



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Orcibest (siarczan orcyprenaliny)
we wskazaniach:
blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła
zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu
węzłowego

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.20.2019

Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.

Wykaz skrótów

ACC	American College of Cardiology
AEPC	Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AF	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
AV	przedsionkowo-komorowy (ang. atrio-ventricular)
bd	brak danych
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPS	badanie elektrofizjologiczne serca (ang. electrophysiology study)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HRS	The Heart Rhythm Society
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
napad MAS	napad Morgagniego, Adamsa i Stokesa
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Problem zdrowotny.....	6
3.2 Liczebność populacji	11
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
3.1. Technologia oceniana	12
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	13
4. Opinie ekspertów klinicznych	15
5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych	16
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	16
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
6. Wskazanie dowodów naukowych	24
6.1. Opis metodyki.....	24
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	24
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	25
6.4. Wyniki	26
6.4.1. Analiza skuteczności	26
6.4.2. Analiza bezpieczeństwa	28
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	29
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 32	
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	33
8. Kluczowe informacje i wnioski	35
9. Źródła.....	38
10. Załączniki.....	39
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	39
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Orcibest w analizowanych wskazaniach	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	05.11.2019
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.6069.2019.AD
Data wpłynięcia uzupełnienia zlecenia (DD.MM.RRRR)	10.12.2019
i znak pisma	PLD.46434.6069.2019.4.AD

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Orcibest, Orciprenaline sulfate, w postaci tabletek oraz syropu, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, 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. 2019 poz. 784, 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

Analizowane technologie medyczne:

- Orcibest, siarczan orcyprenaliny, w postaci tabletek oraz syropu

Do finansowania we wskazaniach:

- blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.11.2019 r., znak PLD.46434.6069.2019.AD (data wpływu do AOTMiT: 5.11.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orcibest (Orciprenaline sulfate), w postaci tabletek we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego. Pismem z dnia 10.12.2019 r., znak PLD.46434.6069.2019.4.AD (data wpływu do AOTMiT: 10.12.2019 r.), Minister Zdrowia uzupełnił zlecenie z dnia 5.11.2019 o inną postać leku Orcibest – syrop.

Produkt Orcibest (Orciprenaline sulfate) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej wydanego przez EMA. Produkt ten nie jest więc dostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, ale może być sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

2.2. Problem zdrowotny

Blok przedsionkowo-komorowy (AV)

Definicja

Blok przedsionkowo-komorowy (ang. atrio-ventricular, AV) oznacza utrudnienie lub zablokowanie przewodzenia impulsu z przedsionków do komór serca, które może pojawić się na każdym poziomie – od łącza AV do niżej położonych struktur odpowiedzialnych za przewodzenie śródkomorowe. Zaburzenia przewodzenia dotyczą najczęściej tylko jednego miejsca, lecz mogą się również pojawić jednocześnie na kilku poziomach.

Klasyfikacja

Blok AV może być czasowy, napadowy lub stały. Ze względu na umiejscowienie bloki dzieli się na:

- proksymalne (na poziomie węzła AV),
- dystalne (poniżej węzła AV).

Wyróżnia się trzy postacie bloku AV. Szczegóły klasyfikacji zestawiono w poniższej tabeli

Tabela 1. Klasyfikacja i opis postaci bloku przedsionkowo-komorowego

Postać	Opis	
Blok przedsionkowo-komorowy I*	Załamek P związany z przewodzeniem przedsionkowo-komorowym i odstępem PR >200 ms (dokładniej – jest to opóźnienie przedsionkowo-komorowe, ponieważ żadne załamki P nie są blokowane)	
Blok przedsionkowo-komorowy II*	Załamek P ze stałym rytmem (100 uderzeń/min), w którym występuje przewodzenie przedsionkowo-komorowe, ale nie w stosunku 1:1	
Blok przedsionkowo-komorowy II*	Typu Mobitz I	Załamek P o stałym rytmie (<100 uderzeń/min) z okresowym, pojedynczym, nieprzewodzącym załamkiem P związanym z innymi załawkami P przed i po nieprzewodzącym załamku P o nierównych odstępach PR
	Typu Mobitz II	Załamek P o stałym rytmie (<100 uderzeń/min) z okresowym, pojedynczym, nieprzewodzącym załamkiem P związanym z innymi załawkami P przed i po nieprzewodzącym załamku P o stałych odstępach PR (z wyjątkiem bloku przedsionkowo-komorowego o stosunku 2:1)
	Blok przedsionkowo-komorowy 2:1	Załamek P o stałym rytmie (lub prawie stałym rytmie z powodu arytmii zatokowo-komorowej, <100 uderzeń/min), gdzie każdy inny załamek P przewodzi do komór

Postać		Opis
	Zaawansowany, blok przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia	≥2 kolejno występujące załamki P ze stałym, fizjologicznym rytmem, które nie przewodzą do komór i z dowodem (w postaci badania) na przewodzenie przedsionkowo-komorowe
Blok przedsionkowo-komorowy III° (całkowity blok serca)		Brak dowodów przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Epidemiologia

Występowanie wrodzonego bloku przedsionkowo-komorowego szacuje się na 1:15 000 do 1:22 000 żywych urodzeń. Nabyty blok przedsionkowo-komorowy może być wywołany m.in. zawałem serca. Bloki AV różnego stopnia występują u ok. 12-25% wszystkich pacjentów ze świeżym zawałem serca (I stopnia – u 2-12%, II stopnia – u 3-10%, III stopnia – u 3-7%). Ponadto bloki AV różnego stopnia występują u ok. 3% pacjentów z zapaleniem wsierdza lub mięśnia sercowego wywołanych przez choroby infekcyjne takie jak: borelioza, gorączka reumatyczna, choroba Chagasa, gruźlica, odra czy świnka.

Przebieg naturalny, etiologia i patogeneza

Przyczyny powstania zaburzenia przewodzenia AV są różne. Mogą być spowodowane miejscowymi zmianami organicznymi w układzie przewodzącym np.: wrodzony blok, zawał serca, niedokrwienie lub zwyrodnienie układu przewodzącego (choroba Lenègre'a, choroba Lev'a). Inną przyczyną powstania zaburzenia przewodzenia AV mogą być czynniki zewnętrzne np. leki tj. β-blokery, werapamil, diltiazem, glikozydy naparstnicy, leki antyarytmiczne klasy I, amiodaron. Blok AV wywołany zawałem serca, boreliozą (chorobą z Lyme) lub działaniem leków zwalniających przewodzenie AV ma charakter przejściowy. W innych przypadkach ma charakter przewlekły, a objawy nawracają.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne chorych z blokiem AV zależą od wielu czynników takich jak: występowanie bradykardii przetrwałej lub okresowej, jej nasilenia, wieku chorego, obecności choroby organicznej serca i stopnia aktywności ruchowej pacjenta. Objawy są bardzo zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania, chory może skarżyć się na gorszą tolerancję wysiłku lub poronne omdlenia, ale mogą też występować omdlenia i zgon sercowy.

Objawy kliniczne występujące w czasie napadu MAS (Morgagniego, Adamsa i Stokesa) dostarczają orientacyjnych informacji o czasie trwania asystolii: 3-5 s – mroczki przed oczami, zawroty głowy, 10-15 s – utrata przytomności, 20-30 s – drgawki. Poważniejsze objawy są często związane z zaawansowanym blokiem AV II stopnia i III stopnia, szczególnie dystalnym.

Rozpoznanie

Niezależnie od stopnia bloku AV podstawą rozpoznania jest EKG. Blok AV I° rozpoznaje się gdy odstęp PQ przekracza 200 ms, natomiast w bloku AV II° typu II blok występuje bez wcześniejszego wydłużania PQ, a następny odstęp PQ nie zmienia się. Blok może się utrzymywać przez 2 lub więcej pobudzeń, tj. po 2 kolejnych załawkach P nie występuje QRS i w tym przypadku mówi się o zaawansowanym bloku II°. Szczególną postacią bloku AV II° jest blok 2:1, który może reprezentować zarówno typ I, jak i typ II zaburzeń przewodzenia. W bloku AV III° załamki P i zespoły QRS występują niezależnie, a częstotliwość rytmu komór jest wolniejsza niż przedsionków.

Jeżeli blok AV występuje tylko przejściowo pomocny jest EKG rejestrowany metodą Holtera (>24H), pętlowy rejestrator zewnętrzny lub rejestrator zdarzeń.

Leczenie

Zgodnie z Interną Szczekilką 2018 przewlekłe bloki AV I° i II° typu Wenckebacha najczęściej nie wymagają leczenia. Należy dążyć do odstawienia leków wydłużających czas przewodzenia AV, a chorzy wymagają okresowej kontroli. W innych przypadkach należy rozważyć stymulację serca. Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wskazania do stymulacji serca w nabytym bloku AV

Rodzaj zaburzeń przewodzenia	Wskazanie	Uwagi
Bradykardia przetrwała	blok III° lub blok II° typu II niezależnie od występowania objawów podmiotowych	skuteczna, zalecana

Rodzaj zaburzeń przewodzenia	Wskazanie	Uwagi
	blok II° typu I, który jest przyczyną objawów podmiotowych lub w badaniu EPS został zlokalizowany w obrębie lub poniżej pęczka Hisa	dane niejednoznaczne, raczej zalecana
Okresowy lub napadowy blok AV	przemijający lub napadowy wewnątrzpochodny blok AV II° lub III° w tym AF z wolnym przewodzeniem do komór	skuteczna, zalecana

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AV – przedsionkowo- komorowy, badanie EPS – badanie elektrofizjologiczne serca

Rokowanie

U pacjentów z blokiem AV I° lub II° typu periodyki Wenckebacha rokowanie jest dobre i zależy głównie od choroby podstawowej. W przypadku bloku AV III° szczególnie dystalnego, a także II° typu II, szczególnie zaawansowanego, ryzyko zgonu bez wszczepienia układu stymulującego wynosi 50-80%. Wszczepienie stymulatora poprawia rokowanie.

Dysfunkcja węzła zatokowego

Definicja

Dysfunkcja węzła zatokowego to zespół nieprawidłowości prowadzących do nieodpowiedniej częstotliwości rytmu zatokowego, zbyt wolnych do bieżących potrzeb fizjologicznych, co prowadzi do objawów klinicznych lub arytmii. Zaburzenia automatyzmu i przewodzenia zatokowo-przedsionkowego mogą mieć charakter przejściowy lub stały i wtedy rozpoznaje się chorobę węzła zatokowego. Jeżeli bradykardia występuje po epizodach szybkich rytmów nadkomorowych (najczęściej migotanie przedsionków) rozpoznaje się zespół tachykardia-bradykardia. Szczegóły definicji i opis dysfunkcji węzła zatokowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Definicja schorzeń związanych z dysfunkcją węzła zatokowego

Objaw	Opis
Bradykardia zatokowa	częstotliwość rytmu zatokowego w czasie czuwania <50 uderzeń/min
Ektopowa bradykardia przedsionkowa	depolaryzacja przedsionków pobudzanych przez ośrodki inne niż węzeł zatokowy z częstością rytmu <50 uderzeń/min
Blok wyjścia zatokowo-przedsionkowy	dowody (w postaci badań) na zablokowane przewodzenie pomiędzy węzłem zatokowym a przylegającą tkanką przedsionkową. Wiele objawów elektrokardiograficznych, w tym „bicie grupowe”, depolaryzacja przedsionków oraz przerwa zatokowa.
Przerwa zatokowa	depolaryzacja węzła zatokowego >3 s po ostatniej depolaryzacji przedsionków
Zatrzymania akcji węzła zatokowego	brak dowodów na depolaryzację węzła zatokowego
Zespół tachykardia-bradykardia	bradykardia zatokowa, ektopowa bradykardia przedsionkowa lub przerwa zatokowa występujące naprzemiennie z okresami nieprawidłowej tachykardii przedsionkowej, trzepotaniem przedsionków lub migotaniem przedsionków. Tachykardia może być związana z supresją automatyczności węzła zatokowego i pauzą zatokową z różnym czasem trwania do momentu ustania tachykardii.
Niewydolność chronotropowa	ogólnie definiowana jest jako niezdolność serca do zwiększenia jego rytmu współmiernie do zwiększonej aktywności lub zapotrzebowania, w wielu badaniach przekłada się to na niemożność przyspieszenia rytmu serca powyżej 80% wartości spodziewanego tętna dla danego wysiłku.
Dysocjacja izolacyjna	depolaryzacja przedsionków (z węzła zatokowego albo ektopowego miejsca przedsionkowego) jest wolniejsza niż depolaryzacja komorowa (z węzła przedsionkowo-komorowego, wiązki Hissa lub miejsca komorowego).

Epidemiologia

Zespół chorego węzła zatokowego może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej u osób starszych. Szacuje się, że dysfunkcja ta występuje u ok. 1:600 osób w podeszłym wieku i jest przyczyną wszczepienia >50% stymulatorów serca.

Przebieg naturalny, etiologia i patogeneza

Najczęstszą przyczyną dysfunkcji węzła zatokowego jest choroba niedokrwienna serca, innymi mogą być kardiomiopatie, choroby tkanki łącznej, uszkodzenia pooperacyjne. Często przyczyną jest również idiopatyczne zwyrodnienie związane z procesem starzenia.

Przyczyny wystąpienia dysfunkcji węzła zatokowego są różne m.in. uprawianie sportów, odruchy z nerwu błędnego, zaburzenia stężenia potasu, zaburzenia metaboliczne lub neurologiczne czy też obturacyjny bezdech senny. Co więcej, stosowanie leków takich jak : β -blokery, werapamil, diltiazem, glikozydy naporstnicy, leki antyarytmiczne klasy I, amiodaron związki litu, cymetydyna również mogą przyczyniać się do wystąpienia dysfunkcji węzła zatokowego.

Obraz kliniczny

Objawy dysfunkcji węzła zatokowego mogą przyjmować postać od łagodnego zmęczenia do omdleń. Nasilenie objawów klinicznych jest ściśle związane z częstością akcji serca lub czasem trwania pauzy. Omdlenia są najczęstszym objawem, według danych literaturowych występują u ok. 50% pacjentów, u którym ostatecznie zaimplantowano rozrusznik serca z powodu dysfunkcji węzła. Innymi objawami klinicznymi mogą być duszność przy wysiłku spowodowana niewydolnością chronotropową, zawroty głowy, trudność koncentracji i chroniczne zmęczenie. Ponadto u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego mogą występować objawy związane z bradykardią zatokową, blokiem zatokowym lub blokiem zatokowo-przedsionkowym.

Objawami bradykardii przetrwałej są m.in.: łatwe męczenie się, znużenie, drażliwość, trudność koncentracji czy apatia. Objawami bradykardii okresowej są m.in.: omdlenia, stany przedomdleniowe, zaburzenia równowagi, zawroty głowy.

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania choroby jest EKG, dużą wartość diagnostyczną ma również skojarzenie EKG z objawami klinicznymi.

Dysfunkcja węzła zatokowego (w połączeniu z objawami towarzyszącymi) może się objawiać jako:

- bradykardia zatokowa – rozpoznaje się, gdy częstotliwość rytmu zatokowego w czasie czuwania wynosi $<50/\text{min}$;
- blok zatokowo-przedsionkowy typu Wenckebacha – polega na stopniowym wydłużaniu się czasu przewodzenia z węzła zatokowego do przedsionka aż do zablokowania jednego z pobudzeń. W EKG stwierdza się stopniowe skracanie się odstępów PP z ostatecznym wypadnięciem jednego z załamek P;
- blok zatokowo-przedsionkowy II° typu Mobitz II – charakteryzuje się okresowym wypadaniem załamek P w rytmie 2:1 lub 3:1, a pojawiająca się przerwa stanowi wielokrotność wiodącego rytmu zatokowego;
- zespół tachykardia-bradykardia – przerwa w rytmie zatokowym bywa przedłużona w momencie ustępowania tachyarytmii nadkomorowej.

Bardzo istotne dla rozpoznania choroby węzła zatokowego jest potwierdzenie występowania objawów klinicznych w trakcie bradykardii <40 uderzeń/min lub przerw $>3\text{s}$. W przypadku bradykardii okresowej przydatna jest przedłużona rejestracja EKG metodą Holtera (1-7 dni), użycie rejestratora zdarzeń lub zewnętrznego pętlowego rejestratora EKG.

Leczenie

Zgodnie z Interna Szczekilka 2018 w leczeniu ostrej fazy bradykardii należy ocenić parametry życiowe pacjenta, monitorować ciśnienie tętnicze oraz przeprowadzić pulsoksymetrię i EKG. Należy ocenić czy istnieje ryzyko wystąpienia asystolii i czy są objawy wstrząsu. Jeżeli istnieje ryzyko asystolii, należy rozważyć podanie atropin dożylnie (0,5-1,0 mg), stymulację przezskórną, orcyprenalinę czy dopaminę. Ponadto należy rozważyć wskazania do stymulacji przezżylniej.

Jeżeli nie ma ryzyka asystolii, należy ocenić czy występuje bradykardia <40 uderzeń/min, hipotensja, arytmia komorowa oraz czy występują cechy zastojów w krążeniu płucnym. Jeżeli tak, należy podać dożylnie atropinę jeżeli nie, należy dalej obserwować pacjenta.

W przypadku leczenia przewlekłego, jeśli przyczyną dysfunkcji węzła zatokowego są czynniki niezwiązane z samym węzłem, należy przede wszystkim dążyć do optymalizacji leczenia choroby podstawowej oraz odstawić leki wywołujące bradykardię. W niektórych przypadkach można rozważyć podanie teofiliny, ale rzadko jest to odpowiedni lek w długotrwałej terapii.

Jedyną skuteczną metodą leczenia objawowej bradykardii jest wszczepienie układu stymulującego. Badania wskazują, że stała stymulacja serca w chorobie węzła zatokowego w większym stopniu przyczynia się do zniesienia objawów, zmniejszenia ich nasilenia oraz zmniejszenia częstości napadów migotania przedsionków niż do zmniejszenia śmiertelności.

U osób z zespołem tachykardia-bradykardia wykorzystuje się czasem stymulację przegrody międzyprzedsionkowej lub innych alternatywnych miejsc zamiast uszka prawego przedsionka, aby zmniejszyć ryzyko szybkich rytmów przedsionkowych.

Rokowanie

Śmiertelność u chorych z dysfunkcją węzła zatokowego zależy głównie od choroby podstawowej, obecności tachyarytmii i ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Arytmie związane z dysfunkcją węzła zatokowego rzadko zagrażają życiu. Jeżeli bradykardia lub bradyarytmia występuje u osób uprawiających sport wyczynowo, należy przerwać regularne treningi, przeprowadzić badania kontrolne i na ich podstawie podjąć decyzję co do dalszego uprawiania sportu.

Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego (pobudzenia z łącza przedsionkowo-komorowego)

Definicja

Rytm węzłowy (ang. junctional rhythm) występuje, gdy impuls elektryczny serca pochodzi albo z otoczki węzła przedsionkowo-komorowego (z ognisk bodźcotwórczych), albo z pęczka Hisa, a nie z węzła zatokowo-przedsionkowego. Według danych literaturowych wskazuje się, że pojęcie „rytm węzłowy” jest pojęciem archaicznym, powstałym na skutek wcześniejszego twierdzenia, iż pobudzenia ektopowe pochodzą z węzła przedsionkowo-komorowego. Obecnie twierdzi się, że bodźce pochodzą z „okolic węzła”, zatem właściwym określeniem dla tych pobudzeń jest pobudzenia z łącza przedsionkowo-komorowego.

Klasyfikacja

Rytm z łącza przedsionkowo-komorowego dzielimy na:

- bradykardię węzłową - >40 uderzeń/min (ang. junctional rhythm),
- zastępczy rytm z łącza przedsionkowo-komorowego - 60 uderzeń/min (ang. junction escape rhythm),
- przyśpieszony rytm węzłowy - 60-100 uderzeń/min (ang. accelerated junctional rhythm),
- tachykardię węzłową - <100 uderzeń/min (ang. junctional tachycardia).

Z uwagi na mechanizm działania analizowanego leku czyli usprawnienie układu przewodzącego serca, pobudzenie pracy mięśnia sercowego, w niniejszym raporcie w odniesieniu do pobudzeń z łącza przedsionkowo-komorowego skupiono się na opisie typów zaburzeń związanych z bradykardią tj. bradykardia węzłowa oraz zastępczy rytm z łącza przedsionkowo-komorowego.

Etiologia i patogeneza

Gdy zdolność węzła zatokowo-przedsionkowego do tworzenia bodźców jest zablokowana lub jest mniejsza niż powinna, rozpoczyna się wówczas zastępczy rytm z łącza przedsionkowo-komorowego. Istnieje wiele stanów, które mogą doprowadzić do dysfunkcji węzła zatokowo-przedsionkowego np. uraz klatki piersiowej, zespół chorej zatoki, radioterapia, zapalenie mięśnia sercowego. Również leki mogą doprowadzić do dysfunkcji węzła zatokowo-przedsionkowego np.: klinidyna, rezerpina, adenozylna, cymetydyna. Ponadto ciężkie przyczyny choroby węzła zatokowo-przedsionkowego mogą powodować blok AV II° lub III°.

Epidemiologia

Pobudzenie z łącza przedsionkowo-komorowego jest typowe dla osób z dysfunkcją węzła zatokowego, który występuje u 1 pacjenta na 600 pacjentów >65 roku życia w Stanach Zjednoczonych. Pobudzenia z łącza AV są obserwowane w takim samym stopniu u kobiet jak i u mężczyzn.

Obraz kliniczny

Pacjenci z pobudzeniami z łącza AV mogą mieć różne objawy lub mogą być bezobjawowi. Objawy zależą głównie od podstawowej przyczyny występowania rytmu z łącza AV np. u pacjenta z zaostroszoną niewydolnością serca, może wystąpić duszność, świszczący oddech lub obrzęk kończyn dolnych. Niektórzy pacjenci mogą uskarżać się na uogólnione dolegliwości takie jak zawroty głowy, zmęczenie, omdlenia czy kołatanie serca.

Rozpoznanie

W momencie wystąpienia oznak i objawów pobudzenia z łącza AV należy przeprowadzić wywiad oraz badanie fizykalne. Powinny one obejmować częstość oddechów, ciśnienie krwi, temperaturę, częstość akcji serca oraz EKG. Pacjenta należy ocenić pod kątem wszelkich chorób niedokrwienych serca lub niewydolności serca.

Leczenie

Zgodnie z Interna Szczeklika 2018 leczenie pobudzeń z łącza AV zależy głównie od choroby, która je wywołuje. Gdy rytm z łącza AV spowodowany jest dysfunkcją węzła zatokowego prowadzącą do asystolii lub bradykardii, nie należy go przerywać, gdyż utrzymuje on częstość akcji serca. W przypadku toksyczności digoksyny pacjent powinien być leczony atropiną oraz przeciwciałami swoistymi dla digoksyny. U pacjentów z zespołem chorej zatoki lub całkowitym blokiem AV o wysokim stopniu wskazany jest stały rozrusznik serca.

Rokowanie

Rokowanie jest dobre pod warunkiem, że zaburzenia rytmu zostaną szybko zdiagnozowane przez lekarza.

Źródło: Szczekliki 2018, Bąkowski 2014, Dąbrowska 2014, Stępa 2017, Hafeez 2019, Trusz-Gluza 2019, ACC, AHA, HRS 2018

3.2 Liczebność populacji

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia dotyczących liczby pacjentów, dla których złożone były wnioski o import docelowy produktów leczniczych zawierających orcyprenalinę. W otrzymanych danych z MZ podano łączną liczbę unikalnych numerów PESEL uwzględnionych we ww. wnioskach w latach 2016-2019 w podziale na leki i wskazania. Z tego względu w sposób arbitralny przyjęto założenie, że roczna liczebność populacji docelowej wynosi jedną czwartą wielkości populacji w latach 2016-2019 dla danego wskazania. Łączna liczba pacjentów w latach 2016-2019, dla których złożone były wnioski o import docelowy produktów leczniczych zawierających orcyprenalinę we wskazaniu blok przedsionkowo-komorowy wyniosła 35, we wskazaniu dysfunkcja węzła zatokowego wyniosła 11, a we wskazaniu zaburzenia rytmu w postaci rytmu węzłowego wyniosła 5. Zatem oszacowana roczna liczebność populacji docelowej w podziale na analizowane wskazania wynosi odpowiednio: 9, 3 i 1. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 4. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej na podstawie danych otrzymanych z MZ za lata 2016-2019

Wskazanie	Wielkość populacji	
	W latach 2016-2019	Roczna
Blok przedsionkowo-komorowy	35	9
Dysfunkcja węzła zatokowego	11	3
Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	5	1
Łącznie	51	13

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Technologia oceniana

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Orcibest (siarczan orcyprenaliny) w postaci tabletek i syropu we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego, nie został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej i nie jest dostępny w sprzedaży na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Odnaleziono informację, iż lek ten zarejestrowany jest w Indiach.⁴

Analicyści Agencji w wyniku przeszukania: stron internetowych organizacji zajmujących się rejestracją leków w innych krajach, strony producenta leku Orcibest, a także wyszukiwarki google nie odnaleźli Charakterystyki Produktu Leczniczego Orcibest, ani ulotki dla pacjenta. Z tego względu informacje dotyczące ocenianej technologii zaczerpnięto z dostępnych danych na różnych stronach internetowych.

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu (substancja czynna)	Orcibest (Orciprenaline Sulfate / Metaproterenol Sulfate ¹)
Skład jakościowy i ilościowy	Opakowanie leku Orcibest zawiera 100 lub 150 tabletek o mocy 10 mg (nie odnaleziono informacji o wielkości opakowania leku Orcibest w postaci syropu)
Postać farmaceutyczna	Tabletki doustne Syrop
Obszary zastosowania leku	<p><u>United Pharmacies</u>²</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu astmy, wsze kie skurcze oskrzeli spowodowane innymi obturacyjnymi czynnikami związanymi z oddychaniem (rozedma płuc, zapalenie oskrzeli). <p><u>TabletWise</u>³</p> <p>Orcibest stosuje się w leczeniu, kontrolowaniu, prewencji i poprawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wolnego rytmu serca, zwężenia dróg oddechowych, dysfunkcji płuc, astmy, objawów odwracalnej niedrożności dróg oddechowych, <p>(wskazano, że Orc best można również stosować we wskazaniach nie wymienionych powyżej).</p> <p><u>Practo</u>⁴</p> <p>Lek Orcibest jest stosowany w celu łagodzenia objawów takich jak: świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, kaszel, spowodowanych przez astmę oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP).</p> <p><u>1mg</u>⁵</p> <p>Astma oraz POChP.</p>
Dawkowanie	<p><u>United Pharmacies</u></p> <p>20 mg od 3 do 4 razy dziennie</p> <p><u>TabletWise</u></p> <p>Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą w celu ustalenia dawki leku.</p> <p><u>Practo</u></p>

¹ zgodnie z dostępną literaturą nazwa substancji czynnej siarczan orcyprenaliny jest zamienna z nazwą siarczan metaproterenu <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metaproterenol-sulfate> [data dostępu: 05.12.2019 r.]

² <https://www.unitedpharmacies.md/Orcibest-Orciprenaline-Sulfate-BP.html> [dostęp 27.11.2019 r.]

³ <https://www.tabletwise.com/orc-best-tablet> [dostęp 27.11.2019 r.]

⁴ <https://www.practo.com/medicine-info/orcibest-tablet-52941> [dostęp 27.11.2019 r.]

⁵ <https://www.1mg.com/drugs/orcibest-tablet-157262> [dostęp 27.11.2019 r.]

	Podano jedynie informację, iż w przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej ją przyjąć, chyba że zbliża się czas do kolejnej dawki, wtedy należy nie przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować podwójnej dawki. <u>1mg</u> Należy przyjąć lek w dawce zaleconej przez lekarza.
Przeciwwskazania	<u>United Pharmacies</u> Alergia/nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku. <u>TabletWise</u> Astma, bradykardia, zapalenie oskrzeli, zaburzenia rytmu serca, choroby układu krążenia, obturacyjne choroby dróg oddechowych, odwracalna niedrożność dróg oddechowych. <u>Practo</u> Nie należy stosować produktu Orc best w przypadku alergii na którykolwiek składnik leku. Orcibest nie jest zalecany u pacjentów cierpiących na tachykardię z powodu schorzeń serca, ponieważ lek może pogorszyć stan pacjenta. <u>1mg</u> Przed zastosowaniem leku należy poinformować lekarza o problemach z ciśnieniem krwi, nadczynnością tarczycy, historii problemów z sercem, cukrzycy, niskiego stężenia potasu we krwi.
Mechanizm działania	Głównym składnikiem leku jest agonista receptora β_2 -adrenergicznego rozszerzający oskrzela, a jego mechanizm działania polega na zwiększeniu poziomu cAMP (cykliczny monofosforan adenozyiny, przekazywany do przeniesienia efektów niektórych hormonów do komórek).
Podmiot odpowiedzialny	Zydus Cadila Satellite Cross Roads Opp. Iscon Temple Ahmedabad Gujarat 380015, Indie

Skróty: cAMP – cykliczny monofosforan adenozyiny, POChP – przewlekła, obturacyjna choroba płuc

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ na potrzeby niniejszego opracowania, lek Orcibest (tabletki i syrop), był sprowadzany w latach 2016-2019 w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach tj. blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego (szczegóły rozdział 7.1Tabela 11).

Produkt Orcibest nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Dodatkowo inne leki zawierające siarczan orcyprenaliny również nie podlegały ocenie Agencji.

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.

Zgodnie z wytycznymi ACC, AHA, HRS z 2018 r., które jako jedyne z odnalezionych wytycznych wskazywały na możliwość zastosowania farmakoterapii w dysfunkcji węzła zatokowego oraz bloku przedsionkowo-komorowym, jedynym lekiem z grupy agonistów receptorów beta-adrenergicznych zalecanym u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego oraz u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają niskie prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego jest izoproterenol (izoprenalina). Innymi lekami zalecanymi u tych pacjentów były leki adrenergiczne i dopaminergiczne takie jak: dopamina, dobutamina lub epinefryna.

Innymi terapiami farmakologicznymi pojawiającymi się w wytycznych ACC, AHA, HRS z 2018 r. zalecanymi w bradykardii związanej z dysfunkcją węzła zatokowego lub blokiem AV II lub III stopnia, w wyszczególnionych populacjach pacjentów, były: atropina oraz teofilina / aminofilina. Szczegółowe wskazania dla powyższych leków przedstawiono w rozdziale 5.1.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. żadna z powyższych substancji czynnych nie jest obecnie refundowana. Ponadto w piśmie otrzymanym z Ministerstwa Zdrowia wskazano, że w analizowanym

wskazaniach w ramach importu docelowego nie były sprowadzane z zagranicy inne produkty lecznicze niż zawierające orcyprenalinę.

Zgodnie z Rejestrem Produktów Leczniczych⁶ obecnie w obrocie:

- nie ma dostępnych produktów leczniczych zawierających izoproterenol (izoprenalinę),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających dopaminę (dostępne są tylko 3 produkty stosowane w infuzji),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających dobutaminę (dostępne są tylko 2 produkty stosowane w infuzji),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających epinefrynę (adrenalinę) (dostępne jest 12 produktów stosowanych w iniekcji),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających atropinę (dostępne są tylko 2 produkty stosowane w iniekcji oraz 1 produkt w postaci kropli do oczu),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających teofilinę (dostępny jest jeden produkt w postaci do infuzji),
- nie ma dostępnych produktów leczniczych zawierających aminofilinę.

Ze względu na powyższe w ramach niniejszego raportu przyjęto, że alternatywną technologią dla orcyprenaliny będzie inny lek z grupy agonistów receptorów beta-adrenergicznych zalecany w wytycznych w leczeniu pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego lub blokiem AV II lub III stopnia, związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, czyli izoproterenol (izoprenalina) stosowana doustnie. Lek ten ma najbardziej zbliżony mechanizm działania do orcyprenaliny i mógłby być dostępny dla pacjentów w ramach importu docelowego.

⁶ <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>

4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą nie otrzymano opinii eksperckich.

5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych

5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę informacji naukowej Medline,
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Tripdatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne,
 - American College of Cardiology,
 - American Heart Association,
 - European Society of Cardiology,
 - European Heart Rhythm Association,
 - Heart Rhythm Society,
 - British Heart Rhythm Society.

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.11.2019 r. Ograniczono się do najnowszych wytycznych (lata 2013-2019) opublikowanych w języku polskim i angielskim.

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych uwzględniających zalecenia dotyczące leczenia dysfunkcji węzła zatokowego oraz bloku przedsionkowo-komorowego, w różnych przypadkach klinicznych. W żadnym dokumencie nie odnaleziono zaleceń dotyczących terapii zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.

Odnalezione wytyczne dotyczą szerokiego spektrum chorób serca, w tym:

- wytyczne EHRA, AEPC, ESC z 2018 r. leczenia arytmii we wrodzonych wadach serca,
- wytyczne ACC, AHA, HRS z 2018 r. oceny i leczenia pacjentów z bradykardią i opóźnionym przewodzeniem impulsów w sercu,
- wytyczne ESC z 2018 r. diagnozy i leczenia omdleń,
- wytyczne ESC z 2015 r. postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym,
- wytyczne ESC z 2013 r. stymulacji serca i terapii resynchronizującej.

W żadnym z powyższych dokumentów nie odniesiono się do możliwości zastosowanie orcyprenaliny (metaproterenolu) w analizowanych wskazaniach. Na możliwość zastosowania agonistów receptorów beta-adrenergicznych (beta mimetyków), do których należy orcyprenalina zwrócono uwagę w wytycznych ACC, AHA, HRS z 2018 r. W powyższych wytycznych wskazano na możliwość zastosowania izoproterenolu. W tych samych przypadkach klinicznych, w których rekomendowano zastosowanie izoproterenolu zalecano również możliwość podania dopaminy, dobutaminy lub epinefryny, co przytoczono poniżej:

- u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego, izoproterenol, dopamina, dobutamina lub epinefryna mogą być rozważone w celu zwiększenia częstości akcji serca i złagodzenia objawów (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: C-LD),
- u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają niskie prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego, agonistów

receptorów beta-adrenergicznych, takich jak izoproterenol, dopaminę, dobutaminę lub epinefrynę, można uznać za poprawiających przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, zwiększających częstość skurczu komór i łagodzących objawy (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: B-NR).

Innymi terapiami farmakologicznymi pojawiającymi się w wytycznych były:

- atropina zalecana przez wytyczne ACC, AHA, HRS z 2018 r. w celu zwiększenia częstości zatokowej u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD) oraz u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia uważanym za związany na poziomie węzła przedsionkowo-komorowego z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, w celu poprawienia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, zwiększenia częstości skurczu komór i poprawienia objawów (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD),
- teofilina / aminofilina zalecane przez wytyczne ACC, AHA, HRS z 2018 r.:
 - w celu zwiększenia częstości akcji serca, jeśli jest to wskazane klinicznie, u pacjentów po przeszczepie serca (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD),
 - u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, w przypadku ostrego uszkodzenia rdzenia kręgowego w celu zwiększenia aktywności serca i łagodzenie objawów (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD),
 - u pacjentów z objawami, które są prawdopodobnie związane z dysfunkcją węzła zatokowego, próba zastosowania doustnej teofiliny może być rozważana w celu zwiększenia częstości akcji serca, poprawy objawów i pomocy w określeniu potencjalnych skutków stałej stymulacji (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD),
 - u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi w przypadku ostrego zawału serca, dożylną aminofilinę można uznać za poprawiającą przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, zwiększającą częstość skurczu komór i poprawiającą objawy (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: C-LD).

Ponadto wytyczne w większości rozważanych przypadków klinicznych wskazywały na możliwość/konieczność zastosowania stymulacji serca, na którą składała się tymczasowa stymulacja przezskórna, tymczasowa stymulacja przezżylna oraz stała stymulacja serca za pomocą rozrusznika serca, z funkcją defibrylatora lub bez niej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EHRA, AEPC, ESC 2018 (Europa) <i>Konflikt interesów: autorzy wskazali na brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Zalecenia dotyczą arytmii we wrodzonych wadach serca. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące analizowanych wskazań. W dokumencie nie odniesiono się do możliwości zastosowania orcyprenaliny.</p> <p>DYSFUNKCJA WĘZŁA ZATOKOWEGO</p> <p>Implantacja rozrusznika serca jest rekomendowana/wskazana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego i z udokumentowaną objawową bradykardią lub niewydolnością chronotropową, która jest wrodzona lub wtórna do terapii lekowej, • u pacjentów z zespołem tachykardia-bradykardia, żeby zapobiec ponownej przedsionkowej tachykardii, jeśli ablacja się nie powiedzie lub nie jest możliwa. <p>Implantacja rozrusznika serca może być stosowana/rekomendowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku bradykardii zatokowej ze złożoną wadą wrodzoną serca i tętnem spoczynkowym <40/min lub pauzami >3s, • w przypadku upośledzonej hemodynamiki z powodu bradykardii zatokowej lub utraty synchronizacji przedsionkowo-komorowej, • bezobjawowej bradykardii zatokowej po dwukomorowej naprawie wrodzonej wady serca z częstością spoczynkową <40 s lub pauzą > 3s, • w przypadku objawów prawdopodobnie związanych z bradykardią, nawet jeśli nie są całkowicie rozstrzygające. <p>BLOK PRZEDSIONKOWO-KOMOROWY (AV)</p> <p>Implantacja rozrusznika serca jest rekomendowana/wskazana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z objawową bradykardią i blokiem AV dowolnego stopnia lub z arytmiami komorowymi, które prawdopodobnie są spowodowane blokiem AV,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów bezobjawowych z blokiem AV wysokiego stopnia lub całkowitym i jednym z następujących: <ul style="list-style-type: none"> ○ dysfunkcja komorowa, ○ mała pojemność minutowa serca (rzut serca), ○ rytm z szerokimi zespołami QRS, ○ złożona ektopia komorowa, ○ wydłużony odstęp QT; • u pacjentów z blokiem AV pooperacyjnym lub pointerwencyjnym, jeśli zostanie uznany za nieodwracalny i trwający >7 dni. <p>Implantacja rozrusznika serca może być stosowana/rekomendowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku objawowego bloku AV stopnia II typu 1., bloku przedsionkowo-komorowego stopnia II na poziomie układu Hisa-Purkiniego, stopnie zgodne z EPS, • w przypadku przemijającego, całkowitego pooperacyjnego bloku AV z przywróceniem rytmu zatokowego z resztkowym blokiem dwufazowym. <p><i>Źródło finansowania: Ministerstwo Zdrowia Republiki Czeskiej, Szpital Uniwersytecki Motol, Praga, Czechy</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><u>Interwencja zalecana/wskazana</u> - dowody naukowe potwierdzają, że leczenie lub procedura są korzystne i skuteczne. Wymagane co najmniej jedno randomizowane badanie lub wsparcie przez silne dowody z badań obserwacyjnych i konsensus autorów.</p> <p><u>Interwencja może być stosowana/rekomendowana</u> – ogólne porozumienie i/lub dowody naukowe wskazują na przydatność/ skuteczność terapii lub procedury. Może być wsparte randomizowanymi badaniami klinicznymi przeprowadzonymi z udziałem małej populacji lub mogącymi nie mieć szerokiego zastosowania.</p> <p><u>Interwencja nie powinna być stosowana/rekomendowana</u> – dowody naukowe lub ogólne porozumienie nie popierają stosowania lub rekomendowania terapii lub interwencji.</p>
<p>ACC, AHA, HRS 2018 (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiło konflikt interesów</i></p>	<p>Wytuczne dotyczą oceny i leczenia pacjentów z bradykardią i opóźnionym przewodzeniem impulsów w sercu. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące analizowanych wskazań. W dokumencie nie odniesiono się do możliwości zastosowania orcyprenaliny.</p> <p>2. Zalecenia dotyczące atropiny i beta agonistów dla bradykardii związanej z dysfunkcją węzła zatokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, zastosowanie atropiny jest zasadne w celu zwiększenia częstości zatokowej (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD), • u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego, izoproterenol, dopamina, dobutamina lub epinefryna mogą być rozważone w celu zwiększenia częstości akcji serca i złagodzenia objawów (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: C-LD). <p>3. Zalecenia dotyczące leczenia bradykardii zależnej od digoksyny związanej z dysfunkcją węzła zatokowego lub blokiem przedsionkowo-komorowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z bradykardią związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi w przypadku toksyczności digoksyny, zastosowanie fragmentu przeciwciała digoksyny Fab jest uzasadnione w celu zwiększenia częstości akcji serca i złagodzenia objawów (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD). <p>4. Zalecenia dla teofiliny / aminofiliny dla bradykardii związanej z dysfunkcją węzła zatokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów po przeszczepie serca, zastosowanie aminofiliny lub teofiliny jest zasadne w celu zwiększenia częstości akcji serca jeśli jest to wskazane klinicznie (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD), • u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, w przypadku ostrego uszkodzenia rdzenia kręgowego uzasadnione jest zastosowanie aminofiliny lub teofiliny w celu zwiększenia aktywności serca i złagodzenie objawów (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD). <p>5. Zalecenia dotyczące tymczasowej stymulacji dla bradykardii związanej z dysfunkcją węzła zatokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z uporczywą hemodynamicznie niestabilną dysfunkcją węzła zatokowego oporną na terapię medyczną, tymczasowa przezżylna stymulacja jest uzasadniona w celu zwiększenia aktywności serca i złagodzenie objawów do momentu wszczepienia stałego rozrusznika serca lub ustąpienia bradykardii (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD), • u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego z poważnymi objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, tymczasowa przezżylna stymulacja może być rozważona w celu zwiększenia aktywności serca i złagodzenie objawów do momentu wszczepienia stałego rozrusznika serca lub ustąpienia bradykardii (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: C-LD). <p>6. Zalecenie dotyczące przejściowych / odwracalnych przyczyn bradykardii zatokowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z objawami dysfunkcji węzła zatokowego wtórnej do odwracalnej przyczyny powinni w pierwszej kolejności być leczeni ukierunkowanymi terapiami na wyeliminowanie lub złagodzenie przyczyny chorobowej (siła rekomendacji: I, jakość dowodów: C-EO). <p>7. Zalecenia dotyczące stałej stymulacji w leczeniu przewlekłym bradykardii związanej z dysfunkcją węzła zatokowego:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z objawami, które są bezpośrednio związane z dysfunkcją węzła zatokowego, stała stymulacja jest wskazana w celu zwiększenia częstości akcji serca i złagodzenia objawów (siła rekomendacji: I, jakość dowodów: C-LD), • u pacjentów, u których rozwija się objawowa bradykardia zatokowa w następstwie ukierunkowanego leczenia i dla których nie ma alternatywnego leczenia a dalsza terapia jest klinicznie konieczna, zaleca się stałą stymulację w celu zwiększenia częstości akcji serca i poprawy objawów (siła rekomendacji: I, jakość dowodów: C-EO), • u pacjentów z zespołem tachykardia-bradykardia i objawami związanymi z bradykardią, zasadne jest zastosowanie stałej stymulacji w celu zwiększenia częstości akcji serca i zmniejszenia objawów związanych z hipoperfuzją (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-EO), • u pacjentów z objawową niewydolnością chronotropową, stała stymulacja z programowaniem zależnym od częstości jest uzasadniona w celu zwiększenia częstości akcji serca i złagodzenia objawów (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-EO), • u pacjentów z objawami, które są prawdopodobnie związane z dysfunkcją węzła zatokowego, próba zastosowania doustnej teofiliny może być rozważana w celu zwiększenia częstości akcji serca, poprawy objawów i pomocy w określeniu potencjalnych skutków stałej stymulacji (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD). <p>8. Zalecenia dotyczące ostrego leczenia odwracalnych przyczyn bradykardii związanej z blokiem przedsionkowo-komorowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z przejściowymi lub odwracalnymi przyczynami bloku AV, takimi jak zajęcie mięśnia sercowego w przebiegu boreliozy z Lyme (ang. Lyme carditis) lub toksyczności leku, powinni otrzymać terapię medyczną oraz najlepsze leczenie podtrzymujące, włączając tymczasową przezżylną stymulację jeśli konieczne, przed ustaleniem potrzeby stałej stymulacji (siła rekomendacji: I, jakość dowodów: B-NR), • u wybranych pacjentów z objawowym blokiem AV II lub III stopnia stosujących przewlekłe stabilne dawki niezbędnych medycznie leków przeciwaritmicznych lub beta-adrenolityków, uzasadnione jest kontynuowanie stałej stymulacji bez dalszej obserwacji wymycia lub odwracalności leku (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: B-NR), • u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia związanym z sarkoidozą serca, stała stymulacja, z dodatkową zdolnością defibrylatora jeśli konieczne i zakładanym przeżyciem dłuższym niż 1 rok, jest zasadna do zastosowania bez dalszej obserwacji odwracalności (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: B-NR), • u pacjentów z objawowym blokiem AV II lub III stopnia związanym z zaburzeniami czynności tarczycy ale bez klinicznego obrzęku śluzowatego, może być rozważona stała stymulacja bez dalszej obserwacji odwracalności (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: C-LD). <p>9. Zalecenia dotyczące ostrej terapii medycznej bradykardii związanej z blokiem przedsionkowo-komorowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia uważanym za związany na poziomie węzła przedsionkowo-komorowego z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, atropina jest uzasadniona w celu poprawienia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, zwiększenia częstości skurczu komór i poprawienia objawów (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD), • u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają niskie prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego, agonistów receptorów beta-adrenergicznych, takich jak izoproterenol, dopaminę, dobutaminę lub epinefrynę, można uznać za poprawiających przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, zwiększających częstość skurczu komór i poprawiających objawy (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: C-LD), • u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi w przypadku ostrego zawału serca, dożylną aminofilinę można uznać za poprawiającą przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, zwiększającą częstość skurczu komór i poprawiającą objawy (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: C-LD). <p>10. Zalecenia dotyczące tymczasowej stymulacji dla bradykardii związanej z blokiem przedsionkowo-komorowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi opornym na terapię medyczną, tymczasowa przezskórna stymulacja jest zasadna w celu zwiększenia częstości akcji serca i poprawy objawów (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: B-NR), • u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia i zaburzeniami hemodynamicznymi opornymi na terapię lekami przyspieszającymi akcję serca, tymczasowa przezskórna stymulacja może być rozważona do momentu umieszczenia tymczasowej przezżylną stymulacji, wszczęcia rozrusznika serca lub ustąpienia bradyarytmii (siła rekomendacji: II, jakość dowodów: B-R). <p>11. Zalecenia dotyczące potencjalnie odwracalnych lub przejściowych przyczyn bloku przedsionkowo-komorowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z objawowym blokiem AV związanym ze znaną odwracalną przyczyną, u których blok AV nie ustępuje pomimo leczenia przyczynowej, zaleca się stałą stymulację (siła rekomendacji: I, jakość dowodów: C-LD). <p>12. Zalecenia dotyczące stałej stymulacji w leczeniu przewlekłym bradykardii związanej z blokiem przedsionkowo-komorowym:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów nabytym blokiem AV II stopnia typu Mobitz II, blokiem AV wysokiego stopnia lub blokiem AV III stopnia nie związanym z przyczynami odwracalnymi lub fizjologicznymi, stała stymulacja jest zalecana bez względu na objawy (siła rekomendacji: I, jakość dowodów: B-NR), • u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi związanymi z zaburzeniami przewodzenia, w tym dystrofią mięśniową lub zespołem Kearnsa-Sayre'a, u których występują objawy bloku AV II stopnia, bloku AV III stopnia lub odstępu His-komorowego 70 ms lub większego, niezależnie od objawów, stała stymulacja, z dodatkową funkcją defibrylatora w razie potrzeby jest rekomendowana przy spodziewanej długości życia dłuższej niż 1 rok (siła rekomendacji: I, jakość dowodów: B-NR), • u pacjentów z objawowym blokiem AV w następstwie ukierunkowanej terapii, dla których nie ma alternatywnego leczenia i kontynuacja leczenia jest klinicznie konieczna, zalecana jest stała stymulacja w celu zwiększenia częstości akcji serca i poprawy objawów (siła rekomendacji: I, jakość dowodów: C-LD), • u pacjentów z kardiomiopatią naciekającą, taką jak sarkoidoza serca lub amyloidoza, i blokiem AV stopnia II typu Mobitz II, blokiem AV wysokiego stopnia lub blokiem AV III stopnia, stała stymulacja, z dodatkową zdolnością defibrylatora, jest zasadna przy spodziewanej długości życia dłuższej niż 1 rok (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: B-NR), • u pacjentów z wyraźnym blokiem AV pierwszego stopnia lub II stopnia typu Mobitz I (Wenckebach) z objawami, które są wyraźnie związane z blokiem AV, uzasadniona jest stała stymulacja (siła rekomendacji: IIa, jakość dowodów: C-LD). <p><i>Źródło finansowania: bd</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • klasa I – silna; korzyść >>> ryzyko • klasa IIa – umiarkowana, korzyść >> ryzyko • klasa IIb – słaba, korzyść ≥ ryzyko <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom A – dowody wysokiej jakości z więcej niż 1 badania RCT; metaanalizy badań RCT wysokiej jakości; jedno lub więcej badanie RCT, którego wyniki potwierdzono danymi z badań z rejestru wysokiej jakości • poziom B-R (randomizowane) – dowody umiarkowanej jakości z więcej niż 1 badania RCT; metaanalizy badań RCT umiarkowanej jakości • poziom B-NR (nierandomizowane) – dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej dobrze zaprojektowanych i dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań z rejestrów; metaanalizy tych badań • poziom C-LD (ograniczone dane) – dowody z randomizowanych, nierandomizowanych, obserwacyjnych lub bazujących na rejestrze badań z ograniczeniami dotyczącymi projektu i przeprowadzenia; metaanalizy tych badań; badania dotyczące mechanizmu działania i fizjologii przeprowadzone z udziałem ludzi • poziom C-E (opinie ekspertów) – konsensus ekspertów bazujący na własnym doświadczeniu klinicznym
<p>ESC 2018 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia omdleń. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące analizowanych wskazań. W dokumencie nie odniesiono się do możliwości zastosowania orcyprenaliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z omdleniem i bezobjawową bradykardią zatokową, należy rozważyć zastosowanie rozrusznika serca jeśli występuje przedłużony skorygowany czas regeneracji węzła zatokowego (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: B). • Należy rozważyć stymulację serca w celu zmniejszenia nawrotów omdleń u pacjentów w wieku > 40 lat, ze spontanicznie udokumentowaną objawową pauzą/pauzami asystolicznymi > 3s lub pauzą/pauzami bezobjawowymi > 6s z powodu zatrzymania akcji węzła zatokowego, bloku AV lub ich połączenia (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: B). • Stymulacja serca jest wskazana, gdy istnieje ustalony związek między omdleniem a objawową bradykardią z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ dysfunkcji węzła zatokowego (siła rekomendacji I, jakość dowodów: B), ○ istotnego bloku AV (siła rekomendacji I, jakość dowodów: B). • Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z przerywanym/napadowym istotnym blokiem AV III lub II stopnia (w tym migotaniem przedsionków z wolnym przewodzeniem komorowym), chociaż nie ma dokumentacji dotyczącej korelacji między objawami a EKG (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C). • Stymulację serca należy rozważyć, gdy związek między omdleniem a bezobjawową dysfunkcją węzła zatokowego jest mniej ustalony (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: C). • Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z omdleniem, blokiem odnog pęczka Hisa i pozytywnym wynikiem badania elektrofizjologicznego lub blokiem AV udokumentowanym wszczepialnym rejestratorem pętli (siła rekomendacji I, jakość dowodów: B). <p><i>Źródło finansowania: European Society of Cardiology</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • klasa I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne • klasa II – sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ klasa IIa – dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością ○ klasa IIb – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie <p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz • poziom B – dane pochodzące z pojedynczych randomizowanych badań klinicznych lub dużych nierandomizowanych badań • poziom C – konsensus z opinii ekspertów i/lub dane z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
<p>ESC 2015 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące analizowanych wskazań. W dokumencie nie odniesiono się do możliwości zastosowania orcyprenaliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się wprowadzenie elektrody do czasowej stymulacji u pacjentów z bradykardią i/lub blokiem AV inicjującym komorowe zaburzenia rytmu w ostrej fazie zapalenia mięśnia sercowego lub całego serca (pancarditis) (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C). • Zaleca się wszczepienie układu do stałej stymulacji serca u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi i blokiem AV III stopnia lub zaawansowanym blokiem II stopnia niezależnie od jego umiejscowienia anatomicznego (siła rekomendacji I, jakość dowodów: B). • Można rozważyć wszczepienie układu do stałej stymulacji serca u pacjentów z dystrofią miotoniczną typu 1 (chorobą Steinerta), zespołem Kearnsa-Sayre'a lub dystrofią obręczowo-kończynową z dowolnego stopnia blokiem AV (w tym blokiem I stopnia), biorąc pod uwagę ryzyko szybkiej progresji zaburzeń przewodzenia (siła rekomendacji IIb, jakość dowodów: B). <p>Źródło finansowania: European Society of Cardiology</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klasa I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne • klasa II – sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu <ul style="list-style-type: none"> ○ klasa IIa – dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością ○ klasa IIb – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie <p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz • poziom B – dane pochodzące z pojedynczych randomizowanych badań klinicznych lub dużych nierandomizowanych badań • poziom C – konsensus z opinii ekspertów i/lub dane z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
<p>ESC 2013 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą stymulacji serca i terapii resynchronizującej. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące analizowanych wskazań.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wskazania do stymulacji serca u pacjentów z utrzymującą się bradykardią: <ul style="list-style-type: none"> • Choroba węzła zatokowego. Stymulacja serca jest wskazana, gdy występujące objawy można przypisać bradykardii (siła rekomendacji I, jakość dowodów: B); • Choroba węzła zatokowego. Można rozważyć stymulację serca, gdy istnieje prawdopodobieństwo, że objawy są wynikiem bradykardii, nawet jeśli dowody są nierozstrzygujące (siła rekomendacji IIb, jakość dowodów: C); • Choroba węzła zatokowego. Nie zaleca się stymulacji serca u bezobjawowych pacjentów z bradykardią zatokową lub u chorych z bradykardią zatokową i z potencjalnie odwracalną przyczyną bradykardii (siła rekomendacji III, jakość dowodów: C); • Nabyty blok AV. Niezależnie od objawów zaleca się stymulację serca u pacjentów z blokiem AV III stopnia i blokiem AV II stopnia typu 2 (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C); • Nabyty blok AV. Należy rozważyć stymulację serca u pacjentów z blokiem AV II stopnia typu 1, który powoduje objawy lub jest zlokalizowany na poziomie lub poniżej pęczka Hisa w badaniu elektrofizjologicznym (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: C); • W opinii członków Grupy Roboczej należy rozważyć terapię resynchronizującą u pacjentów z silnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory i wskazaniami do stymulacji serca z powodu choroby węzła zatokowego, jeśli przewiduje się wysoki odsetek stymulacji komorowej. 2. Wskazania do stymulacji w przemijającej udokumentowanej bradykardii: <ul style="list-style-type: none"> • Choroba węzła zatokowego (z zespołem brady-tachy włącznie). Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z chorobą węzła zatokowego, którzy mają udokumentowaną, objawową bradykardię w przebiegu zahamowania zatokowego lub bloku zatokowo-przedsionkowego (siła rekomendacji I, jakość dowodów: B); • Przemijający/napadowy blok AV (z migotaniem przedsionków z wolnym przewodzeniem do komór włącznie). Stymulacja serca jest wskazana u pacjentów z przemijającym/napadowym blokiem AV III stopnia lub z blokiem II stopnia typu 2, które są spowodowane czynnikami wewnętrznymi (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C); • Omdlenie odruchowe z asystolią. Należy rozważyć stymulację serca u pacjentów w wieku ≥ 40 lat z nawracającymi nieprzewidywalnymi omdleniami odruchowymi i udokumentowaną pauzami w

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przebiegu zahamowania zatokowego lub bloku AV, lub też obu jednocześnie (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: B);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezobjawowe pauzy (zahamowanie zatokowe lub blok AV). Należy rozważyć stymulację serca u pacjentów z wywiadem omdleń i udokumentowanymi bezobjawowymi pauzami > 6 s w przebiegu zahamowania zatokowego, bloku zatokowo-przedsionkowego lub bloku AV (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: C). <p>3. Wskazania do stałej stymulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W rzadkich przypadkach, w których blok AV staje się stały, stymulacja serca jest wskazana (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C); <p>4. Stymulacja po operacji serca, przeciecznikowej implantacji zastawki aortalnej i transplantacji serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoki stopień bloku AV lub całkowity blok AV po zabiegach kardiologicznych i TAVI. Zaleca się okres obserwacji klinicznej do 7 dni w celu oceny, czy zaburzenia rytmu są przemijające i ustępują. Jednak w przypadku bloku całkowitego z niską częstością rytmu zastępczego okres obserwacji może zostać skrócony, ponieważ ustąpienie bloku jest mało prawdopodobne (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C); • Zaburzenia czynności węzła zatokowego u chorych po zabiegach kardiologicznych i transplantacji serca. Zaleca się okres obserwacji klinicznej od 5 dni do kilku tygodni w celu oceny, czy zaburzenia rytmu ustępują (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C); • Niewydolność chronotropowa po transplantacji serca. Należy rozważyć stymulację serca w przypadku niewydolności chronotropowej prowadzącej do pogorszenia jakości życia w późnym okresie po przeszczepie (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: C). <p>5. Wskazania do stymulacji u dzieci i we wrodzonych wadach serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wrodzony blok AV. Zaleca się stymulację w bloku AV wysokiego stopnia i bloku całkowitym u objawowych pacjentów oraz u pacjentów bezobjawowych z jednym z następujących czynników ryzyka: obniżona czynność komór, wydłużony odstęp QTc, złożona ektopia komorowa, zastępczy rytm komór z szerokim QRS, rytm komór < 50 uderzeń/min, pauzy komorowe > 3-krotnej długości cyklu podstawowego (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C); • Wrodzony blok AV. Można rozważyć stymulację u bezobjawowych pacjentów z blokiem AV wysokiego stopnia lub blokiem całkowitym w przypadku braku wymienionych wyżej czynników ryzyka (siła rekomendacji IIb, jakość dowodów: C); • Pooperacyjny blok AV w wadach wrodzonych serca. Stała stymulacja jest wskazana w pooperacyjnym zaawansowanym bloku AV II stopnia lub bloku AV całkowitym utrzymującym się > 10 dni (siła rekomendacji I, jakość dowodów: B); • Pooperacyjny blok AV w wadach wrodzonych serca. Należy rozważyć stałą stymulację w przypadku pooperacyjnego bezobjawowego trwałego bloku dwuwiązkowego (z wydłużeniem lub bez wydłużenia odstępu PR) związanego z przejściowym, całkowitym blokiem AV (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: C); • Choroba węzła zatokowego. Stała stymulacja jest wskazana w objawowej chorobie węzła zatokowego, w tym w zespole brady-tachy, jeśli można potwierdzić związek między objawami i bradykardią (siła rekomendacji I, jakość dowodów: C); • Choroba węzła zatokowego. Stała stymulacja może być przydatna w przypadku bezobjawowego spoczynkowego rytmu serca < 40 uderzeń/min lub pauz komorowych > 3 s (siła rekomendacji IIb, jakość dowodów: C). <p>6. Wskazania do stymulacji w bloku przedsionkowo-komorowym I stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć implantację stałego stymulatora serca u chorych z utrzymującymi się objawami podobnymi do zespołu stymulatorowego, związanymi z blokiem AV I stopnia (PR > 0,3 s) (siła rekomendacji IIa, jakość dowodów: C). <p><i>Źródło finansowania: European Society of Cardiology</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>klasa I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</i> • <i>klasa II – sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>klasa IIa – dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</i> ○ <i>klasa IIb – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</i> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>poziom A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</i> • <i>poziom B – dane pochodzące z pojedynczych randomizowanych badań klinicznych lub dużych nierandomizowanych badań</i> • <i>poziom C – konsensus z opinii ekspertów i/lub dane z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i>

EHRA – European Heart Rhythm Association, AEPC – Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, ESC – European Society of Cardiology, ACC – American College of Cardiology, AHA – American Heart Association, HRS – Heart Rhythm Society, RCT – randomizowane badanie kliniczne, AV – przedsionkowo-komorowy (ang. atrioventricular)

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Orcibest w postaci tabletek oraz syropu, we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.11.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Orcibest, orciprenaline sulfate, metaproterenol sulfate. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego produktu.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 26.11.2019 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonało dwóch analityków, w przypadku wątpliwości dotyczących możliwości włączenia badania niepewność rozstrzygał trzeci analityk.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z co najmniej jednym z następujących wskazań: <ul style="list-style-type: none"> • blok przedsionkowo-komorowy, • dysfunkcja węzła zatokowego, • zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego. 	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	orcyprenalina/metaproterenol w postaci doustnej	Inne drogi podania.
Komparatory	izoprenalina (izoproterenol) w postaci doustnej	Inne substancje czynne.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki leku.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne badań RCT, • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • Badania kliniczne bez randomizacji, • Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, • Badania obserwacyjne, • Serie przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości.	Publikacje pogładowe, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy jedną serię przypadków uwzględniającą orcyprenalinę stosowaną doustnie w grupie pacjentów z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym lub dysfunkcją węzła zatokowego. W odnalezionym badaniu część pacjentów po miesięcznym stosowaniu orcyprenaliny przechodziło na terapię doustną izoprenalina o przedłużonym uwalnianiu.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania pierwotnego włączonego do analizy klinicznej.

Tabela 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Chin 1975	<p><u>Typ badania:</u> seria przypadków.</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności orcyprenaliny i porównanie jej z izoprenalina (Saventrine) w leczeniu</p>	Pacjenci z całkowitym blokiem serca (całkowity blok przedsionkowo-komorowy) oraz innymi formami bradyarytmii.	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie u pacjentów ze stabilną bradyarytmią była klasyfikowana jako:

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> C.H. Boehringer Sohn dostarczył leki i pomagał w prowadzeniu badania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> bd</p>	<p>całkowitego bloku serca (całkowity blok przedsionkowo-komorowy) oraz innych formach bradyarytmii.</p> <p><u>Interwencja:</u> Orcyprenalina (Alupent produkowany przez C.H. Boehringer Sohn). Sposoby podania leku i stosowane dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> I – dożylny bolus orcyprenaliny od 250 do 1000 mg, II – dożylny wlew orcyprenaliny od 7 do 14 mg na minutę, III – doustna orcyprenalina z dawką początkową 40 mg, zwiększaną w zależności od odpowiedzi na leczenie, stosowana co 4 godziny przez 1 miesiąc. <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dożylny bolus orcyprenaliny – pacjenci monitorowani w sposób ciągły, dożylny wlew orcyprenaliny – pacjenci monitorowani w sposób ciągły do przywrócenia rytmu zatokowego lub do czasu gdy tętno i rytm serca były stabilne i satysfakcjonujące, doustna orcyprenalina – pacjenci z całkowitym blokiem po ostrym zawałe mięśnia sercowego rozpoczęli terapię 48 godzin po wystąpieniu zawału i byli monitorowani w sposób ciągły do przywrócenia rytmu zatokowego lub rozpoczęcia przezżyłnej stymulacji serca, pozostali pacjenci byli monitorowani regularnie w trybie abmulatoryjnym. <p><u>Komparator – terapia następcza po doustnej orcyprenalinie, u niektórych pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Izoprenalina o przedłużonym uwalnianiu stosowana co 6 godzin (Saventrine). 	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dożylni bolus orcyprenaliny – 11 pacjentów z całkowitym blokiem serca, 2 pacjentów z niewiele kimi arytmiami, dożylny wlew orcyprenaliny – 11 pacjentów (w tym 8 z grupy powyższej) z całkowitym blokiem serca, który wystąpił pierwszego dnia wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego, 1 pacjent z całkowitym blokiem serca z powodu twardziny, doustna orcyprenalina – 5 pacjentów z całkowitym blokiem serca z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, 4 pacjentów z całkowitym blokiem serca z powodu choroby niedokrwiennej serca, 5 pacjentów z idiopatycznym całkowitym blokiem serca, 3 pacjentów z całkowitym blokiem serca o różnej etiologii, 5 pacjentów z bradykardią zatokową. 	<ul style="list-style-type: none"> dobra odpowiedź – wystąpienie większego niż o 30% wzrostu częstości akcji serca lub przywrócenie normalnego przewodnictwa, zadowalająca odpowiedź – stabilny wzrost częstości akcji serca (o 20-29%) bez efektów ubocznych, niezadowalająca odpowiedź – mniejszy niż o 20% wzrost akcji serca lub rozwój ciężkiej arytmii.

6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonego badanie:

- nie odnaleziono badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących analizowanego problemu, z tego względu do analizy włączono jedną serię przypadków stanowiącą dowód najwyższej jakości (Chin 1975);
- włączone badanie uwzględniało pacjentów z całkowitym blokiem serca i bradykardią zatokową, tym samym dotyczyło tylko małego fragmentu wnioskowanej populacji;
- w badaniu Chin 1975 liczba pacjentów stosujących doustną orcyprenalinę była niewielka i wynosiła 22, natomiast liczba pacjentów stosujących izoprenalinę (po wcześniejszej terapii orcyprenalina) wyniosła 9,
- wyniki skuteczności zastosowania izoprenaliny przedstawiono w publikacji jedynie dla dwóch pacjentów i dla punktu końcowego dotyczącego częstości akcji serca, z tego względu możliwość porównania obu leków na podstawie badania Chin 1975 była bardzo ograniczona.

Jakość badania analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE. Badanie uzyskało 3 na 8 możliwych punktów, co wskazuje na niską jakość badania. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Ocena jakości badania Chin 1975 wg NICE

Pytanie	Ocena (TAK=1, NIE=0)
Czy badanie było wieloośrodkowe?	NIE
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	NIE
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było miało charakter prospektywny?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	NIE
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	NIE

6.4. Wyniki

6.4.1. Analiza skuteczności

Badanie Chin 1975

- Podgrupa z chorobą niedokrwienną serca (ostry zawał dolnej ściany mięśnia sercowego, przewlekła choroba niedokrwienna serca) i całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym

W powyższym badaniu dziewięciu pacjentów z całkowitym blokiem AV stosowało orcyprenalinę. U wszystkich pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zastosowanie doustnej orcyprenaliny skutkowało dobrą odpowiedzią (wystąpienie większego niż o 30% wzrostu częstości akcji serca lub przywrócenie normalnego przewodnictwa) (patrz tabela poniżej).

Z publikacji wynika, że u 4 z 5 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego zastosowano tymczasową stymulację serca. Trzech z nich stosowało doustną orcyprenalinę po usunięciu elektrod i ponownym wystąpieniu całkowitego bloku serca. Dwóch pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca (w publikacji wskazano, że z ostrym zawałem mięśnia sercowego, choć wydaje się to pomyłką) i blokiem AV nie było początkowo stymulowanych ze względu na zaawansowany wiek, ale otrzymali początkowo dożylną orcyprenalinę a następnie doustną orcyprenalinę. Stosowanie doustnej orcyprenaliny było przerwane u pięciu pacjentów z podgrupy z chorobą niedokrwienną serca (u 3 spontanicznie powrócił rytm zatokowy, u 1 wszczepiono stały stymulator serca, 1 zmarł). U jednego pacjenta rozwinął się częstoskurcz komorowy.

- Podgrupa z chorobą idiopatyczną

Wszyscy pacjenci z idiopatycznym całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym stosowali doustną orcyprenalinę. Czterech pacjentów, którzy mieli co najmniej jeden napad Stokesa-Adamsa przed terapią i byli obserwowani przez okres 18 miesięcy, wykazało zadowalającą odpowiedź. Żaden z pacjentów nie miał napadów Stokesa-Adamsa podczas terapii i wszyscy doświadczyli poprawy objawów.

- Podgrupa z różną etiologią

Pacjent z twardziną i całkowitym blokiem serca nie odpowiedział na doustną orcyprenalinę i cierpiał z powodu nawrotu napadów Stokesa-Adamsa. Drugi pacjent z całkowitym blokiem serca z powodu zastoinowej kardiomiopatii zareagował początkowo zadowalająco, ale był następnie poddany stymulacji serca z powodu nawrotu napadów Stokesa-Adamsa. Nie podano informacji o trzecim pacjencie.

- Podgrupa z dysfunkcją węzła zatokowego

Wszyscy pacjenci wykazali dobrą odpowiedź na leczenie.

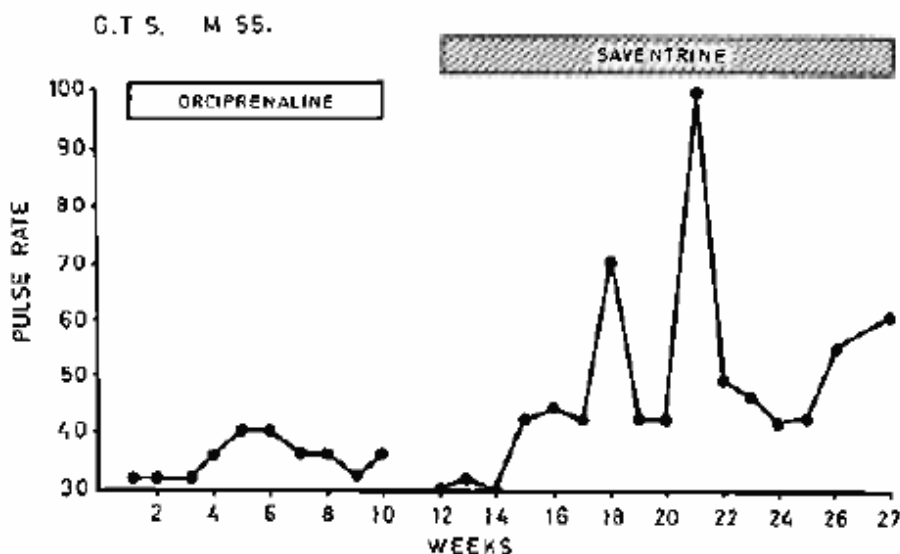
Tabela 7. Skuteczność stosowania doustnej orcyprenaliny u pacjentów z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym i bradykardia zatokową

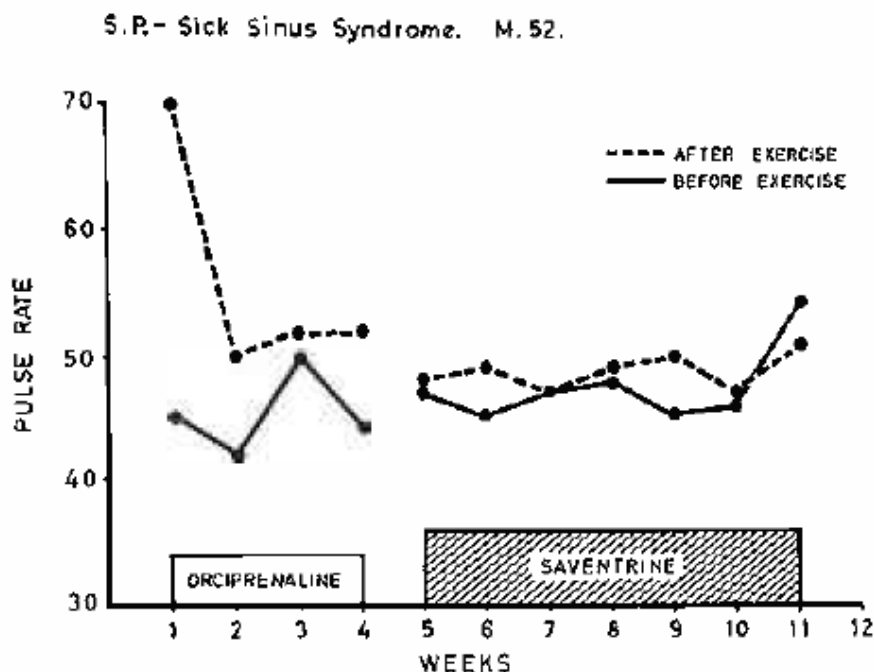
Etiologia	Typ zaburzeń rytmu serca	Liczba pacjentów	Odpowiedź			Częstość akcji serca w spoczynku		% wzrost częstości akcji serca		Stymulacja serca
			Dobra	Zadawalająca	Słaba	zakres	średnia	zakres	średnia	
Ostry zawał mięśnia sercowego	całkowity blok serca*	5	5	-	-	40-54	48	34-60%	40%	4
Przewlekła choroba niedokrwienna serca	całkowity blok serca	4	4	-	-	38-58	46	36-50%	42%	2
Idiopatyczna	całkowity blok serca	5	5	-	-	42-60	48	38-55%	45%	1
Różna etiologia	całkowity blok serca	3	1	1	1	32-45	40	0-55%	42%	2
Idiopatyczna	bradykardia zatokowa	5	5	-	-	20-40	36	70-350%	90%	-

*całkowity blok przedsionkowo-komorowy

Porównanie skuteczności orcyprenaliny i izoprenaliny

W badaniu Chin 1975 9 pacjentów przyjmujących doustną orcyprenalinę przez miesiąc przeszło na leczenie produktem Saventrine zawierający chlorowoderek izoprenaliny. Trzech z tych pacjentów cierpiało na idiopatyczny całkowity blok serca a 4 na dysfunkcję węzła zatokowego (brak inf. o dwóch pozostałych pacjentach). Wykresy dotyczące odpowiedzi na leczenie u dwóch pacjentów leczonych doustną orcyprenalina, a następnie doustną izoprenalina przedstawiono poniżej. W opinii autorów badania izoprenalina skutkowała równie dobrą odpowiedzią na leczenie co orcyprenalina.

**Rysunek 1. Częstość akcji serca u pacjenta, który odpowiedział słabo na doustną orcyprenalina, ale miał zadawalającą odpowiedź po zastosowaniu doustnej izoprenaliny**



Rysunek 2. Częstość akcji serca u pacjenta z dysfunkcją węzła zatokowego, który miał zbliżoną odpowiedź po zastosowaniu doustnej orcyprenaliny i izoprenaliny

6.4.2. Analiza bezpieczeństwa

Z analizowanej grupy stosujących doustną orcyprenalinę zmarły dwie osoby oraz u dwóch wystąpił atak zatokowo-przedsionkowy (patrz tabela poniżej). Wszyscy pacjenci stosujący doustną orcyprenalinę wskazali na wystąpienie kołatania serca, w sytuacji gdy zostali bezpośrednio zapytani o odczuwanie specyficznych dla kołatania serca objawów. Tylko dla dwóch z nich objawy były kłopotliwe. Trzech pacjentów zgłosiło wystąpienie drżenia mięśni, w sytuacji gdy dawka orcyprenaliny wynosiła 90 mg co 4 godziny. W momencie redukcji dawki wystąpiła poprawa objawów. Nie zgłaszano objawów niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego.

Tabela 8. Bezpieczeństwo stosowania doustnej orcyprenaliny u pacjentów z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym i bradykardia zatokową

Etiologia	Typ zaburzeń rytmu serca	Liczba pacjentów	Ciężkie komplikacje	Zgony
Ostry zawał mięśnia sercowego	całkowity blok serca	5	-	1
Przewlekła choroba niedokrwienna serca	całkowity blok serca	4	-	1
Idiopatyczna	całkowity blok serca	5	-	-
Różna etiologia	całkowity blok serca	3	Atak zatokowo-przedsionkowy* u 2 pacjentów	-
Idiopatyczna	bradykardia zatokowa	5	-	-

* sinoatrial attack

Porównanie bezpieczeństwa orcyprenaliny i izoprenaliny

W publikacji Chin 1975 wskazano, że izoprenalina powodowała poważniejsze objawy kołatania serca niż orcyprenalina. Jeden z czterech pacjentów, którzy przeszli na leczenie doustną izoprenalina po wcześniejszej terapii doustną orcyprenalina, nie tolerował terapii izoprenalina z powodu poważnych palpacji wywołanych podaniem jednej tabletki leku Saventrine. U jednego pacjenta wystąpiły bóle głowy i zaczerwienienie twarzy.

Zdaniem autorów badania doustna orcyprenalina może mieć silniejszy efekt chronotropowy niż jonotropowy, co może tłumaczyć rzadsze występowanie efektów ubocznych podczas leczenia orcyprenalina, takich jak

kołatanie serca, bóle głowy i uderzenia gorąca. Ponadto zdaniem autorów badania orcyprenalina nie wydaje się lepsza od izoprenaliny o przedłużonym uwalnianiu i wybór pomiędzy tymi lekami powinien być uzależniony od ceny i dostępności.

6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Orcibest na podstawie dostępnych informacji na stronach internetowych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Strona internetowa: TabletWise

Przed użyciem należy skonsultować z lekarzem wszystkie przyjmowane leki, witaminy i suplementy, alergie, choroby współistniejące i obecny stan zdrowia (ciąża, zbliżający się zabieg). Niektóre stany zdrowotne mogą spowodować większą wrażliwość na wystąpienie działań niepożądanych. Lek należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, lub zgodnie z ulotką dołączoną do opakowania. Dawkowanie zależy od obecnego stanu zdrowia. Należy poinformować lekarza jeżeli stan zdrowia nie ulega poprawie lub pogarsza się podczas stosowania leku. Ponadto:

- nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać ciężkich maszyn w czasie stosowania leku,
- nie należy stosować leku w przypadku alergii na orcyprenalinę lub na leki sympatykomimetyczne,
- nie należy stosować leku w przypadku występowania chorób serca lub cukrzycy,
- należy ograniczyć spożywanie napojów alkoholowych.

Strona internetowa: Practo

Nie zaleca się stosowania leku Orcibest w ciąży oraz w czasie karmienia piersią.

Ponadto, należy z dużą ostrożnością obserwować pacjentów przyjmujących Orcibest, którzy cierpią równocześnie na: nadciśnienie, nadczynność tarczycy, hipokaliemię oraz choroby serca. Orcibest może powodować objawy, takie jak senność, zawroty głowy, drżenie rąk i nóg, sztywność mięśni itp. Z tego względu nie zaleca się prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie ciężkich maszyn podczas terapii.

Strona internetowa: 1mg

- lek Orcibest w połączeniu z alkoholem może powodować nadmierną senność,
- nie zaleca się stosowania leku Orcibest w ciąży, badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ leku na rozwijający się płód,
- brak danych na temat stosowania leku Orcibest w czasie laktacji,
- nie należy prowadzić pojazdów, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane wpływające na zdolność koncentracji i czas reakcji,
- brak informacji na temat zastosowania leku Orcibest u pacjentów z chorobami nerek,
- brak informacji na temat zastosowania leku Orcibest u pacjentów z chorobami wątroby.

Strona internetowa: UnitedPharmacies

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeżeli leczenie produktem Orcibest staje się mniej skuteczne, lub jeżeli wystąpią nagłe trudności w oddychaniu.

Niektórzy pacjenci mogą wymagać regularnych badań krwi, w celu stałego monitorowania stężenia potasu.

Przed zastosowaniem leku, należy poinformować lekarza o:

- ciąży lub karmieniu piersią,
- alergii na którykolwiek ze składników leku,
- współistniejących chorobach, zaburzeniach i innych dolegliwościach natury medycznej,
- przyjmowaniu innych leków, witamin i suplementów.

Działania niepożądane**Tabela 9. Działania niepożądane produktu leczniczego Orcibest zestawione na podstawie dostępnych informacji ze stron internetowych**

Źródło	TabletWise	Practo	1mg	UnitedPharmacies
Działania niepożądane	<p>Niektóre z wymienionych poniżej działań niepożądanych mogą być rzadkie, ale poważne. Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie w przypadku utrzymywania się ich. Poniżej znajduje się lista możliwych działań niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie stosowania leku Orc best:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drżenie, • ból gardła, • skurcze mięśni, • kaszel, • nudności, • podwyższone stężenie glukozy, • zwiększone stężenie potasu we krwi, • bezsenność, • zmiana smaku, • zgaga. <p>Tabletki Orcibest mogą również powodować działania niepożądane inne niż wymienione powyżej.</p>	<p><u>Częstość nieznaną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • szybkie, pulsujące lub nieregularne bicie serca, • drżenie nóg, ramion lub stóp, dłoni <p><u>Rzadkie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka, • zawroty i omdlenia, głowy • ból głowy, • nudności i wymioty, • katar. 	<p><u>Częste:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • drżenie, • ból głowy, • niepokój, • bezsenność (trudności ze snem), • kołatanie serca. 	<ul style="list-style-type: none"> • zawroty głowy, • niepokój, • zmęczenie, • pocenie się, • drżenie rąk.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Orcibest (data odcięcia 28.11.2019r.).

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Orcibest (siarczan orcyprenaliny).

Tabela 10. Zestawienie działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu produktu Orcibest, na podstawie danych w bazie VigiBase [data dostępu 28.11.2019 r.]

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia serca najczęściej: tachykardia [218], palpacje [69], zatrzymanie akcji serca [37]	351
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia najczęściej: skurcz oskrzeli [107], duszność [101], kaszel [99]	328
Zaburzenia układu nerwowego najczęściej: drżenie [140], ból głowy [38], zawroty głowy [36]	311
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	260
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	205
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	122
Zaburzenia psychiczne	107
Zakażenia i zarażenia	77
Zaburzenia naczyniowe	68
Zaburzenia układu immunologicznego	32
Choroby oczu	21
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	17
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	16
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	11

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia nerek i układu moczowego	10
Urazy, zatrucia i pow kłania proceduralne	10
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	7
Procedury chirurgiczne i medyczne	4
Problemy z produktem	4
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zaburzenia społeczne	1

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku prac nad raportem Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące dotychczasowego finansowania produktu Orcibest oraz innych produktów leczniczych sprowadzanych z zagranicy w analizowanych wskazaniach. Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2019 sprowadzono łącznie:

- 75 opakowań leku Orcibest w postaci tabletek (opakowania po 100 i 150 tabletek) oraz 64 opakowania leku Orcibest w postaci syropu, we wskazaniu: blok przedsionkowo-komorowy;
- 10 opakowań leku Orcibest w postaci tabletek (opakowania po 100 i 150 tabletek) oraz 20 opakowań leku Orcibest w postaci syropu we wskazaniu: dysfunkcja węzła zatokowego;
- 3 opakowania leku Orcibest w postaci tabletek (opakowania po 100 i 150 tabletek) we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.

Ponadto w piśmie wskazano, że oprócz leku Orcibest (tabletki i syrop) dla pacjentów sprowadzono inny produkt leczniczy zawierający siarczan orcyprenaliny tj. Metaproterenol (metaproterenol sulfate, tabletki). Koszt netto refundacji powyższych produktów leczniczych w poszczególnych wskazaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2019 sprowadzono w ramach importu docelowego :

- 88 opakowań leku Orcibest w postaci tabletek (łącna kwota netto na refundację wyniosła 30 002 PLN),
- 84 opakowania leku Orcibest w postaci syropu (łącna kwota netto na refundację wyniosła 6 240 PLN),
- 482 opakowania leku Metaproterenol w postaci tabletek (łącna kwota netto na refundację wyniosła 346 737 PLN).

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji poszczególnych produktów leczniczych w podziale na analizowane wskazania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Liczba unikalnych numerów PESEL, wykaz liczby opakowań oraz łączny koszt refundacji leków sprowadzanych w ramach importu docelowego w podziale na analizowane wskazania i produkty lecznicze

Lek	Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [netto PLN]
Orcibest (tabletki, opakowania po 100 i 150 tabletek)	Blok przedsionkowo-komorowy	10	75	25 716
	Dysfunkcja węzła zatokowego	3	10	3 297
	Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	2	3	989
Orcibest (syrop)	Blok przedsionkowo-komorowy	3	64	5 760
	Dysfunkcja węzła zatokowego	2	20	480
	Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	-	-	-
Metaproterenol (tabletki, opakowanie po 100 tabletek)	Blok przedsionkowo-komorowy	22	398	286 309
	Dysfunkcja węzła zatokowego	6	61	43 882
	Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	3	23	16 546

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Liczebność populacji

Z danych otrzymanych z MZ uzyskano łączną liczbę unikalnych numerów PESEL we wnioskach o import docelowy produktów leczniczych zawierających orcyprenalinę w latach 2016-2019. Ze względu na powyższe przyjęto, iż roczna wielkość populacji w każdym ze wskazań wynosi jedną czwartą wielkości populacji w latach 2016-2019 dla danego wskazania. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 12. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych otrzymanych z MZ za lata 2016-2019 w podziale na wskazania

Wskazanie	Liczebność populacji	
	W latach 2016-2019	Roczna
Blok przedsionkowo-komorowy	35	9
Dysfunkcja węzła zatokowego	11	3
Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	5	1
Łącznie	51	13

Koszt opakowania leku

W otrzymanych danych z MZ podano łączną liczbę sprowadzonych opakowań leku Orcibest w postaci tabletek (prezentacje zawierające 100 tabletek i 150 tabletek), a także łączną kwotę netto refundacji obydwu prezentacji, co uniemożliwia oszacowanie kosztu jednostkowego poszczególnych prezentacji leku Orcibest. Ponadto z danych przedstawionych dla syropu wynika, że koszt netto opakowania syropu Orcibest 250 ml refundowanego we wskazaniu blok przedsionkowo-komorowy wynosił 90 zł, a refundowanego we wskazaniu dysfunkcja węzła zatokowego wynosił 20 zł.

Dawkowanie leku

Na stronie internetowej zawierającej informacje na temat leku Orcibest (tabletki) – UnitedPharmacies – podano iż lek należy stosować w dawce 20 mg od 3 do 4 razy na dobę (tj. 2 tabletki od 3 do 4 razy na dobę). Jednak podane dawkowanie dotyczy wskazań: astma oraz wszelkie skurcze oskrzeli spowodowane innymi obturacyjnymi czynnikami związanymi z oddychaniem (rozedma płuc, zapalenie oskrzeli).

W badaniu Chin 1975, uwzględnionym w analizie klinicznej podano, że doustną orcyprenalinę stosowano w dawce początkowej 40 mg, zwiększanej w zależności od odpowiedzi na leczenie. Doustną orcyprenalinę stosowano co 4 godziny (w niektórych miejscach publikacji jest wskazane, że co 6 godzin) przez 1 miesiąc.

Ze względu na powyższe dokładne dawkowanie leku Orcibest w analizowanych wskazaniach jest nieznane.

Szacowanie kosztów refundacji leku Orcibest dla NFZ

Ze względu na wskazane powyżej ograniczenia przeprowadzono uproszczone oszacowania wpływu refundacji leku Orcibest na wydatki NFZ. Na podstawie danych uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia oszacowano koszt brutto refundacji leku na pacjenta i następnie ten koszt przemnożono przez zakładaną roczną liczebność populacji docelowej. Należy mieć na uwadze, iż przyjęty sposób obliczeń ma szereg ograniczeń. Szczegóły obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Szacowanie średniego kosztu brutto terapii lekiem Orcibest (tabletki, syrop) na podstawie danych NFZ

Lek	Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Łączna kwota zgód na refundację [netto PLN]	Łączna kwota brutto zgód na refundację [PLN]	Średni koszt brutto terapii na pacjenta [PLN]
Orcibest (tabletki, opakowania po 100 i 150 tabletek)	Blok przedsionkowo-komorowy	10	25 716	29 162	2916,19
	Dysfunkcja węzła zatokowego	3	3 297	3 739	1246,27
	Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	2	989	1 122	560,76
Orcibest (syrop)	Blok przedsionkowo-komorowy	3	5 760	6 532	2 177,28
	Dysfunkcja węzła zatokowego	2	480	544	272,16

Lek	Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Łączna kwota zgód na refundację [netto PLN]	Łączna kwota brutto zgód na refundację [PLN]	Średni koszt brutto terapii na pacjenta [PLN]
	Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	-	-	-	-

Tabela 14. Oszacowanie rocznych wydatków NFZ na refundację leku Orcibest w analizowanych wskazaniach

Wskazanie	Roczna wielkość populacji docelowej	Średni koszt brutto terapii na pacjenta [PLN]	Roczny koszt brutto [PLN]
Terapia lekiem Orcibest w postaci tabletek			
Blok przedsionkowo-komorowy	9	2 916,19	26 246
Dysfunkcja węzła zatokowego	3	1 246,27	3 739
Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	1	560,76	561
SUMA			30 546
Terapia lekiem Orcibest w postaci syropu			
Blok przedsionkowo-komorowy	9	2 177,28	19 596
Dysfunkcja węzła zatokowego	3	272,16	816
Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego	1	-	-*
SUMA			20 412

* brak wartości ze względu na brak refundacji w ramach importu docelowego w latach 2016-2019 orcyprenaliny w postaci syropu we wskazaniu „zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego” (brak możliwości oszacowania średniego kosztu na pacjenta) oraz znaczne różnice w koszcie stosowania orcyprenaliny w syropie w pozostałych wskazaniach

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 5.11.2019 r., znak PLD.46434.6069.2019.AD (data wpływu do AOTMiT: 5.11.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orcibest (Orciprenaline sulfate) w postaci tabletek, we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego. Pismem z dnia 10.12.2019 r., znak PLD.46434.6069.2019.4.AD (data wpływu do AOTMiT: 10.12.2019 r.), Minister Zdrowia uzupełnił zlecenie z dnia 5.11.2019 o inną postać leku Orcibest – syrop.

Produkt Orcibest (Orciprenaline sulfate) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej wydanego przez EMA. Produkt ten nie jest więc dostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, ale może być sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

Blok przedsionkowo komorowy AV

Blok AV oznacza utrudnienie lub zablokowanie przewodzenia z przedsionków do komór, które może pojawić się na każdym poziomie – od łącza przedsionkowo-komorowego (AV, tj. węzeł AV, otoczka węzła, dwa szlaki przedsionkowo-węzłowe oraz pęczek Hisa) do niżej położonych struktur odpowiedzialnych za przewodzenie śródkomorowe. Zaburzenia przewodzenia dotyczą najczęściej tylko jednego miejsca, lecz mogą się również pojawić jednocześnie na kilku poziomach. Ze względu na umiejscowienie wyróżniamy blok AV proksymalny, który występuje na poziomie węzła AV oraz dystalny – występujący poniżej węzła AV. Ze względu na nasilenie wyróżniamy trzy główne postaci bloku, blok AV I°, II° oraz III°.

Blok AV może być wrodzony, a jego występowanie szacuje się na ok 1:15 000-1:22 000 żywych urodzeń. Innymi przyczynami powstawania bloku AV mogą być m.in.: zawał serca, niedokrwienie, czy zwyrodnienie układu przewodzącego, ale również przyjmowane leki takie jak: β -blokery, werapamil czy diltiazem.

Objawy kliniczne u chorych z blokiem AV są bardzo różne i zależą od wielu czynników, a także od stopnia zaawansowania.

Dysfunkcja węzła zatokowego

Dysfunkcja węzła zatokowego to zespół nieprawidłowości prowadzących do nieodpowiedniej częstotliwości rytmu zatokowego, zbyt wolnych do bieżących potrzeb fizjologicznych, co prowadzi do objawów klinicznych lub arytmii. Zaburzenia automatyzmu i przewodzenia zatokowo-predsionkowego mogą mieć charakter przejściowy lub stały i wtedy rozpoznaje się chorobę węzła zatokowego.

Zespół chorego węzła zatokowego może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej u osób starszych. Najczęstszymi przyczynami powstawania są choroby niedokrwienne serca, kardiomiopatie czy choroby tkanki łącznej.

Nasilenie objawów klinicznych jest ściśle związane z częstością akcji serca lub czasem trwania przerwy i mogą obejmować od łagodnego zmęczenia do omdleń, które są najczęstszymi objawami.

Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego

Rytm węzłowy (ang. junctional rhythm) występuje, gdy impuls elektryczny serca pochodzi albo z otoczki węzła przedsionkowo-komorowego (z ognisk bodźcotwórczych), albo z pęczka Hisa, a nie z węzła zatokowego. Obecnie twierdzi się, że bodźce pochodzą z „okolic węzła”, zatem właściwym określeniem dla tych pobudzeń jest pobudzenia z łącza przedsionkowo-komorowego.

Stany, które mogą doprowadzić do zastępczego rytmu z łącza AV to m.in. uraz klatki piersiowej, zespół chorej zatoki, radioterapia, zapalenie mięśnia sercowego, ale również zastosowanie takich leków jak klinidyna czy rzerpina. Pobudzenie z łącza AV jest typowe dla osób z dysfunkcją węzła zatokowego. Pacjenci z pobudzeniami

z łącza AV mogą mieć różne objawy lub mogą być bezobjawowi w zależności od podstawowej przyczyny występowania rytmu z łącza AV.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych uwzględniających leczenie dysfunkcji węzła zatokowego oraz bloku AV. W żadnym dokumencie nie odnaleziono wytycznych dotyczących terapii zaburzeń rytmu serca w postaci rytmu węzłowego. Odnalezione publikacje nie wskazują na możliwość zastosowania orcyprenaliny w analizowanych wskazaniach.

Jedynymi rekomendacjami, w których odniesiono się do możliwości zastosowania farmakoterapii w analizowanych wskazaniach były wytyczne ACC, AHA, HRS z 2018 r. W dokumencie tym wskazano na możliwość zastosowania innego niż orcyprenalina agonisty receptorów beta-adrenergicznych (innego beta-mimetyku) tj. izoprenaliny u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego, a także u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego. Ponadto w odnalezionych wytycznych odniesiono się również do możliwości zastosowania dopaminy, dobutaminy lub epinefryny u wspomnianych wyżej pacjentów. Innymi terapiami farmakologicznymi pojawiającymi się w wytycznych była atropina, oraz teofilina/amofilina.

Ponadto wytyczne w większości rozważanych przypadków klinicznych wskazywały na możliwość/konieczność zastosowania stymulacji serca, na którą składała się tymczasowa stymulacja przezskórna, tymczasowa stymulacja przezżylna oraz stała stymulacja serca za pomocą rozrusznika serca, z funkcją defibrylatora lub bez niej.

Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. Jedynymi wytycznymi wskazującymi na możliwość zastosowania farmakoterapii w analizowanych wskazaniach były wytyczne ACC, AHA, HRS z 2018 r. Zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi u pacjentów z objawową dysfunkcją węzła zatokowego lub objawowym blokiem AV II lub III stopnia, którzy mają małe prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwienia wieńcowego, możliwe jest podanie izoprenaliny (lek z grupy agonistów receptorów beta-adrenergicznych podobnie jak orcyprenalina). Innymi wymienionymi w wytycznych lekami możliwymi do zastosowania we wspomnianej powyżej populacji były: dopamina, dobutamina i epinefryna.

Obecnie w Polsce nie są dostępne produkty lecznicze zawierające izoprenalinę, dopaminę, dobutaminę oraz epinefrynę w postaci doustnej. Z uwagi na powyższe w ramach niniejszego raportu przyjęto, że alternatywną technologią dla analizowanej interwencji będzie izoprenalina stosowana doustnie (lek o tym samym mechanizmie działania dostępny w ramach importu docelowego).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy – badanie Chin 1975. Badanie to jest serią przypadków oceniającą skuteczność orcyprenaliny w porównaniu z izoprenaliną w leczeniu całkowitego bloku AV oraz innych form bradykardii. W badaniu Chin 1975 doustną orcyprenalinę stosowały przez miesiąc 22 osoby.

Skuteczność

Wyniki badania Chin 1975 wskazują, że większość pacjentów stosujących orcyprenalinę uzyskała dobrą odpowiedź na leczenie (wystąpienie większego niż o 30% wzrostu częstości akcji serca lub przywrócenie normalnego przewodnictwa): 5 z 5 pacjentów z bradykardią zatokową oraz 15 z 17 pacjentów z całkowitym blokiem AV. U jednego pacjenta z całkowitym blokiem AV wykazano zadowalającą odpowiedź na leczenie orcyprenalina a u jednego słabą odpowiedź na leczenie.

W celu porównania skuteczności orcyprenaliny z izoprenalina 9 pacjentów (trzech pacjentów z idiopatycznym blokiem serca oraz 4 z dysfunkcją węzła zatokowego) stosujących uprzednio orcyprenalina przez miesiąc, przeszło na leczenie izoprenalina o przedłużonym uwalnianiu. W opinii autorów badania izoprenalina skutkowała równie dobrą odpowiedzią na leczenie co orcyprenalina.

Bezpieczeństwo

W badaniu Chin 1975 z analizowanej grupy pacjentów stosujących doustną orcyprenalina zmarły dwie osoby, a u dwóch wystąpił atak zatokowo-przedsionkowy. Wszyscy pacjenci stosujący doustną orcyprenalina wskazali na wystąpienie kołatania serca, a trzech pacjentów zgłosiło wystąpienie drżenia mięśni.

Ponadto w powyższym badaniu wykazano, że izoprenalina powodowała poważniejsze objawy kołatania serca niż orcyprenalina. Jeden z czterech pacjentów, którzy przeszli na leczenie doustną izoprenalina, nie tolerował zastosowanej terapii z powodu poważnych palpacji. U jednego pacjenta wystąpiły bóle głowy i zaczerwienienie twarzy.

Zdaniem autorów badania Chin 1975 doustna orcyprenalina może mieć silniejszy efekt chronotropowy niż jonotropowy, co może tłumaczyć rzadsze występowanie efektów ubocznych podczas leczenia orcyprenalina, takich jak kołatanie serca, bóle głowy i uderzenia gorąca. Ponadto zdaniem autorów badania orcyprenalina nie wydaje się lepsza od izoprenaliny o przedłużonym uwalnianiu.

Analitycy Agencji w celu określenia bezpieczeństwa stosowania orcyprenaliny przeszukali bazę VigiAccess. Na stronie odnotowano, że do najczęściej występujących działań niepożądanych orcyprenaliny należą: zaburzenia serca (tachykardia, palpacje, zatrzymanie akcji serca), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (skurcz oskrzeli, duszność, kaszel) oraz zaburzenia układu nerwowego (drżenie, ból głowy, zawroty głowy).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla analizowanego produktu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak kosztu jednostkowych opakowań leku Orcibest w postaci tabletek (opakowanie 100 i 150 tabletek), brak szczegółowych informacji o leku Orcibest w postaci syropu (stężenie substancji czynnej), a także z uwagi na brak dokładnych danych o dawkowaniu orcyprenaliny w analizowanych wskazaniach, zdecydowano o przeprowadzeniu uproszczonych oszacowań wpływu refundacji leku Orcibest na budżet płatnika publicznego.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia. Otrzymane z MZ dane zawierają łączną liczbę unikalnych numerów PESEL we wnioskach o import docelowy produktów leczniczych zawierających orcyprenalinę w latach 2016-2019 w podziale na wskazania oraz sprowadzone produkty lecznicze. W ramach oszacowań przyjęto, iż roczna wielkość populacji docelowej w każdym ze wskazań wynosi jedną czwartą wielkości populacji w latach 2016-2019 dla danego wskazania tj.: 9 pacjentów we wskazaniu blok przedsionkowo-komorowy, 3 pacjentów we wskazaniu dysfunkcja węzła zatokowego i 1 pacjenta we wskazaniu zaburzenia rytmu w postaci rytmu węzłowego.

Na podstawie danych uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia oszacowano koszt brutto refundacji leku Orcibest na pacjenta (osobno dla każdego ze wskazań oraz dla tabletek i syropu) i następnie ten koszt przemnożono przez zakładaną roczną liczebność populacji docelowej w danym wskazaniu.

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt brutto terapii lekiem Orcibest w postaci tabletek w analizowanych wskazaniach wyniesie w całej populacji docelowej (tj. 13 pacjentów) ok. 30 546 PLN, a roczny koszt terapii lekiem Orcibest w postaci syropu w populacji docelowej leczonej uprzednio tą postacią leku (tj. 12 pacjentów) wyniesie ok. 20 412 PLN.

9. Źródła

Badania pierwotne	
Chin 1975	Chin Hock, L, Charles C. S. Toh and Oon Teik, Khoo, Clinical trial of orciprenaline in bradyarrhythmias, Singapore Medical Journal, vol. 16, no. 2, June, 1975.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACC_AHA_HRS 2018	Kusumoto F, M, Schoenfeld M, H, 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay, Clinical Practice Guidelines, Journal of The American College of Cardiology vol. 74, no. 7, 2019, by the American College of Cardiology Foundation
EHRA_AEPS_ESC_2018	Hernandez-Madrid A, Paul T, Abrams D et al., Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE, Europace 20, str. 1719–1720, 2018
ESC 2013	Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw stymulacji serca i terapii resynchronizującej we współpracy z European Heart Rhythm Association (EHRA) Wytyczne ESC dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej w 2013 roku, Kardiologia Polska, 2013; 71, supl. V: 133–192.
ESC 2015	Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym Zatwierdzone przez: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym w 2015 roku, Kardiologia Polska 2015; 73, 10: 795–900.
ESC 2018	The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) Endorsed by: European Academy of Neurology (EAN), European Federation of Autonomic Societies (EFAS), European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), European Society of Emergency Medicine (EuSEM) 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, European Heart Journal (2018) 39, 1883–1948.
Pozostałe publikacje	
1mg	Informacje dotyczące leku Orcibest: https://www.1mg.com/drugs/orcibest-tablet-157262 [dostęp 27.11.2019 r.]
Bąkowski 2014	Bąkowski D, Niedziela J, Wożakowska-Kapłon B, Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia wyzwaniem w ustalaniu wskazań do stałej stymulacji serca, t. 9, nr 2, str. 186–193, Folia Cardiologica 2014.
Dąbrowska 2014	Dąbrowska B, O problemach z rozpoznawaniem pozazatokowych arytmii nadkomorowych w EKG, 2014, https://www.mp.pl/ekg/polecane_artykuly/99026,o-problemach-z-rozpoznawaniem-pozazatokowych-arytmii-nadkomorowych-w-ekg , [data dostępu: 26.11.2019 r.].
Hafeez 2019	Hafeez Y, Grossman S, A, Junctional Rhythm, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507715/ [data dostępu: 26.11.2019 r.].
Practo	Informacje dotyczące produktu leczniczego Orcibest: https://www.practo.com/medicine-info/orcibest-tablet-52941 [dostęp 27.11.2019 r.].
Stępka 2017	Stępka A, Rytm węzłowy czy rytm z łącza? 2017, http://emergencycardiology.pl/rytm_wezlowy/ [data dostępu: 26.11.2019 r.]
Szczekliak 2018	Gajewski P. (red), Interna Szczeklika 2018, eMPedium, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018
Tabletwise	Informacje dotyczące produktu leczniczego Orcibest: https://www.tabletwise.com/orcibest-tablet [dostęp 27.11.2019 r.].
Trusz-Gluza 2019	Trusz-Gluza M, Leśniak W, Dysfunkcja węzła zatokowego, 2019 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.7.1 . [data dostępu 04.12.2019 r.]
UnitedPharmacies	Informacje dotyczące produktu leczniczego Orcibest: https://www.unitedpharmacies.md/Orcibest-Orciprenaline-Sulfate-BP.html [dostęp 27.11.2019 r.]

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Orcibest we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego w bazie Medline (data wyszukiwania: 26.11.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]	203831
2	Search "Atrioventricular Block"[Mesh]	2618
3	Search "Sick Sinus Syndrome"[Mesh]	2586
4	Search "Metaproterenol"[Mesh]	3239
5	Search (junctional) OR nodal	66268
6	Search rhythm	144842
7	Search (((junctional) OR nodal)) AND rhythm	2525
8	Search ((atrioventricular) OR atrio-ventricular) OR AV	105046
9	Search (block) OR blocks	350759
10	Search (((atrioventricular) OR atrio-ventricular) OR AV)) AND ((block) OR blocks)	17170
11	Search (sick sinus syndrome) OR sick sinus node syndrome	3659
12	Search sinus node	13139
13	Search (((dysfunction) OR dysfunctions) OR disease) OR diseases	7795635
14	Search (sinus node) AND (((dysfunction) OR dysfunctions) OR disease) OR diseases)	7475
15	Search (((("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]) OR (((junctional) OR nodal)) AND rhythm)) OR "Atrioventricular Block"[Mesh]) OR (((atrioventricular) OR atrio-ventricular) OR AV)) AND ((block) OR blocks))) OR "Sick Sinus Syndrome"[Mesh]) OR ((sick sinus syndrome) OR sick sinus node syndrome)) OR ((sinus node) AND (((dysfunction) OR dysfunctions) OR disease) OR diseases))	211716
16	Search ((((((orciprenaline) OR metaproterenol) OR orcibest) OR alupent) OR metaprel) OR astmopent) OR asthmopent) OR alotec	3499
17	Search ("Metaproterenol"[Mesh]) OR ((((((orciprenaline) OR metaproterenol) OR orcibest) OR alupent) OR metaprel) OR astmopent) OR asthmopent) OR alotec)	3499
18	Search (((((((("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]) OR (((junctional) OR nodal)) AND rhythm)) OR "Atrioventricular Block"[Mesh]) OR (((atrioventricular) OR atrio-ventricular) OR AV)) AND ((block) OR blocks))) OR "Sick Sinus Syndrome"[Mesh]) OR ((sick sinus syndrome) OR sick sinus node syndrome)) OR ((sinus node) AND (((dysfunction) OR dysfunctions) OR disease) OR diseases)))) AND ((((((orciprenaline) OR metaproterenol) OR orcibest) OR alupent) OR metaprel) OR astmopent) OR asthmopent) OR alotec)	210

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Orcibest we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego w bazie Embase (data wyszukiwania: 26.11.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp heart arrhythmia/	445138
2	junctional.af.	27416
3	nodal.af.	68393
4	2 or 3	94984
5	rhythm.af.	228961

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
6	4 and 5	4054
7	exp atrioventricular block/	27432
8	atrioventricular.af.	54292
9	atrio-ventricular.af.	3244
10	AV.af.	203262
11	8 or 9 or 10	246055
12	block.af.	344360
13	blocks.af.	140303
14	12 or 13	451299
15	11 and 14	34157
16	exp sinus node disease/	24133
17	sick sinus syndrome.af.	5416
18	sick sinus node syndrome.af.	55
19	sinus node.af.	14218
20	dysfunction.af.	738201
21	dysfunctions.af.	35183
22	disease.af.	8100355
23	diseases.af.	2114874
24	20 or 21 or 22 or 23	9307308
25	19 and 24	6519
26	1 or 6 or 7 or 15 or 16 or 17 or 18 or 25	452087
27	exp orciprenaline/	4308
28	orciprenaline.af.	4357
29	metaproterenol.af.	465
30	orcibest.af.	0
31	alupent.af.	1187
32	metaprel.af.	118
33	astmopent.af.	23
34	asthmopent.af.	21
35	alotec.af.	11
36	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	4422
37	26 and 36	746
38	limit 37 to (human and embase)	434

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Orcibest we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 26.11.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	8918
#2	(junctional) (Word variations have been searched)	4850
#3	(nodal) (Word variations have been searched)	3085
#4	#2 or #3	3362
#5	(rhythm) (Word variations have been searched)	12909
#6	#4 and #5	138

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	MeSH descriptor: [Atrioventricular Block] explode all trees	89
#8	MeSH descriptor: [Atrioventricular Block] explode all trees	89
#9	(atrioventricular) (Word variations have been searched)	1920
#10	(atrio-ventricular) (Word variations have been searched)	137
#11	(AV) (Word variations have been searched)	7494
#12	#9 or #10 11	1922
#13	(block) (Word variations have been searched)	53529
#14	#12 and #13	1100
#15	MeSH descriptor: [Sick Sinus Syndrome] explode all trees	153
#16	(sick sinus syndrome) (Word variations have been searched)	365
#17	(sick sinus node syndrome) (Word variations have been searched)	80
#18	(sinus node) (Word variations have been searched)	648
#19	(dysfunction) (Word variations have been searched)	42860
#20	(disease) (Word variations have been searched)	436437
#21	#19 or #20	388005
#22	#18 and #21	366
#23	#1 or #6 or #8 or #14 or #15 or #16 or #17 or #22	10024
#24	MeSH descriptor: [Metaproterenol] explode all trees	671
#25	(orciprenaline) (Word variations have been searched)	135
#26	(metaproterenol) (Word variations have been searched)	332
#27	(orcibest) (Word variations have been searched)	0
#28	(alupent) (Word variations have been searched)	32
#29	(metaprel) (Word variations have been searched)	2
#30	(astmopent) (Word variations have been searched)	1
#31	(asthmopent) (Word variations have been searched)	0
#32	(alotec) (Word variations have been searched)	2
#33	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	406
#34	#23 and #33	11

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Orcibest w analizowanych wskazaniach

