



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Rythmodan (dyzopiramid)**

**we wskazaniach:**

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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.28.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.16.2018)

Data ukończenia: 01 września 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia .....	4
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>12</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	12
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	12
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	18
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	19
3.5. Podsumowanie .....	20
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>23</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>24</b>
<b>6. Źródła .....</b>	<b>26</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>27</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	27

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.16.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 66/2018 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki/tabletki á 100 mg; Rythmodan Retard (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.

Dodatkowo, w raporcie OT.4311.16.2018 oceniano zasadność finansowania leków Rythmodan i Rythmodan Retard we wskazaniu kardiomiopatia rozstrzeniowa. W tym zakresie, wspomniane wcześniej Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne.

Należy również zauważyć, że w poprzednim raporcie ocenie podlegał lek Rythmodan kapsułki/tabletki á 100 mg oraz lek Rythmodan Retard kapsułki á 250 mg. Natomiast aktualnie przedmiotem oceny jest lek Rythmodan kapsułki/tabletki á 100 mg (tak jak w poprzednim zleceniu) oraz lek Rythmodan tabletki á 250 mg (odmiennie do poprzedniego zlecenia).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

### 1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Wraz z pismem zleającym MZ (pismo znak: PLD.45340.1499.2021.1.SG z dnia 29.07.2021 r.) przekazano zestawienie dotyczące refundacji w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki/tabletki á 100 mg oraz Rythmodan (dyzopiramid) tabletki á 250 mg w 2020 roku.

Dodatkowo przekazano informacje, że cena produktu leczniczego Rythmodan zawierającego kapsułki á 100 mg wynosi 25,94 zł za (40 kapsułek), natomiast produktu leczniczego Rythmodan zawierającego tabletki á 250 mg wynosi 50,62 zł (40 tabletek). Wskazano, że są to szacunkowe ceny netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z 2020 r.).

Łącznie, w 2020 roku, o refundację ocenianych produktów leczniczych Rythmodan w imporcie docelowym wnioskowało 26 osób, pozytywnie rozpatrzono 40 wniosków. Łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 458 na kwotę 12 374,12 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych: Rythmodan, Dyzopiramidum, kapsułki á 100 mg oraz Rythmodan, Dyzopiramidum, tabletki á 250 mg w roku 2020 (zgodnie ze zleceniem MZ).**

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Rythmodan (dyzopiramidum), kapsułki / tabletki á 100 mg	arytmie nadkomorowe	A = 18 B = 24	281	7 289,14	Flecaine Quinidine Tambocor
	arytmie komorowe	A = 1 B = 1	14	363,16	
	kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory	A = 6 B = 14	143	3 709,42	x

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
<b>Rythmodan (dyzopiramidum), tabletki à 250 mg</b>	kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory	A = 1 B = 1	20	1 012,40	x
<b>Łącznie</b>	-	<b>A = 26</b> <b>B = 40</b>	<b>458</b>	<b>12 374,12</b>	x
śsspż – środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego					

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 04-05.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) (<https://ptkardio.pl/>);
- European Society of Cardiology (ESC) (<https://www.escardio.org/>);
- American Heart Association (AHA) (<https://www.heart.org/>);
- American Academy of Family Physicians (AAFP) (<https://www.aafp.org/>);
- Guidelines International Network (GIN) (<https://g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/guidance>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *atrial fibrillation, ventricular fibrillation, supraventricular fibrillation, arrhythmia, tachycardia*.

W ramach wyszukiwania odnaleziono:

- 3 wytyczne będące aktualizacją części wytycznych z raportu z 2018 roku:
  - ✓ amerykańskie American Heart Association i American College of Cardiology z 2020 roku (AHA/ACC 2020) dotyczące kardiomiopatii przerostowej (aktualizacja wytycznych AHA/ACC 2011),
  - ✓ europejskie European Society of Cardiology, zaaprobowane i przetłumaczone na język polski przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne z 2020 roku (ESC/PTK 2020) dotyczące migotania przedsionków (aktualizacja wytycznych ESC/PTK 2016),
  - ✓ brytyjskie National Institute for Health and Care Excellence z 2021 r. (NICE 2021) dotyczące migotania przedsionków (aktualizacja wytycznych NICE 2014),
- 1 nowe wytyczne:
  - ✓ europejskie European Society of Cardiology, zaaprobowane i przetłumaczone na język polski przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne z 2019 roku (ESC/PTK 2019) dotyczące częstoskurczu nadkomorowego.

Najważniejsze informacje z wytycznych zostały przedstawione poniżej (**w opisie ograniczono się do zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego (z wykluczeniem leczenia przeciwwkrzepowego) – przypadku podziału na leczenie doraźne i przewlekłe przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia przewlekłego**).

Tabela 2. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2021</b> (Wlk. Brytania)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia migotania przedsionków</b></p> <p><u>W wytycznych odniesiono się m.in. do kontroli częstości rytmu serca oraz do kontroli rytmu serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola częstości rytmu serca:           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zaproponuj kontrolę częstości rytmu serca jako leczenie I linii w migotaniu przedsionków, z wyjątkiem osób:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u których migotanie przedsionków ma odwracalną przyczynę,</li> <li>○ u których uważa się, że główną przyczyną migotania przedsionków jest niewydolność serca,</li> <li>○ u których migotanie przedsionków dopiero co wystąpiło,</li> <li>○ z trzepotaniem przedsionków, co do których uważa się, że ich stan jest odpowiedni do przeprowadzenia ablacji w celu przywrócenia rytmu zatokowego,</li> <li>○ u których po ocenie klinicznej okazało się, że strategia kontroli rytmu serca będzie u nich bardziej odpowiednia,</li> </ul> </li> <li>✓ jako początkową monoterapię kontrolującą tętno osobom z migotaniem przedsionków zaoferuj albo standardowy beta-bloker (tj. beta-bloker inny niż sotalol) albo bloker kanału wapniowego ograniczający szybkość (diltiazem lub werapamil). Wybór leku należy oprzeć na objawach pacjenta, częstości akcji serca, chorobach współistniejących i preferencjach,</li> <li>✓ rozważ monoterapię digoksyną jako początkowe leczenie kontroli częstości rytmu serca dla pacjentów z nienapadowym migotaniem przedsionków jeśli:</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjent nie wykonuje, lub wykonuje bardzo mało ćwiczeń fizycznych, lub</li> <li>○ inne opcje leków kontrolujących częstość rytmu serca są wykluczone ze względu na choroby współistniejące lub preferencje pacjenta,</li> <li>✓ w przypadku braku kontroli objawów podczas monoterapii lub gdy uważa się, że utrzymujące się objawy są spowodowane słabą kontrolą częstości rytmu komór, należy rozważyć terapię skojarzoną z dowolnymi dwoma lekami spośród: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ beta-bloker,</li> <li>○ dilitiazem</li> <li>○ digoksyna,</li> </ul> </li> <li>✓ nie oferuj amiodaronu jako lek długoterminowy do kontroli częstości rytmu serca,</li> <li>• kontrola rytmu serca (farmakologiczną i/lub elektryczną kontrolę rytmu u osób z migotaniem przedsionków, należy rozważyć gdy objawy utrzymują się po opanowaniu częstości akcji serca lub gdy strategia kontroli częstości nie była skuteczna). Wymieniono m.in. leki antyarytmiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ należy ocenić potrzebę leczenia farmakologicznego w celu długoterminowej kontroli rytmu serca, biorąc pod uwagę preferencje danej osoby, choroby towarzyszące, ryzyko leczenia i prawdopodobieństwo nawrotu migotania przedsionków,</li> <li>✓ nie oferuj leków antyarytmicznych klasy 1c, takich jak flekainid lub propafenon, osobom z rozpoznaną niedokrwinną lub strukturalną chorobą serca,</li> <li>✓ jeżeli konieczne jest leczenie farmakologiczne w celu długoterminowej kontroli rytmu serca, należy rozważyć zastosowanie standardowego beta-blokera (tj. beta-blokera innego niż sotalol) jako leczenia I rzutu, chyba że istnieją przeciwwskazania,</li> <li>✓ jeżeli beta-blokery są przeciwwskazane lub nieskuteczne, należy ocenić przydatność leków alternatywnych do kontroli rytmu, biorąc pod uwagę choroby współistniejące,</li> <li>✓ postępuj zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dronedaronu jako opcji leczenia II rzutu w celu długoterminowej kontroli rytmu po udanej kardiowersji w wytycznych NICE dotyczących dronedaronu w leczeniu nietrwałego migotania przedsionków,</li> <li>✓ rozważ stosowanie amiodaronu u osób z zaburzeniami czynności lewej komory lub niewydolnością serca,</li> <li>✓ u osób z rzadkimi napadami i nielicznymi objawami lub jeśli objawy są wywołane znanymi czynnikami takimi jak alkohol, kofeina, należy rozważyć i omówić z daną osobą strategię „bez leków” lub strategię „pigułka w kieszeni” (w której leki antyarytmiczne są przyjmowane tylko wtedy, gdy zaczyna się epizod),</li> <li>✓ strategię „pigułka w kieszeni” należy rozważyć u osób z napadowym migotaniem przedsionków, którzy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nie mają w wywiadzie dysfunkcji lewej komory, ani choroby zastawek, czy też niedokrwiennej choroby serca,</li> <li>○ w wywiadzie rzadko mieli objawowe epizody napadowego migotania przedsionków,</li> <li>○ mają skurczowe ciśnienie tętnicze krwi &gt;100 mmHg i tętno spoczynkowe &gt;70 uderzeń/min. i</li> <li>○ którzy potrafią zrozumieć kiedy i jak brać leki.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia pooperacyjnego migotania przedsionków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• migotanie przedsionków po operacji kardiotorakochirurgicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ należy rozważyć strategię kontroli rytmu serca lub kontroli częstości rytmu serca w początkowym leczeniu nowo rozpoznanego pooperacyjnego migotania przedsionków po zabiegu kardiotorakochirurgicznym,</li> <li>✓ jeśli wybrana została strategia kontroli rytmu, należy ponownie ocenić potrzebę leczenia lekiem antyarytmicznym w odpowiednim momencie (zwykle około 6 tygodni),</li> </ul> </li> <li>• migotanie przedsionków po operacji innej niż kardiotorakochirurgicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ postępowanie z pooperacyjnym migotaniem przedsionków po operacji niekardiotoraktycznej jest takie samo, jak w przypadku nowego migotania przedsionków z jakiegokolwiek innej przyczyny.</li> </ul> </li> </ul> <p>Niektóre zalecenia są wydawane z większą pewnością niż inne. W wytycznych NICE sformułowano zalecenia, tak aby to odzwierciedlić. Tam, gdzie istnieją wyraźne i mocne dowody korzyści, używa się słowa „zaoferuj/zaproponuj”. Tam, gdzie korzyść jest mniej pewna, używa się słowa „rozważ”.</p>
<p><b>ESC/PTK 2020</b> (Europa/Polska)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków</b></p> <p><u>W wytycznych wskazano zintegrowaną ścieżkę leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków.</u></p> <p>Składa się ona z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „A” – leczenia przeciwkrzepliwego/zapobiegania udarowi mózgu,</li> <li>• „B” – lepszej kontroli objawów,</li> <li>• „C” - czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące: wykrywanie i leczenie.</li> </ul> <p>Składnik „B” podzielony został na dwie strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola częstotliwości rytmu komór oraz</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola rytmu serca.</li> </ul> <p><u>W sekcji poświęconej kontroli rytmu serca wskazano m.in. zalecenia dotyczące długoterminowej farmakologicznej kontroli rytmu serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>amiodaron jest zalecany do długoterminowej kontroli rytmu serca u wszystkich pacjentów z AF, w tym z HFrEF. Jednak ze względu na pozasercowe działanie toksyczne, gdy tylko jest to możliwe, w pierwszej kolejności należy rozważyć inne AAD (I, A)</li> <li>dronedaron jest zalecany do długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z AF z:       <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ prawidłową lub nieznacznie obniżoną (ale stabilną) funkcją LV lub</li> <li>✓ HFpEF, niedokrwienną lub zastawkową chorobą serca (I, A)</li> </ul> </li> <li>flekainid lub propafenon są zalecane do długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z AF z prawidłową czynnością LV i bez strukturalnej choroby serca (w tym istotnego LVH i niedokrwienia mięśnia sercowego) (I, A),</li> <li>u pacjentów z AF leczonych sotalolem zaleca się ściśle monitorowanie odstępu QT, stężenia potasu w surowicy, CrCl i innych czynników ryzyka proarytmii (I, B),</li> <li>u pacjentów z AF leczonych flekainidem w celu długoterminowej kontroli rytmu serca należy rozważyć jednoczesne stosowanie leku blokującego węzeł przedsionkowo-komorowy (jeśli jest tolerowany) (IIa, C),</li> <li>można rozważyć stosowanie sotalolu w celu długoterminowej kontroli rytmu serca u pacjentów z prawidłową czynnością LV lub z chorobą niedokrwienną serca, jeśli zapewnione jest ściśle monitorowanie odstępu QT, stężenia potasu w surowicy, CrCl i innych czynników ryzyka proarytmii (IIb, A),</li> <li>leczenie antyarytmiczne nie jest zalecane u chorych z utrwalonym AF, u których stosuje się strategię kontroli częstotliwości rytmu komór w AF oraz u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia, o ile nie zapewniono stymulacji przeciw bradykardii III, C).</li> </ul> <p><b>Klasa zaleceń:</b></p> <p>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne; II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne; IIa – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu; IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie; III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</p> <p><b>Poziom wiarygodności danych:</b></p> <p>A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</p>
<p><b>AHA/ACC 2020</b> (USA)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów z kardiomiopatią przerostową</b></p> <p><u>Rekomendacje dla pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową i objawami powiązanych z zawężeniem odpływu drogi lewej komory rekomenduje się stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek lub dawek efektywnych beta blokerów nierozszerzających naczyń krwionośnych (1, B-NR),</li> <li>w przypadku braku efektywności lub tolerancji beta blokerów u ww. pacjentów należy zastosować niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (werapamil, diltiazem) (werapamil: 1, B-NR; diltiazem: 1, C-LD),</li> <li>w przypadku braku efektywności powyższych schematów u pacjentów z utrzymującymi się ciężkimi symptomami można zastosować dodatkowo <b>dyzopiramid</b> lub przeprowadzić zabieg ablacji (w jednostce doświadczalnej w wykonywaniu takich zabiegów) (1, B-NR),</li> <li>u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową i ostrą hipotensją, niereagujących na podanie płynów, rekomenduje się stosowanie fenylefryny (lub innych leków wazokonstrykcyjnych bez działania inotropowego) dożylnie w monoterapii lub w skojarzeniu z beta blokerami (1, C-LD),</li> <li>w przypadku pacjentów z przewlekłą dusznością i obturacyjną kardiomiopatią przerostową z klinicznie potwierdzonym, wysokim ciśnieniem dopływowym lewostronnym lub nadmiernym wypełnieniu komór należy rozważyć stosowanie diuretyków w niskich dawkach (2b, C-EO),</li> <li>u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową należy rozważyć rezygnację ze stosowania wazodylatorów lub digoksyny, ponieważ mogą one powodować pogorszenie objawów (2b, C-EO),</li> <li>werapamil jest potencjalnie szkodliwy dla pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową oraz ciężką dusznością spoczynkową i hipotensją z bardzo wysokim gradientem spoczynkowym (np. &gt;100 mmHg), jak również dla dzieci &lt;6 tyg. życia (3 (szkodliwa), C-LD).</li> </ul> <p><u>Postępowanie u pacjentów z migotaniem przedsionków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów z migotaniem przedsionków z zaplanowaną strategią kontrolowania rytmu serca rekomenduje się stosowanie beta-blokerów, werapamilu lub diltiazemu – wybór należy uzależnić od chorób współistniejących oraz preferencji pacjenta (1, C-LD),</li> <li>u pacjentów z kardiomiopatią przerostową słabo tolerujących migotanie przedsionków korzystnym może być zastosowanie kardiowersji lub leków przeciwyrytmicznych (2a, B-NR).</li> </ul>



	<p><u>Rekomendacje dla pacjentów z kardiomiopatią przerostową i arytmia komorowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów dorosłych z kardiomiopatią przerostową i objawowymi arytmiami komorowymi lub nawracającymi zdarzeniami użycia wszepionego kardiodefibrilatora pomimo leczenia beta-blokerami rekomenduje się leki antyarytmiczne (amiodaron: 1, B-NR; dofetylid: 1, C-LD; meksyletyna: 1, C-LD; sotalol, 1, C-LD),</li> <li>• u dzieci z kardiomiopatią przerostową oraz nawracającymi arytmiami komorowymi pomimo stosowania beta-blokerów rekomenduje się leki antyarytmiczne (amiodaron, meksyletyna, sotalol) (1, C-LD).</li> </ul> <p><u>Rekomendacje dla pacjentów z kardiomiopatią przedsionkową i zaawansowaną niewydolnością serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, u których rozwija się dysfunkcja skurczowa (LVEF &lt;50%) uzasadnione jest przerwanie podawania wcześniej wskazanych leków o działaniu inotropowo ujemnym (w szczególności: werapamil, diltiazem, <b>dyzopiramid</b>) (2a, C-EO).</li> </ul> <p><b>Klasa zaleceń (siła rekomendacji):</b>  1 (silna) = korzyść &gt;&gt;&gt;ryzyko; 2a (umiarkowana) = korzyść &gt;&gt; ryzyko; 2b (słaba) = korzyść ≥ryzyko; 3 (brak korzyści) = korzyść = ryzyko; 3 (szkodliwa) = ryzyko &gt; korzyść</p> <p><b>Poziom wiarygodności danych:</b>  A – wysokiej jakości dowody pochodzące z więcej niż jednego RCT / metaanalizy wysokiej jakości RCT; B-R – dowody naukowe umiarkowanej jakości pochodzące z jednego lub więcej RCT / metaanalizy RCT umiarkowanej jakości; B-NR – dowody naukowe umiarkowanej jakości z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych i dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub rejestrów / metaanalizy tego typu badań; C-LD – dowody pochodzą z randomizowanych lub nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub rejestrów z ograniczeniami w zaprojektowaniu lub przeprowadzeniu / metaanalizy tego typu badań; C-EO – konsensus ekspertów klinicznych</p>
<p><b>ESC/PTK 2019</b> (Europa/Polska)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym</b></p> <p><u>W wytycznych zamieszczono m.in. zalecenia dotyczące leczenia częstoskurczów zatokowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieadekwatna tachykardia zatokowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ iwabradynę – pojedynczo lub w kombinacji z beta-blokerem – należy rozważyć u chorych objawowych (IIa,B),</li> <li>✓ beta-blokery należy rozważyć u chorych objawowych (IIa, C),</li> </ul> </li> <li>• nawrotny częstoskurcz zatokowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (werapamil lub diltiazem) można rozważyć u objawowych chorych bez HFrEF (IIb, C),</li> </ul> </li> <li>• zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ można rozważyć midodrynę, niską dawkę nieselektywnego beta-blokera lub pirydostyginę (IIb, B),</li> <li>✓ można rozważyć iwabradynę (IIb, C).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>W wytycznych zamieszczono m.in. zalecenia dotyczące leczenia ogniskowego częstoskurczu przedsionkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beta-blokery lub niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (werapamil lub diltiazem przy niewystępowaniu HFrEF) albo propafenon lub flekainid należy rozważyć u chorych bez strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca, jeśli ablacja jest niepożądana lub niemożliwa (I, B),</li> <li>• iwabradynę z beta-blokerem można rozważyć, jeśli wyżej wymienione środki zawodzą (IIb, C),</li> <li>• amiodaron można rozważyć, jeśli wyżej wymienione środki zawodzą (IIb, C).</li> </ul> <p><u>W wytycznych zamieszczono m.in. zalecenia dotyczące leczenia wieloogniskowego częstoskurczu przedsionkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• werapamil lub diltiazem (doustnie) należy rozważyć u chorych z nawracającym, objawowym wieloogniskowym AT bez HFrEF2 (IIa, B),</li> <li>• selektywny beta-bloker należy rozważyć u chorych z nawracającym, objawowym wieloogniskowym AT (IIa, B).</li> </ul> <p><u>W wytycznych zamieszczono m.in. zalecenia dotyczące leczenia przedsionkowych arytmii w mechanizmie macro-reentry (MRAT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beta-blokery lub niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (werapamil lub diltiazem, przy niewystępowaniu HFrEF) należy rozważyć, jeśli ablacja jest niewskazana lub niemożliwa (IIa, C),</li> <li>• amiodaron można rozważyć w celu utrzymania rytmu zatokowego, jeśli wyżej wymienione środki zawodzą (IIb, C).</li> </ul> <p><u>W wytycznych zamieszczono m.in. zalecenia dotyczące postępowania w przypadku częstoskurczu nawrotnego węzłowego (AVNRT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diltiazem lub werapamil (u chorych bez HFrEF) bądź beta-blokery należy rozważyć, jeśli ablacja jest niepożądana lub niewykonalna (IIa, B).</li> </ul> <p><u>W wytycznych zamieszczono m.in. zalecenia dotyczące leczenia częstoskurczu nawrotnego przedsionkowo-komorowego z powodu jawnych lub utajonych szlaków dodatkowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beta-blokery lub niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (werapamil lub diltiazem u osób bez HFrEF) należy rozważyć, jeśli w spoczynkowym EKG nie ma oznak preeksytacji oraz jeśli ablacja jest niepożądana lub niewykonalna (IIa, B),</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• propafenon lub flekainid można rozważyć u chorych z AVRT oraz bez niedokrwiennej lub strukturalnej choroby serca, jeśli ablacja jest niewskazana lub niewykonalna (IIb, B),</li> <li>• digoksyny, beta-blokerów, diltiazemu, werapamilu ani amiodaronu nie zaleca się z uwagi na potencjalną szkodliwość u chorych z preekscytowanym AF (III, B).</li> </ul> <p><u>W wytycznych zamieszczono m.in. zalecenia dotyczące leczenia nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u dorosłych z wrodzonymi wadami serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beta-blokery należy rozważyć w przypadku nawracającego ogniskowego AT bądź trzepotania przedsionków, jeśli ablacja jest niemożliwa lub nieskuteczna (IIa, C),</li> <li>• amiodaron można rozważyć w celu prewencji arytmii, jeśli ablacja jest niemożliwa lub nieskuteczna (IIb, C),</li> <li>• sotalolu nie zaleca się jako leku antyarytmicznego pierwszego wyboru, ponieważ jego podanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem proarytmii oraz większą śmiertelnością (III, C),</li> <li>• flekainidu i propafenonu nie zaleca się jako leków antyarytmicznych pierwszego wyboru u chorych z zaburzeniem funkcji komory i ciężkim włóknieniem (III, C).</li> </ul> <p><u>W wytycznych zamieszczono m.in. zalecenia dotyczące leczenia nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w czasie ciąży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podczas I trymestru ciąży zaleca się unikanie wszystkich leków antyarytmicznych, jeśli to możliwe (I, C),</li> <li>• beta-blokery beta<sub>1</sub>-selektywne (z wyjątkiem atenololu) lub werapamil (w podanej kolejności) należy rozważyć, aby zapobiegać SVT u chorych bez zespołu WPW (IIa, C),</li> <li>• flekainid lub propafenon należy rozważyć, aby zapobiegać SVT u chorych z zespołem WPW i bez niedokrwiennej bądź strukturalnej choroby serca (IIa, C),</li> <li>• flekainid lub propafenon należy rozważyć u chorych bez strukturalnej choroby serca, jeśli środki blokujące przewodzenie w węzle AV nie zapobiegą wystąpieniu SVT (IIa, C),</li> <li>• digoksynę lub werapamil należy rozważyć u chorych bez zespołu WPW w celu kontroli częstotliwości rytmu AT, jeśli zawiodą beta-blokery (IIa, C),</li> <li>• amiodaronu nie zaleca się u kobiet w ciąży (III, C).</li> </ul> <p><b>Klasa zaleceń:</b> I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne; II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne; IIa – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu; IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie; III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</p> <p><b>Poziom wiarygodności danych:</b> A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</p>
<p><b>Skróty:</b> <b>AAD</b> – lek antyarytmiczny (ang. antiarrhythmic drug); <b>ACC</b> – ang. American College of Cardiology; <b>AF</b> – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); <b>AHA</b> – ang. American Heart Association; <b>AT</b> – częstoskurcz przedsionkowy (ang. atrial tachycardia); <b>AVRT</b> – nawrotny częstoskurcz przedsionkowo-komorowy (ang. atrioventricular reentry tachycardia); <b>CrCl</b> – klirens kreatyniny (ang. creatinine clearance); <b>EKG</b> – elektrokardiogram; <b>ESC</b> – ang. European Society of Cardiology; <b>HFpEF</b> – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction); <b>HFrEF</b> – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction); <b>LV</b> – lewa komora (ang. left ventricle); <b>LVH</b> – przerost lewej komory (ang. left ventricular hypertrophy); <b>LVEF</b> – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); <b>NICE</b> – ang. National Institute for Health and Care Excellence; <b>PTK</b> – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; <b>SVT</b> – częstoskurcz nadkomorowy (ang. supraventricular tachycardia); <b>WPW</b> – zespół Wolffa, Parkinsona i White'a</p>	

Poniżej przedstawiono podsumowanie aktualizacji wytycznych:

- arytmie nadkomorowe: wytyczne NICE 2021 (migotanie przedsionków), ESC/PTK 2020 (migotanie przedsionków), ESC/PTK 2019 (częstoskurcze nadkomorowe) oraz AHA/ACC 2020 (kardiomiopatia przerostowa + migotanie przedsionków) nie wymieniają **dyzopiramidu**,
- arytmie komorowe: wytyczne AHA/ACC 2020 (kardiomiopatia przerostowa + arytmie komorowe) nie wymieniają **dyzopiramidu**,
- kardiomiopatia przerostowa: w wytycznych AHA/ACC 2020 (kardiomiopatia przerostowa + zaawansowana niewydolność serca) wskazano, że u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, u których rozwija się dysfunkcja skurczowa (LVEF <50%) uzasadnione jest przerwanie podawania wcześniej wskazanych leków o działaniu inotropowo ujemnym (w szczególności m.in. **dyzopiramidu**) oraz wskazano, że u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową i zawężeniem odpływu drogi lewej komory, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, można dodatkowo m.in. zastosować **dyzopiramid**.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych dot. leczenia **dyzopiramidem** z opracowania AOTMiT nr OT.4311.16.2018:

- arytmie nadkomorowe: w 3 wytycznych (ESC/PTK 2016, NICE 2014, ACC/AHA/HRS 2015) nie wymieniono **dyzopiramidu**,
- arytmie komorowe: w wytycznych ESC/PTK 2015 **dyzopiramid** jest wymieniony jako lek możliwy do stosowania w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu, natomiast wytyczne AHA/ACC/HRS 2017 nie wymieniają **dyzopiramidu**,
- kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory: w wytycznych ESC/PTK 2015 wskazano, że w leczeniu zawężenia drogi odpływu lewej komory stosuje się m.in. **dyzopiramid**, a u pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym zwężeniem drogi odpływu lewej komory, którzy przyjmują beta-adrenolityki (lub werapamil) wytyczne zalecają stosowanie **dyzopiramidu** jako dodatkowe leczenie objawowe, w wytycznych ACC/AHA 2011 wskazano, że rozsądne jest łączenie **dyzopiramidu** z beta-blokerami lub werapamilem w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy nie reagują na leczenie samymi beta-blokerami lub samym werapamilem oraz wskazano, że u pacjentów z kardiomiopatią przerostową i z migotaniem przedsionków stosowanie samego **dyzopiramidu** bez beta-blokerów lub werapamilu jest potencjalnie szkodliwe, gdyż **dyzopiramid** może nasilać przewodzenie przedsionkowo-komorowe i zwiększać częstość rytmu komorowego podczas epizodów migotania przedsionków, natomiast wytyczne AHA/ACC/HRS 2017 nie wymieniają **dyzopiramidu**.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających dyzopiramid w leczeniu arytmii nadkomorowych i komorowych (częstoskurcz przedsionkowy/komorowy, trzepotanie przedsionków/komór, migotanie przedsionków/komór, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe/komorowe) oraz kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.08.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 07 lub 11.06.2018 r. (w zależności od wskazania), tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.16.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** osoby z arytmia nadkomorową (tj. częstoskurcz przedsionkowy, trzepotanie przedsionków, migotanie przedsionków, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), komorową (tj. częstoskurcz komorowy, trzepotanie komór, migotanie komór, przedwczesne pobudzenie komorowe) lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.

**Interwencja:** dyzopiramid.

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA, ograniczono się do badań skuteczności klinicznej.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1. do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- wskazanie – arytmia nadkomorowa:
  - ✓ badania pierwotne: nie odnaleziono,
  - ✓ badania wtórne: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą Valembois 2019 porównujący jakikolwiek, z dostępnych, lek antyarytmiczny, przyjmowany długookresowo w celu profilaktyki wystąpienia nowym epizodom migotania przedsionków oraz utrzymania rytmu zatokowego w porównaniu do braku leczenia (jak również do innego leczenia antyarytmicznego),
- wskazanie – arytmia komorowa:
  - ✓ badania pierwotne: nie odnaleziono,
  - ✓ badania wtórne: nie odnaleziono,
- wskazanie – kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory:
  - ✓ badania pierwotne: 1 badanie Coppini 2019 – badanie jednoramienne oceniające m.in. skuteczność stosowania dyzopiramidu u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową,
  - ✓ badania wtórne: nie odnaleziono.

Szczegóły znajdują się w tabelach poniżej.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badania pierwotnego włączonego do raportu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Coppini 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie jednoramienne,</li> <li>jednośrodkowe,</li> <li>okres włączania pacjentów do badania: 01.10.2015 r. – 31.01.2018 r.,</li> <li>okres obserwacji: mediana=96 dni,</li> <li>interwencja: dyzopiramid (początkowo w dawce 250 mg dwa razy dziennie, następnie zwiększano ją do maksymalnie 300 mg co 12 godz.),</li> <li>typ hipotezy: b.d.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z objawami niewydolności serca i podwyższonymi gradientami LVOT (obturacyjna kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory).</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji:</b> 39 os.</p>	Między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki badania elektrokardiograficznego,</li> <li>wyniki badania echokardiograficznego.</li> </ul>

LVOT – droga odpływu lewej komory (ang. left ventricular outflow tract)

Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria kwalifikacji	Wyniki i wnioski
<b>Valembois 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u> wsparcie od National Institute for Health Research, (wskazano również, że konflikt interesów może istnieć ponieważ prawie wszystkie badania włączone do przeglądu były finansowane przez firmy farmaceutyczne produkujące badany lek antyarytmiczny)	<p><u>Typ badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Cel badania:</u> porównanie stosowania leków antyarytmicznych z brakiem leczenia w utrzymaniu rytmu zatokowego po jego przywróceniu u osób z migotaniem przedsionków.</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> dla CENTRAL, MEDLINE i Embase do stycznia 2019 r., dla ClinicalTrials.gov i WHO ICTRP do lutego 2019 r.</p> <p><u>Metoda syntezy wyników:</u> metaanaliza.</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby powyżej 16 r.ż. z migotaniem przedsionków jakiegokolwiek typu i czasu trwania u których rytm zatokowy został przywrócony spontanicznie lub przez jakąkolwiek interwencję terapeutyczną,</li> <li>wykluczano pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy przeszli operację serca oraz z jakimkolwiek schorzeniem powodującym przewidywaną długość życia mniejszą niż 12 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> jakiegokolwiek, z dostępnych, lek antyarytmiczny, przyjmowany długookresowo w celu profilaktyki wystąpienia nowym epizodom migotania przedsionków oraz utrzymania rytmu zatokowego.</p> <p><u>Komparator:</u> brak leczenia (placebo, brak leczenia lub leki kontrolujące częstość uderzeń serca (digoksyna, blokery kanału wapniowego, betablokery). W dodatkowej analizie, porównującej różnice między lekami antyarytmicznymi, komparatorem mógł być inny niż interwencja lek antyarytmiczny.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszorzędowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ śmiertelność ogółem,</li> <li>✓ przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi,</li> <li>✓ proarytmia, włączając w to jakiegokolwiek z następujących: nagły zgon, wystąpienie nowej objawowej arytmii (włączając w to objawową bradykardię), nasilenie istniejących zaburzeń rytmu serca (tj. szybkie migotanie przedsionków) i pojawienie się na elektrokardiogramie zespołu QRS lub poszerzenia odstępu QT, które doprowadziły do przerwania leczenia,</li> <li>✓ udar,</li> </ul> </li> <li>drugorzędowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nawrót migotania przedsionków (liczba pacjentów, którzy mieli nawrót migotania przedsionków podczas okresu obserwacji),</li> <li>✓ zastosowanie antykoagulantów</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Wyniki</u> <u>Badania włączone do przeglądu:</u> Łącznie: 59 RCT (substancje czynne, dla których odnaleziono co najmniej jedno dobrze zaprojektowane RCT, to leki antyarytmiczne: klasy IA – chinidyna, dyzopiramid, klasy IC – flekainid, propafenon, klasy II – metoprolol i klasy III – amiodaron, dofetylid, dronedaron i sotalol.</p> <p>Liczba badań odnoszących się do dyzopiramidu: 4 RCT (2 badania porównujące dyzopiramid z brakiem leczenia oraz 2 badania porównujące dyzopiramid z innym lekiem antyarytmicznym).</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa:</u> patrz pod tabelą.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> patrz pod tabelą.</p>

		(liczba pacjentów rozpoczynających długookresowe leczenie antykoagulantem na koniec okresu obserwacji), ✓ niewydolność serca. Rodzaje badań: randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem. Wykluczano m.in. badania typu cross-over oraz badania które trwały krócej niż 6 miesięcy.	
--	--	--	--

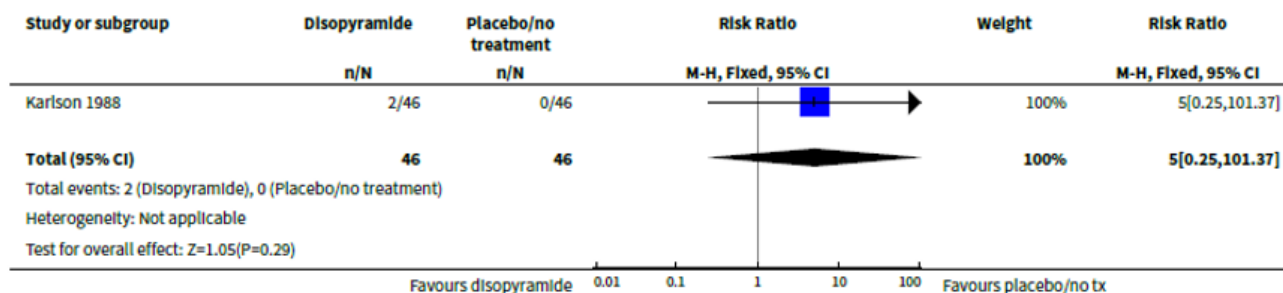
## Wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa

### Śmiertelność ogółem

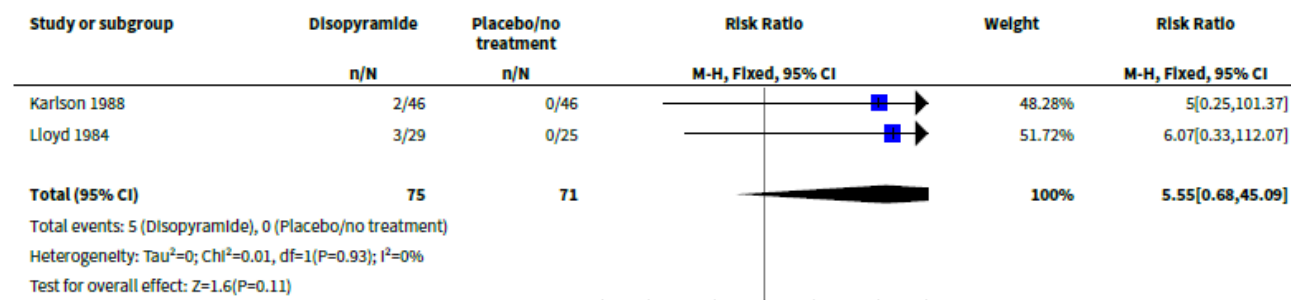
Tylko jedno badanie odnosiło się do śmiertelności ogółem wśród pacjentów przyjmujących dyzopiramid w porównaniu do placebo/braku leczenia. Do badania tego włączono 92 pacjentów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności ogółem dla tego porównania (RR=5,00 [95%CI: 0,25; 101,37]) (dowody bardzo niskiej pewności). Wliczenie pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu, do osób, które zmarły, nie zmieniało wnioskowania.

Średnia okresu obserwacji dla tego punktu końcowego wynosiła 12 miesięcy.

Szczegóły znajdują się na rycinach poniżej.



Rycina 1. Dyzopiramid vs placebo/brak leczenia – śmiertelność ogółem: analiza podstawowa



Rycina 2. Dyzopiramid vs placebo/brak leczenia – śmiertelność ogółem: analiza ITT (ang. intention-to-treat), osoby przerywające udział w badaniu wliczone do zgonów

W bezpośrednim porównaniu leków antyarytmicznych nie odnotowano różnic w śmiertelności ogółem dla porównania dyzopiramidu z innymi lekami antyarytmicznymi klasy I (2 RCT).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Bezpośrednie porównanie leków antyarytmicznych – śmiertelność ogółem: dyzopiramid vs leki antyarytmiczne klasy I

Badanie	Dyzopiramid		Leki antyarytmiczne klasy I		RR [95%CI]	Istotność statystyczna
	n	N	n	N		
Badanie 1	0	29	2	28	0,19 [0,01; 3,86]	NS
Badanie 2	1	31	0	25	2,44 [0,10; 57,37]	NS

NS – nieistotne statystycznie

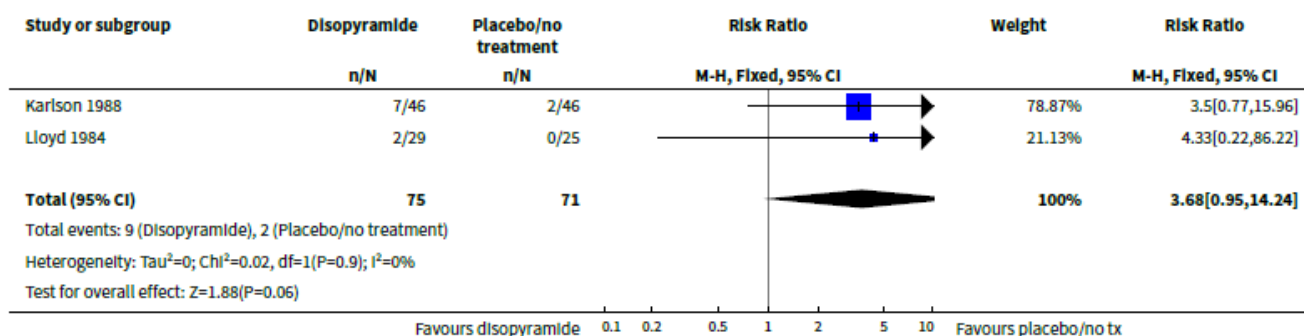


### Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi

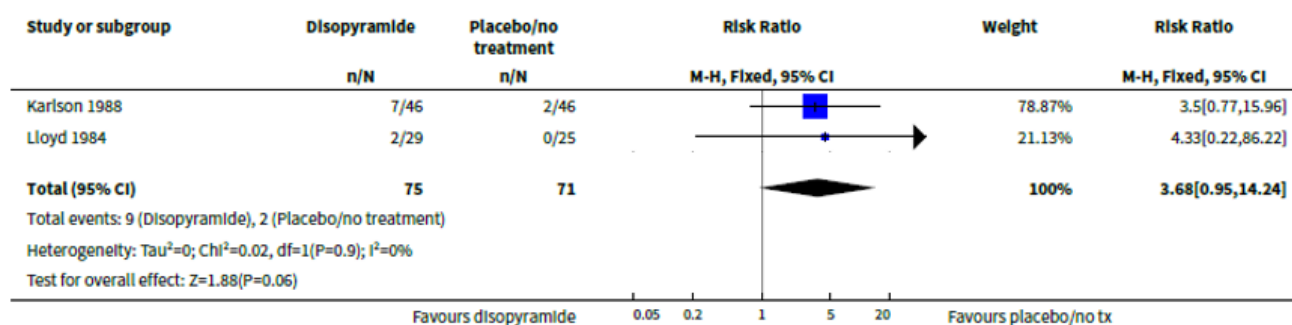
Dowody niskiej pewności z 2 RCT wskazują na więcej niż 3-krotnie wyższe ryzyko przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi u osób stosujących dyzopiramid w porównaniu do osób z brakiem leczenia, niemniej jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (RR=3,68 [95%CI: 0,95; 14,24], 2 RCT, 146 os.). Odpowiadało to 28 przerwaniom leczenia na 1000 osób w grupie kontrolnej w porównaniu do 104 przerwaniom leczenia na 1000 osób [95%CI: 27; 401] w grupie stosującej dyzopiramid. Wyniki analizy wrażliwości pokrywały się z wynikami analizy podstawowej (osoby z utrwalonym migotaniem przedsionków – do badań włączono tylko takie osoby).

Okres obserwacji dla tego punktu końcowego: 6-12 miesięcy.

Szczegóły znajdują się na rycinach poniżej.



Rycina 3. Dyzypramid vs placebo/brak leczenia – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: analiza podstawowa



Rycina 4. Dyzypramid vs placebo/brak leczenia – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: analiza wrażliwości (osoby z utrwalonym migotaniem przedsionków)

W bezpośrednim porównaniu leków antyarytmicznych nie odnotowano różnic w przerwaniu leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi dla porównania dyzopiramidu z innymi lekami antyarytmicznymi klasy I (2 RCT).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Bezpośrednie porównanie leków antyarytmicznych – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: dyzopiramid vs leki antyarytmiczne klasy I

Badanie	Dyzopiramid		Leki antyarytmiczne klasy I		RR [95%CI]	Istotność statystyczna
	n	N	n	N		
Badanie 1	2	29	4	28	0,48 [0,10; 2,43]	NS
Badanie 2	4	31	8	25	0,40 [0,14; 1,19]	NS

NS – nieistotne statystycznie

### Proarytmia

Dla tego punktu końcowego nie odnaleziono badań porównujących dyzopiramid z brakiem leczenia.

W bezpośrednim porównaniu leków antyarytmicznych nie odnotowano różnic w proarytmii dla porównania dyzopiramidu z innymi lekami antyarytmicznymi klasy I (2 RCT).



Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Bezpośrednie porównanie leków antyarytmicznych – proarytmia: dyzopiramid vs leki antyarytmiczne klasy I**

Badanie	Dyzopiramid		Leki antyarytmiczne klasy I		RR [95%CI]	Istotność statystyczna
	n	N	n	N		
Badanie 1	0	29	1	28	0,32 [0,01; 7,59]	NS
Badanie 2	1	31	1	25	0,81 [0,05; 12,26]	NS

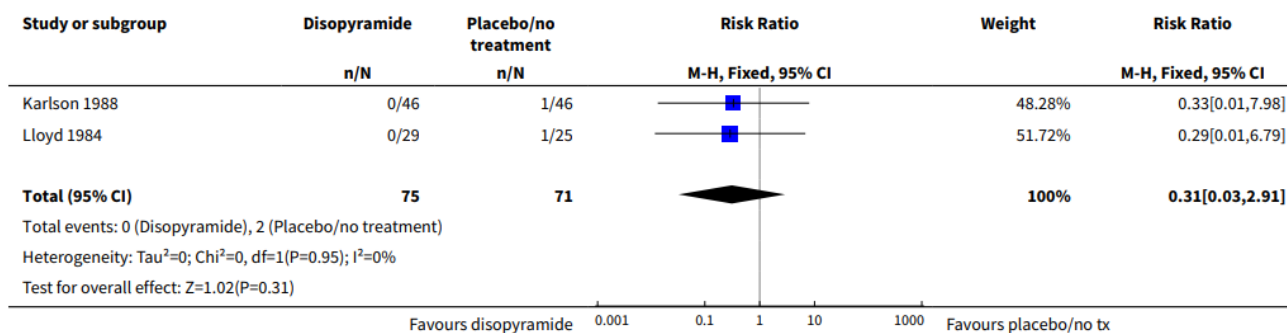
NS – nieistotne statystycznie

## Udar

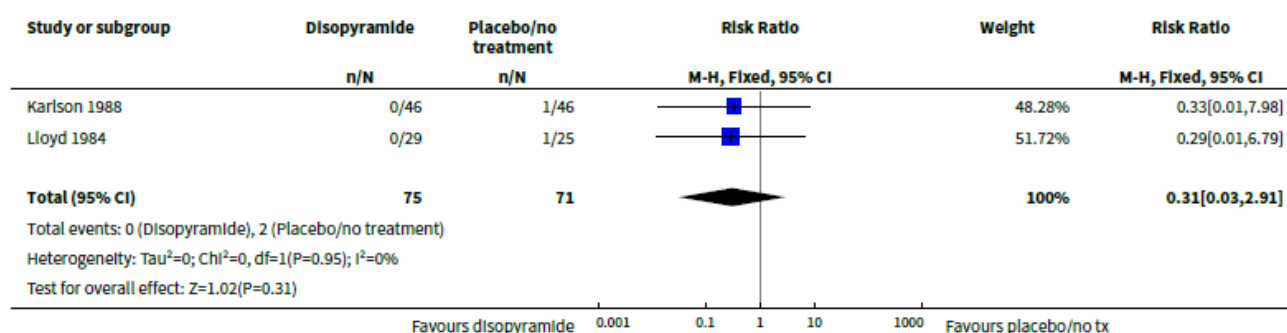
Dane naukowe o niskiej lub bardzo niskiej pewności nie wykazały żadnego widocznego wpływu dyzopiramidu na częstość udarów w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (RR=0,31 [95%CI: 0,03; 2,91], 2 RCT, 146 os.). Odpowiadało to 28 udarom na 1000 osób w grupie kontrolnej w porównaniu do 9 udarów na 1000 osób [95%CI: 1; 82] w grupie stosującej dyzopiramid. Wyniki analizy wrażliwości pokrywały się z wynikami analizy podstawowej (osoby z utrwalonym migotaniem przedsionków – do badań włączono tylko takie osoby).

Okres obserwacji dla tego punktu końcowego: 6-12 miesięcy.

Szczegóły znajdują się na rycinie poniżej.



**Rycina 5. Dyzopiramid vs placebo/brak leczenia – udar: analiza podstawowa**



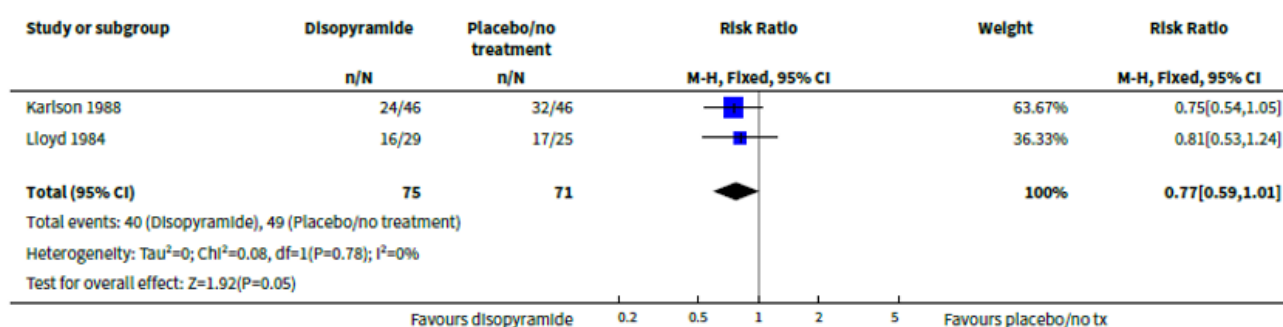
**Rycina 6. Dyzopiramid vs placebo/brak leczenia – udar: analiza wrażliwości (osoby z utrwalonym migotaniem przedsionków)**

## Nawrót migotania przedsionków

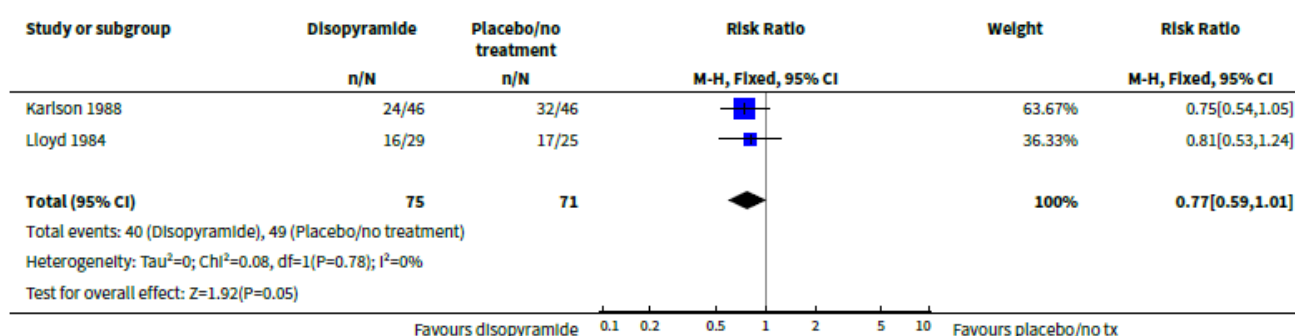
Dostępne dowody naukowe dla dyzopiramidu były niskiej pewności ponieważ są to dwa małe RCT o niejasnym ryzyku błędów systematycznych. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic w nawrocie migotania przedsionków (RR=0,77 [95%CI: 0,59; 1,01], 2 RCT, 146 os.). Odpowiadało to odsetkowi nawrotów migotania przedsionków, w okresie od sześciu miesięcy do jednego roku, 69,0% w grupie kontrolnej oraz 53,1% [95%CI: 40,7; 69,7] w grupie dyzopiramidu. Wyniki analizy wrażliwości pokrywały się z wynikami analizy podstawowej (osoby z utrwalonym migotaniem przedsionków – do badań włączono tylko takie osoby).

Okres obserwacji dla tego punktu końcowego: 6-12 miesięcy.

Szczegóły znajdują się na rycinach poniżej.



Rycina 7. Dizopiramid vs placebo/brak leczenia – nawrót migotania przedsionków: analiza podstawowa



Rycina 8. Dizopiramid vs placebo/brak leczenia – nawrót migotania przedsionków: analiza wrażliwości (osoby z utrwalonym migotaniem przedsionków)

W bezpośrednim porównaniu leków antyarytmicznych nie odnotowano różnic w nawrocie migotania przedsionków dla porównania dizopiramidu z innymi lekami antyarytmicznymi klasy I (2 RCT).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Bezpośrednie porównanie leków antyarytmicznych – nawrót migotania przedsionków: dizopiramid vs leki antyarytmiczne klasy I

Badanie	Dizopiramid		Leki antyarytmiczne klasy I		RR [95%CI]	Istotność statystyczna
	n	N	n	N		
Badanie 1	16	29	16	28	0,97 [0,61; 1,53]	NS
Badanie 2	10	31	11	25	0,73 [0,37; 1,44]	NS

NS – nieistotnie statystycznie

### Wnioski autorów przeglądu

Odnosnie dizopiramidu, autorzy przeglądu wskazują, że odnaleziono niewiele danych na temat śmiertelności u osób przyjmujących dizopiramid, więc nie było możliwe wiarygodne oszacowanie ryzyka śmiertelności dla tego leku.

Ogólnie rzecz biorąc, przewlekłe leczenie lekami antyarytmicznymi może nie być najwłaściwszym leczeniem pierwszego rzutu dla osób z migotaniem przedsionków, biorąc pod uwagę:

- obawy dotyczące zwiększonej śmiertelności w przypadku kilku leków,
- niewielką skuteczność leków antyarytmicznych w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków,
- dowody nasilenia zdarzeń niepożądanych w przypadku wszystkich badanych leków,
- dowody nasilenia zdarzeń proarytmicznych w przypadku większości badanych leków,
- brak dowodów na jakiegokolwiek korzyści uzyskane z tych leków w zakresie klinicznych punktów końcowych.

Inne terapie lub strategie, z mniejszą liczbą powiązanych zdarzeń niepożądanych lub większą skutecznością, można rozważyć przed zastosowaniem leków antyarytmicznych, takie jak brak leczenia w ogóle, strategia kontroli częstości rytmu serca, ablacja cewnika żyły płucnej lub, u wybranych osób z napadowym migotaniem przedsionków, epizodyczne, bardzo krótkotrwałe stosowanie leków antyarytmicznych (w szpitalu lub w razie potrzeby).

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### ❖ Coppini 2019

Dyzopiramid przyjmowało 39 pacjentów (wiek: 66 lat  $\pm$  10 lat; 59% stanowiły kobiety). Średnia dzienna dawka dyzopiramidu po 3 miesiącach wynosiła 497 mg  $\pm$  87 mg. Żaden z pacjentów włączonych do badania nie miał klinicznie istotnej arytmii lub toksyczności organów podczas trwania badania. U 9 pacjentów (23%) dyzopiramid był nieskuteczny lub wystąpiły wagolityczne skutki uboczne prowadzące do przerwania leczenia przed ukończeniem 3-miesięcznego okresu obserwacji.

#### Wyniki badania elektrokardiograficznego

Zaprezentowano wyniki badania echokardiograficznego na początku trwania badania, przed rozpoczęciem przyjmowania dyzopiramidu, oraz m.in. przy medianie wynoszącej 96 dni od rozpoczęcia przyjmowania dyzopiramidu. Zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie odstępów QTc, QRS, JT i PR, ale nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie częstości rytmu serca w 3 miesiącu obserwacji. Średni odstęp QTc zwiększył się z 458 ms  $\pm$  27 ms do 486 ms  $\pm$  27 ms w 96 dniu obserwacji ( $p < 0,001$ ). Średnie wydłużenie odcinka QTc wyniosło 27 ms, co odpowiadało wzrostowi o 5,8% względem wartości wyjściowych. Pacjenci z wyjściowo dłuższym odstępem QTc (większym niż mediana wynosząca 457 ms) mieli mniejszy wzrost odstępu QTc niż pacjenci z wyjściowo krótszym odstępem QTc ( $\Delta$ QTc: 18 ms  $\pm$  4 ms vs 34 ms  $\pm$  8 ms;  $p = 0,007$ ). Odnotowano odwrotną korelację między początkowym odstępem QTc, a wydłużeniem odstępu QTc po zastosowaniu dyzopiramidu (Pearson  $r = -0,44$ ,  $p = 0,008$ ).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki badania elektrokardiograficznego

Odstęp [ms]	JT	Odstęp QTc (Bazett)	Odstęp QTc (Fredericia)	Zespół QRS	PR	HR
Wartości przed zastosowaniem dyzopiramidu	354 $\pm$ 24	458 $\pm$ 22	453 $\pm$ 20	103 $\pm$ 19	179 $\pm$ 39	64 $\pm$ 12
Po 4 dniach	368 $\pm$ 30	484 $\pm$ 34	485 $\pm$ 31	113 $\pm$ 23	200 $\pm$ 36	59 $\pm$ 11
Zmiana %	+4 $\pm$ 2	+5 $\pm$ 2	+6 $\pm$ 2	+9 $\pm$ 5	+10 $\pm$ 7	-8 $\pm$ 3
Wartość-p (vs wartość przed zastosowaniem dyzopiramidu)	<0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,022
Po 23 dniach	366 $\pm$ 30	476 $\pm$ 37	479 $\pm$ 34	109 $\pm$ 26	191 $\pm$ 32	58 $\pm$ 10
Zmiana %	+3 $\pm$ 1	+4 $\pm$ 2	+5 $\pm$ 2	+6 $\pm$ 3	+6 $\pm$ 4	-10 $\pm$ 3
Wartość-p (vs wartość przed zastosowaniem dyzopiramidu)	0,002	<0,001	<0,001	0,015	<0,001	0,002
Po 96 dniach	375 $\pm$ 35	486 $\pm$ 27	485 $\pm$ 24	112 $\pm$ 23	190 $\pm$ 33	61 $\pm$ 11
Zmiana %	+6 $\pm$ 2	+6 $\pm$ 3	+7 $\pm$ 3	+8 $\pm$ 3	+6 $\pm$ 4	-5 $\pm$ 2
Wartość-p (vs wartość przed zastosowaniem dyzopiramidu)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,015	0,136

Wartościami jest: średnia  $\pm$  SD  
 HR – częstość rytmu serca (ang. heart rate); JT – czas od zakończenia zespołu QRS do zakończenia fali T; PR – czas od początku fali P do początku zespołu QRS

#### Wyniki badania echokardiograficznego

Początkowe gradienty spoczynkowe LVOT wyniosły 58 mmHg  $\pm$  40 mmHg. Po 96 dniach przyjmowania dyzopiramidu gradienty uległy istotnie statystycznemu zmniejszeniu do 25 mmHg  $\pm$  26 mmHg ( $p < 0,001$ ). Nie było różnic w zmiennych Dopplera tkankowego oraz prędkości przepływu transmisyjnego (służą one do szacowania

ciśnienia w lewym przedsionku serca). Frakcja wyrzutowa serca została minimalnie zredukowana po zastosowaniu dyzopiramidu: od 72,2% do 68%, średni spadek wyniósł  $5,8\% \pm 3,1\%$ .

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wyniki badania echokardiograficznego**

	Predkość Doppler'a impulsowego (ang. Doppler velocities) [cm/s]			
	Septal TDI e' (e' <sub>s</sub> )	Lateral TDI e' (e' <sub>L</sub> )	Transmitral E	Transmitral A
Wartości przed zastosowaniem dyzopiramidu	4,3 ± 0,8	6,5 ± 2,0	85 ± 28	85 ± 20
Wartości po zastosowaniu dyzopiramidu	4,1 ± 1,0	6,0 ± 1,9	82 ± 23	90 ± 30
Zmiana %	-5 ± 15	-8 ± 25	-3 ± 16	+5 ± 21
Wartość-p	0,184	0,125	0,693	0,442
Funkcja rozkurczowa: kalkulacje				
	Septal E/e'	Lateral E/e'	E/(e' <sub>s</sub> +e' <sub>L</sub> /2)	
Wartości przed zastosowaniem dyzopiramidu	21,2 ± 8,7	13,8 ± 7,9	11,7 ± 5,4	
Wartości po zastosowaniu dyzopiramidu	20,7 ± 7,6	13,9 ± 9,1	11,5 ± 5,3	
Zmiana %	-3 ± 22	0 ± 17	-1 ± 14	
Wartość-p	0,915	0,643	0,894	
Funkcja skurczowa				
	LVEDV [ml]	LVESV [ml]	LVEF [%]	
Wartości przed zastosowaniem dyzopiramidu	60,5 ± 18,2	17,0 ± 6,2	72,2 ± 5,0	
Wartości po zastosowaniu dyzopiramidu	63,2 ± 21,5	20,2 ± 7,3	68,0 ± 3,5	
Zmiana %	+5 ± 26	+15 ± 27	-6 ± 3	
Wartość-p	0,182	0,001	<0,001	

Wartościami jest: średnia ± SD  
 E/e' stosunek maksymalnej prędkości fali biernego napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego; LVEDV – objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory (ang. left ventricular end-diastolic volume); LVEF – frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction); LVESV – objętość końcowo-rozkurczowa (ang. end-systolic volume); TDI e' (e'<sub>L</sub>) – wczesnorozkurczowa prędkość w dół bocznego pierścienia mitralnego mierzona w Dopplerze tkankowym (ang. early diastolic downward velocity of the lateral mitral annulus measured at tissue Doppler); TDI e' (e'<sub>s</sub>) – wczesnorozkurczowa prędkość w dół przyśrodkowego pierścienia mitralnego mierzona w Dopplerze tkankowym (ang. early diastolic downward velocity of the medial mitral annulus measured at tissue Doppler); Transmitral A – prędkość mitralnego przepływu późno-rozkurczowego; Transmitral E – prędkość mitralnego przepływu wczesno-rozkurczowego

### Wnioski autorów badania

Dyzopiramid wydaje się bezpiecznym lekiem ze względu na jego wielokanałowe działanie blokujące. Daje to nadzieję na wzbogacenie możliwości leczenia farmakologicznego do kontroli niedrożności i arytmii. Rzeczywiście, nasze dane sugerują potencjalny efekt ochronny dyzopiramidu przed komorowymi zaburzeniami rytmu. Uzasadnione są przyszłe badania mające na celu ocenę potencjału antyarytmicznego dyzopiramidu u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową.

### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Z uwagi na fakt, iż produkty lecznicze Rythmodan (dyzopiramid) oraz Rythmodan Retard (dyzopiramid) nie są zarejestrowane na terenie Polski, brak jest dostępnej informacji dotyczącej ww. leków. Również na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących wnioskowanej technologii. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rythmodan pochodzące z Charakterystyk Produktu Leczniczego odnalezionych na stronie internetowej eMC (ang. *the electronic Medicines Compendium*), zawierającej informacje o lekach dopuszczonych do użycia na terenie Wielkiej Brytanii – dotyczyły one produktów leczniczych Rythmodan (kapsułki 100 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu 250 mg).

## Działania niepożądane wg Charakterystyk Produktu Leczniczego

### Zaburzenia kardiologiczne:

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

### Inne działania niepożądane:

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

Dodatkowo, w dniu 5 sierpnia 2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie ostrzeżeń / komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach internetowych URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono informacji innych niż zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 3.5. Podsumowanie

W ramach wyszukiwania aktualizującego względem raportu z 2018 roku odnaleziono:

- wskazanie – arytmie nadkomorowe: 1 badanie wtórne, przegląd systematyczny, Valembois 2019 dla migotania przedsionków. Cztery RCT dotyczyły dyzopiramidu (2 RCT – porównanie z brakiem leczenia i 2 RCT – porównanie z innymi lekami antyarytmicznymi). Wykazano, że:
  - ✓ w porównaniu dyzopiramidu z brakiem leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla: śmiertelności ogółem (RR=5,00 [95%CI: 0,25; 101,37], 1 RCT, 92 os.), przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (RR=3,68 [95%CI: 0,95; 14,24], 2 RCT, 146 os.), udaru (RR=0,31 [95%CI: 0,03; 2,91], 2 RCT, 146 os.) i nawrotu migotania przedsionków (RR=0,77 [95%CI: 0,59; 1,01], 2 RCT, 146 os.),
  - ✓ w porównaniu dyzopiramidu z lekami antyarytmicznymi klasy I nie odnotowano różnic dla: śmiertelności ogółem (w obu RCT: RR= 0,19 [95%CI: 0,01; 3,86] oraz RR=2,44 [95%CI: 0,10; 57,37]), przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (w obu RCT: RR=0,48 [95%CI: 0,10; 2,43] oraz RR=0,40 [95%CI: 0,14; 1,19]), proarytmii (w obu RCT: RR= 0,32 [95%CI: 0,01; 7,59] oraz RR=0,81 [95%CI: 0,05; 12,26]) i nawrotu migotania przedsionków (w obu RCT: RR=0,97 [95%CI: 0,61; 1,53] oraz RR=0,73 [95%CI: 0,37; 1,44]),
- wskazanie – kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory: 1 pierwotne badanie jednoramienne Coppini 2019. W badaniu wykazano, że:
  - ✓ wyniki badania elektrokardiograficznego: zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie odstępów QTc, QRS, JT i PR, ale nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie częstości rytmu serca w 3 miesiącu obserwacji. Średni odstęp QTc zwiększył się z 458 ms ± 27 ms do 486 ms ± 27 ms w 96 dniu obserwacji (p<0,001). Średnie wydłużenie odcinka QTc wyniosło



27 ms, co odpowiadało wzrostowi o 5,8% względem wartości wyjściowych. Pacjenci z wyjściowo dłuższym odstępem QTc (większym niż mediana wynosząca 457 ms) mieli mniejszy wzrost odstępu QTc niż pacjenci z wyjściowo krótszym odstępem QTc ( $\Delta$ QTc: 18 ms  $\pm$  4 ms vs 34 ms  $\pm$  8 ms;  $p=0,007$ ). Odnotowano odwrotną korelację między początkowym odstępem QTc, a wydłużeniem odstępu QTc po zastosowaniu dyzopiramidu (Pearson  $r=-0,44$ ,  $p=0,008$ ),

- ✓ wyniki badania echokardiograficznego: początkowe gradienty spoczynkowe LVOT wyniosły 58 mmHg  $\pm$  40 mmHg. Po 96 dniach przyjmowania dyzopiramidu gradienty uległy istotnie statystycznemu zmniejszeniu do 25 mmHg  $\pm$  26 mmHg ( $p<0,001$ ). Nie było różnic w zmiennych Dopplera tkankowego oraz prędkości przepływu transmisyjnego (służą one do szacowania ciśnienia w lewym przedsionku serca). Frakcja wyrzutowa serca została minimalnie zredukowana po zastosowaniu dyzopiramidu: od 72,2% do 68%, średni spadek wyniósł 5,8%  $\pm$  3,1%,
- wskazanie – arytmie komorowe: nie odnaleziono badań spełniających kryteria kwalifikacji opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2018 roku.

### **Podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa z raportu OT.4311.16.2018:**

Wyniki wyszukiwania:

- wskazanie – arytmie nadkomorowe:
  - ✓ przegląd systematyczny RCT Lafuente-Lafuente 2015 dotyczący pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy mieli przywracany rytm zatokowy za pomocą leków antyarytmicznych oraz ocenę wpływu leczenia lekami przeciwarrytmicznymi odnoszącego się do śmierci, udaru, zatorowości, działań niepożądanych leków i nawrotów migotania przedsionków. Analizowane punkty końcowe to zgony, proarytmia oraz nawracające migotanie przedsionków. Dla porównania dyzopiramidu z innymi lekami przeciwarrytmicznymi klasy I, analizowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnotowano istotnie statystycznie więcej zgonów w grupie pacjentów stosujących leki przeciwarrytmiczne klasy IA (dyzopiramid i chinidyna) w porównaniu z grupą kontrolną. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic,
  - ✓ 2 badania pierwotne: *Prystkowsky 1990* – otwarte badanie prospektywne, otwarte, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania dyzopiramidu u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi oraz *Carrasco 1985* - podwójnie zaślepione randomizowane badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dyzopiramidu z placebo u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi.  
*Prystkowsky 1990*: spośród 217 pacjentów u 25 osób (12%) odnotowano efekty uboczne w wyniku leczenia dyzopiramidem. Nie odnotowano poważnych proarytmii.  
*Carrasco 1985*: uznano, że stosowanie leczenia dyzopiramidem było całkowicie skuteczne u 18% pacjentów, u 52% było częściowo skuteczne, u 30% było nieskuteczne. U 20% odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej godzinowej częstości występowania dodatkowych skurczów nadkomorowych, przy jednoczesnej supresji częstoskurczów nadkomorowych. Silne działanie antycholinergiczne zaobserwowano u 41% pacjentów. U 6 pacjentów odnotowano podrażnienie żołądkowo-jelitowe po podaniu początkowej dawki, u 1 pacjenta pojawił się dyskomfort w nadbrzuszu i nietrzymanie moczu,
- wskazanie – kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory:
  - ✓ 2 badania: *Haruki 2014* – badanie retrospektywne, w którym porównywano wpływ stosowania flekainidu ze stosowaniem dyzopiramidu na ciśnienie w lewej komorze serca i objawy kardiomiopatii przerostowej oraz badanie *Hartmann 1992*, w którym oceniano wpływ dyzopiramidu i propranolu w porównaniu z placebo na funkcje lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w spoczynku oraz podczas ćwiczeń.  
*Haruki 2014*: w grupie leczonej dyzopiramidem LVPG uległo zmniejszeniu z 74,5  $\pm$  26,4 do 31,4  $\pm$  24,8 mmHg ( $p<0,001$ ), natomiast w grupie leczonej flekainidem: z 79,8  $\pm$  36,6 do 39,2  $\pm$  36,7 mmHg ( $p=0,003$ ). Procentowa redukcja LVPG była podobna w obu grupach i wyniosła odpowiednio: dyzopiramid: -57,1  $\pm$  33,0%, flekainid: -47,9  $\pm$  43,2% ( $p=0,425$ ). Stwierdzono istotną statystycznie poprawę stanu pacjentów wg klasyfikacji NYHA zarówno po leczeniu dyzopiramidem ( $p=0,038$ ) i po leczeniu flekainidem ( $p=0,021$ ), natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic

odnośnie tego punktu końcowego dla porównania dyzopiramid vs flekainid ( $p=0,331$ ). U jednego pacjenta leczonego dyzopiramidem stwierdzono miękotmię spowodowaną niepowodzeniem redukcji LVPG. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do korygowania odcinków QT (dyzopiramid  $465 \pm 47$  ms; flekainid:  $462 \pm 36$  ms;  $p=0,871$ ) oraz tętna ambulatoryjnie mierzonego za pomocą echokardiogramu (dyzopiramid:  $69,3 \pm 12,7$ /min.; flekainid:  $62,6 \pm 10,2$ /min.;  $p=0,280$ ).

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

- wskazanie – arytmie komorowe: dla tego wskazania odnaleziono 4 badania spełniających kryteria włączenia do raportu – 3 badania randomizowane (*Jonason 1988, Libersa 1987, Naccarella 1985*) oraz 1 badanie obserwacyjne (*Carrasco 1985*). Ze względu na to, że w aktualizacji raportu nie odnaleziono innych badań niż opisane w 2018 roku, w niniejszym opracowaniu odstępiono od przedstawienia podsumowania wyników badań dla tego wskazania.



## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Wskazania oceniane zgodnie z obecnym zleceniem są zbieżne ze wskazaniami z poprzedniego raportu z 2018 r. (oprócz wskazania kardiomiopatia rozstrzeniowa, które aktualnie nie znajduje się wśród ocenianych wskazań). W związku z powyższym nie zwracano się z prośbą o opinie ekspertów w ramach uaktualnienia raportu.

Ekspert, prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, którego opinię wykorzystano w opracowaniu nr OT.4311.16.2018, przedstawił w ramach poprzedniego raportu następujące stanowisko własne: „W mojej opinii terapia disopiramidem powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniach podanych na początku formularza (komentarz analityków Agencji: wskazaniach zgodnych z wnioskiem MZ) u wybranych pacjentów – szczególnie u osób z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu oraz u pacjentów z wago-toniczną postacią migotania przedsionków oraz u osób z migotaniem przedsionków, u których zabieg ablacji podłoża arytmii i/lub inne dostępne w Polsce leki (propafenon, sotalol, amiodaron) są nieskuteczne lub ich stosowanie jest niemożliwe z powodu działań ubocznych”.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.16.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 66/2018 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki/tabletki á 100 mg; Rythmodan Retard (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.

Dodatkowo, w raporcie OT.4311.16.2018 oceniano zasadność finansowania leków Rythmodan i Rythmodan Retard we wskazaniu kardiomiopatia rozstrzeniowa. W tym zakresie, wspomniane wcześniej Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne.

Należy również zauważyć, że w poprzednim raporcie ocenie podlegał lek Rythmodan kapsułki/tabletki á 100 mg oraz lek Rythmodan Retard kapsułki á 250 mg. Natomiast aktualnie przedmiotem oceny jest lek Rythmodan kapsułki/tabletki á 100 mg (tak jak w poprzednim zleceniu) oraz lek Rythmodan tabletki á 250 mg (odmiennie do poprzedniego zlecenia).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

### Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania odnaleziono:

- 3 wytyczne będące aktualizacją części wytycznych z raportu z 2018 roku:
  - ✓ amerykańskie American Heart Association i American College of Cardiology z 2020 roku (AHA/ACC 2020) dotyczące kardiomiopatii przerostowej (aktualizacja wytycznych AHA/ACC 2011),
  - ✓ europejskie European Society of Cardiology, zaaprobowane i przetłumaczone na język polski przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne z 2020 roku (ESC/PTK 2020) dotyczące migotania przedsionków (aktualizacja wytycznych ESC/PTK 2016),
  - ✓ brytyjskie National Institute for Health and Care Excellence z 2021 r. (NICE 2021) dotyczące migotania przedsionków (aktualizacja wytycznych NICE 2014),
- 1 nowe wytyczne:
  - ✓ europejskie European Society of Cardiology, zaaprobowane i przetłumaczone na język polski przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne z 2019 roku (ESC/PTK 2019) dotyczące częstoskurczu nadkomorowego.

Poniżej przedstawiono podsumowanie z odnalezionych wytycznych odnoszące się do zastosowania dyzopiramidu:

- arytmie nadkomorowe: wytyczne NICE 2021 (migotanie przedsionków), ESC/PTK 2020 (migotanie przedsionków), ESC/PTK 2019 (częstoskurcze nadkomorowe) oraz AHA/ACC 2020 (kardiomiopatia przerostowa + migotanie przedsionków) nie wymieniają **dyzopiramidu**,
- arytmie komorowe: wytyczne AHA/ACC 2020 (kardiomiopatia przerostowa + arytmie komorowe) nie wymieniają **dyzopiramidu**,
- kardiomiopatia przerostowa: w wytycznych AHA/ACC 2020 (kardiomiopatia przerostowa + zaawansowana niewydolność serca) wskazano, że u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, u których rozwija się dysfunkcja skurczowa (LVEF <50%) uzasadnione jest przerwanie podawania wcześniej wskazanych leków o działaniu inotropowo ujemnym (w szczególności m.in. **dyzopiramidu**) oraz wskazano, że u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową i zawężeniem odpływu drogi lewej

komory, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, można dodatkowo m.in. zastosować **dyzopiramid**.

### Wskazanie dowodów naukowych

W ramach wyszukiwania aktualizującego względem raportu z 2018 roku odnaleziono:

- wskazanie – arytmie nadkomorowe: 1 badanie wtórne, przegląd systematyczny, Valembois 2019 dla migotania przedsionków. Cztery RCT dotyczyły dyzopiramidu (2 RCT – porównanie z brakiem leczenia i 2 RCT – porównanie z innymi lekami antyarytmicznymi). Wykazano, że:
  - ✓ w porównaniu dyzopiramidu z brakiem leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla: śmiertelności ogółem (RR=5,00 [95%CI: 0,25; 101,37], 1 RCT, 92 os.), przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (RR=3,68 [95%CI: 0,95; 14,24], 2 RCT, 146 os.), udaru (RR=0,31 [95%CI: 0,03; 2,91], 2 RCT, 146 os.) i nawrotu migotania przedsionków (RR=0,77 [95%CI: 0,59; 1,01], 2 RCT, 146 os.),
  - ✓ w porównaniu dyzopiramidu z lekami antyarytmicznymi klasy I nie odnotowano różnic dla: śmiertelności ogółem (w obu RCT: RR= 0,19 [95%CI: 0,01; 3,86] oraz RR=2,44 [95%CI: 0,10; 57,37]), przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi (w obu RCT: RR=0,48 [95%CI: 0,10; 2,43] oraz RR=0,40 [95%CI: 0,14; 1,19]), proarytmii (w obu RCT: RR= 0,32 [95%CI: 0,01; 7,59] oraz RR=0,81 [95%CI: 0,05; 12,26]) i nawrotu migotania przedsionków (w obu RCT: RR=0,97 [95%CI: 0,61; 1,53] oraz RR=0,73 [95%CI: 0,37; 1,44]),
- wskazanie – kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory: 1 pierwotne badanie jednoramienne Coppini 2019. W badaniu wykazano, że:
  - ✓ wyniki badania elektrokardiograficznego: zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie odstępów QTc, QRS, JT i PR, ale nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie częstości rytmu serca w 3 miesiącu obserwacji. Średni odstęp QTc zwiększył się z 458 ms ± 27 ms do 486 ms ± 27 ms w 96 dniu obserwacji (p<0,001). Średnie wydłużenie odcinka QTc wyniosło 27 ms, co odpowiadało wzrostowi o 5,8% względem wartości wyjściowych. Pacjenci z wyjściowo dłuższym odstępem QTc (większym niż mediana wynosząca 457 ms) mieli mniejszy wzrost odstępu QTc niż pacjenci z wyjściowo krótszym odstępem QTc ( $\Delta$ QTc: 18 ms ± 4 ms vs 34 ms ± 8 ms; p=0,007). Odnotowano odwrotną korelację między początkowym odstępem QTc, a wydłużeniem odstępu QTc po zastosowaniu dyzopiramidu (Pearson r=-0,44, p=0,008),
  - ✓ wyniki badania echokardiograficznego: początkowe gradienty spoczynkowe LVOT wyniosły 58 mmHg ± 40 mmHg. Po 96 dniach przyjmowania dyzopiramidu gradienty uległy istotnie statystycznemu zmniejszeniu do 25 mmHg ± 26 mmHg (p<0,001). Nie było różnic w zmiennych Dopplera tkankowego oraz prędkości przepływu transmisyjnego (służą one do szacowania ciśnienia w lewym przedsionku serca). Frakcja wyrzutowa serca została minimalnie zredukowana po zastosowaniu dyzopiramidu: od 72,2% do 68%, średni spadek wyniósł 5,8% ± 3,1%,
- wskazanie – arytmie komorowe: nie odnaleziono badań spełniających kryteria kwalifikacji opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2018 roku.

### Opinie ekspertów klinicznych

Wskazania oceniane zgodnie z obecnym zleceniem są zbieżne ze wskazaniami z poprzedniego raportu z 2018 r. (oprócz wskazania kardiomiopatia rozstrzeniowa, które aktualnie nie znajduje się wśród ocenianych wskazań), w związku z czym, nie zwrócono się z prośbą o opinie ekspertów w ramach uaktualnienia raportu.

Ekspert, prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, którego opinię wykorzystano w opracowaniu nr OT.4311.16.2018, przedstawił w ramach poprzedniego raportu następujące stanowisko własne: „W mojej opinii terapia disopiramidem powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniach podanych na początku formularza (komentarz analityków Agencji: wskazaniach zgodnych z wnioskiem MZ) u wybranych pacjentów – szczególnie u osób z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu oraz u pacjentów z wago-toniczną postacią migotania przedsionków oraz u osób z migotaniem przedsionków, u których zabieg ablacji podłoża arytmii i/lub inne dostępne w Polsce leki (propafenon, sotalol, amiodaron) są nieskuteczne lub ich stosowanie jest niemożliwe z powodu działań ubocznych”.

### Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

## 6. Źródła

### Badani pierwotne i wtórne

- Coppini 2019** Coppini R. et al., Electrophysiological and Contractile Effects of Disopyramide in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: a Translational Study, *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2019
- Valembois 2019** Valembois L. et al., Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9. Art. No.: CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub5.

### Rekomendacje kliniczne

- AHA/ACC 2020** Ommen S.R. et al., AHA/ACC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, *Circulation*. 2020;142:e533–e557. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000938
- ESC/PTK 2019** Brugada J. et al., 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia, *European Heart Journal* (2020) 41, 655-720 doi:10.1093/eurheartj/ehz467  
Polskie tłumaczenie: Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z częstoskurczem nadkomorowym (2019), *Zeszyty edukacyjne. Kardiologia Polska* 2/2019
- ESC/PTK 2020** Hindricks G. et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal* (2020) 42, 373-498 doi:10.1093/eurheartj/ehaa612  
Polskie tłumaczenie: Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *Zeszyty edukacyjne. Kardiologia Polska* 2/2021
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of Physicians, Atrial fibrillation: diagnosis and management, NICE guideline, Published: 27 April 2021 [www.nice.org.uk/guidance/ng196](http://www.nice.org.uk/guidance/ng196)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Rythmodan 100 mg** Rythmodan capsule 100 mg SmPC <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11851/smpc>
- ChPL Rythmodan 250 mg** Rythmodan prolonged release tablet 250 mg <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11843/smpc>
- OT.4311.16.2018** Rythmodan, Rythmodan Retard (dyzopiramid) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Nr: OT.4311.16.2018, Data ukończenia: 26 czerwca 2018 r.
- Rekomendacja Prezesa nr 66/2018** Rekomendacja nr 66/2018 z dnia 6 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg; Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5442-48-2018-zlc> (data dostępu: 03.08.2021 r.)
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2018 z dnia 2 lipca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Rythmodan (dyzopiramid) i Rythmodan Retard (dyzopiramid) w różnych wskazaniach <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5442-48-2018-zlc> (data dostępu: 03.08.2021 r.)

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

#### ARYTMIE

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed via Medline (data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Arrhythmias, Cardiac [MeSH]	218 762
#2	Search: Parasystole [MeSH]	117
#3	Search: Tachycardia [MeSH]	49 347
#4	Search: Ventricular Flutter [MeSH]	49
#5	Search: Atrial Flutter [MeSH]	6 035
#6	Search: Tachycardia, Ventricular [MeSH]	17 713
#7	Search: Tachycardia, Supraventricular [MeSH]	8 011
#8	Search: Ventricular Fibrillation [MeSH]	17 356
#9	Search: Atrial Fibrillation [MeSH]	60 402
#10	Search: Cardiac Complexes, Premature [MeSH]	7 838
#11	Search: Ventricular Premature Complexes [MeSH]	2 505
#12	Search: Atrial Premature Complexes [MeSH]	579
#13	Search: interpolated beat[Title/Abstract] OR escape beat[Title/Abstract] OR premature systole[Title/Abstract] OR extrasystolia[Title/Abstract] OR premature depolarisation[Title/Abstract] OR premature depolarization[Title/Abstract] OR accelerated idioventricular rhythm[Title/Abstract] OR Arrhythmia[Title/Abstract] OR Arrhythmia*[Title/Abstract] OR Arrhythmia[Title/Abstract] OR Arrhythmia*[Title/Abstract] OR Dysrhythmia[Title/Abstract] OR Dysrhythmia*[Title/Abstract] OR Extrasystole[Title/Abstract] OR Extrasystole*[Title/Abstract] OR Extrasystolic[Title/Abstract] OR Ectopic beat[Title/Abstract] OR Ectopic beat*[Title/Abstract] OR Ectopic Heartbeat[Title/Abstract] OR Ectopic Heartbeat*[Title/Abstract] OR Ectopic Rhythm[Title/Abstract] OR Flutter[Title/Abstract] OR Flutter*[Title/Abstract] OR Fibrillation[Title/Abstract] OR Fibrillation*[Title/Abstract] OR heart aberrant conduction[Title/Abstract] OR heart hyperfunction[Title/Abstract] OR ectopic contraction[Title/Abstract] OR ectopic contraction*[Title/Abstract] OR Parasystole[Title/Abstract] OR Parasystole*[Title/Abstract] OR Premature Beat[Title/Abstract] OR Premature Beat*[Title/Abstract] OR Premature contraction[Title/Abstract] OR Premature contraction*[Title/Abstract] OR Premature complex[Title/Abstract] OR Premature complex*[Title/Abstract] OR Premature Complice[Title/Abstract] OR Premature complices[Title/Abstract] OR PVC[Title/Abstract] OR rhythm disorder[Title/Abstract] OR rhythm disorder*[Title/Abstract] OR Tachycardia[Title/Abstract] OR Tachycardia*[Title/Abstract] OR Tachyarrhythmia[Title/Abstract] OR Tachyarrhythmia*[Title/Abstract] OR tachycardy[Title/Abstract]	238 765
#14	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	321 943
#15	Search: Disopyramide [Mesh]	1 586
#16	Search: Disopyramide[Title/Abstract] OR Diisopyramide[Title/Abstract] OR Norpace[Title/Abstract] OR Palpitin[Title/Abstract] OR Palpitine[Title/Abstract] OR Rythmodan[Title/Abstract] OR Ritmilen[Title/Abstract] OR Rythmilen[Title/Abstract] OR bythmodan[Title/Abstract] OR dicorantil[Title/Abstract] OR diso duriles[Title/Abstract] OR disonorm[Title/Abstract] OR disopyramidum[Title/Abstract] OR durbis[Title/Abstract] OR dysopyramide[Title/Abstract] OR lispine[Title/Abstract] OR napamide[Title/Abstract] OR norpace cr[Title/Abstract] OR rythmodul[Title/Abstract] OR rytmodul[Title/Abstract] OR ritmodan[Title/Abstract] OR rythmodan[Title/Abstract] OR searle 703[Title/Abstract] OR rythmodul[Title/Abstract]	1 867
#17	Search: #15 OR #16	2 120
#18	Search: #14 AND #17	1 169
#19	Search: #14 AND #17 Filters: English	866
#20	Search: #14 AND #17 Filters: English, Polish	882
#21	Search: #14 AND #17 Filters: English, Polish, Humans	717
#22	Search: #14 AND #17 Filters: Humans, English, Polish, from 2018/6/11 - 2021/8/4	11

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp heart arrhythmia/	464 445
#2	exp parasystole/	102
#3	exp tachycardia/	145 616
#4	exp heart ventricle flutter/	240
#5	exp heart atrium flutter/	13 307
#6	exp heart ventricle tachycardia/	42 183
#7	exp supraventricular tachycardia/	20 137
#8	exp heart ventricle fibrillation/	29 801
#9	exp atrial fibrillation/	87 141
#10	exp extrasystole/	2 845
#11	exp heart ventricle extrasystole/	11 889
#12	exp supraventricular premature beat/	3 460
#13	(interpolated beat or escape beat or premature systole or extrasystolia or premature depolarisation or premature depolarization or accelerated idioventricular rhythm or Arrhythmia or Arrhythmia* or Arrhythmia or Arrhythmia* or Dysrhythmia or Dysrhythmia* or Extrasystole or Extrasystole* or Extrasystolic or Ectopic beat or Ectopic beat* or Ectopic Heartbeat or Ectopic Heartbeat* or Ectopic Rhythm or Flutter or Flutter* or Fibrillation or Fibrillation* or heart aberrant conduction or heart hyperfunction or ectopic contraction or ectopic contraction* or Parasystole or Parasystole* or Premature Beat or Premature Beat* or Premature contraction or Premature contraction* or Premature complex or Premature complex* or Premature Complice or Premature complices or PVC or rhythm disorder or rhythm disorder* or Tachycardia or Tachycardia* or Tachyarrhythmia or Tachyarrhythmia* or tachycardy).ab,kw,ti.	334 681
#14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	562 730
#15	exp disopyramide/	4 966
#16	(Disopyramide or Diisopyramide or Norpace or Palpitin or Palpitine or Rythmodan or Ritmilin or Rythmilin or bythmodan or dicorantil or disco duriles or disonorm or disopyramidum or durbis or dysopyramide or lispine or napamide or norpace cr or rhythmmodul or rytmodul or ritmodan or rythmodan or searle 703 or rythmodul).ab,kw,ti.	1 179
#17	15 or 16	5 110
#18	14 and 17	3 365
#19	limit 18 to (human and (article-in-process status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 -Current")	145

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	9 880
#2	MeSH descriptor: [Parasystole] explode all trees	1
#3	MeSH descriptor: [Tachycardia] explode all trees	1 823
#4	MeSH descriptor: [Ventricular Flutter] explode all trees	2
#5	MeSH descriptor: [Atrial Flutter] explode all trees	383
#6	MeSH descriptor: [Tachycardia, Ventricular] explode all trees	744
#7	MeSH descriptor: [Tachycardia, Supraventricular] explode all trees	299
#8	MeSH descriptor: [Ventricular Fibrillation] explode all trees	549
#9	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	4 843
#10	MeSH descriptor: [Cardiac Complexes, Premature] explode all trees	384
#11	MeSH descriptor: [Ventricular Premature Complexes] explode all trees	109
#12	MeSH descriptor: [Atrial Premature Complexes] explode all trees	33
#13	(interpolated beat OR escape beat OR premature systole OR extrasystolia OR premature depolarisation OR premature depolarization OR accelerated idioventricular rhythm OR Arrhythmia OR Arrhythmia* OR Arrhythmia OR Arrhythmia* OR Dysrhythmia OR Dysrhythmia* OR Extrasystole OR Extrasystole* OR Extrasystolic OR Ectopic beat OR Ectopic beat* OR Ectopic Heartbeat OR Ectopic Heartbeat* OR Ectopic Rhythm OR Flutter OR Flutter* OR Fibrillation OR Fibrillation* OR heart aberrant conduction OR heart hyperfunction OR ectopic contraction OR ectopic contraction* OR Parasystole OR Parasystole* OR Premature Beat OR Premature Beat* OR Premature contraction	37 841



	OR Premature contraction* OR Premature complex OR Premature complex* OR Premature Complice OR Premature complices OR PVC OR rhythm disorder OR rhythm disorder* OR Tachycardia OR Tachycardia* OR Tachyarrhythmia OR Tachyarrhythmia* OR tachycardy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	38 719
#15	MeSH descriptor: [Disopyramide] explode all trees	136
#16	(Disopyramide OR Diisopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rythmodan OR Ritmilin OR Rythmilin OR bythmodan OR dicorantil OR diso duriles OR disonorm OR disopyramidum OR durbis OR dysopyramide OR lispine OR napamide OR norpace cr OR rhythmmodul OR rytmodul OR ritmodan OR rythmodan OR searle 703 OR rythmodul):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	269
#17	#15 OR #16	269
#18	#14 AND #17 with Cochrane Library publication date Between Jun 2018 and Aug 2021	<b>8</b>

## KARDIOMIOPATIA

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed via Medline (data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Cardiomyopathies [MeSH]	98 779
#2	Search: Cardiomyopathy, Hypertrophic [MeSH]	15 585
#3	Search: Cardiomyopathy[Title/Abstract] OR Myocardial Diseases[Title/Abstract] OR Myocardial Disease[Title/Abstract] OR Mycardiopathies[Title/Abstract] OR Myocardiopathy[Title/Abstract] OR Cardiomyopathies[Title/Abstract] OR heart myopathy[Title/Abstract] OR asymmetric septal hypertrophy[Title/Abstract]	80 202
#4	Search: #1 OR #2 OR #3	134 931
#5	Search: Disopyramide [Mesh]	1 586
#6	Search: Disopyramide[Title/Abstract] OR Diisopyramide[Title/Abstract] OR Norpace[Title/Abstract] OR Palpitin[Title/Abstract] OR Palpitine[Title/Abstract] OR Rythmodan[Title/Abstract] OR Ritmilin[Title/Abstract] OR Rythmilin[Title/Abstract] OR bythmodan[Title/Abstract] OR dicorantil[Title/Abstract] OR diso duriles[Title/Abstract] OR disonorm[Title/Abstract] OR disopyramidum[Title/Abstract] OR durbis[Title/Abstract] OR dysopyramide[Title/Abstract] OR lispine[Title/Abstract] OR napamide[Title/Abstract] OR norpace cr[Title/Abstract] OR rhythmmodul[Title/Abstract] OR rytmodul[Title/Abstract] OR ritmodan[Title/Abstract] OR rythmodan[Title/Abstract] OR searle 703[Title/Abstract] OR rythmodul[Title/Abstract]	1 867
#7	Search: #5 OR #6	2 120
#8	Search: #4 AND #7	137
#9	Search: #4 AND #7 Filters: English	116
#10	Search: #4 AND #7 Filters: English, Polish	116
#11	Search: #4 AND #7 Filters: English, Polish, Humans	103
#12	Search: #4 AND #7 Filters: Humans, English, Polish, from 2018/6/7 - 2021/8/4	<b>8</b>

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cardiomyopathy/	14 111
#2	exp hypertrophic cardiomyopathy/	28 006
#3	exp hypertrophic obstructive cardiomyopathy/	3 428
#4	exp familial hypertrophic cardiomyopathy/	669
#5	(Cardiomyopathy or Myocardial Diseases or Myocardial Disease or Myocardiopathies or Myocardiopathy or Cardiomyopathies or heart myopathy or asymmetric septal hypertrophy).ab,kw,ti.	120 989
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	163 677
#7	exp disopyramide/	4 966
#8	(Disopyramide or Diisopyramide or Norpace or Palpitin or Palpitine or Rythmodan or Ritmilin or Rythmilin or bythmodan or dicorantil or diso duriles or disonorm or disopyramidum or durbis or dysopyramide or lispine or napamide or norpace cr or rhythmmodul or rytmodul or ritmodan or rythmodan or searle 703 or rythmodul).ab,kw,ti.	1 179
#9	7 or 8	5 110
#10	6 and 9	773



#11	limit 10 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 -Current")	76
-----	--	----

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees	2 018
#2	MeSH descriptor: [Cardiomyopathy, Hypertrophic] explode all trees	193
#3	(Cardiomyopathy OR Myocardial Diseases OR Myocardial Disease OR Myocardiopathies OR Myocardiopathy OR Cardiomyopathies OR heart myopathy OR asymmetric septal hypertrophy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25 934
#4	#1 OR #2 OR #3	26 385
#5	MeSH descriptor: [Disopyramide] explode all trees	136
#6	(Disopyramide OR Diisopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen OR bythmodan OR dicorantil OR diso duriles OR disonorm OR disopyramidum OR durbis OR dysopyramide OR lispine OR napamide OR norpace cr OR rhythm modul OR rytmodul OR ritmodan OR rythmodan OR searle 703 OR rythmodul):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	269
#7	#5 OR #6	269
#8	#4 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jun 2018 and Aug 2021	5