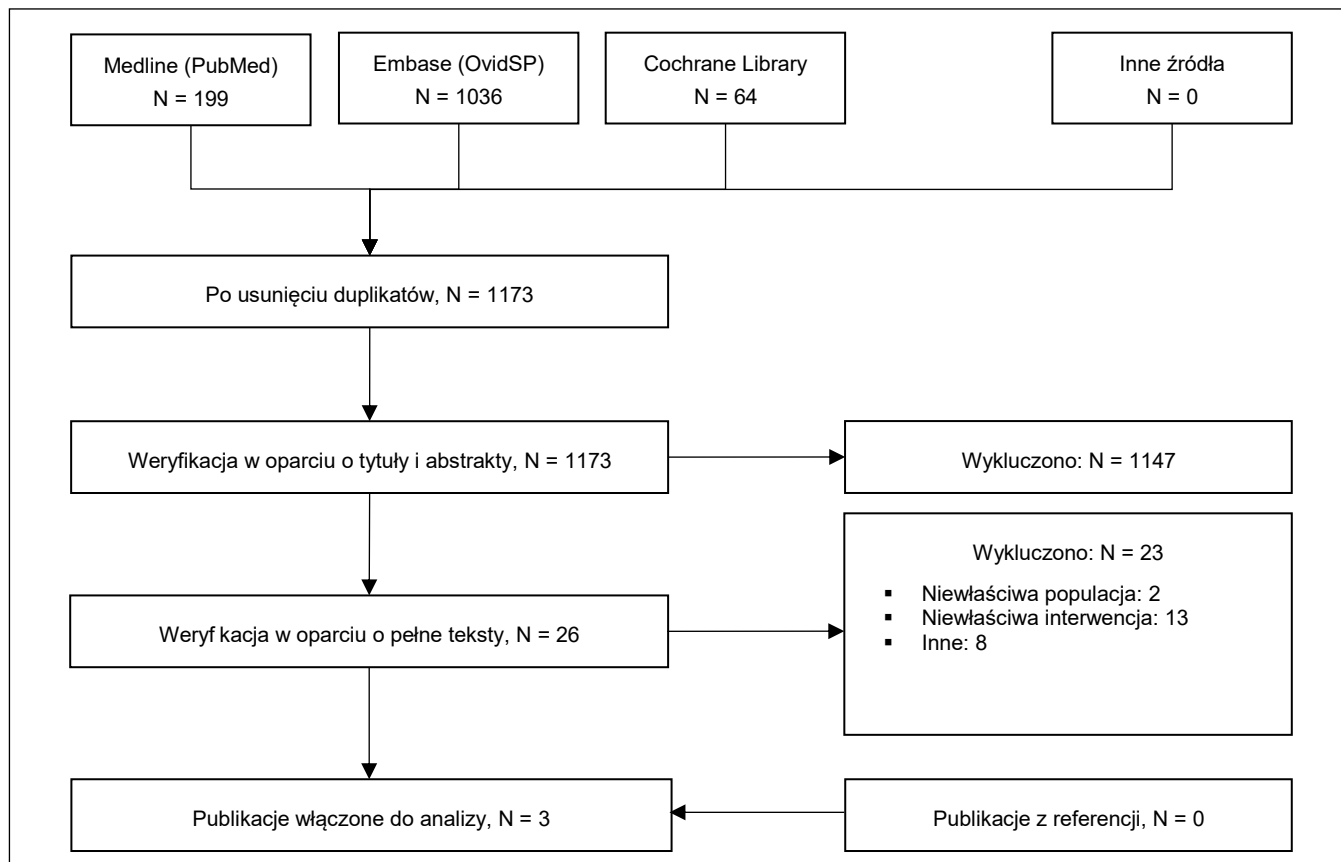
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp disopyramide/	4687
#2	(di\$sopyramide or bythmodan or dicorantil or diso duriles or disonorm or disopyramidum or durbis or dysopyramide or lispine or napamide or norpace cr or palpitin or r\$ythmodan or rhythmodul or ritmodan or rythmodan la or ryt\$modul or searle 703).ab,kw,ti.	1086
#3	exp cardiomyopathy/	108537
#4	(cardiomyopath* or heart myopathy or myocardiopathy or primary myocardial disease).ab,kw,ti.	93446
#5	3 or 4	126185
#6	2 and 5	122
#7	limit 6 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	71

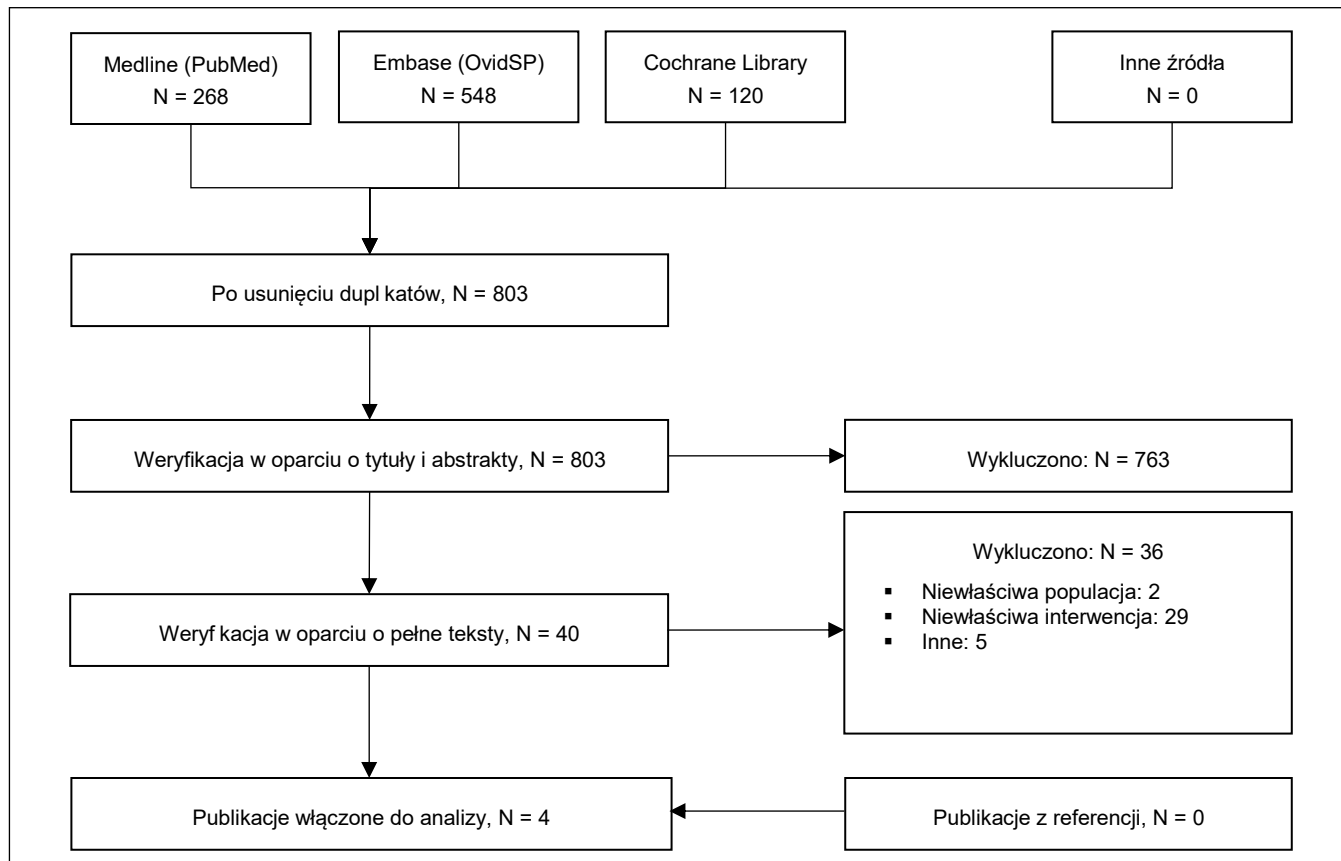
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 7.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Disopyramide] explode all trees	135
#2	disopyramide	268
#3	#1 or #2	268
#4	MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees	1841
#5	cardiomyopath*	3477
#6	#4 or #5	4072
#7	#3 and #6	13

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Arytmie nadkomorowe



Arytmie komorowe

Kardiomiopatie