



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Quinidine Sulfate Tablets, Quinidine Sulfate
(chinidyna) we wskazaniach:
zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji,
komorowe zaburzenia rytmu serca, idiopatyczne
migotanie komór, nawracające burze elektryczne**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.6.2024

Data ukończenia: 21 marca 2024

Wykaz wybranych skrótów

AAD	lek antyarytmiczny (ang. <i>antiarrhythmic drug</i>)
ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. <i>American College of Cardiology</i>)
ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
AE	zdarzenie arytmiczne (ang. <i>arrhythmic event</i>)
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AHA	Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
ANA	przeciwciała przeciwiądrowe (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARVC	arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (ang. <i>arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy</i>)
ASC	Austriackie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>Austrian Society of Cardiology</i>)
ASHD	miażdżycowa choroba serca (ang. <i>atherosclerotic heart disease</i>)
AT	częstoskurcz przedsionkowy (ang. <i>atrial tachycardia</i>)
AWMSG	Walijska Grupa ds. Strategii Lekowych (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BrS	zespół Brugadów (ang. <i>Brugada syndrome</i>)
CA	zatrzymanie krążenia (ang. <i>cardiac arrest</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
ChNS	choroba niedokrwienna serca
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CHRS	Kanadyjskie Towarzystwo Zaburzeń Rytmu Serca (ang. <i>Canadian Heart Rhythm Society</i>)
CNS	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i>)
CPVT	katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy (ang. <i>catecholaminergic polymorphic ventricular-tachycardia</i>)
CVZ	Komisja Ubezpieczeń Zdrowotnych (nid. <i>College Voor Zorgverzekeringen</i>)
DACEHTA	Duńskie Centrum Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i>)
DPP-6	dipeptydylopeptydaza typu 6 (ang. <i>dipeptidyl peptidase like 6</i>)
ECMO	pozaustrojowa oksigenacja krwi (ang. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>)
EHRA	Europejskie Stowarzyszenie Rytmu Serca (ang. <i>European Heart Rhythm Association</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERP	zmiany o typie wczesnej repolaryzacji (ang. <i>early repolarization pattern</i>)
ERS	zespół wczesnej repolaryzacji (ang. <i>early repolarization syndrome</i>)
ES	burza elektryczna (ang. <i>electrical storm</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuski Krajowy Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)

HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HRS	Towarzystwo Zaburzeń Rytmu Serca (ang. <i>Heart Rhythm Society</i>)
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. <i>implantable cardioverter-defibrillator</i>)
ILR	wszczepialny rejestrator pętlowy (ang. <i>implantable loop recorder</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
IVF	idiopatyczne migotanie komór (ang. <i>idiopathic ventricular fibrillation</i>)
JCS	Japońskie Towarzystwo Układu Krążenia (ang. <i>Japanese Circulation Society</i>)
JHRS	Japońskie Towarzystwo Rytmu Serca (ang. <i>Japanese Heart Rhythm Society</i>)
KCE	Belgijskie Federalne Centrum Wiedzy na temat Opieki Zdrowotnej (ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i>)
LQTS	zespół długiego QT (ang. <i>long QT syndrome</i>)
LSGB	blokada lewego zwoju gwiazdzistego (ang. <i>left stellate ganglion block</i>)
LVAD	urządzenie do mechanicznego wspomagania lewej komory (ang. <i>left ventricular assist device</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MINDS	usługa dystrybucji sieci informacji medycznej (ang. <i>Medical Information Network Distribution Service</i>)
MVT	monomorficzny częstoskurcz komorowy (ang. <i>monomorphic ventricular tachycardia</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	Narodowe Centrum Farmakoeconomiki (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NSVT	nietrwalony częstoskurcz komorowy (ang. <i>non-sustained ventricular tachycardia</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OMT	optymalna farmakoterapia (ang. <i>optimal medical therapy</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PES	programowana stymulacja elektryczna (ang. <i>programmed electrical stimulation</i>)
PVC/VPC	przedwczesne pobudzenie komorowe (ang. <i>premature ventricular complex</i>)
PVT/PMVT	(ang. <i>polymorphic ventricular tachycardia</i>) wielokształtny częstoskurcz komorowy
QRS	zespół QRS, największy zespół załamekó EKG (Q,R,S)
QT	odstęp QT pomiędzy początkiem załamka Q i końcem załamka T
RTG	badanie rentgenowskie
RVOT	droga odpływu prawej komory (ang. <i>right ventricular outflow tract</i>)
SABRUS	Badanie <i>Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome</i>
SBU	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>)
SCA	nagle zatrzymanie krążenia (ang. <i>sudden cardiac arrest</i>)
SCD	napła śmierć sercowa (ang. <i>sudden cardiac death</i>)
SCVF	migotanie komór indukowane przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi o krótkim sprzężeniu (ang. <i>short-coupled ventricular fibrillation</i>)

SD	nagła śmierć (ang. <i>sudden death</i>)
SHD	strukturalna choroba serca (ang. <i>structural heart disease</i>)
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMVT	utrwalony monomorficzny częstoskurcz komorowy (ang. <i>sustained monomorphic ventricular tachycardia</i>)
ST	odcinek ST pomiędzy końcem zespołu QRS, a początkiem załamka T
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>)
SUD	nagła niewyjaśniona śmierć (ang. <i>sudden unexplained death</i>)
sVT	utrwalony częstoskurcz komorowy (ang. <i>sustained ventricular tachycardia</i>)
TdP	wielokształtny częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> (fr. <i>torsade de pointes</i>)
UCA	zatrzymanie krążenia z niewyjaśnionych przyczyn (ang. <i>unexplained cardiac arrest</i>)
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VA	komorowe zaburzenia rytmu serca (ang. <i>ventricular arrhythmia</i>)
VE	ektopowe pobudzenia komorowe (ang. <i>ventricular ectopics</i>)
VF	migotanie komór (ang. <i>ventricular fibrillation</i>)
VT	częstoskurcz komorowy (ang. <i>ventricular tachycardia</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	16
4.1. Technologia oceniana – opis	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej	20
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego	20
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	33
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	34
7. Wskazanie dowodów naukowych	35
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	35
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa	60
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	63
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	63
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	63
9. Kluczowe informacje i wnioski	65
10. Źródła.....	73
11. Załączniki.....	76
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	76
11.2. Diagram selekcji publikacji – przegląd analiz klinicznych	79
11.3. Produkty lecznicze refundowane zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ.....	80
11.4. Zestawienie opinii Ekspertów	83

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

2024-01-26

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.2832.2023.4.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy: Quinidine Sulfate Tablets, Quinidine Sulfate, tabletki 200 mg, we wskazaniach: zespół Brugada, zespół wczesnej repolaryzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca, idiopatyczne migotanie komór, nawracające burze elektryczne

Typ zlecenia:

art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Quinidine Sulfate Tablets, Quinidine Sulfate, tabletki 200 mg

Do finansowania we wskazaniach:

- zespół Brugada,
- zespół wczesnej repolaryzacji,
- komorowe zaburzenia rytmu serca,
- idiopatyczne migotanie komór,
- nawracające burze elektryczne

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26 stycznia 2024 r., znak PLD.45340.2832.2023.4.KB, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Quinidine Sulfate Tablets, Quinidine Sulfate, tabletki 200 mg,
we wskazaniach: zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca, idiopatyczne migotanie komór, nawracające burze elektryczne.

Produkt leczniczy Quinidine Sulfate Tablets w postaci tabletek nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt sprowadzany jest zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn. zm.).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Zespół Brugadów

Definicja

Zespół Brugadów (ang. *Brugada syndrome*, BrS) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną, arytmogenną chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, występującą u osób bez nieprawidłowości strukturalnych serca, 8 razy częściej u mężczyzn. Choroba manifestuje się omdleniami spowodowanymi szybkim wielokształtnym częstoskurczem komorowym (ang. *ventricular tachycardia*, VT), często ustępującym samoistnie, zatrzymaniem czynności serca lub nagłym zgonem. Pomiedzy epizodami VT chorzy nie mają objawów. [Interna Szczeklika 2023].

Etiologia

Zespół Brugadów jest wrodzoną kanałopatią związaną z zaburzeniami czynności mioelektrycznej serca, prowadzącej do wystąpienia arytmii komorowych i stanów omdleniowych lub groźnych dla życia arytmii jak trzepotanie i migotanie komór. Najczęstsza postać jest związana z mutacją w genie *SCN5A* kodującym kanał sodowy (podjednostkę alfa kanału sodowego *NaV1.5*). Konsekwencją elektrofizjologiczną jest późniejsza aktywacja i wcześniejsza inaktywacja kanałów sodowych, z następczym skróceniem czasu trwania potencjału czynnościowego [Gąsecka 2015; Misiło 2023]. Czynniki wyzwalającymi arytmie są gorączka, infekcja, duży stres, wysiłek fizyczny, hipo- i hiperkaliemia, oraz niektóre leki (beta-adrenergiczne, beta blokery, blokery kanałów sodowych, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) [Szczeklika 2023; Misiło 2023].

Epidemiologia

Zespół Brugadów ujawnia się zwykle w 20.–40. r.ż., niekiedy wcześniej, zwłaszcza w postaciach złośliwych. Do zatrzymania czynności serca dochodzi głównie w 3. lub 4. dekadzie życia [Szczeklika 2023]. Występuje z częstością 5-66 przypadków / 10 000 osób [Nowowiejska-Wiewióra 2010]. Stanowi przyczynę 4-12% wszystkich nagłych zgonów oraz 20-50% zgonów osób bez rozpoznanej strukturalnej choroby serca [Skawski 2013]. Największą częstość występowania odnotowano w Azji Południowo-Wschodniej, a następnie w Europie i Stanach Zjednoczonych. Stwierdzono także, że częstość występowania zespołu Brugadów jest ok. 10 razy większa u mężczyzn niż u kobiet, co może być związane z różnicą w ekspresji trans błonowych kanałów jonowych i oddziaływaniem hormonów płciowych [Misiło 2023].

Diagnostyka

Rozpoznanie opiera się na wykazaniu stale lub okresowo obecnych nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) oraz skłonnością do komorowych zaburzeń rytmu.

W zapisie charakterystyczne jest [Misiło 2023]:

- uniesienie odcinka ST $\geq 0,2$ mV w ≥ 1 standardowym odprowadzeniu V1 lub V2,
- odcinek ST przechodzący w ujemny załamek T,
- brak innej znanej przyczyny uniesienia odcinka ST.

Zaburzenia te można wywołać poprzez zastosowanie leków blokujących kanały sodowe (ajmalina, prokainamid lub flekainid).

W zależności od przebiegu uniesienia odcinka ST wyodrębniono 3 typy zespołu Brugadów, które można zaobserwować w zapisie EKG [Misiło 2023]:

- typ 1 – wypukłe uniesienie odcinka ST i ujemny załamek T,
- typ 2 – wklęsłe uniesienie odcinka ST o co najmniej 1 mm z dodatnim lub dwufazowym załamkiem T,
- typ 3 – wklęsłe uniesienie odcinka ST < 1 mm z dodatnim załamkiem T.

Leczenie i rokowanie

Postępowanie w zespole Brugadów polega na unikaniu wybranych leków, które mogą indukować wspomniane wyżej zmiany w zapisie EKG, jak i wybranych narkotyków (kokaina, kannabinoidy) oraz alkoholu. Do leków, których nie należy stosować u pacjentów z zespołem Brugadów, należą leki antyarytmiczne klasy I (prokainamid, flekainid). Ponadto, z ostrożnością należy stosować wybrane leki o działaniu ośrodkowym (amitryptylina, kłomipramina, nortryptylina, lit, trifluperazyna), analgetyki i anestetyki (bupiwakaina, propofol) [portal

Brugadadrugs.com]. Należy również zwalczać gorączkę lekami przeciwgorączkowymi. U chorych po przebytych zatrzymaniu krążenia lub częstoskurczu komorowym należy wszczepić kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD). Na chwilę obecną brak leku przyczynowo leczącego zaburzenia w przebiegu zespołu Brugadów. Zgodnie z informacją podaną w podręczniku Interna Szczeklika, najkorzystniejsze efekty daje chinidyna w dawce 300–600 mg/d. Stosowanie tego leku powinno być rozważone u pacjentów wymagających leczenia z uwagi na występowanie arytmii nadkomorowych oraz u chorych u których nie doszło do implantacji ICD (np. z uwagi na przeciwwskazania lub brak zgody ze strony pacjenta) lub u pacjentów z nawracającymi interwencjami ICD [Szczelik 2023].

Zespół wczesnej repolaryzacji

Definicja

Zespół wczesnej repolaryzacji (ang. *early repolarization syndrome*, ERS), nazywany również zespołem fali J, jest zaburzeniem czynności mioelektrycznej serca manifestującym się w zapisie EKG. Jedną z pierwszych definicji ERS określili Wasserburger i Alt w 1961 r. jako „wysokie odejście punktu J i uniesienie odcinka ST wynoszące 1–4 mm w stosunku do linii izoelektrycznej, czemu towarzyszy wklęsłe uniesienie odcinka ST i symetryczne załamki T” [Kukła 2012]. Punkt J (ang. „*junction*”) w zapisie EKG jest miejscem połączenia zespołu QRS i odcinka ST. Z czasem definicja ta ewoluowała. W 2008 roku wczesna repolaryzacja została zdefiniowana przez Haissaguerre i wsp. jako „uniesienie punktu J ≥ 1 mm w 2 sąsiadujących odprowadzeniach znad ściany dolnej lub bocznej, z załamkiem J o typie zazębienia lub o typie zwolnionego obniżania się końcowego odcinka załamka R w odcinkach ST, niezależnie od obecności uniesienia odcinka ST” [Kukła 2012]. Obecnie, zgodnie z treściami zawartymi w Internie Szczeklika, wczesna repolaryzacja jest traktowana jako „uniesienie punktu J o $\geq 0,1$ mV w ≥ 2 sąsiadujących odprowadzeniach znad ściany dolnej (II, III, aVF) lub bocznej” (I, aVL, V4–V6) [Interna Szczeklika 2023].

Przy dołączeniu się objawów klinicznych (omdlenia, arytmie komorowe) do elektrokardiograficznego obrazu ER, mówimy o „zespolu ER” [Stankala i Sacha 2013].

Etiologia

Zespół wczesnej repolaryzacji jest zaburzeniem czynności elektrycznej kardiomiocytów uwarunkowanym gwałtownym przepływem potasu na zewnątrz komórki. Badania elektrofizjologiczne wykazały, iż ER jest kanałopatią uwarunkowaną dysfunkcjami kanałów jonowych biorących udział w depolaryzacji komory – sodowych I_{Na} i wapniowych typu L (Ica, L), wraz z jednoczesnym nasileniem funkcji kanałów biorących udział w fazie repolaryzacji (takich jak potasowy na zewnątrz komórki Ito i potasowy zależny od pompy trójfosforanu adenosyny IK-ATP). Zaburzenia repolaryzacji są mocniej zaznaczone w epikardium, co skutkuje powstaniem gradientu potencjałów między epikardium a endokardium. Zaburzenia przepływu jonów zwiększa ryzyko powstawania zaburzeń typu reentry w fazie 2 potencjału czynnościowego i migotania komór u pacjentów z ER [Wojdyła Hordyńska 2010; Stankala i Sacha 2013].

Epidemiologia

ER definiowany jako uniesienie punktu J $\geq 0,1$ mV w odprowadzeniach znad ściany dolnej i bocznej obserwowane są u 1% o 24% populacji ogólnej, najczęściej u sportowców i osób dorosłych. Większe uniesienie punktu J $\geq 0,2$ mV występuje rzadziej, u 0,6% do 6,4% [Wojdyła Hordyńska 2010]. Pomimo faktu, iż ER jest dość rozpowszechniony w populacji ogólnej, to migotanie komór występuje rzadko z uwagi na fakt, iż wielu chorych nie ma dodatkowych czynników ryzyka groźnych arytmii, które rośnie w razie współwystępowania dodatkowych patologii (np. niedokrwienia) [Stankala i Sacha 2013].

Obraz kliniczny

ER przebiega bezobjawowo (z przypadkowo stwierdzonymi zaburzeniami w EKG) lub manifestuje się zwiększoną komorową arytmogenezą z groźnym dla życia migotaniem komór.

Diagnostyka

ER jest rozpoznawany na podstawie wspomnianych wyżej kryteriów w zapisie EKG oraz występujących objawów klinicznych.

Leczenie i rokowanie

Z uwagi na podobieństwa patofizjologiczne i kliniczne leczenie ER jest podobne do leczenia zespołu Brugadów. Leczenie farmakologiczne opiera się głównie na chinidynie oraz inhibitorach fosfodiesterazy III i izoproterenolu

[Wojdyła Hordyńska 2010]. U chorych z zespołem ER i groźną dla życia arytmia najskuteczniejszym leczeniem farmakologicznym jest izoproterenol w ostrej fazie oraz chinidyna w leczeniu przewlekłym. Wszyscy chorzy po zatrzymaniu krążenia w przebiegu ER, podobnie jak pacjenci po zatrzymaniu krążenia z zespołem Brugada, powinni przejść implantację ICD. Interwencja ICD jest najefektywniejszą metodą przerwania groźnej arytmii komorowej w przebiegu „burzy elektrycznej”, natomiast leczenie chinidyną skutecznie zmniejsza konieczność wyładowań urządzenia [Stankala i Sacha 2013]. Implantację ICD należy również rozważyć u chorego z cechami wczesnej repolaryzacji i omdleniem arytmicznym oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka SCD (w wywiadzie rodzinnym: niewyjaśniony nagły zgon <40. rż. lub rozpoznany zespół wczesnej repolaryzacji), a nawet u bezobjawowej osoby z cechami dużego ryzyka wystąpienia tego zespołu (fala J o amplitudzie $\geq 0,2$ mV, dynamiczne zmiany w zakresie uniesienia punktu J i obecność fali J z horyzontalnym lub zstępującym przebiegiem ST) i niewyjaśnionym SCD w wieku młodzieńczym w wywiadzie rodzinnym [Szczeklik 2023].

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Definicja

Komorowe zaburzenia rytmu serca (ang. *ventricular arrhythmias*, VA) są arytmiami powstającymi w mięśniu komór serca poniżej rozwidlenia pęczka Hisa (pęczek Hisa jest częścią układu bodźco-przewodzącego serca, fizjologicznie przenoszącą pobudzenie generowane w pierwszorzędowym rozruszniku – węźle zatokowym). Zaburzenia te mogą być różnie klasyfikowane, biorąc pod uwagę różne kryteria podziału oraz etiopatogenezę, jak i znaczenie kliniczne.

Wyróżnić można [Kułach i Gąsior 2015]:

- dodatkowe pobudzenia komorowe:
 - pojedyncze dodatkowe pobudzenia komorowe,
 - pary pobudzeń komorowych,
 - bigeminia,
 - trigeminia,
- gromadne pobudzenia komorowe:
 - salwy pobudzeń komorowych,
 - nieutrwalony częstoskurcz komorowy,
 - utrwalony częstoskurcz komorowy,
- trzepotanie i migotanie komór,
- rytmy komorowe zastępcze.

Komorowe zaburzenia rytmu serca można również podzielić na [Szczeklik 2023]:

- 1) dodatkowe pobudzenia komorowe (ang. *premature ventricular contraction*, PVC) – mogą być przedwczesne lub zastępcze; jednokształtne lub wielokształtne; pojedyncze lub złożone; okresowo mogą się układać w allorytmie, występując po każdym prawidłowym lub po 2 prawidłowych pobudzeniach zatokowych i tworząc odpowiednio bigeminię lub trigeminię,
- 2) złożone komorowe pobudzenia dodatkowe mogą występować w formie: par, nietrwałego częstoskurczu komorowego (nsVT; ≥ 3 kolejne PVC); trwałego częstoskurczu komorowego (sVT),
- 3) trzepotanie komór,
- 4) migotanie komór (VF).

Ponadto, na podstawie kryteriów EKG, wyróżnić można [Szczeklik 2023]:

- 1) VT dwukierunkowy (naprzemiennosc osi zespołów QRS z ewolucji na ewolucję),
- 2) VT pleomorficzny – jednokształtne częstoskurcze o różnej morfologii u tego samego chorego,
- 3) VT wielokształtny typu „baletu komór” - „*torsade de pointes*”,
- 4) trzepotanie komór – regularna, szybka (~ 300 /min), monomorficzna arytmia, brak linii izoelektrycznej między zespołami QRS,
- 5) migotanie komór – chaotyczny rytm, zwykle >300 /min z wychyleniami, które są nieregularne w czasie i pod względem morfologii, bez wyraźnych zespołów QRS w powierzchniowym EKG,
- 6) burza elektryczna – bardzo częste (≥ 3 w ciągu 24 h) epizody VT wymagające interwencji terapeutycznych.

Epidemiologia

Pojedyncze zaburzenia komorowe mogą również występować u osób zdrowych (poniżej 200/dobę). Częstość występowania arytmii komorowej wzrasta wraz z wiekiem oraz uszkodzeniem serca. Dla oceny rokowania

kluczowe znaczenie ma ocena rodzaju arytmii i jej nasilenie kliniczne oraz współistnienie chorób serca (choroba niedokrwienna, kardiomiopatie, wady serca) [Kułach i Gąsior 2015].

Etiologia

Komorowe zaburzenia rytmu mogą wywoływać lub nasilać zarówno czynniki pochodzenia sercowego, jak i stany chorobowe niezwiązane z sercem. Arytmie komorowe są wywoływane ischemicznym uszkodzeniem serca w przebiegu choroby niedokrwiennej serca. Komorowe zaburzenia rytmu występują również u chorych z kardiomiopatiami (chorobami mięśnia sercowego), chorobami genetycznymi i wrodzonymi. Również choroby układowe (np. sarkoidoza), niektóre choroby układu nerwowego, zaburzenia metaboliczne, elektrolitowe czy niektóre stosowane leki mogą być przyczyną arytmii komorowej. Jednak u części chorych nawet rozszerzona diagnostyka, nie pozwala jednoznacznie ustalić przyczyny arytmii serca [Lenart-Migdalska 2022].

Istnieją cztery kluczowe patomechanizmy powstawania komorowych zaburzeń rytmu serca [Jędrzejczyk-Patej i Kowalski 2014]:

- 1) zaburzenia fizjologicznego automatyzmu,
- 2) automatyzm patologiczny,
- 3) aktywność wyzwalana (wczesne i późne depolaryzacje następcze),
- 4) zjawisko *re-entry* - krążenia fali lub fal pobudzenia po zamkniętych obwodach.

Obraz kliniczny

Pacjenci z arytmia komorową mogą odczuwać różne objawy, a ich nasilenie zależy od podstawowej choroby serca. Chorzy z arytmia typu pobudzeń dodatkowych mogą nie odczuwać żadnych objawów bądź opisują uczucie kołatania serca, nierównej pracy serca czy klucia w okolicy przedsercowej. Natomiast wystąpienie częstoskurczu komorowego lub migotania komór może powodować omdlenie, nagłe zatrzymanie krążenia, a nawet nagłą śmierć sercową [Lenart-Migdalska 2022; Szczeklik 2023].

Diagnostyka

Rozpoznanie arytmii komorowych opiera się na podstawie spoczynkowych, krótko- i długoczasowych („Holter EKG”) zapisów EKG oraz badań dodatkowych (rejestrator zdarzeń – „tele-EKG”, echo, elektrokardiograficzny test wysiłkowy, koronarografia, badania elektrofizjologiczne, badania genetyczne w przypadku podejrzenia kanałopatii) [Kułach i Gąsior 2015; Szczeklik 2023]. Dla poszczególnych rodzajów komorowych zaburzeń rytmu opracowano szczegółowe kryteria elektrokardiograficzne. W toku postępowania diagnostycznego należy ustalić rodzaj arytmii i jej prawdopodobny patomechanizm (na podstawie zapisu EKG i badania elektrofizjologicznego), potencjalną chorobę podstawową serca będącą przyczyną arytmii, objawy kliniczne oraz rokowanie (ze szczególnym uwzględnieniem oszacowania ryzyka nagłego zgonu sercowego [Szczeklik 2023].

Leczenie i rokowanie

Leczenie komorowych zaburzeń rytmu obejmuje postępowanie w chorobie podstawowej będącej przyczyną występowania arytmii oraz – o ile to możliwe – usuwanie czynników wyzwalających zaburzenia rytmu. Leczenie obejmuje [Szczeklik 2023]:

- 1) zabiegi zwiększające napięcie nerwu błędnego,
- 2) leki antyarytmiczne (klasy I-IV według klasyfikacji Vaughana Williamsa),
- 3) elektroterapię – kardiowersja elektryczna, defibrylacja, wszczępienie ICD,
- 4) ablację przezskórną (przezżylną) i chirurgiczną.

Idiopatyczne migotanie komór

Definicja

Idiopatyczne migotanie komór (ang. *idiopathic ventricular fibrillation*, IVF) jest spontanicznym migotaniem komór (VF) występującym u osoby bez choroby strukturalnej serca (po wykluczeniu ChNS, wady zastawkowej, zapalenia mięśnia sercowego, kardiomiopatii, pierwotnej zdefiniowanej choroby elektrycznej serca oraz zatrucia lekami) [Szczeklik 2023].

Epidemiologia

IVF odpowiada za ~5% przypadków nagłego zatrzymania krążenia [Szczeklik 2023]. Występuje u około u średnio 5–10% osób, które przeżyły nagłe zatrzymanie krążenia, często u młodych osób bez strukturalnej choroby serca lub wrodzonej, rodzinie uwarunkowanej kanałopatii [Rekść 2016].

Etiologia

Choroba ma charakter idiopatyczny, zatem o nieznannej etiologii. Wobec ograniczonych możliwości i dostępu do molekularnych badań w kierunku kanałopatii nie udaje się ustalić potencjalnego patomechanizmu schorzenia [Rekść 2016].

Obraz kliniczny

Podobnie jak w przypadku pozostałych przypadków migotania komór, IVF wiedzie do rozwoju wstrząsu kardiogenego i zgonu (nagłego zatrzymania krążenia) w przypadku nie podjęcia leczenia defibrylującego.

Diagnostyka

Rozpoznanie odbywa się w oparciu o wykluczenie w trakcie diagnostyki różnicowej potencjalnych przyczyn migotania komór. Brak uchwytnej przyczyny występowania migotania komór stanowi przesłankę do rozpoznania jego idiopatycznego charakteru [Rekść 2016].

Leczenie i rokowanie

Z uwagi na fakt, iż migotanie komór jest chaotyczną aktywnością elektryczną z asynchroniczną czynnością komór, w czasie występowania epizodu IVF wdrażane jest postępowanie resuscytacyjne z defibrylacją [Polska Rada Resuscytacji]. U chorych należy rozważyć wszczepienie ICD. W celu wygaszenia burzy elektrycznej lub nawracających wyładowań ICD należy również rozważyć zastosowanie chinidyny [Szczeklik 2023].

Nawracające burze elektryczne

Definicja

Burzę elektryczną (ang. *electrical storm*, ES) definiuje się jako bardzo częste (≥ 3 w ciągu 24 h) epizody VT wymagające interwencji terapeutycznych. Najczęściej problem dotyczy chorych z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ang. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) i licznymi uzasadnionymi interwencjami ICD [Szczeklik 2023].

Skrajną postacią ES jest „złośliwa burza elektryczna”, w przypadku której 10 lub więcej adekwatnych wyładowań ICD następuje w czasie 60 min [Różycka-Kosmalska 2014].

Epidemiologia

Brakuje szczegółowych danych na temat częstości występowania ES w populacji ogólnej. W populacji chorych z ICD częstość występowania ES jest mniejsza w przypadku implantacji urządzenia w prewencji pierwotnej (4%) niż w prewencji wtórnej (10–40%). Warto zauważyć, że ze względu na skuteczność stymulacji antytachyarytmicznej w przerywaniu arytmii komorowej rzeczywista częstość ES może pozostawać niedoszacowana. Może ona wystąpić w różnym czasie od implantacji ICD [Różycka-Kosmalska 2014].

Najczęstszym rodzajem (>80%) groźnej arytmii komorowej występującej podczas ES jest monomorficzny VT. Polimorficzny VT dotyczy 2–8% pacjentów, zaś u pozostałych chorych występuje izolowane VF lub szybki VT degenerujący do VF [Różycka-Kosmalska 2014].

Etiologia

Mechanizmami wywołującymi arytmie są zaburzenia automatyzmu, zaburzenia aktywności wyzwalanej (wczesne i późne potencjały wyzwalane) oraz mechanizmy nawrotne (mikro- lub makroreentry). Do potencjalnych czynników ryzyka ES należą: strukturalna choroba serca, dysfunkcja skurczowa lewej komory, niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF) w III/IV okresie hemodynamicznym według New York Heart Association (NYHA), płeć męska, zaburzenia elektrolitowe (głównie hipokaliemia oraz hipomagnezemia), stres oraz przewlekła niewydolność nerek [Różycka-Kosmalska 2014].

Najczęstszą z identyfikowalnych przyczyn ES u chorych z ICD jest niedokrwienie mięśnia sercowego. Często przyczyną ES jest zaostrzenie przewlekłej HF. Nierzadko występują zaburzenia elektrolitowe zależne od leków

powszechnie stosowanych w terapii HF (diuretyki czy inhibitory konwertazy angiotensyny) czy też wtórne do współistniejącej niewydolności nerek [Różycka-Kosmalska 2014].

Potencjalnie odwracalnymi przyczynami są także proarytmiczne działanie leków, nadczynność tarczycy czy infekcje i gorączka [Różycka-Kosmalska 2014].

Obraz kliniczny

Głównymi objawami są kołatanie serca, zawroty głowy i często omdlenia. Obraz kliniczny może obejmować zatrzymanie akcji serca lub wielokrotne epizody potencjalnie śmiertelnych arytmii. U pacjentów z wszczepionym ICD mogą występować powtarzalne wyładowania [Eifling 2011]. Burza elektryczna jest stanem zagrożenia życia [Różycka-Kosmalska 2014].

Diagnostyka

U wszystkich pacjentów z ES należy poszukiwać odwracalnych przyczyn wystąpienia arytmii. Diagnostyka obrazowa choroby wieńcowej powinna być więc jednym z podstawowych badań rozważanych u tych pacjentów.

Obligatoryjne badania laboratoryjne u chorych w ostrej fazie burzy elektrycznej obejmują:

- morfologię,
- elektrolity (w tym stężenia magnezu i wapnia),
- markery martwicy miokardium,
- peptyd natriuretyczny typu B,
- parametry nerkowe i wątrobowe,
- gazometrię,
- hormon tarczycy,
- digoksynę (u wybranych chorych),
- białko C-reaktywne (u wybranych chorych),
- toksykologię u wybranych chorych [Różycka-Kosmalska 2014].

Leczenie i rokowanie

Pacjenci wymagają hospitalizacji w trybie pilnym na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej ze względu na ryzyko kolejnego nawrotu VT/VF. Wybór strategii terapeutycznej ES zależy od wielu czynników, przede wszystkim od zdiagnozowania przyczyn ES. Przede wszystkim należy doraźnie opanować arytmie. W tym celu w pierwszej linii stosuje się leczenie farmakologiczne. Następnie należy zidentyfikować ewentualnie możliwe potencjalnie modyfikowalne przyczyny wystąpienia ES i je skorygować.

Leczenie doraźne w ES obejmuje:

- korektę odwracalnych przyczyn ES;
- farmakoterapię – podstawową rolę w doraźnej i przewlekłej terapii arytmii komorowych odgrywają beta-adrenolityki. Efekt antyarytmiczny działania tych leków wiąże się z zablokowaniem stymulacji adrenergicznej; nie bez znaczenia jest także zapobieganie hipokaliemii oraz poprawa funkcji baroreceptorów; Lekiem szeroko stosowanym w terapii ES jest również amiodaron;
- kontrolę i przeprogramowanie ICD;
- sedację – głównie zastosowanie znajdują benzodiazepiny oraz propofol;
- leczenie inwazyjne, hemodynamiczne – u każdego chorego hospitalizowanego z powodu ES należy rozważyć wykonanie koronarografii i ewentualnie rewaskularyzacji;
- leczenie inwazyjne, ablacyjne – w przypadku nawracających monomorficznych VT zabiegiem niezwykle skutecznym, a przy tym stosunkowo bezpiecznym, pozostaje ablacja;
- leczenie inwazyjne w postaci zastosowania blokady lewego zwoju gwiazdzistego (ang. *left stellate ganglion block*, LSGB) i denerwacja tętnic nerkowych [Różycka-Kosmalska 2014].

W leczeniu przewlekłym szczególną uwagę należy zwrócić na optymalizację terapii HF oraz leczenie antyarytmiczne [Różycka-Kosmalska 2014].

Rokowanie u pacjentów, którzy przeżyli ES jest bardzo niekorzystne, z roczną śmiertelnością przekraczającą 40% [Gadula-Gacek 2019].

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku wydano 3 zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego dla 2 pacjentów na łączną liczbę 1800 tabletek.¹

W latach 2012 i 2013 udzielono 11 razy zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Kiniduron (chinidinum) 200 mg w tabletkach, na podstawie 7 wniosków. Trzy wnioski dotyczyły napadowego migotania przedsionków, a pozostałe cztery nieokreślonych bliżej przez MZ innych wskazań związanych z leczeniem arytmii [Rekomendacja Prezesa Agencji nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.].

Dane w zakresie szacowanej liczebności pacjentów z rozpatrywanymi wskazaniami, jak również szacowanej liczebności populacji docelowej, na podstawie otrzymanych opinii eksperckich, przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. Liczebność wnioskowanej populacji docelowej na podstawie opinii Ekspertów

Ekspert	Wskazanie	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku z ocenianym wskazaniem	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia może być zastosowana
Ekspert 1	Zespół Brugadów	2000	100	20% (szacunkowe wartości)
Ekspert 2		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych < 0,05-0,1% populacji (choroba rzadka) (wg Interny Szczeklika 2023)	-	-
Ekspert 3		Brak danych; kilkaset przypadków	Brak danych we wszystkich chorobach fali J (BrS, ER) zarejestrowano w Polsce przez 2 lata 100 pacjentów	80?/rok
Ekspert 1	Zespół wczesnej repolaryzacji	500	100	5% (szacunkowe wartości)
Ekspert 2		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych	-	-
Ekspert 3		-	Jak wyżej	10?/rok
Ekspert 1	Komorowe zaburzenia rytmu serca	1 000 000	50 000	< 1% (szacunkowe wartości)
Ekspert 2		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych	-	-
Ekspert 3		2-3% populacji	-	Kilka osób / rok
Ekspert 1	Idiopatyczne migotanie komór	200	50	5% (szacunkowe wartości)
Ekspert 2		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych ok. 5% przypadków nagłego zatrzymania krążenia (wg Interny Szczeklika 2023)	-	-
Ekspert 3		-	-	Kilka osób / rok
Ekspert 1	Nawracające burze elektryczne	5 000	300	1% (szacunkowe wartości)
Ekspert 2		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych	-	-
Ekspert 3		Brak danych (prowadzony był tylko rejestr burz pozawałowych)	-	-

¹ Analizę przygotowano na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID)

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Quinidine Sulfate nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o analizowanym produkcie leczniczym głównie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Quinidine Sulfate 200 mg zarejestrowanego w Wielkiej Brytanii oraz Izraelu (ChPL Quinidine Sulfate, Izrael, ChPL Quinidine Sulfate, UK).

Tabela 2. Informacje o ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Quinidine Sulfate Tablets, Quinidine Sulfate tabletki 200 mg
Kod ATC	P01BC01
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwaritmiczne, klasa IA
Substancja czynna	Quinidine sulfate (siarczan chinidyny)
Wnioskowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • zespół Brugada • zespół wczesnej repolaryzacji • komorowe zaburzenia rytmu serca • idiopatyczne migotanie komór • nawracające burze elektryczne
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • komorowe zaburzenia rytmu serca • migotanie przedsionków • trzepotanie przedsionków • leczenie malarii opornej na chlorochinę • leczenie nocnych kurczy mięśni nóg
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • migotanie/ trzepotanie przedsionków – 200 mg doustnie co 6 godzin (dorośli), u dzieci niezalecane • arytmia komorowa, zagrażająca życiu: 200 mg na dobę co 6 godzin (w razie konieczności i przy dobrej tolerancji leku możliwe zwiększanie dawki); u dzieci niezalecane • leczenie malarii opornej na chlorochinę: dorośli i dzieci >12 r.ż.: 600 mg co 8 godz. przez 7 dni; dzieci: 10 mg/kg co 8 godz. przez 7 dni • leczenie nocnych kurczy mięśni nóg: 200 mg przed snem, 300 mg – dawka maksymalna
Mechanizm działania	<p>Chinidyna to alkaloid otrzymywany z kory drzewa chinowego (Cinchona). Chinidyna jest prawoskrętnym izomerem chininy o działaniu przeciwmalarycznym wykazującym aktywność przeciw Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale oraz P. malariae. Mechanizm nie jest dokładnie poznany, ale prawdopodobnie zaburza funkcjonowanie lizosomów komórkowych oraz produkcję kwasów nukleinowych w komórkach pasożyta.</p> <p>Podobnie do chininy jest blokerem kanału sodowego, dlatego wykazuje działanie miejscowo znieczulające, a także aktywność antyarytmiczną i proarytmiczną. W zakresie leczenia arytmii mechanizm działania polega na zmniejszeniu przewodnictwa i kurczliwości mięśnia sercowego, zmniejszeniu wrażliwości węzła zatokowego, przedłużeniu okresu refrakcji. Ponadto chinidyna zwalnia przewodnictwo włókien przedsionkowych i pęczka Hisa.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • zapalenie nerwu wzrokowego • szumy uszne • miastenia (chinina może powodować u tych pacjentów ciężką niewydolność oddechową i dysfagię) • hemoglobinurie • wystąpienie zakrzepowej plamicy małopłytkowej podczas wcześniejszego leczenia chinidyną lub chininą
DDD*	1,2 g (1 200 mg)*
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Dla Quinidine Sulfate (Teva UK Limited): 29.05.1997
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals (UK); Rekah (Israel)

*dane na podstawie https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C01BA01&showdescription=yes; data dostępu: 05.03.2024 r.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Chinidyna była oceniana przez Agencję dwukrotnie:

- w 2014 r. – **Kiniduron (chinidinum), tabletki 200 mg**, we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod ²

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za **zasadne wydawanie zgód na refundację** (w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta) dla ww. produktu leczniczego **we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków**, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie stanowiska – wskazanie „arytmia”:

„Wydaje się (...), że ze względu na prawdopodobną skuteczność leku w niektórych rzadkich kanałopatiach, takich jak zespół krótkiego QT czy zespół Brugadów wybiórcza refundacja leku z tak ograniczonych wskazań jest zasadna u starannie wyselekcjonowanych chorych, pozostających pod opieką ośrodków referencyjnych (...).”

Uzasadnienie rekomendacji

„Dostępne dane naukowe wskazują na zasadność stosowania chinidyny w niektórych rzadkich kanałopatiach takich jak: zespół krótkiego QT czy zespół Brugadów. Wskazanie arytmia jest zbyt szerokim określeniem obejmującym liczną i różnorodną grupę zaburzeń rytmu serca, również tych, w których lek ten nie powinien być stosowany.

(...) Liczne doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania chinidyny, w szczególności ze względu na obawy dotyczące jej działania proarytmicznego oraz związanego z jej stosowaniem możliwego wzrostu liczby zgonów, przede wszystkim u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu/uszkodzeniem mięśnia lewej komory wskazują na potrzebę stosowania leku w ścisłej kontroli lekarskiej.”

- w 2018 r. – **Kinidinesulfaat, chinidinum, tabletki 200 mg; Quinidine Sulfate, chinidinum, tabletki 200 mg**, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1 ³

Rada Przejrzystości uznała za **zasadne wydawanie zgód na refundację** produktów leczniczych Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki 200 mg, Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki 200 mg, **we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1**. Prezes Agencji również wydał pozytywną rekomendację, pod warunkiem monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ww. produktów leczniczych.

² Zlecenie 249/2013; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-249-2013> (dostęp: 16.03.2024 r.)

³ Zlecenie 145/2018; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5651-zlecenie-145-2018> (dostęp: 16.03.2024 r.)

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 3 opinie:

- Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii (woj. śląskie) – prof. dr hab. n. med. Krystian Wita (Ekspert 1),
- Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii (woj. małopolskie) – prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki (Ekspert 2),
- Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej – dr n. med. Maria Miszczak-Knecht (Ekspert 3).

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Szczegółowe zestawienie odpowiedzi Ekspertów zamieszczono w załączniku 11.4.

Podsumowanie

Stanowisko ws. finansowania chinidyny ze środków publicznych

Eksperci prezentują jednomyślne stanowisko, iż leczenie chinidyną powinno być finansowane ze środków publicznych we wskazaniach: zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, idiopatyczne migotanie komór.

Z kolei we wskazaniach: komorowe zaburzenia rytmu serca oraz nawracające burze elektryczne Eksperci wskazują pewne wątpliwości lub ograniczenia w stosowaniu terapii.

Zespół Brugadów

W opinii Ekspertów leczenie chinidyną może mieć zastosowanie przy nawracających arytmiiach komorowych pomimo implantacji ICD (w szczególności o typie burzy elektrycznej), a także w prewencji arytmii komorowych u tych chorych z przeciwwskazaniami do implantacji ICD bądź nie wyrażających zgody na zabieg. W uzasadnieniu opinii jeden z Ekspertów wskazał, że standardowo stosowane w leczeniu arytmii przedsionkowych, głównie migotania przedsionków (które jest najczęściej występującą arytmiią przedsionkową u pacjentów z zespołem Brugadów) leki z grupy Ic są przeciwwskazane, ponieważ znacznie zwiększają ryzyko arytmii komorowych w tej grupie chorych. Ekspert podkreśla brak innego leczenia farmakologicznego. Równocześnie zwraca uwagę na szczególną przydatność leku w populacji pediatrycznej, z uwagi na możliwość odroczenia wszczepienia kardiowertera defibrylatora. Z kolei u pacjentów z wszczepionym ICD z częstymi wyładowaniami zastosowanie chinidyny pozwala na redukcję liczby wyładowań, co ma duże znaczenie dla samopoczucia pacjenta (każde wyładowanie jest traumatyczne dla pacjenta).

Zespół wczesnej repolaryzacji

Zastosowanie chinidyny u pacjentów z zespołem wczesnej repolaryzacji ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotów VF po wszczepieniu ICD. W opinii jednego z Ekspertów chinidyna jest lekiem pierwszoplanowym w opanowywaniu arytmii komorowych w tym schorzeniu przy zabezpieczeniu chorego wszczepieniem ICD. Inny Ekspert zauważa, że jest to jedyna opcja leczenia farmakologicznego w tym wskazaniu. Wskazuje się również inne sytuacje kliniczne (zgodnie z wytycznymi ESC 2022), w których można rozważyć leczenie chinidyną: u chorych z przebyłym omdleniem arytmicznym oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka (wywiad rodzinnego występowania niewyjaśnionego nagłego zgonu przed 40 rokiem życia, wywiad rodzinnego występowania zespołu wczesnej repolaryzacji), u bezobjawowych chorych z jednocześnie dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku niewyjaśnionego nagłego zgonu u osoby młodej oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka w EKG (załamki J >2 mm, dynamiczne zmiany morfologii odcinka ST).

Idiopatyczne migotanie komór

W opinii Ekspertów leczenie chinidyną należy rozważyć u pacjentów z idiopatycznym migotaniem komór w leczeniu ostrym burzy elektrycznej lub nawracających wyładowań ICD, jak również w terapii przewlekłej w celu stłumienia burzy elektrycznej lub nawrotów wyładowań ICD.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Jeden z Ekspertów podkreśla brak pewnych dowodów naukowych na skuteczność chinidyny w tym wskazaniu. Wskazuje się, że podobnie jak w przypadku nawracających burz elektrycznych, komorowe zaburzenia rytmu serca mogą mieć różną etiologię. Nie we wszystkich chinidyna będzie skuteczna. W opinii jednego z Ekspertów

stosowanie chinidyny powinno być zastrzeżone dla pacjentów z nieskutecznym leczeniem co najmniej 3 lekami przeciwwarytmicznymi.

Nawracające burze elektryczne

Podobnie jak w przypadku komorowych zaburzeń rytmu serca, nawracające burze elektryczne mogą mieć różną etiologię. Nie we wszystkich chinidyna będzie skuteczna. Wykazano korzystne działanie w przypadku burzy elektrycznej u chorych z pierwotną chorobą elektryczną np. z zespołem Brugadów, idiopatycznym migotaniem komór. W opinii jednego z Ekspertów leczenie chinidyną powinno być ograniczone do burz u osób z rozpoznanym zespołem Brugadów lub jeśli inne leki okazały się nieskuteczne.

Liczebność populacji docelowej

Eksperci zgodnie wskazują na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla rozpatrywanych wskazań.

Szacowana liczebność populacji chorych w Polsce – z zespołem Brugadów: kilkaset – 2000 pacjentów; inny Ekspert: < 0,05-0,1% populacji), z zespołem wczesnej repolaryzacji: 500 pacjentów, z komorowymi zaburzeniami rytmu serca: 1 000 000 pacjentów; inny Ekspert: 2-3% populacji, z idiopatycznym migotaniem komór: 200 pacjentów; inny Ekspert: ok. 5% przypadków nagłego zatrzymania krążenia, z nawracającymi burzami elektrycznymi: 5 000 pacjentów.

Równocześnie Eksperci wskazują, że niewielki odsetek chorych będzie kwalifikował się do leczenia chinidyną – pacjenci z zespołem Brugadów: 20%; inny Ekspert: 80%/rok, z zespołem wczesnej repolaryzacji: 5%; inny Ekspert: 10%/rok, z komorowymi zaburzeniami rytmu serca: <1%; inny Ekspert: kilka osób/rok, z idiopatycznym migotaniem komór: 5%; inny Ekspert: kilka osób/rok, z nawracającymi burzami elektrycznymi: 1%.

Technologie obecnie stosowane w Polsce

Zespół Brugadów

Wśród opcji leczenia pacjentów z zespołem Brugadów lub zespołem wczesnej repolaryzacji Eksperci wymieniają: wszczepienie ICD, izoproterenol w przypadku burzy elektrycznej, ablację cewnikową.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Eksperci podkreślają zróżnicowaną etiologię arytmii komorowych, która determinuje możliwości leczenia. Wśród opcji terapeutycznych wymienia się: wszczepienie ICD, beta-blokery, amiodaron, ablację przezcewnikową.

Idiopatyczne migotanie komór

Wśród opcji leczenia pacjentów z idiopatycznym migotaniem komór wymienia się: izoproterenol, ablację cewnikową ekstrasystoli wywołującej arytmie, wszczepienie ICD.

Nawracające burze elektryczne

W przypadku nawracających burz elektrycznych opcje leczenia obejmują: amiodaron, beta-blokery, lignokainę, meksyletynę, wszczepienie ICD, ablację przezcewnikową. Postępowanie terapeutyczne jest uzależnione od etiologii zaburzenia, np. w ostrym zespole wieńcowym – leczenie zawału, w burzy w przebiegu LQTS – betabloker, w burzy u pacjentów z BrS – isoproterenol lub chinidyna.

Uwagi ogólne

Zdaniem Ekspertów oceniana interwencja nie zastąpi innych stosowanych dotychczas technologii, natomiast jej finansowanie zwiększy możliwości wyboru terapii w zagrażających życiu arytmiami komorowych. Eksperci podkreślają, że w niektórych wskazaniach, jak np. w zespole Brugadów, zespole wczesnej repolaryzacji, idiopatycznym migotaniu komór chinidyna pozostaje jedyną metodą leczenia farmakologicznego. W przypadku pacjentów kwalifikujących się do implantacji ICD chinidyna może być przydatna jako terapia uzupełniająca u chorych z nawracającymi arytmiami komorowymi pomimo implantacji ICD, w szczególności o typie tzw. burzy elektrycznej.

Reasumując, dla wielu pacjentów: z nawracającymi i częstymi wyładowaniami ICD, u których z różnych względów nie można wszczepić ICD, dla pacjentów z arytmia przedsionkową w przebiegu BrS, dla pacjentów pediatrycznych chinidyna może pozostać jedynym sposobem leczenia.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej

6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 6.03.2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (<https://ptkardio.pl/>);
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>);
- European Heart Rhythm Association ([https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Heart-Rhythm-Association-\(EHRA\)](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Heart-Rhythm-Association-(EHRA)));
- American Heart Association (<https://www.heart.org/>);

oraz przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe w zasobach internetowych. Wykorzystano słowa kluczowe: *Brugada syndrome, early repolarization syndrome, ventricular arrhythmias, idiopathic ventricular fibrillation, recurrent electrical storm*.

Odnaleziono 6 wytycznych dotyczących omawianych wskazań. Informacje o chinidynie odnaleziono w 4 z nich. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd postępowania w ocenianych wskazaniach wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESC 2022 <u>Europa</u>	<p>Wytyczne Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>European Society of Cardiology, ESC</i>) dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej</p> <p><u>Zespół Brugadów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się wszczęcie ICD u pacjentów z BrS, którzy przebyli CA i/lub mają udokumentowane wystąpienie spontanicznego, utrwalonego VT - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów ze zmianami w EKG typu 1 charakterystycznymi dla zespołu Brugadów i omdleniem arytmicznym należy rozważyć wszczęcie ICD - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z BrS z niewyjaśnionym omdleniem należy rozważyć wszczęcie rejestratora pętlowego - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • <u>u pacjentów z BrS, którzy kwalifikują się do wszczęcia ICD, lecz mają przeciwwskazania, nie wyrażają zgody na implantację lub mają nawracające wyładowania ICD, należy rozważyć zastosowanie chinidyny</u> - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z BrS z burzą elektryczną, należy rozważyć zastosowanie izoproterenolu we wlewie dożylnym - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z BrS z nawrotami adekwatnych wyładowań ICD niepoddających się farmakoterapii należy rozważyć ablację cewnikową z powodu PVCs wywołujących incydenty i/lub epikardialnego podłoża w RVOT - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • można rozważyć wykonanie PES u bezobjawowych pacjentów ze spontanicznymi zmianami w EKG typu 1 charakterystycznymi dla BrS - <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B</i> • u wybranych, bezobjawowych pacjentów z BrS z indukowanym VF podczas PES przy zastosowaniu do 2 dodatkowych impulsów, można rozważyć wszczęcie ICD - <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i> • nie zaleca się wykonywania ablacji cewnikowej u bezobjawowych pacjentów z BrS - <i>siła rekomendacji: III, poziom dowodów: C</i> <p><u>Zespół wczesnej repolaryzacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się wszczęcie ICD u pacjentów z rozpoznaniem ERS, którzy przeżyli epizod CA - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B</i> • u pacjentów z ERS z burzą elektryczną należy rozważyć wlew izoproterenolu - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B</i> • <u>u pacjentów z ERS z nawrotami VF należy rozważyć zastosowanie chinidyny jako uzupełnienia terapii ICD</u> - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B</i> • u osób z ERP i z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka lub omdleniem arytmicznym należy rozważyć ILR - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z ERS z nawracającymi epizodami VF wywołwanymi przez PVC o podobnej morfologii, niepoddające się farmakoterapii, należy rozważyć ablację PVC - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>u osób z ERP i omdleniem arytmicznym oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka, można rozważyć wszczęcie ICD lub chinidynę - siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</u> • <u>u bezobjawowych osób, które mają ERP z cechami wysokiego ryzyka w przypadku rodzinnego wywiadu występowania niewyjaśnionej nagłej śmierci u nieletniego pacjenta, można rozważyć wszczęcie ICD lub zastosować chinidynę - siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</u> • u bezobjawowych pacjentów z izolowaną ERP nie zaleca się wszczęcia ICD - siła rekomendacji: III, poziom dowodów: C <p><u>Komorowe zaburzenia rytmu serca</u></p> <p>a) <i>komorowe zaburzenia rytmu serca w ostrym zespole wieńcowym związanych ze skurczem tętnicy wieńcowej: leczenie VA w ACS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z nawracającym PVT/VF podczas STEMI wskazane jest stosowanie beta-adrenolityku dożylnie, chyba że jest on przeciwwskazany - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B • u pacjentów z nawracającym PVT/VF podczas fazy ostrej ACS należy rozważyć amiodaron w postaci dożylniej - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C • można rozważyć stosowanie lidokainy w postaci dożylniej w ostrej fazie ACS w terapii nawracającego PVT/VF nieodpowiadającego na leki beta-adrenolityczne lub amiodaron, lub jeśli amiodaron jest przeciwwskazany - siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C • nie zaleca się profilaktycznego stosowania AAD (innych niż beta-adrenolityki) w ACS - siła rekomendacji: III, poziom dowodów: B <p><i>skurcz tętnicy wieńcowej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów po SCA ze skurczem tętnicy wieńcowej należy rozważyć implantację ICD - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C <p>b) <i>komorowe zaburzenia rytmu serca we wczesnym okresie po zawale serca: stratyfikacja ryzyka:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się wczesną (przed wypisem ze szpitala) ocenę LVEF u wszystkich pacjentów z ostrym MI - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B • u pacjentów z LVEF $\leq 40\%$ przed wypisem ze szpitala zaleca się ponowną ocenę LVEF po 6–12 tygodniach po MI w celu określenia potencjalnej potrzeby implantacji ICD w ramach prewencji pierwotnej SCD - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C <p><i>leczenie VA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć ablację cewnikową u pacjentów z nawracającymi epizodami PVT/VF wywołanymi przez PVC o podobnej morfologii, nieodpowiadające na farmakoterapię lub rewaskularyzację wieńcową w podostrej fazie MI - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C <p>d) <i>komorowe zaburzenia rytmu serca w przewlekłej chorobie wieńcowej: stratyfikacja ryzyka i prewencja pierwotna SCD:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z omdleniem i po przebyciu STEMI wskazany jest PES, jeśli po przeprowadzeniu diagnostyki nieinwazyjnej omdlenie jest niewyjaśnione - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C • u pacjentów z CAD, objawową niewydolnością serca (klasa NYHA II–III) i LVEF $\leq 35\%$, pomimo ≥ 3 miesięcy OMT, zaleca się wszczęcie ICD - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A • u pacjentów z CAD, w klasie NYHA I i z LVEF $\leq 30\%$, pomimo ≥ 3 miesięcy OMT, należy rozważyć implantację ICD - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B • u pacjentów z CAD, LVEF $\leq 40\%$, pomimo ≥ 3 miesięcy OMT i z NSVT, jeśli można wywołać SMVT w PES, należy rozważyć implantację ICD - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B • nie zaleca się profilaktycznego leczenia przy użyciu AAD innych, niż beta-adrenolityki, u pacjentów z CAD - siła rekomendacji: III, poziom dowodów: A <p><i>prewencja wtórna SCD i leczenie VA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się wszczęcie ICD u pacjentów bez utrzymującego się niedokrwienia z udokumentowanym VF lub hemodynamicznie źle tolerowanym VT występującym później, niż 48 godz. po MI - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A • u pacjentów z CAD i nawracającym, objawowym SMVT lub wyładowaniami wysokoenergetycznymi ICD z powodu SMVT, pomimo przewlekłej terapii amiodaronem, zaleca się ablację cewnikową jako metodę preferowaną w stosunku do eskalacji terapii AAD - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B • u pacjentów z CAD z nawracającym, objawowym SMVT lub wyładowaniami ICD z powodu SMVT podczas stosowania beta-adrenolityku, należy rozważyć dodanie amiodaronu w postaci doustnej lub zastąpienie beta-adrenolityku przez sotalol - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B • u pacjentów z CAD i hemodynamicznie dobrze tolerowanym SMVT i LVEF $\geq 40\%$ należy rozważyć ablację cewnikową w doświadczonym ośrodku jako alternatywę terapii przy użyciu ICD pod warunkiem, że uzyskane zostaną uznane punkty końcowe* - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C • u pacjentów z hemodynamicznie dobrze tolerowanym SMVT i LVEF $\geq 40\%$ należy rozważyć wszczęcie ICD, jeśli ablacja VT jest nieskuteczna, niedostępna lub nie jest pożądana - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z CAD i nawracającym, objawowym SMVT lub wylądowaniami ICD z powodu SMVT, mimo stosowania beta-adrenolityku lub sotalolu, należy rozważyć ablację cewnikową - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z CAD kwalifikujących się do wszczęcia ICD można rozważyć ablację cewnikową tuż przed (lub tuż po) implantacji ICD w celu zmniejszenia nasilenia VT i wylądowań ICD - <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B</i> <p>e) idiopatyczne przedwczesne pobudzenia komorowe/częstoskurcz komorowy (pacjenci pediatryczni):</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie zaleca się ablacji cewnikowej z powodu idiopatycznego VT/PVC u dzieci <5. roku życia lub o masie ciała <10 kg poza sytuacją, gdy farmakoterapia jest nieskuteczna lub kiedy VT jest hemodynamicznie źle tolerowany - <i>siła rekomendacji: III, poziom dowodów: C</i> • nie zaleca się stosowania werapamilu u dzieci <1. roku życia z PVC/VT, zwłaszcza jeśli mają one objawy niewydolności serca lub równolegle przyjmują inne AAD - <i>siła rekomendacji: III, poziom dowodów: C</i> <p>f) <i>prewencja nagłej śmierci sercowej, komorowe zaburzenia rytmu serca (kobiety w ciąży):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • w trakcie ciąży zaleca się wykonanie kardiowersji elektrycznej w przypadku wystąpienia utrwalonego VT - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i> • w celu uzyskania powrotu rytmu zatokowego w trybie ostrym w przypadku hemodynamicznie tolerowanego SMVT w trakcie ciąży należy rozważyć beta-adrenolityk, sotalol, flekainid, prokainamid lub stymulację komorową typu <i>overdrive</i> - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • jeśli wskazane jest wszczęcie ICD podczas ciąży, zaleca się implantację urządzenia z zastosowaniem optymalnej ochrony radiacyjnej - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i> • u kobiet z LQTS lub CPVT zaleca się kontynuację stosowania beta-adrenolityków w trakcie ciąży i w okresie połogu - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i> • u kobiet z ARVC należy rozważyć kontynuację stosowania beta-adrenolityków w trakcie ciąży - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • należy rozważyć stosowanie doustne metoprololu, propranololu lub werapamilu w ramach terapii przewlekłej u pacjentek z idiopatycznym, utrwalonym VT w trakcie ciąży - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • u kobiet z wysoce objawowym, nawracającym SMVT, które jest oporne na leczenie lub występuje nietolerancja AAD, należy rozważyć ablację cewnikową z użyciem systemów mapowania bez fluoroskopii, najlepiej po pierwszym trymestrze ciąży - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> <p><u>Idiopatyczne mignięcie komór:</u></p> <p><i>Prewencja wtórna SCD i leczenie VA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się wszczęcie ICD w idiopatycznym VF - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B</i> • <u>w idiopatycznym VF należy rozważyć wlew izoproterenolu, werapamil lub chinidynę w leczeniu ostrym burzy elektrycznej lub nawracających wylądowań ICD</u> - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • <u>należy rozważyć chinidynę w terapii przewlekłej w celu stłumienia burzy elektrycznej lub nawrotów wylądowań ICD w idiopatycznym VF</u> - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B</i> • u pacjentów z idiopatycznym VF z nawracającymi epizodami VF wywołanego przez PVC o podobnej morfologii nieodpowiadające na farmakoterapię należy rozważyć wykonanie ablacji cewnikowej przez doświadczonych elektrofizjologów - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> <p><u>Nawracająca burza elektryczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z burzą elektryczną zaleca się zastosowanie łagodnej do umiarkowanej sedacji w celu złagodzenia stresu psychicznego i zmniejszenia napięcia układu współczulnego - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z SHD i burzą elektryczną zaleca się leczenie antyarytmiczne z zastosowaniem beta-adrenolityków (preferowane nieselektywne) w połączeniu z amiodaronem dożylnie, chyba że istnieją przeciwwskazania - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B</i> • u pacjentów z TdP zaleca się zastosowanie magnezu dożylnie z suplementacją potasu - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z nabytym LQTS i nawracającym TdP, pomimo skorygowania stanów wywołujących zaburzenia i zastosowania magnezu, należy podać izoproterenol lub wdrożyć stymulację przezżylną w celu zwiększenia częstotliwości rytmu serca - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z ustawicznym VT lub burzą elektryczną z powodu SMVT opornych na AAD zaleca się ablację cewnikową - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B</i> • u pacjentów z burzą elektryczną oporną na farmakoterapię należy rozważyć zastosowanie głębokiej sedacji/intubacji - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • u pacjentów z nawracającymi epizodami PVT/VF wywoływanymi przez podobne PVC, nieodpowiadającymi na farmakoterapię lub rewaskularyzację tętnic wieńcowych, należy rozważyć ablację cewnikową - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C</i> • <u>u pacjentów z CAD i burzą elektryczną z powodu nawracającego PVT można rozważyć chinidynę, jeśli terapia innymi AAD jest nieskuteczna</u> - <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
	<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z burzą elektryczną oporną na farmakoterapię i u których ablacja cewnikowa jest nieskuteczna lub niemożliwa do wykonania można rozważyć modulację układu autonomicznego - <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i> można rozważyć wprowadzenie mechanicznego wspomaganie krążenia w postępowaniu w opornej na farmakoterapię burzy elektrycznej i wstrząsie kardiogennym - <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <table border="1" data-bbox="355 454 1348 846"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> <th>Proponowany sposób sformułowania zalecenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne</td> <td>Jest zalecane lub jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>Klasa II</td> <td>Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Klasa IIa</td> <td>Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością / skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu</td> <td>Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIb</td> <td>Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie</td> <td>Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>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</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <table border="1" data-bbox="355 880 1348 981"> <tbody> <tr> <td>Poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>* brak możliwości wywołania VT oraz eliminacja elektrogramów odpowiadających zwolnionemu przewodzeniu; AAD - lek antyarytmiczny; ACS - ostry zespół wieńcowy; BrS - zespół Brugadów; CA - zatrzymanie krążenia; CAD - choroba wieńcowa; EKG - elektrokardiogram; ERS - zespół wczesnej repolaryzacji; ERP - cechy wczesnej repolaryzacji; ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory; MI - zawał serca; PES - programowana stymulacja elektryczna; PVC - przedwczesne pobudzenia komorowe; PVT - wielokształtny częstoskurcz komorowy; RVOT - droga odpływu prawej komory; SCD - nagła śmierć sercowa; SCA - nagłe zatrzymanie krążenia; SD - nagła śmierć; SHD - strukturalna choroba serca; STEMI - zawał serca z uniesieniem odcinka ST; TdP - wielokształtny częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes; ILR - wszczepialny rejestrator pętlowy; LQTS - zespół długiego QT; SMVT - utrwalony monomorficzny częstoskurcz komorowy; OMT - optymalna farmakoterapia; NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; NSVT - nieutrwalony częstoskurcz komorowy; VA - komorowe zaburzenia rytmu serca; VF - migotanie komór; VT - częstoskurcz komorowy;</small></p>	Siła rekomendacji	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia	Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane lub jest wskazane	Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne		Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością / skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć	Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć	Klasa 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	Nie zaleca się	Poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz	Poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji	Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów
Siła rekomendacji	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia																				
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane lub jest wskazane																				
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne																					
Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością / skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć																				
Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć																				
Klasa 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	Nie zaleca się																				
Poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz																						
Poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji																						
Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów																						
<p>JCS/JHRS 2020 Japonia</p>	<p>Wytyczne kliniczne Japońskiego Towarzystwa Układu Krążenia (ang. <i>Japanese Circulation Society, JCS</i>) i Wspólnej Grupy Roboczej Japońskiego Towarzystwa Rytmu Serca (ang. <i>Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group, JHRS</i>) dotyczące farmakoterapii zaburzeń rytmu serca</p> <p><i>Zespół Brugadów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie wlewu izoproterenolu w celu stłumienia burzy elektrycznej (<i>VF storm</i>) - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVb</i> stosowanie chinidyny u pacjentów z częstymi epizodami migotania komór - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVb</i> stosowanie chinidyny u pacjentów ze wskazaniem do wszczępienia ICD, ale odmawiających poddania się implantacji lub z przeciwwskazaniami do implantacji ICD - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/III</i> stosowanie beprydylu lub cylostazolu u pacjentów z częstymi epizodami migotania komór - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> <p><i>Zespół wczesnej repolaryzacji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie wlewu izoproterenolu w celu stłumienia burzy elektrycznej (<i>VF storm</i>) - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVb</i> stosowanie chinidyny u pacjentów z częstymi epizodami migotania komór - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVb</i> stosowanie chinidyny u pacjentów ze wskazaniem do wszczępienia ICD, ale odmawiających poddania się implantacji lub z przeciwwskazaniami do implantacji ICD - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/VI</i> stosowanie beprydylu lub cylostazolu u pacjentów z częstymi epizodami migotania komór - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> <p><i>Komorowe zaburzenia rytmu serca</i></p> <p>a) <i>idiopatyczny częstoskurcz komorowy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie beta-blokera w objawowym częstoskurczu komorowym bez strukturalnej choroby serca i/lub dziedzicznej arytmii - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVa</i> stosowanie niedihydropyrydynowego antagonisty wapnia zamiast beta-blokera w leczeniu częstoskurczu komorowego bez organicznej choroby serca - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVa</i> 																					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków antyarytmicznych klasy I w leczeniu częstoskurczu komorowego opornego na leki z grupy antagonistów wapnia i beta-blokery - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVa</i> b) <i>częstoskurcz komorowy związany z organiczną chorobą serca:</i> <ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowa defibrylacja prądem stałym u pacjentów z utrwalonym, niestabilnym hemodynamicznie częstoskurczem komorowym - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/A, poziom dowodów AHA/MINDS: B/III</i> • zastosowanie ICD w leczeniu nawrotowego częstoskurczu komorowego i zapobieganiu nagłej śmierci sercowej - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/A, poziom dowodów AHA/MINDS: A/I</i> • zastosowanie ablacji cewnikowej w przypadku lekoopornego częstoskurczu komorowego spowodowanego chorobą niedokrwienną serca - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/A, poziom dowodów AHA/MINDS: B/II</i> • dożylne podanie amiodaronu lub nifekalantu w celu resuscytacji u pacjentów z utrwalonym lub nawracającym, niestabilnym hemodynamicznie częstoskurczem komorowym po defibrylacji prądem stałym - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: A/II</i> • dożylne podanie prokainamidu w celu zatrzymania hemodynamicznie stabilnego, monomorficznego, utrwalonego częstoskurczu komorowego - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: A/II</i> • stosowanie doustnego amiodaronu lub sotalolu w przypadku nawrotu częstoskurczu komorowego - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/A, poziom dowodów AHA/MINDS: A/II</i> • dożylne podanie amiodaronu w celu zakończenia hemodynamicznego stabilnego, polimorficznego, utrwalonego częstoskurczu komorowego - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: A/II</i> c) <i>wielokształtny częstoskurcz komorowy i wielokształtny częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes o krótkim czasie sprzężenia (short-coupled):</i> <ul style="list-style-type: none"> • dożylne podanie beta-blokera w celu ratunkowego opanowania wielokształtnego częstoskurczu komorowego, gdy występuje w fazie podostrej ≥ 72 h od początku ostrego zespołu wieńcowego - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: B/II</i> • zastosowanie profilaktycznego β-blokera w celu zapobiegania częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> o krótkim czasie sprzężenia, jeśli zostanie wywołany przez przedwczesne pobudzenie komorowe wynikające z drogi odpływu prawej komory - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> • zastosowanie werapamilu w profilaktyce częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> o krótkim czasie sprzężenia u pacjentów bez niedokrwienną lub strukturalną chorobę serca - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> • <u>zastosowanie chinidyny w profilaktyce częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> o krótkim czasie sprzężenia u pacjentów z chorobą niedokrwienną lub strukturalną serca</u> - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> d) <i>wrodzony zespół długiego QT:</i> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie beta-blokera u pacjentów z omdleniami w wywiadzie, częstoskurczem komorowym/migotaniem komór - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/A, poziom dowodów AHA/MINDS: B/IVa</i> • stosowanie beta-blokera u pacjentów z bezobjawowym QTc ≥ 470 ms - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/B, poziom dowodów AHA/MINDS: B/IVa</i> • stosowanie beta-blokera u chorych z bezobjawowym QTc < 470 ms, LQT 1,2 (obydwie płcie) lub LQT3 (kobiety) - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: B/IVa</i> • stosowanie nadololu w leczeniu LQT2 lub LQT1 wysokiego ryzyka - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVa</i> • stosowanie beta-blokera u pacjentów z bezobjawowym QTc < 470 ms, mężczyzn z LQT3 lub w przypadku nieokreślonego genotypu - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVa</i> • stosowanie dodatkowej meksyletyny w LQT3 i QTc > 500 ms - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: B/IVa</i> • stosowanie dodatkowego flekainidu w LQT7 - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: B/IVa</i> • stosowanie dodatkowych leków zawierających chlorek potasu w hipokaliemii ($K < 4,0$ mEq/L) - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> • stosowanie dodatkowego blokeru kanału Ca²⁺ (werapamil) w przypadku LQTS lub LQT8 wysokiego ryzyka - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> e) <i>katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy (postępowania radykalne):</i> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie głębokiej sedacji - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> • stosowanie wlewu beta-blokerów - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> • stosowanie wlewu werapamilu lub trifosforanu adenozyiny - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>f) <i>tachyarytmie komorowe w przebiegu katecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego (interwencja profilaktyczna):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie beta-blokerów u wszystkich objawowych pacjentów z rozpoznaniem katecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVa</i> • stosowanie flekainidu jako dodatku do beta-blokerów u pacjentów z rozpoznaniem katecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego, u których podczas stosowania beta-blokerów występują omdlenia lub wielokształtny/dwukierunkowy częstoskurcz komorowy - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/III</i> • stosowanie beta-blokerów u nosicieli patogenicznej mutacji związanej z katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczem komorowym bez objawów klinicznych katecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego (pacjenci z ukrytymi mutacjami) - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVa</i> • stosowanie flekainidu w monoterapii u pacjentów z rozpoznaniem katecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego, którzy mają trudności z przyjmowaniem beta-blokerów z jakiegokolwiek przyczyny - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> <p>g) <i>zeszół krótkiego QT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>stosowanie chinidyny u pacjentów z zespołem krótkiego QT, u których wystąpiło zatrzymanie krążenia lub utrwalony częstoskurcz komorowy i z przeciwwskazaniami do implantacji ICD - siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</u> • <u>stosowanie chinidyny u pacjentów z zespołem krótkiego QT z rodzinną historią występowania nagłej śmierci sercowej - siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</u> <p>h) <i>migotanie komór/ wielokształtny częstoskurcz komorowy (resuscytacja krążeniowo-oddechowa):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie nifekalantu w celu uzyskania powrotu krążenia spontanicznego w przebiegu migotania komór/ wielokształtnego częstoskurczu komorowego bez odpowiedzi na resuscytację krążeniowo-oddechową - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: B/I</i> • podanie amidaronu w celu uzyskania powrotu krążenia spontanicznego w przebiegu migotania komór/ wielokształtnego częstoskurczu komorowego bez odpowiedzi na resuscytację krążeniowo-oddechową - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: A/I</i> • podanie magnezu w przypadku wielokształtnego częstoskurczu komorowego związanego z wydłużeniem QT- <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: B/III</i> • zastosowanie blokady współczulnej w przypadku burzy elektrycznej i migotania komór/ wielokształtnego częstoskurczu komorowego opornego na leki antyarytmiczne - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/III</i> • podanie lidokainy w celu uzyskania powrotu krążenia spontanicznego w przebiegu migotania komór/ wielokształtnego częstoskurczu komorowego bez odpowiedzi na resuscytację krążeniowo-oddechową - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C2, poziom dowodów AHA/MINDS: B/I</i> • rutynowe profilaktyczne podawanie lidokainy w leczeniu migotania komór/ wielokształtnego częstoskurczu komorowego po uzyskaniu powrotu krążenia spontanicznego - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: B/IVa</i> • rutynowe podawanie beta-blokera (p.o./i.v.) na wczesnym etapie po uzyskaniu powrotu krążenia spontanicznego - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IVb</i> • rutynowe podawanie magnezu u dorosłych z migotaniem komór/ wielokształtnym częstoskurczem komorowym - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: III/D, poziom dowodów AHA/MINDS: A/I</i> • rutynowe podawanie atropiny w przypadku aktywności elektrycznej bez tętna (daw. rozkojarzenie elektromechaniczne) i asystolii - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: III/D, poziom dowodów AHA/MINDS: B/IVa</i> <p>i) <i>częstoskurcz komorowy (pacjenci pediatryczni):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>częste przedwczesne pobudzenia komorowe lub częstoskurcze komorowe z objawami lub dysfunkcją komór:</i> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie beta-blokerów, leków klasy IC (wg. klasyfikacji leków przeciwyrytmicznych Vaughana Williamsa) - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> • stosowanie leków klasy IA, III (wg. klasyfikacji leków przeciwyrytmicznych Vaughana Williamsa), werapamilu (lek przeciwwskazany dla noworodków i niemowląt) - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIb/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> ○ <i>farmakoterapia częstoskurczu komorowego wrażliwego na werapamil:</i> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie werapamilu (lek przeciwwskazany dla noworodków i niemowląt) w wieku powyżej 1 roku życia - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> • stosowanie beta-blokerów u niemowląt i dzieci, które nie mogą przyjmować werapamilu z jakiegokolwiek powodu - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> ○ <i>polimorficzny częstoskurcz komorowy lub migotanie komór ze zresuscytowaną nagłą śmiercią sercową (ang. aborted sudden cardiac death) lub trudnościami w leczeniu przyczyn arytmii:</i> <ul style="list-style-type: none"> • wszczepialny kardiowerter-defibrylator - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: I/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie amiodaronu, beta-blokerów - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/C1, poziom dowodów AHA/MINDS: C/V</i> <p><u>Idiopatyczne migotanie komór</u></p> <p>-</p> <p><u>Nawracające burze elektryczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie blokady współczulnej w przypadku burzy elektrycznej i migotania komór/częstoskurczu komorowego bez tętna opornych na leki antyarytmiczne - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/III</i> stosowanie wlewu izoproterenolu w celu stłumienia burzy elektrycznej (VF storm) - <i>siła rekomendacji AHA/MINDS: IIa/B, poziom dowodów AHA/MINDS: C/IV</i> <p><u>Klasa zaleceń (siła rekomendacji):</u></p> <p><u>Wg. AHA/ACC/HRS [American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society]:</u></p> <p>Klasa I: dowód i/lub ogólna zgoda, że dana procedura lub leczenie jest przydatne i skuteczne</p> <p>Klasa II: sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danej procedury lub leczenia</p> <p>Klasa IIa: ciężar dowodu/opinia przemawia za przydatnością/skutecznością</p> <p>Klasa IIb: przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dowód/opinię</p> <p>Klasa III: dowód lub ogólna zgoda, że dana procedura lub leczenie nie jest przydatne/skuteczne i w niektórych przypadkach może być szkodliwe</p> <p><u>Wg. MINDS [Medical Information Network Distribution Service]:</u></p> <p>Stopień A: zdecydowane zalecenie wspierane przez silny dowód potwierdzający</p> <p>Stopień B: zalecenie na podstawie umiarkowanie silnego dowodu potwierdzającego</p> <p>Stopień C1: zalecenie pomimo braku silnego wsparcia dowodu potwierdzającego</p> <p>Stopień C2: brak zalecenia ze względu na brak silnego dowodu potwierdzającego</p> <p>Stopień D: brak zalecenia, ponieważ dowody wskazują, że leczenie jest nieskuteczne lub nawet szkodliwe</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <p><u>Wg. AHA/ACC/HRS [American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society]:</u></p> <p>Poziom A - dowody naukowe pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;</p> <p>Poziom B - dowody naukowe pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub z badań nierandomizowanych;</p> <p>Poziom C – konsensus opinii ekspertów i/lub dane z badań klinicznych z ograniczoną wielkością próby, badań retrospektywnych oraz rejestrów</p> <p><u>Wg. MINDS [Medical Information Network Distribution Service]:</u></p> <p>Poziom I: przegląd systematyczny/metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych</p> <p>Poziom II: jedno lub więcej randomizowanych badań kontrolnych</p> <p>Poziom III: nierandomizowane badania kontrolowane</p> <p>Poziom IVa: analityczne badania epidemiologiczne (badania kohortowe)</p> <p>Poziom IVb: analityczne badania epidemiologiczne (badania kliniczno-kontrolne i badania przekrojowe)</p> <p>Poziom V: badania opisowe (opisy przypadków i serie przypadków)</p> <p>Poziom VI: dane nie pochodzące z grup pacjentów lub oparte na opiniach komisji ekspertów lub indywidualnych specjalistów</p>
<p>CCS/CHRS 2020</p> <p><u>Kanada</u></p>	<p>Wytczne kliniczne Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Canadian Cardiovascular Society, CCS) oraz Kanadyjskiego Towarzystwa Zaburzeń Rytmu Serca (Canadian Heart Rhythm Society, CHRS) dotyczące postępowania w częstoskurczu komorowym i migotaniu komór u pacjentów ze strukturalną chorobą serca</p> <p><u>Zespół Brugadów</u></p> <p>-</p> <p><u>Zespół wczesnej repolaryzacji</u></p> <p>-</p> <p><u>Komorowe zaburzenia rytmu serca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z częstoskurczem komorowym/migotaniem komór opornym na zabiegi elektryczne (niepowodzenie co najmniej jednej próby defibrylacji) lub u pacjentów z nawracającym polimorficznym częstoskurczem komorowym/migotaniem komór zaleca się dożylnie podanie amiodaronu lub lidokainy chyba, że istnieje silne podejrzenie torsade de pointes – <i>rekomendacja silna, dowody umiarkowanej jakości;</i> w radykalnym leczeniu stabilnych monomorficznych częstoskurczów komorowych u pacjentów ze strukturalną chorobą serca zaleca się kardiowersję elektryczną lub dożylnie podanie prokainamidu - <i>rekomendacja silna, dowody umiarkowanej jakości;</i> u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i nowym lub nawracającym częstoskurczem komorowym/migotaniem komór zaleca się optymalizację dawki beta-blokera u wszystkich pacjentów, optymalizację programowania wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora oraz rozważenie wdrożenia dodatkowej terapii supresyjnej (leki przeciwararytmiczne klasy III lub ablacja cewnikowa) szczególnie u pacjentów z częstoskurczem komorowym/migotaniem komór, w wyniku którego dochodzi do wylądowań wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora, u osób z dużym obciążeniem częstoskurczów komorowych/migotania komór oraz u osób z ciężkimi objawami lub cierpieniem psychospołecznym - <i>rekomendacja silna, dowody niskiej jakości;</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i częstoskurczem komorowym/migotaniem komór zaleca się terapię beta-blokerem w maksymalnej dawce tolerowanej (dawka zoptymalizowana) – <i>rekomendacja silna, dowody umiarkowanej jakości</i>; • jeśli u pacjentów ze strukturalną chorobą serca jako terapia supresyjna zostanie wybrana terapia przeciwartrymiczna zaleca się stosowanie sotalolu lub amiodaronu jako leczenia przeciwartrymicznego pierwszego rzutu w celu stłumienia częstoskurczu komorowego/migotania komór – <i>rekomendacja silna, dowody wysokiej jakości</i>; • u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i opornym na leczenie częstoskurczem komorowym/migotaniem komór, którzy nie są kandydatami do leczenia lub u których terapia sotalolem, amiodaronem lub ablacją cewnikową się nie powiodła, sugeruje się możliwość zastosowania meksyletyny (podawanej dodatkowo do amiodaronu) lub dofetylidu – <i>rekomendacja warunkowa, dowody niskiej jakości</i>; • sugeruje się, aby w leczeniu częstoskurczów komorowych/migotania komór rozważyć przeprowadzenie ablacji bipolarnej prądem o częstotliwości radiowej (ang. <i>bipolar radiofrequency ablation</i>), ablacji o częstotliwości radiowej z wysuwaną/chowaną igłą (ang. <i>extendable/retractable radiofrequency needle ablation</i>), stereotaktycznej radioterapii ablacyjnej i sympatektomii po niepowodzeniu jednej lub więcej standardowych procedur ablacji oraz po niepowodzeniu leczenia amiodaronem - <i>rekomendacja warunkowa, dowody niskiej jakości</i>; <p><u>Idiopatyczne migotanie komór</u></p> <p>-</p> <p><u>Nawracające burze elektryczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze strukturalną chorobą serca, utrwalonym częstoskurczem komorowym/migotaniem komór oraz burzą elektryczną zaleca się zastosowanie beta-blokerów (preferowana nieselektywne) i dożylnie podanie amiodaronu - <i>rekomendacja silna, umiarkowana jakość dowodów</i> • w długotrwałym leczeniu supresyjnym pacjentów ze strukturalną chorobą serca, utrwalonym częstoskurczem komorowym/migotaniem komór oraz burzą elektryczną zaleca się optymalizację dawki beta-blokera i zastosowanie dodatkowej terapii supresyjnej (amiodaron lub ablacja cewnikowa) - <i>rekomendacja silna, umiarkowana jakość dowodów</i> <p><u>Siła rekomendacji:</u> wskazujących na stosowanie danego działania:</p> <p>1 – rekomendacja silna: pożądany efekt interwencji w sposób jasny przeważa nad efektami ubocznymi; interwencja powinna być zaproponowana większości pacjentom</p> <p>2 – rekomendacja słaba/warunkowa: zalecenie: przewaga pożądanego efektu interwencji nad efektami ubocznymi jest niepewna, gdyż dowody są niskiej jakości lub pożądany efekt i objawy uboczne mogą się równoważyć; należy rozważyć alternatywne rozwiązania wskazujących na niestosowanie danego działania:</p> <p>1 – rekomendacja silna: pożądany efekt interwencji w sposób jasny nie przeważa nad efektami ubocznymi; interwencja nie powinna być podejmowana u większości pacjentów</p> <p>2 – rekomendacja słaba/warunkowa: zalecenie do niestosowania interwencji: przewaga niestosowania danej interwencji w stosunku do jej stosowania jest niepewna, gdyż dowody są niskiej jakości</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>A – dowody wysokiej jakości: bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią nasze zaufanie do oceny efektu; ocena efektu wynika z badań randomizowanych</p> <p>B – dowody umiarkowanej jakości: za prawdopodobne należy uznać, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na nasze zaufanie do oceny efektu i mogą zmienić ocenę; ocena wynika z badań randomizowanych, ale przeprowadzonych z istotnymi ograniczeniami, do których należy m.in. brak zaślepienia, brak określenia rokowania, niestałość wyników (różnice w zależności od badanej populacji), szerokie przedziały ufności wynikające z małej grupy badanych) i z badań obserwacyjnych, gdy zaistniały okoliczności, które powodują podwyższenie jakości dowodów np. wyraźne są efekty zastosowanej interwencji</p> <p>C – dowody niskiej jakości: za wysoce prawdopodobne należy uznać, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na nasze zaufanie do oceny efektu i jest prawdopodobne, że ocena zostanie zmieniona; ocena efektu wynika z badań obserwacyjnych</p> <p>D – dowody bardzo niskiej jakości: jakkolwiek ocena efektu jest bardzo niepewna</p>
SIGN 2018 <u>Szkocja</u>	<p>Wytczne kliniczne SIGN (ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>) dotyczące postępowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca i chorobą niedokrwienną serca</p> <p><u>Zespół Brugadów</u></p> <p>-</p> <p><u>Zespół wczesnej repolaryzacji</u></p> <p>-</p> <p><u>Komorowe zaburzenia rytmu serca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z pierwotnym migotaniem komór należy w trakcie hospitalizacji uznać za pacjentów o podwyższonym ryzyku, u których należy zoptymalizować terapię - <i>rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: 3</i> • u pacjentów, u których migotanie komór lub hemodynamicznie istotny częstoskurcz komorowy wystąpił później, niż 48 godzin po zawale serca należy rozważyć zastosowanie wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora – <i>rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: 3</i> • u pacjentów z utrwalonym częstoskurczem komorowym lub migotaniem komór należy rozważyć rewaskularyzację – <i>rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: 2+</i> • u pacjentów z utrwalonym częstoskurczem komorowym/migotaniem komór w przeszłości należy poddać ocenie pod kątem niedokrwienia indukowanego stresem, badaniem obrazowym perfuzji mięśnia sercowego, a następnie – jeśli to konieczne – koronarografii i rewaskularyzacji. U wszystkich tych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pacjentów należy rozważyć wszczęcie kardiowertera-defibrylatora – <i>rekomendacja silna, poziom dowodów: 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, którzy przeżyli komorowe zaburzenia rytmu takie jak zatrzymanie krążenia (w przebiegu częstoskurczu komorowego/migotania komór), częstoskurcz komorowy z omdleniem lub zaburzeniami hemodynamicznymi, częstoskurcz komorowy bez omdlenia, jeśli frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$ (nie NYHA IV), bez cech ostrego niedokrwienia lub uleczalnych przyczyn należy rozważyć wszczęcie kardiowertera-defibrylatora – <i>rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: 1+</i> • u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym lub u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których nie występowały utrwalone, komorowe zaburzenia rytmu ani migotanie przedsionków nie zaleca się leczenia amiodaronem – <i>rekomendacja silna, poziom dowodów: 1++</i> • u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym, u których nie doszło do utrwalonych, komorowych zaburzeń rytmu lub migotania przedsionków, nie zaleca się leczenia sotalolem – <i>rekomendacja silna, poziom dowodów: 1+</i> • u pacjentów, którzy wyzdrowieli po epizodzie utrwalonego częstoskurczu komorowego (z zatrzymaniem lub bez zatrzymania krążenia), którzy nie są kandydatami do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora, należy rozważyć zastosowanie amiodaronu lub sotalolu - <i>rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: bd.</i> • u pacjentów ze stabilnym hemodynamicznie, utrwalonym, monomorficznym częstoskurczu komorowym należy rozważyć dożylnie podanie amiodaronu – <i>rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: 4</i> • u pacjentów po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego z migotaniem komór lub częstoskurczem komorowym bez tętna należy natychmiast zastosować defibrylację – <i>rekomendacja silna, poziom dowodów: 4</i> • u pacjentów po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego z opornym częstoskurczem komorowym/migotaniem komór należy stosować dożylną adrenalinę/epinefrynę – <i>rekomendacja silna, poziom dowodów: 4</i> • u pacjentów po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego z opornym częstoskurczem komorowym/migotaniem komór należy rozważyć dożylnie podanie amiodaronu – <i>rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: 4</i> <p><u>Idiopatyczne migotanie komór</u></p> <p>-</p> <p><u>Nawracające burze elektryczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z burzą elektryczną należy rozważyć ablację cewnikową, jeśli maksymalizacja terapii i odpowiednie przeprogramowanie wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora nie pozwoliły na kontrolę arytmii – <i>rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: 3</i> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>silna rekomendacja – interwencję należy stosować (ang. should be used), a autorzy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści, niż szkód LUB interwencji nie należy stosować, a autorzy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód, niż korzyści;</i></p> <p><i>warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. should be considered) do zastosowania, a autorzy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści, niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować te opcje leczenia z pacjentem;</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu;</p> <p>2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu;</p> <p>2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu;</p> <p>3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków;</p> <p>4: opinia ekspercka.</p>
<p>AHA 2017</p> <p>USA</p>	<p>Wytyczne kliniczne Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego (American College of Cardiology, ACC), Grupy Zadaniowej ds. wytycznych praktyki klinicznej Amerykańskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, AHA) oraz Stowarzyszenia Rytmu Serca (Heart Rhythm Society, HRS) dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej</p> <p><u>Zespół Brugadów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów bezobjawowych, u których stwierdza się wyłącznie indukowalny zapis elektrokardiograficzny Brugadów typu 1, zaleca się obserwację bez leczenia - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> • u pacjentów z zespołem Brugadów ze spontanicznym zapisem elektrokardiograficznym Brugadów typu 1 i zatrzymaniem krążenia, utrwalonym VA lub niedawnym omdleniem w wywiadzie przypuszczalnie spowodowanym VA, zaleca się wszczęcie ICD, jeśli spodziewane przeżycie jest dłuższe, niż 1 rok - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> • u pacjentów z zespołem Brugadów z nawracającymi wylądowaniami ICD w związku z polimorficznym VT <u>zaleca się intensyfikację leczenia chinidyną lub ablację cewnikową</u> - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>u pacjentów ze spontanicznym zapisem elektrokardiograficznym Brugadów typu 1 i objawową VA, którzy nie kwalifikują się lub nie zgadzają na wszczęcie ICD, zaleca się zastosowanie chinidyny lub wykonanie ablacji cewnikowej - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</u> <p><u>Zespół wczesnej repolaryzacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów bezobjawowych z obrazem wczesnej repolaryzacji w EKG zaleca się obserwację bez leczenia - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów z obrazem wczesnej repolaryzacji w EKG i zatrzymaniem krążenia lub utrwalonym VA zaleca się wszczęcie ICD, jeśli spodziewane przeżycie jest dłuższe, niż 1 rok - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR <p><u>Komorowe zaburzenia rytmu serca</u></p> <p>a) <u>omdlenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci zgłaszający się z omdleniem, w których komorowe zaburzenia rytmu serca stanowią udokumentowaną lub prawdopodobną przyczynę, powinni być hospitalizowani w celu przeprowadzenia oceny, monitorowania i ustalenia dalszego postępowania - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR <p>b) <u>implantowane urządzenia monitorujące czynność serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze sporadycznie występującymi objawami (w tym omdleniami), co do których istnieje podejrzenie związku z komorowymi zaburzeniami rytmu serca można rozważyć zastosowanie implantowanych urządzeń monitorujących czynność serca (ang. <i>implanted cardiac monitors</i>) - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B-R <p>c) <u>farmakologiczna prewencja nagłej śmierci sercowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF \leq40%) leczenie beta-blokerem, antagonistą receptora mineralokortykoidowego i/lub inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę lub inhibitorem neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego jest zalecane w celu ograniczenia nagłej śmierci sercowej oraz śmiertelności ze wszystkich pozostałych przyczyn - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A • u pacjentów z LVAD i utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca można rozważyć zastosowanie ICD - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C-LD <p>d) <u>zespół długiego QT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z zespołem długiego QT ze spoczynkowym QTc większym, niż 470 ms, zalecane jest zastosowanie beta-blokerów - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów wysokiego ryzyka z objawowym zespołem długiego QT, w którym zastosowany beta-bloker jest nieskuteczny lub nietolerowany, zalecana jest intensyfikacja terapii dodatkowymi lekami (z uwzględnieniem konkretnego typu zespołu długiego QT), lewostronne współczulne odnerwienie serca i/lub zastosowanie ICD - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów z zespołem długiego QT i nawracającymi wylądowaniami ICD pomimo zastosowania maksymalnych tolerowanych dawek beta-blokerów, zalecana jest intensyfikacja terapii dodatkowymi lekami (z uwzględnieniem konkretnego typu zespołu długiego QT) oraz zastosowanie lewostronnego współczulnego odnerwienia serca - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów z zespołem długiego QT ze spoczynkowym QTc mniejszym, niż 470 ms, zalecane jest terapia przewlekła z zastosowaniem beta-blokerów - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów bezobjawowych z zespołem długiego QT ze spoczynkowym QTc większym, niż 500 ms podczas przyjmowania beta-blokera może być rozważana intensyfikacja terapii dodatkowymi lekami (z uwzględnieniem konkretnego typu zespołu długiego QT), zastosowanie lewostronnego współczulnego odnerwienia serca i/lub ICD - siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów z zespołem długiego QT leki wydłużające odstęp QT są potencjalnie szkodliwe - siła rekomendacji: III, poziom dowodów: B-NR <p>e) <u>katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczem komorowym zalecane są beta-blokery - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów z katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczem komorowym i nawracającym utrwalonym częstoskurczem komorowym lub omdleniem podczas przyjmowania adekwatnych lub maksymalnych tolerowanych dawek beta-blokerów zalecana jest intensyfikacja terapii dodatkowymi lekami (np. beta-blokery, flekainid), lewostronne współczulne odnerwienie serca i/lub zastosowanie ICD - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR <p>f) <u>zespół krótkiego QT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów bezobjawowych z krótkim odstępem QTc zaleca się obserwację bez leczenia - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów z zespołem krótkiego QT z przebyłym zatrzymaniem krążenia lub utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca zaleca się wszczęcie ICD, jeśli spodziewane przeżycie jest dłuższe, niż 1 rok - siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR • u pacjentów z zespołem krótkiego QT i nawracającymi, utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca zastosowanie pomocne może być zastosowanie chinidyny - siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C-LD <p>g) <u>komorowe zaburzenia rytmu bez choroby strukturalnej serca:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z objawowymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi bez choroby strukturalnej serca zastosowanie beta-blokerów lub niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych jest użyteczne w zmniejszeniu nawracających arytmii i poprawie objawów - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-R</i> • u pacjentów z objawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu bez choroby strukturalnej serca zasadne jest zastosowanie leku antyarytmicznego w celu zmniejszenia nawracających arytmii i poprawy objawów jeśli beta-blokery i niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych są nieskuteczne lub nietolerowane - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B-R</i> <p><i>h) komorowe zaburzenia rytmu serca z drogi odpływu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z objawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu z drogi odpływu bez choroby strukturalnej serca, u których leki antyarytmiczne są nieskuteczne, nietolerowane lub niezgodne z preferencjami pacjenta, użyteczna jest ablacja cewnikowa - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> • u pacjentów z objawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu z drogi odpływu bez choroby strukturalnej serca użyteczne jest zastosowanie beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> <p><i>i) komorowe zaburzenia rytmu serca z mięśnia brodawkowatego (PVC i VT):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z objawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca z mięśni brodawkowatych, u których leki antyarytmiczne są nieskuteczne, nietolerowane lub niezgodne z preferencjami pacjenta, użyteczna jest ablacja cewnikowa - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> <p><i>j) międzypęczkowy nawrotny częstoskurcz komorowy (ang. interfascicular reentrant VT - Belhassen tachycardia):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów wrażliwych na werapamil, z idiopatycznym częstoskurczem lewokomorowym związanym z międzypęczkowymi pobudzeniami nawrotnymi (ang. interfascicular reentry), u których leki antyarytmiczne są nieskuteczne, nietolerowane lub niezgodne z preferencjami pacjenta, użyteczna jest ablacja cewnikowa - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> • u pacjentów z utrwaloną, stabilną hemodynamicznie wrażliwością na werapamil i idiopatycznym częstoskurczem lewokomorowym związanym z międzypęczkowymi pobudzeniami nawrotnymi (interfascicular reentry) zaleca się dożylnie podawanie werapamilu w celu przzerwiania częstoskurczu komorowego - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> • u pacjentów z nawracającym, wrażliwym na werapamil idiopatycznym częstoskurczem lewokomorowym przewlekła terapia doustna werapamilem może być przydatna - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C-LD</i> <p><i>k) komorowe zaburzenia rytmu serca (kobiety w ciąży)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u matek z zespołem długiego QT należy kontynuować przyjmowanie beta-blokera w trakcie ciąży i przez cały okres poporodowy w tym u kobiet karmiących piersią - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> • u pacjentki ciężarnej z utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca kardiowersja elektryczna jest metodą bezpieczną i skuteczną, którą należy używać ze standardową konfiguracją elektrod - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C-EO</i> • u pacjentek w ciąży wymagających wszczęcia ICD lub ablacji z powodu częstoskurczu komorowego uzasadnione jest poddanie się tym procedurom w czasie ciąży, najlepiej po pierwszym trymestrze ciąży - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B-NR</i> <p><u>Idiopatyczne migotanie komór</u> <i>idiopatyczny wielokształtny częstoskurcz komorowy/migotanie komór</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów reanimowanych po nagłym zatrzymaniu krążenia z powodu idiopatycznego polimorficznego częstoskurczu komorowego lub migotania komór zaleca się wszczęcie ICD, jeśli spodziewane przeżycie jest dłuższe, niż 1 rok - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> • u pacjentów z nawracającymi epizodami idiopatycznego migotania komór inicjowanymi przez przedwczesne pobudzenie komorowe o spójnej morfologii zespołu QRS użyteczna może być ablacja cewnikowa - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i> • u niektórych pacjentów krótkotrwałe i przewlekłe leczenie chinidyną może zahamować nawracające epizody migotania komór <p><u>Nawracające burze elektryczne</u></p> <p><i>a) modulacja układu autonomicznego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z burzą elektryczną (VT/VF storm), u których beta-bloker, inne leki przeciwararytmiczne oraz ablacja cewnikowa są nieskuteczne, nietolerowane lub niemożliwe do zastosowania, można rozważyć zastosowanie współczulnego odnerwienia serca - <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C-LD</i> <p><i>b) zatrzymanie krążenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów po niedawnym zawale serca i u których występuje nawracający częstoskurcz komorowy/migotanie komór pomimo zastosowania kardiowersji i leków antyarytmicznych (burza elektryczna, VT/VF storm), pomocne może być dożylnie zastosowanie beta-blokerów - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B-NR</i> <p><i>c) nawracające komorowe zaburzenia rytmu serca u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z przebyłym zawałem serca i nawracającymi epizodami objawowego, utrwalonego częstoskurczu komorowego lub z występującą burzą elektryczną (VT storm), u których nie powiodło się

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lub nie jest tolerowane leczenie amiodaronem (<i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-R</i>) lub innymi lekami antyarytmicznymi (<i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B-NR</i>, zalecana jest abłacja cewnikowa d) zespół krótkiego QT:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z zespołem krótkiego QT i burzą elektryczną (VT/VF storm) skuteczny może być wlew izoproterenolu - <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C-LD</i> <p><i>Klasa zaleceń (siła rekomendacji):</i> Klasa 1 (silna): korzyść >>>ryzyko; Klasa 2a (umiarkowana): korzyść >> ryzyko; Klasa 2b (słaba) = korzyść ≥ ryzyko; Klasa 3 (brak korzyści, umiarkowana): korzyść = ryzyko; Klasa 3 (szkodliwa, silna) = ryzyko > korzyść; <i>Poziom wiarygodności danych:</i> Poziom A – wysokiej jakości dowody pochodzące z więcej, niż jednego RCT/ metaanalizy wysokiej jakości; RCT; Poziom B-R – dowody naukowe umiarkowanej jakości pochodzące z jednego lub więcej RCT/metaanalizy RCT umiarkowanej jakości; Poziom 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; Poziom C-LD – dowody pochodzące z randomizowanych lub nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub rejestrów z ograniczeniami w zaprojektowaniu lub przeprowadzeniu badań/metaanalizy tego typu badań; Poziom C-EO – konsensus ekspertów klinicznych.</p> <p><small>VA - komorowe zaburzenia rytmu serca; ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator; VT - częstoskurcz komorowy; PVC - przedwczesne pobudzenia komorowe; VF - migotanie komór; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory; LVAD - urządzenie do mechanicznego wspomaganie lewej komory; ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator</small></p>
<p>ASC 2021</p> <p><u>Austria</u></p>	<p>Wytczne kliniczne Grupy Roboczej ds. Arytmii Austriackiego Towarzystwa Kardiologicznego (<i>Arrhythmia Working Group of the Austrian Society of Cardiology, ASC</i>) dotyczące ostrego leczenia komorowych zaburzeń rytmu</p> <p><u>Zespół Brugadów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z opornym na leki częstoskurczem komorowym/migotaniem komór w zespole Brugadów można rozważyć abłację epikardialną w obszarze drogi odpływu prawej komory – <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B</i> <p><u>Zespół wczesnej repolaryzacji</u></p> <p>-</p> <p><u>Komorowe zaburzenia rytmu serca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie kardiowersji elektrycznej w przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego lub gdy pacjent jest niestabilny hemodynamicznie - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A</i> u pacjentów z utrzymującymi się, monomorficznymi częstoskurczami komorowymi, należy rozważyć zastosowanie pierwotnej stymulacji antytachyarytmicznej (najlepiej w trybie impulsowym ≥ 80% CL) oraz odpowiednio przeprogramowanego urządzenia - <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: A</i> w celu minimalizacji występowania czynników wyzwalających częstoskurcze komorowe/migotanie komór (np. bradykardia, długi odstęp QT, przedwczesne pobudzenie komorowe o krótkim czasie sprzężenia), można rozważyć zastosowanie stymulacji ze zwiększoną częstością podstawową – <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i> u pacjentów z monomorficznym częstoskurczem komorowym w przebiegu kardiomiopatii niedokrwiennej opornej na stosowane leczenie zaleca się przeprowadzenie zabiegu abłacji cewnikowej tak szybko, jak to możliwe – <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A</i> u pacjentów z monomorficznym częstoskurczem komorowym w przebiegu opornej na stosowane leczenie kardiomiopatii innej, niż niedokrwiennej należy rozważyć przeprowadzenie abłacji cewnikowej. W przypadku zabiegu pierwotnego może zostać wybrany dostęp endokardialny lub endo-/epikardialny – <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B</i> u pacjentów z opornym na stosowane leki częstoskurczem komorowym/migotaniem komór w przebiegu arytmogennej kardiomiopatii prawokomorowej należy rozważyć przeprowadzenie abłacji endo-/epikardialnej lub pierwotnej abłacji epikardialnej – <i>siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B</i> u pacjentów z częstoskurczem komorowym/migotaniem komór opornych na wszystkie stosowane terapie można rozważyć pilną transplantację serca w zależności od wcześniejszego stanu pacjenta, wieku i chorób współistniejących – <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i> <p><u>Idiopatyczne migotanie komór</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z polimorficznym częstoskurczem komorowym/migotaniem komór, który jest idiopatyczny lub występuje po zawale mięśnia sercowego i jest oporny na zastosowane właściwe leczenie można rozważyć abłację cewnikową – <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i> <p><u>Nawracające burze elektryczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z oporną na leczenie burzą elektryczną występującą pomimo zastosowania właściwej terapii wskazane jest przeniesienie na oddział intensywnej terapii z zapewnieniem monitorowania hemodynamicznego i elektrokardiograficznego (w miarę możliwości za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG) oraz zastosowanie głębokiej sedacji aż do znieczulenia ogólnego – <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
	<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z burzą elektryczną należy rozważyć zastosowanie mechanicznego wspomaganie krążenia (np. pozaustrojowej oksigenacji krwi – ECMO, urządzenia do mechanicznego wspomaganie lewej komory – LVAD, itp.) w celu ustabilizowania pacjenta przed lub w trakcie zabiegu ablacji, szczególnie w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (np. PAINESD, I-VT) – <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B</i> u pacjentów z burzą elektryczną można rozważyć blokadę zwoju gniazdzistego w celu zmniejszenia aktywności układu współczulnego – <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i> u pacjentów z oporną na leczenie burzą elektryczną lub często nawracającymi (pomimo zastosowanego leczenia) częstoskurczami komorowymi można rozważyć chirurgiczne, współczulne odnerwienie serca w celu zmniejszenia trwałej aktywności współczulnej – <i>siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C</i> <p>Piorunującą postać burzy elektrycznej stanowi nawracający częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> lub migotanie komór wywołane zjawiskiem „R na T” (tj. przedwczesne pobudzenie komorowe rozpoczynające się w obrębie załamka T następującego po poprzednim pobudzeniu komór) lub szybkim częstoskurczem komorowym. Przyczynami leżącymi u podstaw takich zaburzeń komorowych mogą być np. zespół Brugadów, idiopatyczne migotanie komór lub choroba wieńcowa bez ostrego zdarzenia niedokrwienne. Dla wszystkich tych wskazań można wykazać, że chinidyna jako lek antyarytmiczny klasy I może tłumić te przedwczesne pobudzenia komorowe, a tym samym zapobiegać wystąpieniu burzy elektrycznej.</p> <p><u>Wskazania do leczenia chinidyna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> migotanie komór, zespół Brugadów, zespół krótkiego QT, migotanie komór w ostrym zawałe serca, złośliwe zaburzenia rytmu wywołane przez przedwczesne pobudzenie komorowe o krótkim sprzężeniu - <i>siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C</i> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <table border="1" data-bbox="352 913 1347 1308"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> <th>Proponowany sposób sformułowania zalecenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne</td> <td>Jest zalecane lub jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>Klasa II</td> <td>Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Klasa IIa</td> <td>Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością / skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu</td> <td>Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIb</td> <td>Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie</td> <td>Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>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</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <table border="1" data-bbox="352 1339 1347 1438"> <tbody> <tr> <td>Poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia	Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane lub jest wskazane	Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne		Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością / skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć	Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć	Klasa 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	Nie zaleca się	Poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz	Poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji	Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów
Siła rekomendacji	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia																				
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane lub jest wskazane																				
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne																					
Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością / skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć																				
Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć																				
Klasa 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	Nie zaleca się																				
Poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz																						
Poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji																						
Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów																						

Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących ocenianych wskazań, tj.: zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca, idiopatyczne migotanie komór oraz nawracające burze elektryczne (ESC 2022, ASC 2021, JCS/JHRS 2020, CCS/CHRS 2020, SIGN 2018, AHA 2017).

Chinidyna została wskazana w 4 dokumentach wytycznych (ESC 2022, ASC 2021, JCS/JHRS 2020, AHA 2017) jako terapia do rozważenia u pacjentów z zespołem Brugadów (ESC 2022, JCS/JHRS 2020, AHA 2017, ACS 2021), komorowymi zaburzeniami rytmu serca (JCS/JHRS 2020, ACS 2021, AHA 2017), zespołem wczesnej repolaryzacji (ESC 2022, JCS/JHRS 2020), idiopatycznym migotaniem komór (ESC 2022) oraz z nawracającą burzą elektryczną (ESC 2022).

W leczeniu pacjentów z zespołem Brugadów chinidyna wskazywana jest jako terapia do rozważenia w przypadku osób kwalifikujących się do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD), lecz mających przeciwwskazania, z występującymi nawracającymi wyładowaniami ICD, nie wyrażających zgody na implantację (ESC 2022, JCS/JHRS 2020) oraz pacjentów z częstymi epizodami migotania komór (JCS/JHRS 2020). Wytyczne amerykańskie zalecają intensyfikację leczenia chinidyną lub ablację cewnikową u pacjentów z nawracającymi

wyładowaniami ICD w związku z polimorficznym częstoskurczem komorowym, ze spontanicznym zapisem elektrokardiograficznym Brugadów typu 1 i objawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca nie kwalifikujących się lub nie zgadzających na wszczepienie ICD (AHA 2017). Wytyczne austriackie wymieniają zespół Brugadów jako wskazanie do leczenia chinidyną (ASC 2021).

W leczeniu pacjentów z zespołem wczesnej repolaryzacji wytyczne europejskie wskazują na możliwość uzupełniającego zastosowania chinidyny względem terapii ICD u osób z nawrotami migotania komór, natomiast u osób z zespołem wczesnej repolaryzacji i omdleniem arytmicznym oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka, a także u bezobjawowych osób z zespołem wczesnej repolaryzacji z cechami wysokiego ryzyka w przypadku rodzinnego wywiadu występowania niewyjaśnionej nagłej śmierci u nieletniego pacjenta, zalecają rozważenie wszczepienia ICD lub zastosowania chinidyny (ESC 2022). Z kolei wytyczne japońskie uwzględniają chinidynę w terapii pacjentów z częstymi epizodami migotania komór oraz ze wskazaniem do wszczepienia ICD, ale odmawiających poddania się implantacji lub z przeciwwskazaniami do implantacji ICD (JCS/JHRS 2020).

W przypadku leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca wytyczne japońskie wskazują na możliwość zastosowania chinidyny w profilaktyce częstoskurczu typu *torsade de pointes* o krótkim czasie sprężenia u pacjentów z chorobą niedokrwinną lub strukturalną chorobą serca, u pacjentów z zespołem krótkiego QT, u których wystąpiło zatrzymanie krążenia lub utrwalony częstoskurcz komorowy z przeciwwskazaniami do implantacji ICD oraz u pacjentów z zespołem krótkiego QT i rodzinną historią wystąpienia nagłej śmierci sercowej (JCS/JHRS 2020). Zgodnie z rekomendacjami amerykańskimi zastosowanie chinidyny może być pomocne w leczeniu pacjentów z zespołem krótkiego QT i nawracającymi, utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca (AHA 2017). Z kolei wytyczne austriackie wśród wskazań do możliwego zastosowania chinidyny wymieniają migotanie komór, migotanie komór w ostrym zawale serca, zespół krótkiego QT oraz złośliwe zaburzenia rytmu wywołane przez przedwczesne pobudzenie komorowe o krótkim sprężeniu (ASC 2021).

Na możliwość zastosowania chinidyny w terapii pacjentów z idiopatycznym migotaniem komór oraz z nawracającą burzą elektryczną wskazują wytyczne europejskie. Zgodnie z ich zaleceniami w przypadku idiopatycznego migotania komór należy rozważyć wlew izoproterenolu, werapamil lub chinidynę w leczeniu ostrym i przewlekłym burzy elektrycznej lub nawracających wyładowań ICD. Natomiast w przypadku nawracającej burzy elektrycznej można rozważyć zastosowanie chinidyny w leczeniu pacjentów z chorobą wieńcową i burzą elektryczną z powodu nawracającego, wielokształtnego częstoskurczu komorowego, jeśli terapia innymi lekami antyarytmicznymi jest nieskuteczna (ESC 2022).

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Quinidine Sulfate Tablets i Quinidine Sulfate (chinidyna) w ocenianych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada,
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy,
- LSGB (KCE) – Belgia,
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) i Gezondheidsraad – Holandia,
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja,
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 01.03.2024 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianych technologii lekowych.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. aktualnie refundowane w rozpatrywanych wskazaniach są następujące leki przeciwarytmiczne, dostępne na receptę:

- klasy IA: **amiodaron** – we wskazaniach: leczenie groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu (częstoskurcz komorowy, migotanie komór), gdy inne leki antyarytmiczne są nieskuteczne,
- klasy IC: **profanenon** – we wskazaniach pozarejestacyjnych: komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia,
- klasy II: **metoprolol** – we wskazaniach: zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy, tachyarytmie oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia ; **propranolol** – we wskazaniu: kontrola nadkomorowych i komorowych typów zaburzeń rytmu serca,
- klasy IV: **sotalol** – we wskazaniu komorowe zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza pod postacią częstoskurczu komorowego.

Warunki i ceny refundacji dotyczące ww. substancji czynnych podano w rozdziale 11.3 niniejszego opracowania. Według informacji dostępnych w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji, AOTMiT oceniała również inne leki pod kątem zasadności wydania zgody na refundację w ramach importu docelowego w zbliżonych wskazaniach. Pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa wydano dla:

- meksyletyny (Ritalmex) w 2013 r. – m.in. we wskazaniach: komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD,
- meksyletyny (Mexiletine hydrochloride, mexiletinum, kapsułki à 100, 150, 200 mg; Mexitil, mexiletinum, kapsułki à 50, 100 mg; Novo-Mexiletine, mexiletinum, kapsułki à 100 mg) w 2018 r. – m.in. we wskazaniach: komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół wydłużonego QT,
- meksyletyny (Mexiletine hydrochloride, kapsułki 200 mg) w 2021 r. – m.in. we wskazaniach: komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT,
- nadololu (Corgard, tabletki à 80 mg) w 2022 r. – m.in. we wskazaniach: we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila.

Negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa wydano dla:

- nadololu (Corgard, tabletki à 80 mg) w 2018 r. – m.in. we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila.

Substancje czynne, zalecane do stosowania w ocenianych wskazaniach, podano w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania chinidyny w ocenianych wskazaniach, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.02.2024 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 11.1. niniejszego opracowania. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji oraz populacji. Strategii wyszukiwania nie ograniczono pod kątem ocenianych punktów końcowych ani komparatorów. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca, idiopatyczne migotanie komór, nawracające burze elektryczne 	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> siarczan chinidyny* (Quinidine Sulfate Tablets, Quinidine Sulfate), postać doustna – tabletki 	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (np. dwusiarczan chinidyny – quinidine bisulfate, glukonian chinidyny – quinidine gluconate, hydroksychinidyna – hydroxiquinidine, hydrochinidyna – hydroquinidine)
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne <p>W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz RCT włączano następujące typy badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez. <p>W przypadku gdy nie odnaleziono badań wskazanych powyżej zdecydowano o możliwości włączenia serii i opisów przypadków.</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*W dalszej części raportu posługiwano się pojęciem chinidyna

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, najpierw na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie – pełnych tekstów publikacji. Selekcji dokonywało niezależnie dwóch analityków. Wszelkie niezgodności rozwiązywano w drodze konsensusu. Do analizy włączano badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 18 badań pierwotnych, w tym dla poszczególnych wskazań:

- zespół Brugadów:
 - Michowitz 2019 – badanie retrospektywne kohortowe, obejmujące młodych pacjentów (≤ 20 r.ż.), u których wystąpiły zdarzenia arytmiczne (AE),

- Mizusawa 2006 – badanie prospektywne⁴ oceniające skuteczność niskich dawek chinidyny (300-600 mg) w zapobieganiu występowania migotania komór (VF),
- zespół wczesnej repolaryzacji:
 - Zhang 2022 – opis przypadku,
 - Voskoboinik 2020 – opis serii przypadków,
 - Tan 2015 – opis przypadku,
- komorowe zaburzenia rytmu serca:
 - The Flecainide-Quinidine Research Group 1983 – wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flekainidu oraz chinidyny u pacjentów z przewlekłymi PVC,
 - Morganroth 1985 – badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, 3-ośrodkowe,
 - Chandraratna 1985 – w publikacji przedstawiono wyniki 3 wieloośrodkowych podwójnie zaślepionych RCTs. Do analizy Agencji włączono jedno z trzech RCT omówionych w publikacji, tj. badanie dotyczące porównania acebutololu względem chinidyny,
 - DiMarco 1983 – badanie oceniające wpływ chinidyny na wyniki badania elektrofizjologicznego u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca,
 - Velebit 1982 – badanie retrospektywne, oceniające częstość występowania nasilenia arytmii przy zastosowaniu leków antyarytmicznych,
 - Winkle 1978 – badanie prospektywne porównujące antyarytmiczne działanie propranololu, prokainamidu oraz chinidyny; schemat postępowania u wszystkich pacjentów był jednakowy: pierwszy tydzień był początkowym okresem kontrolnym, w drugim tygodniu pacjenci otrzymywali propranolol, w trzecim tygodniu prokainamid, a w czwartym tygodniu chinidynę, tydzień 5. był końcowym okresem kontrolnym,
 - Gaughan 1976 – jednoośrodkowe prospektywne⁴ badanie wykorzystujące metodę doraźnego podania leku (*acute drug testing*) umożliwiającą szybką ocenę skuteczności chinidyny w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu,
- idiopatyczne migotanie komór:
 - Bergemnan 2023 – badanie retrospektywne kohortowe,
 - Groeneveld 2022 – badanie retrospektywne na podstawie danych z rejestru,
 - Steinberg 2021 – badanie retrospektywne na podstawie danych z rejestru,
- nawracające burze elektryczne:
 - Wiliam 2023 – opis serii przypadków,
 - Spartalis 2019 – opis przypadku,
- różne wskazania:
 - Malhi 2019 – badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, analiza danych z rejestru.

Dla wskazań zespół Brugadów, komorowe zaburzenia rytmu serca oraz idiopatyczne migotanie komór z uwagi na dostępność badań, w których chinidynę stosowano w większych grupach pacjentów, ograniczono się do analizy badań, w których lek otrzymywało co najmniej 10 pacjentów.

Zespół Brugadów

Michowitz 2019

Retrospektywne badanie kohortowe, którego celem było:

- przedstawienie charakterystyki młodych pacjentów (≤ 20 r.ż.) z zespołem Brugadów z udokumentowanym zdarzeniem arytmicznym (ang. *arrhythmic event*, AE),
- porównanie charakterystyki w podziale na grupy wiekowe – dzieci (≤ 12 r.ż.) oraz nastolatki (13-20 r.ż.),
- przedstawienie sposobu postępowania oraz obserwacji u młodych pacjentów po wystąpieniu pierwszego zdarzenia arytmicznego oraz ocena możliwych czynników prognostycznych nawrotu AE.

⁴brak charakterystyki metodyki badania w publikacji, jednak opis wskazuje na badanie prospektywne

Kryteria włączenia obejmowały: obecność spontanicznego lub wywołanego lekiem typowego obrazu zespołu Brugadów typu 1 w EKG oraz udokumentowany epizod pierwszego zdarzenia arytmicznego (utrzymująca się tachyarytmia komorowa).

Do badania włączono łącznie 57 pacjentów (26 dzieci oraz 31 nastolatków), przy czym należy zaznaczyć, że większość pacjentów uczestniczyła w badaniu SABRUS (*Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome*), obejmującym pacjentów z zespołem Brugadów ze zdarzeniem arytmicznym, bez ograniczenia wiekowego.

Dane dotyczące obserwacji oraz postępowania były dostępne dla 50 pacjentów: 22 z grupy pediatrycznej i 28 z grupy nastolatków. 2 pacjentów z młodszej grupy zmarło wkrótce po pierwszym zdarzeniu arytmicznym z powodu następstw neurologicznych w związku z przedłużoną resuscytacją.

Mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła odpowiednio 39 oraz 71 miesięcy odpowiednio w grupie dzieci oraz nastolatków, a leczenie chinidyną było zastosowane u 8 pacjentów w grupie dzieci (36,3%) oraz 10 pacjentów w grupie starszej (35,7%).

Poza wskazanymi powyżej 2 przypadkami zgonów, w grupie ≤ 12 r.ż. odnotowano 4 zgony pacjentów, przy czym żaden z nich nie wystąpił u pacjentów leczonych chinidyną. U 11 pacjentów odnotowano nawracające AE, w tym burzę elektryczną u 1 pacjenta. Zdarzenia te wystąpiły u pacjentów bez leczenia antyarytmicznego (6 pacjentów) lub podczas leczenia chinidyną (5 pacjentów, w tym 1 z burzą elektryczną związaną z epizodami migotania komór). Należy zaznaczyć, że u dwóch spośród powyższych pacjentów dokonano pomiaru stężenia chinidyny po drugim AE i w obu przypadkach były one poniżej zakresu terapeutycznego.

W grupie nastolatków (13–20 r.ż.) w okresie obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu. Natomiast u 18 pacjentów (64%) doszło do nawrotu AE – u 5 pacjentów (w tym u 1 z burzą elektryczną związaną z epizodami VF) podczas leczenia chinidyną, natomiast pozostałych 13 pacjentów (w tym u 1 z burzą elektryczną związaną z epizodami VF) nie otrzymywało leczenia antyarytmicznego.

Ograniczenia:

- brak opisu postaci, dawki oraz schematu podania chinidyny,
- badanie nie służyło określeniu efektów leczenia chinidyną
Około 1/3 nawracających AE u młodych pacjentów wystąpiła podczas leczenia chinidyną bez większych różnic między grupami, jednak wnioskowanie o skuteczności leczenia nie jest uprawnione, gdyż badanie nie porównywało pacjentów leczonych chinidyną względem nieleczonych;
- w badaniu nie podano informacji o przyjmowanych dawkach leku, a wyniki badania stężenia chinidyny były dostępne jedynie u 2 pacjentów (poziom poniżej zakresu terapeutycznego, który potencjalnie może być związany z niewłaściwym przestrzeganiem zaleceń dotyczących dawkowania (*compliance*),
- opisywano jedynie pacjentów, u których doszło do nawrotu zdarzenia arytmicznego – brak grupy kontrolnej pacjentów, u których nie doszło do nawrotu.

Mizusawa 2006

Badanie prospektywne⁵, którego celem była ocena skuteczności niskich dawek chinidyny (300-600 mg) w zapobieganiu indukowanego migotania komór (VF) podczas zaprogramowanej stymulacji elektrycznej (ang. *programmed electrical stimulation*, PES) oraz spontanicznych epizodów VF w okresie obserwacji.

Kryteria włączenia obejmowały: wyjściowe uniesienie odcinka ST (wypukłe typu *coved*) w odprowadzeniach V1-V3 (zespół Brugadów) lub po podaniu pilsikainidu (1 mg/kg) oraz indukcja VF podczas PES. Badanie obejmowało 14 pacjentów płci męskiej (średni wiek: 50 ± 11 lat).

Początkowo wszystkich uczestników badania poddano badaniu elektrofizjologicznemu zgodnie z protokołem programowanej stymulacji elektrycznej (PES). Następnie pacjentom podano chinidynę w dawce 100 lub 200 mg 3xd (łączna dawka: 300 lub 600 mg) przez ponad 5 dni, po czym powtórzono PES w celu oceny skuteczności chinidyny w zapobieganiu indukowanego VF. W okresie obserwacji (*follow-up*) pacjenci kontynuowali przyjmowanie chinidyny w takiej samej dawce jak pierwotnie oraz byli monitorowani ambulatoryjnie (co 2 miesiące) pod kątem występowania arytmii lub omdleń, jak również wyładowań ICD oraz działań niepożądanych chinidyny.

Indukowanemu migotaniu komór udało się zapobiec u 44% (6/14) pacjentów, w tym u 2 z 3 pacjentów przyjmujących chinidynę w dawce 300 mg oraz 4 z 11 pacjentów przyjmujących dwukrotnie wyższą dawkę leku. Stężenie chinidyny w surowicy było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów, u których VF nie wystąpiło względem pacjentów, u których doszło do indukowanego VF ($1,88 \pm 0,44$ vs $1,31 \pm 0,43$ mg/ml; $p < 0,05$).

⁵brak charakterystyki metodyki badania w publikacji, jednak opis wskazuje na badanie prospektywne

Wszystkim uczestnikom badania zalecono wszczęcie kardiowertera-defibrylatora (ICD), na co wyraziło zgodę 9 pacjentów. W okresie obserwacji (średnia: 31±15 miesięcy) 64% pacjentów kontynuowało przyjmowanie chinidyny (9/14, w tym 4 z wszczepionym ICD). Podczas stosowania chinidyny nie odnotowano żadnych zgonów oraz zdarzeń arytmicznych, natomiast w związku z zastosowanym leczeniem u 1 pacjenta wystąpiła biegunka. Ze względu na nietolerancję chinidyny pacjentowi podano amiodaron oraz cilostazol, jednak zastosowane leczenie nie zapobiegło nawrotom epizodów VF. U 3 z 9 pacjentów (33%), u których wcześniej często dochodziło do wyładowań ICD z powodu epizodów VF, po zastosowaniu niskich dawek chinidyny nie odnotowano nawrotów migotania komór.

Ograniczenia:

- mała próba badania, obejmująca wyłącznie mężczyzn,
- brak grupy kontrolnej,
- brak pewności odnośnie możliwości przeniesienia wyników w zapobieganiu indukowanemu VF podczas protokołu PES na rzeczywistą prewencję VF w zespole Brugadów.

Zespół wczesnej repolaryzacji

Tan 2015

Opis przypadku 32-letniej kobiety pochodzenia azjatyckiego z epizodami VF z wszczepionym ICD, nie reagującej na wlewy amiodaronu lub lidokainy. Stan pacjentki ustabilizowano za pomocą wlewu izoproterenolu, bez dalszych komorowych pobudeń dodatkowych i VF. Rozpoznanie zespołu fali J na podstawie zapisów EKG, jak i elektrokardiogramów wewnątrzsercowych, doprowadziło do podjęcia decyzji o rozpoczęciu leczenia doustną chinidyną (w dawce 200 mg 4 razy dziennie). Od czasu rozpoczęcia terapii chinidyną pacjentka nie doświadczyła kolejnych nawrotów częstoskurczu komorowego i dobrze tolerowała leczenie chinidyną.

Zhang 2022

Opis przypadku 11-letniej pacjentki z kanałopatią sercowo-mózgową spowodowaną mutacją KCND3. Pacjentka w wieku 10 lat miała nawracające ataki Adamsa-Stokesa. Pacjentkę poddano zakończonej sukcesem resuscytacji krążeniowo-oddechowej i defibrylacji. Wszczepiono jednokomorowy ICD. Oprócz wszczęcia ICD stosowano leczenie farmakologiczne (doustnie) kolejno: 1) propranolol w dawce 10 mg 3xd, następnie zwiększono łączną dawkę do 15 mg 2xd (rano i w południe) oraz 10 mg 1xd (wieczorem), 2) metoprolol w dawce 25 mg 2xd, zwiększając dawkę do 50 mg 3xd oraz 3) terapię skojarzoną metoprololem 50 mg 3xdz werapamilem 40 mg 3xd, ale leczenie nie przynosiło korzyści terapeutycznych. Powtarzane EKG i Holter wykazały napadowy częstoskurcz przedsionkowy (ang. *atrial tachycardia*, AT), napadowe migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) oraz dodatkowe pobudzenia komorowe (ang. *premature ventricular complexes*, PVC). Trzy miesiące przed przyjęciem do szpitala, pacjentka miała łącznie 10 epizodów ataku Adamsa-Stokesa w ciągu 8 dni.

Po przyjęciu do szpitala stopniowo zmniejszano dawkę doustnego metoprololu oraz werapamilu, a ostatecznie zdecydowano o odstawieniu tych leków. Monitorowanie serca wykazało rytm zatokowy z częstymi krótkimi napadowymi AT i sporadycznym AF, ponadto wykryto częste PVC (typu R na T). Z powodu arytmii przedsionkowych i komorowych u pacjenta występowały nieadekwatne wyładowania i burze elektryczne, w przypadku których odpowiednia jest terapia lekami przeciwarrytmicznymi. Ze względu na mutację w genie i rozpoznanie ERS, leczenie propranololem, metoprololem i werapamilem nie przynosiło korzyści terapeutycznych, w związku z czym zdecydowano się na podanie chinidyny w dawce 50 mg 2xd(doustnie), którą stopniowo zwiększano do 66,7 mg 2xd.

Powtarzane EKG nie wykazało wydłużenia odstępu QT. PVC ustąpiły po podaniu chinidyny. Trwające od kilku minut do jednej godziny, napadowe, krótkie AT i napadowe AF z częstością akcji komór 110-130 uderzeń na minutę były wciąż wykrywalne 10 dni po podaniu chinidyny, które zwykle występowały w przypadku napadów złości. Holter wykazał rytm zatokowy z łączną liczbą 117 185 uderzeń w ciągu 24 h. W ciągu 12 miesięcy obserwacji nie wykryto żadnych wyładowań ICD. Trzykrotne badanie Holter nie wykazało arytmii przedsionkowych i komorowych. EKG wykazało nieznaczne zmniejszenie amplitudy fali J.

Voskoboinik 2020

Retrospektywny przegląd danych pacjentów z ERS zgłaszających się do oddziału kardiologicznego Uniwersytetu Kalifornijskiego w latach 2008-2019. Kryteria wykluczenia obejmowały zespół Brugadów, dodatni wynik testu prowokacyjnego z lekami przeciwarrytmicznymi klasy I, zaburzenia metaboliczne oraz choroby strukturalne serca. Do badania włączono 10 pacjentów. Chinidynę stosowano u 5 pacjentów (pacjent 1, 2, 5, 6 i 7).

Pacjent 1:

Opis przypadku 20-letniej kobiety, która została poddana reanimacji. EKG wykazało migotanie przedsionków z wolną akcją komór i falami J pomimo eutermii. Pacjentce podano chinidynę w dawce 325 mg trzy razy na dobę oraz wszczepiono ICD. Kardiowersja z powodu migotania przedsionków na krótko przywróciła rytm zatokowy; jednak migotanie przedsionków powróciło. Dawkę chinidyny zwiększono do 650 mg trzy razy na dobę, pacjentka samoistnie powróciła do rytmu zatokowego. Podczas wizyty kontrolnej 6 miesięcy później, pacjentka była bezobjawowa, nie stwierdzono występowania kolejnych epizodów arytmii.

Pacjent 2:

Opis przypadku 17-letniej kobiety, która była reanimowana z powodu zatrzymania krążenia. Trzy tygodnie wcześniej przeszła kardiowersję z powodu trzepotania przedsionków. EKG wykazało migotanie przedsionków z wolną akcją komór i dolno-bocznymi (ang. *inferolateral*) falami J, bardziej widocznymi przy wolniejszym rytmie serca.

Pacjentka otrzymała amiodaron, jednak nadal występowały u niej dodatkowe pobudzenia komorowe (PVC) i rozwinęły się kolejne VF w przebiegu bradykardii i pauz wyzwalanych przez dodatkowe pobudzenia komorowe o krótkim czasie sprzężenia PVC. Wlew izoproterenolu znacznie zmniejszył liczbę PVC. Wszczepiono dwujamowy ICD i podano ibutyliid w celu leczenia przetrwałego AF. Trzy miesiące później pacjentka zgłosiła się po licznych epizodach z powodu VF, przy czym esmolol i teofilina nie zahamowały ektopii komorowej (ang. *ventricular ectopy* VE). Izoproterenol zmniejszył częstość występowania PVC, ale spowodował migotaniem przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF). Stan pacjentki ustabilizował się po podaniu chinidyny w dawce 648 mg trzy razy na dobę i cilostazolu 200 mg trzy razy na dobę. Przez 8 lat stan pacjentki nie uległ pogorszeniu.

Pacjent 5:

Opis przypadku 55-letniego mężczyzny z wcześniejszym zatrzymaniem krążenia z powodu bradykardii i dwujamowym rozrusznikiem serca. Pacjent został przetransportowany po nawracających epizodach MVT (ang. *monomorphic VT*) o morfologii prawej odnogi pęczka Hissa (ang. *right bundle branch morphology*) i prawej dolnej osi (ang. *right inferior axis*), co sugerowało pochodzenie z lewego przedniego pęczka Hisa (ang. *left anterior fascicle*).

Pojawienie się częstoskurczu komorowego było poprzedzone wyraźnym uniesieniem dolnego odcinka ST bez bólu w klatce piersiowej, który nie reagował na leczenie azotanami. Koronarografia wykazała ujemny wynik prowokacji acetylocholiną w kierunku skurczu naczyń krwionośnych.

Pacjentowi wszczepiono ICD i zastosowano leczenie VF. Rozpoczęto podawanie chinidyny w dawce 325 mg trzy razy na dobę, co spowodowało znaczne zmniejszenie liczby epizodów częstoskurczu komorowego. Następnie dawkę chinidyny zwiększono do 650 mg trzy razy na dobę, co zlikwidowało uniesienie odcinka ST. W ciągu 2 lat obserwacji u pacjenta nie wystąpił kolejny częstoskurcz komorowy.

Pacjent 6:

Opis przypadku pacjenta, u którego wystąpił epizod MVT podczas koronarografii. W pierwszej dobie wymagał resuscytacji krążeniowo-oddechowej z powodu całkowitego zatrzymania akcji serca. Wszczepiono dwujamowy stymulator serca ICD. Badanie EKG podczas obserwacji wykazało zmiany o charakterze wczesnej repolaryzacji (ang. *subtle ER pattern*) ze zmianami końcowej części zespołu QRS w odprowadzeniach V3 do V5 i II. Testy genetyczne potwierdziły obecność receptora rianodynowego RYR2 VUS. Następnie u pacjenta wystąpiły epizody monomorficznego i polimorficznego częstoskurczu komorowego wyzwalanego przez PVC z opóźnionym sprzężeniem. Pacjent został poddany wszczępieniu ICD. Podczas procedury występowały przejściowe okresy bezobjawowego uniesienia dolnego odcinka ST. Wykonano ablację cewnikową, ale utrzymujący się częstoskurcz komorowy powrócił, w związku z tym, rozpoczęto podawanie chinidyny w dawce 324 mg trzy razy na dobę. Po 2 latach pacjent czuł się dobrze, wystąpił u niego izolowany epizod częstoskurczu komorowego, który skutecznie leczono stymulacją anty-tachyarytmiczną.

Pacjent 7:

Opis przypadku 22-letniego mężczyzny z nawracającymi atakami (oryg. „*seizures*”) w wywiadzie, który był reanimowany z powodu polimorficznego częstoskurczu komorowego występującego w spoczynku. EKG wykazało uniesienie dolnego odcinka ST. Wszczepiono ICD i rozpoczęto podawanie metoprololu w dawce 50 mg trzy razy na dobę, ale nadal utrzymywały się wyładowania elektryczne podczas snu adekwatne dla polimorficznego częstoskurczu komorowego. Pacjentowi podano chinidynę w dawce 300 mg dwa razy na dobę. U pacjenta od 7 lat nie stwierdzono arytmii.

Ograniczenia:

- badania niskiej jakości,
- w opisach przypadków nie scharakteryzowano rodzaju podawanej chinidyny;
- przedstawione wyniki dotyczą stosowania różnych dawek chinidyny.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

The Flecainide-Quinidine Research Group 1983

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnego octanu flekainidu oraz siarczanu chinidyny u pacjentów z przewlekłymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi (PVC). Do badania włączono pacjentów powyżej 21 r.ż. z udokumentowaną przewlekłą arytmia komorową, wymagającą leczenia.

Badanie obejmowało 2 tygodnie terapii aktywnym lekiem, ograniczone przed i po okresami placebo (każdy trwający 7 dni). W każdym tygodniu badania wykonywano dwa kolejne 24-godzinne zapisy metodą Holtera. Inne dane gromadzone cotygodniowo obejmowały: parametry życiowe (*vital signs*), 12-odprowadzeniowe EKG, kliniczne testy laboratoryjne oraz działania niepożądane.

Punktem wyjścia badania był okres stabilizacji placebo (tydzień 1.), podczas którego pacjenci przyjmowali leczenie co 6 godzin. W tygodniach 2. i 3. pacjenci otrzymywali aktywne leczenie w warunkach podwójnie ślepej próby. Chinidyna była dawkowana co 6 godzin, natomiast octan flekainidu co 12 godzin. Aby zachować projekt podwójnie ślepej próby, pacjenci przypisani do grupy chinidyny przyjmowali aktywny lek co 6 godzin (6:00, 12:00, 18:00 oraz 00:00), natomiast pacjenci w grupie flekainidu przyjmowali aktywny lek co 12 godzin (6:00 i 18:00) na zmianę z placebo co 12 godzin (12:00 i 00:00). W celu minimalizacji błędów w dawkowaniu oraz zapewnienia zaślepienia wszystkie badane leki miały identyczny wygląd i były pakowane na blistrach (1 na tydzień), a każda dawka była kolejno oznaczona dniem i godziną. W 2. tygodniu pacjenci otrzymywali niższą dawkę przypisanego leku – flekainid w dawce 200 mg co 12 godzin, lub chinidynę w dawce 300 mg co 6 godzin. Dane dotyczące wyjściowej częstości występowania PVC w przypadku placebo z dwóch 24-godzinnych badań metodą Holtera porównano z danymi z jednego z 24-godzinnych zapisów z tygodnia 2., które wyznaczono do szybkiej analizy. Przyjęto, że pacjent odpowiedział na leczenie, jeżeli uzyskał $\geq 80\%$ redukcję częstości występowania PVC (tłumienie). Poziom tłumienia (punkt odjęcia – 80%) wybrano odpowiednio, aby wykluczyć zmiany w częstości występowania PVC wynikające wyłącznie ze spontanicznej zmienności, a nie z działania leku antyarytmicznego. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu (mniejsza dawka), kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki kolejnym tygodniu. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie otrzymywali w 3. tygodniu badania wyższą dawkę aktywnego leku: flekainid w dawce 300 mg co 12 godzin albo chinidyna w dawce 400 mg co 6 godzin. Tydzień 4. był okresem wypłukiwania leków (*washout*) – wszyscy pacjenci ponownie przyjmowali placebo co 6 godzin. W badaniu nie oznaczano stężeń chinidyny i flekainidu w osoczu. Każdemu pacjentowi, który wziął udział w badaniu, zezwolono na długoterminową terapię flekainidem lub chinidyną w modelu otwartym.

W 16 ośrodkach przebadano łącznie 342 osoby, które wyraziły zgodę na udział w badaniu, z czego 280 pacjentów zakwalifikowano do badania – 141 pacjentów do grupy flekainidu oraz 139 pacjentów do grupy chinidyny. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami badania.

Spśród wszystkich zakwalifikowanych pacjentów 233 ukończyło badanie. Przyczyny przerwania udziału w badaniu obejmowały: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (19 pacjentów w grupie flekainidu oraz 21 pacjentów w grupie chinidyny), zwiększona częstość występowania PVC (1 pacjent przyjmujący flekainid), nieprzestrzeganie zaleceń (*compliance* – po 1 pacjenci w każdej grupie) oraz zgon (3 pacjentów w grupie chinidyny, 1 pacjent w grupie flekainidu).

Znacząco więcej pacjentów odpowiedziało na niższą dawkę flekainidu niż chinidyny – 44% (54 ze 122) pacjentów leczonych chinidyną, którzy rozpoczęli leczenie w 3. tygodniu, wymagało wyższej dawki leku w porównaniu z 18% (23 ze 127) pacjentów przyjmujących flekainid ($p < 0,0001$).

Tabela 5. Charakterystyka badania The Flecainide-Quinidine Research Group 1983

THE FLECAINIDE-QUINIDINE RESEARCH GROUP 1983					
Flecainide Versus Quinidine for Treatment of Chronic Ventricular Arrhythmias A Multicenter Clinical Trial					
Metodyka	Populacja	Interwencja B	Interwencja 2	Ograniczenia	
RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (16 ośrodków)	N= 280	Ni= 141	Nk= 139	<ul style="list-style-type: none"> Brak szczegółowych informacji o rodzaju stosowanego wcześniej leczenia antyarytmicznego. Analiza per-protocol w zakresie procentowej redukcji w zakresie częstości występowania PVC na godzinę (wygaszenie) 	
W okresie: brak informacji	<u>Główne kryteria włączenia:</u>	Flekainid (Tambocor) 200-300 mg co 12 godzin przez 2 tyg.	Chinidyna: 300-400 mg siarczanu chinidyny co 6 godzin przez 2 tyg.		
Kraj: Stany Zjednoczone	– Wiek powyżej 21 r.ż. – Udokumentowane przewlekłe komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia;				
Tydzień 1.: pacjenci przyjmowali leczenie co 6 godzin.	<u>Główne kryteria wykluczenia:</u>	Placebo w 1. tygodniu i 4. tygodniu (co 6 h)			
W tygodniach 2. i 3. pacjenci otrzymywali aktywne leczenie w warunkach podwójnie ślepej próby.	– Średnio mniej niż 30 PVC na godzinę przez 48h w badaniu Holtera na początku badania,				
Tydzień 2.: flekainid w dawce 200 mg co 12 godzin, lub chinidyna w dawce 300 mg co 6 godzin.	– znana idiosynkratyczna reakcja lub poważna toksyczność na chinidynę,				
Tydzień 3.: Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu (mniejsza dawka), kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie otrzymywali wyższą dawkę aktywnego leku: flekainid w dawce 300 mg co 12 godzin albo chinidyna w dawce 400 mg co 6 godzin.	– trzepotanie lub migotanie przedsionków, – blok przedsionkowo-komorowy ≥ 2 stopnia, – blok odnogi pęczka Hisa z blokiem AV I stopnia, – zawał serca w ciągu 6 tyg. od rozpoczęcia badania, – niestabilna dławica piersiowa, – ciężka zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), – rozrusznik serca – wyniki badań laboratoryjnych lub fizykalnych wskazujące na aktywną chorobę niekardiologiczną.				
Tydzień 4.: okres wyptukiwania leków (<i>washout</i>) – wszyscy pacjenci ponownie przyjmowali placebo co 6 godzin.	Wiek w latach, średnia \pm SD	59 \pm 13	58 \pm 14		
W każdym tygodniu badania wykonywano dwa kolejne 24-godzinne zapisy metodą Holtera. Inne dane gromadzone cotygodniowo obejmowały: parametry życiowe (<i>vital signs</i>), 12-odprowadzeniowe EKG, kliniczne testy laboratoryjne oraz działania niepożądane.	Mężczyźni, n	102	96		
	Kategoria diagnostyczna	Miażdżycowa choroba serca	73		72
		Choroba zastawkowa	22		30
		Kardiomiopatia	16		14
		Nadciśnienie	50		42
		Idiopatyczna ektopia komorowa	16		19
	Inne	2	2		
	Wcześniejsze leczenie przeciwarrytmiczne, średnia	1,4 \pm 1,3	1,6 \pm 1,4		
	PVC/godzinę, średnia	419 \pm 448	429 \pm 423		
	Pary pobudzeń/godzinę, średnia	27 \pm 65	20 \pm 46		
	Uderzenia komorowe; tachykardia/godzinę, średnia	7 \pm 26	6 \pm 19		

Mediana procentowej redukcji w zakresie częstości występowania PVC na godzinę (wygaszenie) w grupie flekainidu wyniosła 99,4% w 2. tygodniu i 99,5% w 3. tygodniu, natomiast w grupie stosującej chinidynę 80,3% i 84,7% odpowiednio w 2. i 3. tygodniu badania.

Dwukierunkowe analizy wariancji wykazały, że stosowanie flekainidu wiązało się z uzyskaniem znamiennej korzyści w porównaniu do chinidyny zarówno w 2., jak i 3. tygodniu badania w zakresie procentowej redukcji częstości występowania na godzinę (wygaszenie) dla PVC ($p < 0,0001$), par (*couplets*; $p < 0,001$) oraz pojedynczych (*beats*) pobudzeń w postaci częstoskurczu komorowego ($p < 0,01$). Żadna z tych analiz nie wykazała istotnych różnic pomiędzy ośrodkami.

Stwierdzono znamienne korzyść w zakresie $\geq 80\%$ tłumienia PVC wynikającą ze stosowania flekainidu względem chinidyny (85% vs 57%, $p < 0,0001$). W dalszej analizie uwzględniono liczbę pacjentów w każdej grupie, u których uzyskano co najmniej 80% redukcję częstości występowania PVC na minutę oraz całkowite (100%) wygaszenie zarówno występowania par (*couplets*) oraz pojedynczych (*beats*) pobudzeń w postaci częstoskurczu komorowego (złożony punkt końcowy). 68% pacjentów leczonych flekainidem spełniło powyższe kryteria (złożony punkt końcowy) w porównaniu z 33% pacjentów leczonych chinidyną ($p < 0,0001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki w zakresie procentowej redukcji częstości występowania PVC, par pobudzeń (*couplets*) oraz pojedynczych (*beats*) pobudzeń w postaci częstoskurczu komorowego na godzinę (wygaszenie) dla poszczególnych punktów procentowych odcięcia dla flekainidu oraz chinidyny

Parametr	Punkt odcięcia dla redukcji	Procentowa redukcja częstości występowania na godzinę (wygaszenie) (%)		
		Flekainid	Chinidyna	p
Przedwczesne pobudzenia komorowe (PVC)	>50%	96	75	<0,0001
	>80%	85	57	<0,0001
	>95%	75	34	<0,0001
Pary (<i>couplets</i>) pobudzeń	>80%	90	75	<0,01
	>95%	85	60	<0,0001
	100%	70	41	<0,0001
Pojedyncze (<i>beats</i>) pobudzenia w postaci częstoskurczu komorowego	>80%	88	70	<0,05
	>95%	86	66	<0,01
	100%	79	55	<0,01

Zastosowanie flekainidu wiązało się z wydłużeniem odstępów PR i QRS bez konsekwencji klinicznych, natomiast chinidyna nie wykazała takiego wpływu. Odnotowano znamienne wydłużenie odstępu JT (QT minus QRS) przy zastosowaniu chinidyny w porównaniu do flekainidu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki w zakresie średniej zmiany czasu trwania poszczególnych odstępów EKG dla flekainidu oraz chinidyny.

Odstęp (<i>interval</i>) w badaniu EKG	Interwencja	Wartości początkowe (<i>baseline</i>) (sekundy)	Wzrost względem wartości początkowych (sekundy)	
			Tydzień 2.	Tydzień 3.
PR	Flekainid	0,169 ± 0,032	0,042 ± 0,031*	0,039 ± 0,027*
	Chinidyna	0,166 ± 0,027	0,005 ± 0,021	0,004 ± 0,022
	Flekainid vs chinidyna	p > 0,40	p < 0,0001	p < 0,0001
QRS	Flekainid	0,084 ± 0,016	0,020 ± 0,019*	0,017 ± 0,020*
	Chinidyna	0,088 ± 0,019	0,004 ± 0,011	0,004 ± 0,011
	Flekainid vs chinidyna	p < 0,05	p < 0,0001	p < 0,0001
QT	Flekainid	0,382 ± 0,036	0,024 ± 0,035	0,028 ± 0,037
	Chinidyna	0,387 ± 0,037	0,027 ± 0,040	0,027 ± 0,042
	Flekainid vs chinidyna	p > 0,20	p > 0,50	p > 0,50
JT (QT – QRS)	Flekainid	0,298 ± 0,036	0,004 ± 0,034	0,011 ± 0,037
	Chinidyna	0,299 ± 0,036	0,023 ± 0,040	0,023 ± 0,042
	Flekainid vs chinidyna	p > 0,50	p < 0,0001	p < 0,05

Wyniki wyrażono w średnich ± odchylenie standardowe.

Wartości p podano dla porównania flekainid vs chinidyna.

*W przypadku odcinka PR oraz zespołu QRS średnie i odchylenia standardowe zmiany są zasadniczo stałe dla flekainidu w zakresie przedziałów w badanej populacji.

Ogółem 84 pacjentów z grupy flekainidu (60%) i 89 pacjentów z grupy chinidyny (65%) zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane (p > 0,05).

19 ze 141 pacjentów (13%) leczonych flekainidem oraz 21 ze 139 pacjentów (15%) leczonych chinidyną przerwało terapię z powodu działań niepożądanych (p>0,50). Działania niepożądane związane ze stosowaniem flekainidu obejmowały: zawroty głowy (30%), niewyraźne widzenie (28%), ból głowy (9%) oraz nudności (9%). Natomiast działania niepożądane dla chinidyny obejmowały biegunkę (40%), nudności (21%), ból głowy (14%) oraz zawroty głowy (11%).

U 2 pacjentów podczas przyjmowania flekainidu oraz u 1 pacjenta stosującego chinidynę wystąpiło nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca, w wyniku czego zostali wycofani z badania.

Odnotowano 3 zgony w grupie chinidyny oraz 1 zgon w grupie flekainidu. Wszyscy pacjenci, u których doszło do zgonu przebyła w przeszłości ciężką chorobę wieńcową i zawał mięśnia sercowego.

Jakość badania The Flecainide-Quinidine Research Group 1983 oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration RoB 2.0.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako < niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Chandraratna 1985

W publikacji przedstawiono wyniki trzech wielośrodkowych podwójnie zaślepionych badań z randomizacją, w których porównywano bezpieczeństwo i skuteczność acebutololu względem placebo, propranololu i chinidyny w tłumieniu przedwczesnych pobudzeń komorowych (ang. *premature ventricular contractions*, PVC). Do analizy Agencji włączono jedno z trzech RCT omówionych w publikacji, tj. badanie dotyczące porównania acebutololu względem chinidyny. Charakterystykę badania przedstawiono w Tabeli 9.

Zarówno acebutolol, jak i chinidyna znacząco zmniejszyły średnią liczbę PVC występujących w ciągu godziny (*mean hourly PVCs*) w porównaniu z wartością wyjściową, zarówno w spoczynku (acebutolol, p < 0,002; chinidyna p < 0,001), jak i podczas wysiłku (p < 0,001 dla obu leków). Oba leki również znacząco (p < 0,02) zmniejszyły

częstość występowania *higher-grade* PVC w spoczynku. W odniesieniu do poszczególnych pacjentów, co najmniej 75% redukcję średniej liczby PVC występujących w ciągu godziny w spoczynku wykazało 45% (9 z 20) leczonych acebutololem w stosunku do 40% (8 z 20) pacjentów leczonych chinidyną (brak istotnych różnic). Odnotowano zmniejszenie średniej częstości akcji serca (spoczynkowej i maksymalnej) poprzez zastosowanie acebutololu ($p < 0,001$), czego nie wykazano przy stosowaniu chinidyny. Żaden z leków nie miał wpływu na skurczowe ciśnienie krwi.

Zarówno acebutolol, jak i chinidyna powodowały znaczącą ($p < 0,05$) poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie nakładu pracy ogółem (ang. *total work load*) podczas ćwiczeń i czasu trwania ćwiczeń (acebutolol: $p < 0,002$; chinidyna: $p < 0,04$). Żaden z leków nie powodował zmian w maksymalnym obniżeniu odcinka ST, jak również nie zmniejszał nasilenia bólu wieńcowego podczas lub po wysiłku.

Zaobserwowane działania niepożądane miały charakter łagodny i przemijający. Jeden pacjent został wycofany z badania z powodu działań niepożądanych (kołatanie serca) podczas stosowania chinidyny. Biegunka o łagodnym nasileniu wystąpiła u 3 pacjentów przyjmujących chinidynę, a nudności o łagodnym nasileniu – u 1 pacjenta leczonego acebutololem. W badaniu nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian we wskaźnikach laboratoryjnych.

Tabela 9. Charakterystyka badania Chandraratna 1985

Chandraratna 1985				
Comparison of acebutolol with propranolol, quinidine, and placebo: Results of three multicenter arrhythmia trials (American heart journal, 1985)				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>RCT, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe; badanie w układzie naprzemiennym (<i>crossover study</i>)</p> <p>Okres badania: brak informacji</p> <p>Kraje: USA</p> <p>W początkowym 1-tygodniowym okresie (baseline) pacjenci nie przyjmowali leków. Następnie przez 4 tygodnie przyjmowali acebutolol lub chinidynę. Następnie występował 1-tygodniowy okres wypłukiwania leku (<i>washout</i>), w którym pacjenci nie przyjmowali leków. Po tym czasie pacjenci przez 4 tygodnie otrzymywali lek alternatywny.</p> <p>Pacjentów badano dwukrotnie podczas każdego okresu leczenia, a także po zakończeniu okresu <i>washout</i> - przeprowadzono badanie fizykalne, 24-godzinne monitorowanie metodą Holtera oraz 12-odprowadzeniowe EKG</p>	<p>N=20 (do badania włączono 26 pacjentów, ale do analizy skuteczności włączono 20 pacjentów; 5 pacjentów zostało wycofanych z powodów administracyjnych, a jeden pacjent nie został poddany analizie skuteczności)</p> <p>Płeć: 100 % mężczyźni Wiek: średnia: 55,1 lat (zakres: 44 – 67 lat)</p> <p><u>Kryteria włączenia do RCTs (wspólne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ambulatoryjni w wieku od 21 do 70 lat z wykazaną organiczną chorobą serca i/lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca, jednak z odpowiednio zachowaną czynnością serca (klasa I i II wg <i>New York Heart Association</i>). Nie wykluczano pacjentów, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego ≥ 14 dni przed włączeniem do badania lub operację kardiologiczną ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania. <p>Kryteria włączenia do RCT dotyczącego porównania acebutolol vs chinidyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci płci męskiej, leczeni ambulatoryjnie lub hospitalizowani. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzycą insulinozależną, atakiem hipoglikemii w wywiadzie, zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, podwyższonym mianem przeciwciał przeciwjądrowych ANA, toczniem rumieniowatym samoistnym lub polekowym (<i>spontaneous or drug-induced</i>) w wywiadzie, kobiety w wieku rozrodczym. 	<p>Ni=brak danych</p> <p>Acebutolol: kapsułki 300 mg 3xd przez 4 tygodnie</p> <p>Po upływie 4 tygodni: 1-tygodniowy okres wypłukiwania leku (<i>washout</i>)</p> <p>Chinidyna: tabletki 300 mg 3xd przez 4 tygodnie</p> <p>Wszystkie leki przeciwaritmiczne, w tym digoksyna, musiały zostać odstawione 1 tydzień przed włączeniem do badania.</p>	<p>Nk=brak danych</p> <p>Chinidyna: tabletki 300 mg 3xd przez 4 tygodnie</p> <p>Po upływie 4 tygodni: 1-tygodniowy okres wypłukiwania leku (<i>washout</i>)</p> <p>Acebutolol: kapsułki 300 mg 3xd przez 4 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Brak informacji na temat formy chemicznej chinidyny. Brak informacji na temat wcześniejszego leczenia pacjentów lub informacji o braku wcześniejszego leczenia. Wyniki badania przedstawione w podziale na interwencje, jednak bez uwzględnienia kolejności zastosowania leków.

Tabela 10. Wyniki w zakresie skuteczności acebutololu w porównaniu z chinidyną w komorowych zaburzeniach rytmu serca

		Baseline [^]	Acebutolol [^]	Chinidyna [^]	Brak leczenia (okres washout)
Tętno (uderzenia na minutę)	Spoczynkowe	83,1±2,7	65,0±1,7	82,4±2,9	81,1±3,1
	Maksymalne (peak)	110,9±4,0	93,3±2,9	111,6±3,7	111,3±3,7
PVCs (liczba zdarzeń/godzinę)	W spoczynku (Holter)	223,6±48,4	97,8±37,5	137,5±49,3	145,1±42,7
	Podczas wysiłku fizycznego ^{^^}	501±73,8	158,4±52,2	262,2±75	305,4±70,2
Higher-grade PVCs w spoczynku (PVCs/godz.)		2,43±0,55	1,14±0,47	0,87±0,21	1,96±0,65

Wyniki wyrażone: Średnia ± standardowy błąd pomiaru (ang. *standard error of measurement SEM*)

[^]na podstawie średniej z dwóch wizyt.

^{^^}obliczona jako liczba zdarzeń na godzinę.

Jakość badania Chandraratna 1985 oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration RoB 2.0.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako < niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Wysokie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie

Morganroth 1985

Badanie z randomizacją podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w 3 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tokainidu i chinidyny w łagodnych i potencjalnie zagrażających życiu arytmiiach komorowych. Badanie trwało 14 tygodni. Przez pierwsze dwa tygodnie pacjenci przyjmowali placebo, następnie przez 8. tygodni przyjmowali leki, a po tym czasie przez 4. tygodnie przyjmowali placebo. Skuteczność tokainidu i chinidyny oceniono poprzez porównanie częstości VPC (ang. *ventricular premature complex*) na podstawie 24-godzinnych zapisów EKG podczas okresu, w którym pacjenci przyjmowali lek, ze średnią z dwóch 24-godzinnych zapisów EKG otrzymanych podczas początkowego 2-tygodniowego okresu, w którym pacjenci przyjmowali placebo. Zmniejszenie częstości VPC o 75% zostało uznane za skuteczną odpowiedź na leczenie. Do badania włączono 136 pacjentów, w tym 67 do ramienia tokainidu, a 66 do ramienia chinidyny. Nie wykazano istotnych różnic między grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów. Trzech z nich nie otrzymało wcześniej aktywnego leczenia farmakologicznego. 26 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu nieodpowiedniej częstości VPC w początkowym okresie, w którym pacjenci przyjmowali placebo. 34 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych natomiast 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodów administracyjnych. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tłumienie VA:

Do analizy przeprowadzonej w celu określenia tłumienia komorowych zaburzeń rytmu serca włączono 101 pacjentów. Uwzględniono pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia dotyczące wyjściowej częstości VPC (co najmniej 60 na godzinę), a pacjentów którzy zostali wycofani z powodu działań niepożądanych lub z przyczyn administracyjnych, uznano za pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia. 75% redukcję VA w okresie aktywnego leczenia farmakologicznego w porównaniu z okresem placebo przed rozpoczęciem leczenia zaobserwowano u 12 z 54 pacjentów (22%) w ramieniu tokainidu oraz 18 z 47 pacjentów (38%) w ramieniu chinidyny. Wynik był nieistotny statystycznie ($p=0,086$). W przypadku pacjentów z VT w okresie poprzedzającym leczenie, całkowite zniesienie VT zaobserwowano u 8 z 38 pacjentów (21%) w ramieniu tokainidu i 10 z 28 pacjentów (36%) w ramieniu chinidyny ($p >0,25$).

Natomiast analizując wyniki dla 51 pacjentów (po wykluczeniu z analizy pacjentów z nieodpowiednią częstością VPC w początkowym okresie badania, a także pacjentów którzy przerwali leczenie z przyczyn administracyjnych lub działań niepożądanych oraz pacjentów, u których nie wystąpił nawrót VPC zarejestrowany na Holterze uzyskanym w końcowym okresie placebo), wykazano, że zmniejszenie częstości VPC o 75% wystąpiło u 10 z 27 pacjentów (37%) w ramieniu tokainidu i u 12 z 24 (50%) pacjentów w ramieniu chinidyny ($p >0,25$), natomiast

całkowite zniesienie VT wystąpiło u 6 z 16 pacjentów (37%) leczonych tokainidem i u 6 z 13 (43%) leczonych chinidyną ($p > 0,25$).

Zdarzenia niepożądane

Działania niepożądane zgłosiło 34 z 67 pacjentów (51%) otrzymujących tokainid i 42 z 66 (64%) otrzymujących chinidynę, ale różnice nie były istotne statystycznie. Zdarzenia wymagające przerwania protokołu wystąpiły u 18 z 67 pacjentów (27%) otrzymujących tokainid i 16 z 66 (24%) otrzymujących chinidynę, a różnica między ramionami badania nie była istotna statystycznie (NS). Istniały znaczące różnice między ramionami badania w częstości występowania zawrotów głowy i biegunki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Proarytmia w EKG i inne parametry laboratoryjne:

W 21 dniu leczenia zmarło 2 pacjentów po jednym w każdym ramieniu leczenia. Żaden z tych zgonów nie został uznany przez prowadzącego badanie za związany z aktywnym lekiem. U żadnego pacjenta nie wystąpił ponad 3-krotny wzrost częstości VPC podczas aktywnej terapii w porównaniu z grupą kontrolną i u żadnego pacjenta nie wystąpił trwały VT podczas aktywnego leczenia farmakologicznego.

Odstępy PR z QRS nie zmieniły się istotnie podczas aktywnego leczenia farmakologicznego w porównaniu z wartością wyjściową w obu ramionach badania. Odnotowano istotne wydłużenie odstępu QT podczas leczenia chinidyną (średni wzrost o 0,03 sekundy) w porównaniu z odstępem QT u pacjentów otrzymujących tokainid, który nie zmienił się lub zmniejszył o 0,01 sekundy w 6. tygodniu leczenia ($p < 0,01$). Wyniki badań fizykalnych, badań laboratoryjnych, badań okulistycznych oraz RTG klatki piersiowej nie wykazały klinicznie istotnych zmian przed i po leczeniu.

Czynność lewej komory

W ośrodku w Denver zbadano 13 pacjentów (7 otrzymujących tokainid i 6 otrzymujących chinidynę) za pomocą angiografii radioizotopowej (ang. *radionuclide angiography*). Po 6 tygodniach leczenia średnia frakcja wyrzutowa lewej komory zmniejszyła się nieznacznie, o 26% w stosunku do początkowej wartości wyjściowej w okresie placebo wynoszącej 35,6% ($p < 0,05$). Średnia wartość frakcji wyrzutowej powróciła do początkowej wartości uzyskanej po 4-tygodniowym okresie placebo (następującym po 8 tygodniach aktywnego leczenia), ale pozostała na niższym poziomie w porównaniu do wartości wyjściowej. Nie wykazano istotnych różnic między 2 okresami placebo. Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory spadła nieznacznie o 0,12% w ramieniu chinidyny. Pod koniec okresu placebo występującego po okresie aktywnego leczenia farmakologicznego, zaobserwowano dalsze zmniejszenie frakcji wyrzutowej (do średnio 36,0%; istotna statystycznie różnica względem niższe niż w początkowego okresu wyjściowego, $p < 0,01$). Nie wykazano istotnych różnic między ramionami badania w okresie placebo oraz podczas aktywnego leczenia farmakologicznego. Nie wykazano istotnego zmniejszenia klinicznej stabilności hemodynamicznej (ang. *hemodynamic stability*) u żadnego z pacjentów.

Tabela 12. Charakterystyka badania Morganroth 1985

Morganroth 1985					
Comparative Efficacy and Safety of Oral Tocainide and Quinidine for Benign and Potentially Lethal Ventricular Arrhythmias (<i>The American journal of cardiology</i> , 1985)					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
RCT, podwójnie zaślepienie, 3-ośrodkowe (Filadelfia, Rochester i Denver)	N= 133	Ni= 67	Nk= 66	<ul style="list-style-type: none"> Tokainid jest niedostępny w Polsce. W USA został wycofany z obrotu. 65 pacjentów przerwało udział w badaniu lub nie otrzymało aktywnego leczenia farmakologicznego, w tym 34 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych 	
W okresie: brak informacji	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek powyżej 18 r.ż.	Tokainid: 300 mg chlorowodoru tokainidu co 12 godzin przez 8 tygodni	Chinidyna: 300 mg siarczanu chinidyny co 6 godzin przez 8 tygodni		
Kraj: Stany Zjednoczone	obecność częstych przedwczesnych zespołów komorowych (ang. <i>ventricular premature complexes</i> , VPC), średnio co najmniej 60/godzinę w ciągu 48 godzin monitorowania ambulatoryjnego w trakcie 2 tygodni terapii z wykorzystaniem placebo	Wszystkie leki przeciwaritmiczne, w tym β-blokery (ale z wyłączeniem preparatów naparstnicy), zostały odstawione przed początkowym 2-tygodniowym okresem placebo.			
Przez pierwsze dwa tygodnie pacjenci przyjmowali placebo: 2 tabletki co 6 godzin.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> Uczulenie na chinidynę lub amidowe środki znieczulenia miejscowego,				
Po tym czasie, pacjenci przyjmowali leki przez 8 tygodni.	Miastenia rzekomoporażna (<i>myasthenia gravis</i>),				
Po 8 tygodniach leczenia pacjenci rozpoczęli 4 tygodniowy okres, w trakcie którego ponownie przyjmowali placebo w postaci 2 tabletek co 6 godzin.	Stosowanie rozrusznika serca, Stężenie kreatyniny powyżej 2,5 mg/dl, blok przedsionkowo-komorowy (AV) drugiego lub trzeciego stopnia, blok trójprędkowy, blok prawej odnogi pęczka Hisa <i>with left posterior hemiblock</i> , zespół wydłużonego odstępu QT lub zespół Wolffa-Parkinsona-White'a				
W początkowym okresie placebo pacjenci byli poddawani cotygodniowym	Wiek w latach, średnia (przedział)	59 (28-83)	58 (20-86)		
badaniom: badaniu fizykalnemu, 12-odprowadzeniowemu EKG, badaniu RTG klatki piersiowej i badaniu okulistycznemu.	Mężczyźni, %	54	54		
W 3, 4, 6, 8, 10, 12 i 14 tygodniu badano parametry życiowe oraz przeprowadzano badanie fizykalne.	Klasa NYHA	I	36		35
Badanie Holter EKG wykonano w 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 i 14 tygodniu.		II	23		19
Badania laboratoryjne wykonano w 1, 4, 10 i 14 tygodniu.		III	8		10
Badanie RTG klatki piersiowej oraz badanie okulistyczne wykonano w okresie placebo po okresie aktywnego leczenia farmakologicznego.		IV	0		1
		nieznana	0		1
	ASHD	39	36		
	CHF	12	5		
	HTN	5	8		
	MVP	1	1		
	" <i>Idiopathic</i> "	16	16		
	Przyjmowanie digoksyny	9	9		
	VPC/godzinę, mediana	293	279		
	VPC/godzinę, średnia	438±422	506±519		

Morganroth 1985				
Comparative Efficacy and Safety of Oral Tocainide and Quinidine for Benign and Potentially Lethal Ventricular Arrhythmias (<i>The American journal of cardiology</i> , 1985)				
Wyniki				
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna zmienność różnic
Tłumienie VPC (%)	<49	13/27	7/24	RR=1,65 (95%CI: 0,79; 3,45)**
	50-74	4/27	5/24	RR=0,71 (95%CI: 0,22; 2,35)**
	75-84	4/27	1/24	RR=3,56 (95%CI: 0,43; 29,66)**
	85-99	4/27	9/24	RR=0,395 (95%CI: 0,14; 1,12)**
	100	2/27	2/24	RR=0,89 (95%CI: 0,135; 5,83)**
Zdarzenia niepożądane będące przyczyną przerwania udziału w badaniu	Oddziaływanie na CNS (atakacja, drżenie, zawroty głowy)	8/67	0/66	RR=16,75 (95%CI: 0,99; 284,45)**
	Wysypka	4/67	5/66	RR=0,79 (95%CI: 0,22; 2,81)**
	Oddziaływanie na CNS oraz przewód pokarmowy	3 /67	4/66	RR=0,74 (95%CI: 0,17; 3,17)**
	Oddziaływanie na przewód pokarmowy (biegunka, nudności, wymioty i brak łaknienia)	1/67	3/66	RR=0,33 (95%CI: 0,04; 3,08)**
	Zastoinowa niewydolność serca	1/67	1/66	RR=0,99 (95%CI: 0,06; 15,42)**
	Zgon	1/67	1/66	RR=0,99 (95%CI: 0,06; 15,42)**
	Współistniejące zakażenie wirusowe	0/67	1/66	RR=0,33 (95%CI: 0,01; 7,92)**
	Migotanie przedsionków i częstoskurcz komorowy	0/67	1*/66	RR=0,33 (95%CI: 0,01; 7,92)**
Łącznie	18/67	16/66	RR=1,11 (95%CI: 0,62; 1,98)**	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w postaci zawrotów głowy		25	11	p<0,05
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w postaci biegunki		10	35	p<0,01

Autorzy: Tokainid wydaje się być równie bezpieczny jak chinidyna, ale jest nieco mniej skuteczny w tłumieniu komorowych zaburzeń rytmu serca.

ASH – atherosclerotic heart disease; CHF – congestive heart failure; HTN – hypertension; MVP – mitral valve prolapse; CNS - ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*), VPC – ang. *ventricular premature complex*

* wystąpił w okresie placebo, po okresie aktywnego leczenia farmakologicznego

** obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

Jakość badania Morganroth 1985 oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration RoB 2.0.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako < niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Winkle 1978

Badanie, w którym uczestniczyło 17 pacjentów (13 mężczyzn i 4 kobiety), u których występowały częste ektopowe pobudzenia komorowe (ang. *ventricular ectopic complexes*). Średnia wieku pacjentów wynosiła 53,5 lat (przedział wieku od 33 do 67 lat). Dziewięciu pacjentów miało chorobę wieńcową, u jednego pacjenta obserwowano wypadanie płątka zastawki mitralnej, a siedmiu pacjentów nie miało stwierdzonej choroby serca innej niż komorowe zaburzenia rytmu serca. Badanie trwało 5 tygodni. Tydzień pierwszy był początkowym okresem kontrolnym (okres kontrolny 1), w drugim tygodniu pacjenci otrzymywali propranolol (40 mg co 4 godziny; 240 mg dziennie), w trzecim tygodniu prokainamid (375 mg co 3 godziny; 3,0 g dziennie), a w czwartym tygodniu chinidynę (300 mg co 4 godziny; 1,8 g dziennie). Tydzień 5. był końcowym okresem kontrolnym (okres kontrolny 2). W ostatnim dniu każdego tygodnia wykonywano 24-godzinny EKG oraz maksymalny test wysiłkowy na bieżni zgodnie z protokołem Bruce'a.

Dane ilościowe dotyczące PVC (ang. *premature ventricular complexes*) z EKG były dostępne dla 16 z 17 pacjentów, natomiast określone na podstawie testów wysiłkowych na bieżni były dostępne dla 13 z 17 pacjentów. Całkowita liczba i typy ektopowych pobudzeń komorowych (ang. *ventricular ectopic complexes*) były podobne w obu okresach kontrolnych w całej populacji, jednak występowały duże różnice między poszczególnymi pacjentami.

Trzech z 17 pacjentów nie ukończyło tygodniowego okresu leczenia, w którym przyjmowano chinidynę, a u 8 wystąpiły działania niepożądane. Działania niepożądane obejmowały dolegliwości żołądkowo-jelitowe, gorączkę, cinchonizm, zmęczenie, bezsenność i omdlenia. Wyniki badania EKG wskazują na zmniejszenie częstości występowania PVC podczas leczenia chinidyną w porównaniu z zapisami kontrolnymi u 11 z 13 pacjentów, a u 8 z 13 pacjentów (62%) przekroczyło ono 90%. Mediana procentowej redukcji wyniosła -99% (przedział od -100% do +175%). Zmniejszenie całkowitej liczby PVC było istotne statystycznie ($p < 0,005$, $p < 0,0026$). Zmniejszenie liczby PVC (mediana) występujących podczas maksymalnego testu wysiłkowego na bieżni wynosiła -88% (przedział od -100% do +19%). Wyniki maksymalnego testu wysiłkowego wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie całkowitej liczby PVC ($p < 0,025$, $p < 0,036$). Odnotowano również zmniejszenie liczby z poszczególnymi rodzajami arytmii komorowej (*multifocal, pairs, bigeminy*, tachykardia komorowa). Zarówno czas trwania ćwiczeń ($7,8 \pm 2,6$ minut) jak i maksymalne tętno ($141,8 \pm 14,9$ uderzeń/minutę) nie różniły się od poziomu kontrolnego.

1-tygodniowe okresy leczenia poszczególnymi lekami ukończyło 8 pacjentów. U większości pacjentów zaobserwowano zbliżoną odpowiedź na leczenie przeciwarytmiczne prokainamidem i chinidyną, natomiast odpowiedź antyarytmiczna na propranolol u większości pacjentów była mniejsza. Autorzy badania wskazali, że wzorców odpowiedzi na leczenie każdym z trzech ocenianych leków nie można powiązać z podstawową diagnozą kardiologiczną. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie tłumienia PVC u tych pacjentów na podstawie wyników badania EKG.

Tabela 14. Wyniki w zakresie procentowego tłumienia PVC (ang. *premature ventricular complexes*) dla propranololu, prokainamidu i chinidyny na podstawie wyników badania EKG u 8 pacjentów, którzy ukończyli 1-tygodniowy okres leczenia wszystkimi trzema lekami

Pacjent	propranolol	prokainamid	chinidyna
2	-16	-38	-100
7	-97	-95	-100
8	-94	-99	-99
9	-2,5	+105	+175
10	-77	-90	-85
11	-67	-99	-99
12	-26	-90	-99
13	+10,5	-92	-100

Wyniki badania sugerują, że spośród trzech badanych leków przyjmowanie propranololu wiąże się z najmniejszą liczbą działań niepożądanych, a prokainamid z największą liczbą działań niepożądanych podczas krótkotrwałej (1-tygodniowej) terapii. Zarówno chinidyna, jak i prokainamid częściej niż propranolol powodowały niemal całkowite zahamowanie arytmii. Każdy z leków zmniejszył całkowitą liczbę ektopowych pobudzeń komorowych (*ventricular ectopic impulses*) oraz odsetek pacjentów z każdym rodzajem arytmii komorowej.

Należy zaznaczyć, że prokainamid jest niedostępny w Polsce (ew. do uzyskania w ramach importu docelowego), a w publikacji nie przedstawiono informacji na temat formy chemicznej chinidyny.

DiMarco 1983

W badaniu opisano wpływ chinidyny na wyniki badania elektrofizjologicznego u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Chinidynę podano 89 pacjentom z co najmniej 1 epizodem klinicznym częstoskurczu komorowego (VT) lub migotania komór (VF) w wywiadzie. Działanie chinidyny oceniano podczas serii wewnątrzsercowych badań elektrofizjologicznych z programowaną stymulacją komór. U 86 z 89 pacjentów VT lub VF zostały indukowane przez programowaną stymulację serca podczas badania podstawowego przeprowadzonego co najmniej 48 godzin po przerwaniu jakiegokolwiek wcześniejszej terapii antyarytmicznej. U pozostałych 3 pacjentów podczas prób wycofania terapii antyarytmicznej wystąpiły wielokrotne epizody VT lub VF. Wspomnianych pacjentów poddano wstępnemu badaniu elektrofizjologicznemu podczas przyjmowania chinidyny. Wśród 89 pacjentów było 73 mężczyzn i 16 kobiet w wieku 57 ± 12 lat. 78 pacjentów miało ASHD (ang. *atherosclerotic heart disease*), u 5 pacjentów występowały inne choroby serca, natomiast u 6 pacjentów nie stwierdzono żadnej choroby strukturalnej serca. Obraz kliniczny ww. zaburzeń kardiologicznych związany był z częstoskurczem komorowym u 56 pacjentów, migotaniem komór u 21 pacjentów oraz omdleniami u 12 pacjentów.

Ocena elektrofizjologiczna: Kontynuowano podawanie digoksyny lub propranolu, jeśli były wymagane. Stymulacja komór została przeprowadzona za pomocą stymulatora stałoprądowego Medtronic 5325. Ten sam protokół stymulacji komór stosowano zarówno podczas badania początkowego, jak i podczas kolejnych prób z chinidyną. Średnia całkowita dawka chinidyny wynosiła $1\ 087 \pm 204$ mg (zakres: 604 – 1 920 mg). 73 pacjentów otrzymywało siarczan chinidyny 3-4 razy dziennie, natomiast 16 pacjentów, ze względu na nietolerancję siarczuanu chinidyny, otrzymywało glukonian chinidyny. Terapię chinidyną oceniono za pomocą 4 punktów końcowych: (1) zahamowanie zdolności do inicjacji VT lub VF za pomocą programowanej stymulacji komór, (2) inicjacja VT lub VF za pomocą programowanej stymulacji komór, (3) kliniczny epizod VT lub VF przed ponownym badaniem przy jednoczesnym stężeniu chinidyny w surowicy wynoszącym $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ lub (4) nieakceptowalne wczesne działania niepożądane. U pacjentów, u których podczas leczenia chinidyną wystąpił epizod objawowego lub przetrwałego VT, zatrzymanie akcji serca lub niewyjaśnione omdlenie uznano za niepowodzenie przewlekłego leczenia chinidyną. 49 pacjentów otrzymało chinidynę tylko w 1 schemacie dawkowania. Natomiast u pozostałych 40 pacjentów podczas początkowej próby z chinidyną nadal występował częstoskurcz komorowy w odpowiedzi na stymulację komorową, i u tych pacjentów rozpoczęto leczenie wyższą dawką chinidyny. 31 z tych 40 pacjentów poddano powtórnej zaprogramowanej stymulacji komorowej, natomiast 9 pacjentów nie tolerowało wyższej dawki chinidyny ze względu na występowanie u nich działań niepożądanych i uznano ich za nieodpowiadający na leczenie chinidyną (*nonresponders to quinidine*).

Zaprezentowane wyniki otrzymano podczas leczenia chinidyną przy najwyższej osiągniętej dawce. Chinidynę stosowano w skojarzeniu z drugim lekiem przeciwararytmicznym tylko wtedy, gdy wykazano, że oba leki były nieskuteczne w zapobieganiu inicjacji częstoskurczu komorowego, gdy każdy z nich był stosowany oddzielnie. Chinidynę w skojarzeniu z jednym lub dwoma lekami przeciwararytmicznymi podawano 35 pacjentom.

Wyniki dotyczące stymulacji komorowej podczas leczenia samą chinidyną zaprezentowano w tabeli poniżej. Spośród 31 pacjentów, których poddano powtórnej stymulacji komorowej po podaniu wyższej dawki chinidyny, siedmiu zareagowało na wyższą dawkę. Ośmiu spośród 35 pacjentów, którzy otrzymywali chinidynę w skojarzeniu, zareagowało na leczenie skojarzone, przy czym 7 siedmiu pacjentów zareagowało na połączenie chinidyny i meksyletyny, a 1 pacjent na połączenie chinidyny i propranololu.

Tabela 15. Stymulacja komorowa podczas leczenia samą chinidyną – wyniki badania elektrofizjologicznego

Tłumienie VT/VF	30/89 (34%)
VT/VF wciąż indukowalne	56/89 (63%)
Wczesne zdarzenia niepożądane	3 (3%)

Przewlekłą terapię chinidyną (24 ± 3 miesiące), w postaci monoterapii (30 pacjentów) lub w skojarzeniu z drugim lekiem przeciwararytmicznym (8 pacjentów), rozpoczęto u 38 pacjentów, u których arytmie zostały stłumione podczas programowanej stymulacji komorowej podczas przyjmowania chinidyny. Wyniki przewlekłej terapii

chinidyną przedstawiono w tabeli poniżej. 32 pacjentów (84%) (25 pacjentów otrzymujących samą chinidynę oraz 7 pacjentów stosujących chinidynę w skojarzeniu) pozostało wolnych od VT, VF oraz omdleń w okresie obserwacji wynoszącym średnio 24 ± 3 miesiące. U trzech pacjentów wystąpiły działania niepożądane (ciężka biegunka u 2 pacjentów i gorączka u 1 pacjenta), które wymagały przerwania leczenia chinidyną. Dwóch pacjentów otrzymujących samą chinidynę i 1 pacjent otrzymujący chinidynę w skojarzeniu z meksyletyną zmarło nagle w okresie obserwacji (1, 3 i 12 tygodni po wypisaniu ze szpitala).

Tabela 16. Wyniki przewlekłej terapii chinidyną

Odpowiedź w trakcie badania elektrofizjologicznego	Pacjenci odpowiadający na leczenie (ang. <i>responders</i>)		Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (ang. <i>nonresponders</i>)	
	Chinidyna	Chinidyna w skojarzeniu z innym lekiem przeciwarrytmicznym	Chinidyna	Chinidyna w skojarzeniu z innym lekiem przeciwarrytmicznym
Odpowiedź podczas badania elektrofizjologicznego				
<i>Alive and well</i>	25	7	1	3
Późne VT lub VF	2	1	1	5
Późne działania niepożądane	3	0	0	0

Velebit 1982

Badanie retrospektywne, którego celem było określenie częstości występowania nasilenia lub wywołania komorowych zaburzeń rytmu serca przy zastosowaniu leków antyarytmicznych (9 leków antyarytmicznych: chinidyna, prokainamid, dizopiramid, propranolol, metoprolol, aprindyna, meksyletyna, tokainid i pindolol).

Grupę badaną stanowiło 155 kolejno włączanych pacjentów (128 mężczyzn oraz 27 kobiet, średnia wieku: 53 lata (zakres 16-78 lat)) skierowanych do szpitala z powodu komorowych zaburzeń rytmu serca. Spośród wszystkich pacjentów: 97 pacjentów miało chorobę niedokrwinną serca, 19 - kardiomiopatię, 12 - wadę zastawkową serca, natomiast 22 pacjentów nie miało stwierdzonej choroby serca. Pięciu pacjentów miało wrodzoną wadę serca, w tym 1 - zespół wydłużonego QT. Występujące arytmie obejmowały: migotanie komór (65 pacjentów), częstoskurcz komorowy (55 pacjentów) oraz objawowe przedwczesne pobudzenia komorowe (VPC) bez powtarzających się form (ang. *without repetitive forms*) (35 pacjentów).

Po przyjęciu do szpitala oraz 24-48 godzinnym okresie wypłukiwania (ang. *washout*) leków antyarytmicznych przeprowadzono 3 fazy badania:

- faza 0: 48-godzinny okres kontrolny mający na celu określenie częstości występowania arytmii, gdy pacjent nie przyjmował leków antyarytmicznych,
- faza 1: doraźne podanie leku (ang. *acute drug test*), polegające na podaniu pojedynczej wysokiej dawki leku,
- faza 2: podawanie przez 48 godzin leku antyarytmicznego, który okazał się skuteczny podczas fazy 1 (w fazie 2 zawsze stosowano aprindynę i tokainid).

Poniżej przedstawiono dawkowanie leków antyarytmicznych zastosowane podczas fazy 1 oraz 2 badania.

Tabela 17. Dawkowanie leków antyarytmicznych zastosowane podczas fazy 1 oraz 2 badania

Lek antyarytmiczny	Dawkowanie	
	Faza 1 (pojedyncza dawka doustna, mg)	Faza 2 (mg/d)
Chinidyna	600	1200–1600
Prokainamid	1500	3000
Dizopiramid	300	400–600
Propranolol	80	120–160
Metoprolol	100	100–200
Meksyletyna	400	600–1200
Tokainid	-	1200–2400
Aprindyna	200–300 (i.v.)	100–200
Pindolol	20	40–80

Pogorszenie arytmii zaobserwowano w 80 z 722 (11,1%) testów leków antyarytmicznych (20/130 (15,4%) w przypadku chinidyny) u 34% pacjentów (53/155) leczonych z powodu tachyarytmii komorowych. Nasilenie arytmii definiowano jako 4-krotny wzrost częstości występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych (PVC), 10-krotny wzrost powtarzających się form lub pierwsze pojawienie się utrwalonego częstoskurczu komorowego

(VT) zbieżne z czasem działania badanego leku. Nasilenie arytmii odnotowano w przypadku każdego z 9 badanych leków. Częstość występowania nasilenia arytmii dla poszczególnych leków wynosiła od 5,9% do 15,8% (15,4% w przypadku chinidyny).

Należy wskazać, że spośród 53 pacjentów, u których odnotowano pogorszenie arytmii, 38 pacjentów było leczonych tylko jednym lekiem antyarytmicznym, 4 pacjentów – dwoma lekami, 10 pacjentów – trzema lekami oraz 1 pacjent – czterema lekami. Chinidyna stanowiła część terapii wielolekowej w przypadku 8 pacjentów.

Stężenia leku we krwi utrzymywały się stale w zakresie terapeutycznym (średnie stężenie chinidyny: 3,1 µg/ml (zakres: 1,1-5,0)).

W przypadku stosowania chinidyny najczęstszym typem nasilenia arytmii był postępujący wzrost aktywności ektopowej, który zaobserwowano w 15 testach leku. Należy jednak wskazać, że w 5 testach leku wystąpił drugi wzorzec, określony jako efekt odbicia. Po 1-2 godzinach od podania chinidyny arytmia została stłumiona, jednak po 2-4 godzinach nastąpiło nagłe zaostrzenie do poziomu aktywności ektopowej znacznie przekraczającej poziom obserwowany w okresie kontrolnym, który spełniał kryteria zaostrzenia arytmii. W momencie odbicia, stężenia leku mieściły się w zakresie terapeutycznym, ale były niższe niż maksymalne stężenia uzyskiwane w momencie tłumienia arytmii. Zmiany elektrokardiograficzne występujące jednocześnie z nasileniem arytmii były rzadkie i wystąpiły tylko u 6 pacjentów otrzymujących chinidynę. W przypadku tych pacjentów odstęp QT uległ znacznemu wydłużeniu, z 0,40 do 0,49 sekundy ($p < 0,01$); w czterech testach QT przekraczał 0,52 sekundy.

Badanie zmienności komorowych zaburzeń rytmu przy wykorzystaniu 48-godzinnego monitorowania metoda Holtera oraz testów wysiłkowych w żadnym przypadku nie wykazało nasilenia arytmii współmiernego do nasilenia określonego definicją.

Ograniczenia:

- brak szczegółowych informacji na temat postaci stosowanej chinidyny,
- brak danych odnośnie liczby pacjentów otrzymujących chinidynę,
- próba badania obejmowała w 83% pacjentów płci męskiej.

Gaughan 1976

Jednoośrodkowe prospektywne⁶ badanie wykorzystujące metodę testowania leku umożliwiającą szybką ocenę skuteczności chinidyny w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu. Metoda składa się z następujących elementów:

- doraźne podanie leku (ang. *acute drug testing*) - podanie pojedynczej wysokiej dawki doustnej wybranego leku,
- wykorzystanie zaprogramowanego opisu trendu do przedstawienia przebiegu działania leku w czasie,
- pobieranie próbek krwi w celu określenia stężenia leku w okresie obserwacji, aby umożliwić korelację z wystąpieniem i zanikiem efektów antyarytmicznych lub toksycznych.

Skuteczność metody określano poprzez porównanie wyników dla doraźnego podania chinidyny z wynikami dla zastosowania chinidyny w terapii podtrzymującej (*maintenance*). Program leczenia podtrzymującego był krótkotrwały, a działanie leku oceniano za pomocą próby wysiłkowej i 24-godzinnego monitorowania elektrokardiograficznego w trybie ambulatoryjnym.

Grupę badaną stanowiło 18 pacjentów skierowanych do *Antiarrhythmic Clinic at the Cardiovascular Laboratory of the Harvard School of Public Health*, u których odnotowano występowanie co najmniej 1/min epizodu przedwczesnego pobudzenia komorowego (PVC) podczas 30-minutowego okresu monitorowania kontrolnego. Zastosowano następujący system klasyfikacji przedwczesnych pobudzeń komorowych:

- 0 – brak przedwczesnych pobudzeń komorowych,
- 1 – sporadyczne, izolowane (<30/godzinę) pobudzenia,
 - 1A – $\leq 1/\text{min}$
 - 1B – $\geq 2/\text{min}$
- 2 – częste (>30/godzinę),
- 3 – wielopostaciowe,

⁶ brak charakterystyki metodyki badania w publikacji, jednak opis wskazuje na badanie prospektywne

- 4 – powtarzalne,
 - 4A – pary pobudzeń (ang. *couplets*),
 - 4B – salwy (≥ 3 występujących po sobie pobudzeń),
- 5 – wczesne pobudzenia ze zmianami załamka T (ang. *T wave interruption*).

Po podaniu chinidyny w dawce 0,6 g, u 10 pacjentów (56%) uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie, definiowaną jako zmniejszenie o co najmniej 50% częstości występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych oraz całkowite zniesienie pobudzeń ektopowych stopnia 4-go podczas 30 minut w okresie 1–3 po podaniu leku w porównaniu do okresu monitorowania kontrolnego o podobnym czasie trwania. 2 pacjentów, u których w okresie kontrolnym nie występowały przedwczesne pobudzenia komorowe, doświadczyły w niedawnej przeszłości migotania komór.

Wśród 10 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie chinidyną w doraźnym zastosowaniu, częstotliwość i nasilenie przedwczesnych pobudzeń komorowych była mniejsza niż wśród 8 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. U pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wystąpiło istotnie mniej epizodów częstoskurczu komorowego niż u pacjentów, którzy nie uzyskali tej odpowiedzi (0,8 vs 15,3; $p < 0,001$). Ponadto, u osób odpowiadających na doraźne podanie chinidyny odnotowano 88% redukcję liczby PVC w porównaniu do okresu kontrolnego (1,3/min vs 10,6/min). Natomiast wśród osób nieodpowiadających na leczenie zaobserwowano niewielki wzrost w momencie szczytowego działania leku w porównaniu z okresem kontrolnym (15,6/min vs 14,6/min)

Działanie leku rozpoczynało się średnio po 88 minutach od podania, a średnie maksymalne stężenie chinidyny we krwi wynosiło $3,2 \pm 0,5$ (błąd standardowy) $\mu\text{g/ml}$.

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. Natomiast u 4 z 8 pacjentów nieodpowiadających na leczenie, doszło do nasilenia arytmii po podaniu chinidyny.

Tabela 18. Porównanie wyników pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie względem pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w postaci doraźnego podania chinidyny

		Pacjenci odpowiadający na leczenie (<i>responders</i>)	Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (<i>nonresponders</i>)
Liczba pacjentów (N)		10	8
Liczba pacjentów z chorobą serca (N)		9	3
Przedwczesne pobudzenia komorowe (średnia częstotliwość / min)		10,6	14,6
Stopień 4A wg klasyfikacji przedwczesnych pobudzeń komorowych ^a		12,9	35,3
Stopień 4B wg klasyfikacji przedwczesnych pobudzeń komorowych ^a		0,8	15,3
Stężenie chinidyny we krwi ($\mu\text{g/ml}$)	Średnia \pm odchylenie standardowe	$3,2 \pm 0,50$	$3,3 \pm 0,53$
	Zakres	1,1 – 5,7	1,1 – 6,3

a – w przeliczeniu na pacjenta podczas 30 minutowego okresu monitorowania kontrolnego

U 9 pacjentów odpowiedź na doraźne podanie leku porównano z odpowiedzią na podtrzymującą terapię chinidyną. Spośród 9 pacjentów, 5 pacjentów otrzymało dwa kolejne 3-dniowe cykle terapii chinidyny w dawce 1,2 i 1,8 g/d. Obecność arytmii oceniano poprzez 24-godzinne monitorowania w trybie ambulatoryjnym oraz próbę wysiłkową. W obu metodach badania 7 z 9 pacjentów (78%) uzyskało wyniki zgodne z wynikami po doraźnym podaniu chinidyny. Różnicę w wynikach przy zastosowaniu obu metod podawania leku autorzy wyjaśnili stężeniem chinidyny we krwi.

Tabela 19. Porównanie wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie w ramach doraźnego podania chinidyny względem podtrzymującej terapii chinidyną przy ekspozycji na arytmie podczas testu obciążeniowego

		Podanie leku w terapii podtrzymującej (wyniki próby wysiłkowej)		
		Odpowiadający na leczenie (N)	Nieodpowiadający na leczenie (N)	Stężenie chinidyny we krwi ($\mu\text{g/ml}$)
Doraźne podanie leku	Odpowiadający na leczenie (N)	4	0	3,8
	Nieodpowiadający na leczenie (N)	2	3	3,3
	Stężenie chinidyny we krwi ($\mu\text{g/ml}$)	4,3	3,9	

Tabela 20. Porównanie wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie w ramach doraźnego podania chinidyny względem podtrzymującej terapii chinidyną przy ekspozycji na arytmie podczas 24-godzinnego okresu monitorowania w trybie ambulatoryjnym

		Podanie leku w terapii podtrzymującej (24-godz. monitorowanie)		
		Odpowiadający na leczenie (N)	Nieodpowiadający na leczenie (N)	Stężenie chinidyny we krwi (µg/ml)*
Doraźne podanie leku	Odpowiadający na leczenie (N)	3	1	4,7
	Nieodpowiadający na leczenie (N)	1	4	3,3
	Stężenie chinidyny we krwi (µg/ml)*	4,0	3,9	

*różnice w poziomie chinidyny we krwi nie są istotne statystycznie

Ograniczenia:

- mała próba badania,
- brak szczegółowego opisu modelu badania.

Idiopatyczne migotanie komór (ang. *idiopathic ventricular fibrillation, IVF*)

Bergeman 2023

Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną ukierunkowane na ocenę długoterminowych wyników w zakresie śmiertelności, nawrotów IVF i terapii w postaci wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD), w tym powikłań ICD, u osób z haplotypem DPP6, (stanowiącym czynnik ryzyka występowania IVF) oraz wśród krewnych osób z haplotypem DPP6.

Grupę badaną (N=327) stanowili pacjenci z haplotypem DPP6 oraz osoby z niewyjaśnionym nagłym zgonem sercowym (ang. *sudden cardiac death*, SCD) w wieku <50 lat, które nie mogły zostać poddane analizie genetycznej, ale były spokrewnione (pokrewieństwo pierwszego stopnia) z osobami ze stwierdzonym haplotypem DPP6 (tj. byli domniemanym lub obowiązkowym nosicielem DPP6). Grupę kontrolną (N=315) stanowili krewni osób z grupy badanej, u których nie stwierdzono haplotypu DP66. Mediana czasu obserwacji wynosiła 9 lat (IQR: 4-12).

Pacjentom z grupy badanej oferowano ICD w ramach prewencji wystąpienia IVF. Grupę pacjentów, u których zastosowano ICD podzielono na podgrupy według wskazania do wykonania ICD tj. na profilaktykę pierwotną (w przypadku braku wcześniejszego incydentu IVF) lub profilaktykę wtórną (w przypadku wystąpienia incydentu IVF w przeszłości).

Ogółem w badaniu chinidynę przyjmowało 25 pacjentów. Głównym wskazaniem do jej stosowania były nawracające VF (n=23), ale również napadowe migotanie przedsionków lub nietrwały częstoskurcz komorowy (ang. *non-sustained ventricular tachycardia*, NSVT). U siedmiu pacjentów wystąpiły działania niepożądane: u 4 ze strony przewodu pokarmowego, u 1 zawroty głowy, u 1 podwyższenie progu defibrylacji i u 1 nieokreślone (*unspecified*).

W podgrupie z profilaktyką pierwotną (n=119) – mediana czasu obserwacji 8 lat (IQR: 4-12) – u 10 pacjentów doszło łącznie do 34 wyładowań ICD i 1 nagłego zatrzymania akcji serca (ang. *sudden cardiac arrest*, SCA). Nie odnotowano żadnego zgonu. Wśród 10 pacjentów, u których wystąpiły wyładowania ICD chinidynę stosowało 7 osób (2 od pierwszego incydentu, 3 od drugiego incydentu i 2 od trzeciego incydentu, z czego 1 pacjent przerwał stosowanie chinidyny z powodu wystąpienia działań niepożądanych). Podczas wizyty kontrolnej, spośród osób z podgrupy profilaktyki pierwotnej chinidynę stosowało 9 pacjentów, z których 2 doświadczyło nawrotu IVF (w tym co najmniej jeden pacjent otrzymał dawkę subterapeutyczną z powodu nieprzestrzegania zaleceń).

W podgrupie z profilaktyką wtórną (n=28) – mediana czasu obserwacji 12 lat (IQR: 9-16) – u 21 pacjentów doszło łącznie do 231 wyładowań ICD (mediana na pacjenta: 3, IQR: 2-15). Odnotowano 1 zgon. Wśród osób z tej podgrupy pacjentów chinidynę stosowało łącznie 16 osób.

Ograniczenia:

- brak szczegółowych informacji na temat stosowania chinidyny (dawkowania, postaci, formy chemicznej, czasu leczenia),
- brak możliwości wnioskowania na temat skuteczności chinidyny.

Groeneveld 2022

Badanie retrospektywne mające na celu określenie częstości występowania idiopatycznego migotania komór o krótkim sprzężeniu zwrotnym (ang. *short-coupled IVF*, SCVF), stanowiącego podtyp IVF.

Łącznie analizie poddano dane 228 pacjentów z holenderskiego rejestru IVF, do którego włączano pacjentów po zatrzymaniu krążenia, z udokumentowanym VF, gdy po kompleksowej ocenie nie zidentyfikowano przyczyny. Zgodnie z definicją IVF nie kwalifikowano pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, *pause-dependent torsades*, strukturalną chorobą serca lub pierwotnymi zaburzeniami elektrycznymi. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 6,4 lat (IQR: 2,6–12,5).

U 57/228 (25%) pacjentów wystąpił nawrót VF (w tym 9 podczas hospitalizacji i 48 podczas obserwacji), a u 34 (60%) z tych pacjentów udokumentowano rozpoczęcie VF. U 31 z 34 (91%) pacjentów z udokumentowanym początkiem VF, arytmia została wywołana przez PVC (ang. *premature ventricular complexes*) o krótkim czasie sprzężenia, co przełożyło się na częstość występowania SCVF wynoszącą 14% (31/228) dla całej kohorty i 91% (31/34) dla osób z udokumentowaną inicjacją arytmii.

Chinidyna stosowana była u 19/31 (61%) pacjentów z SCVF (mediana dawki: 733 mg). Częstość nawrotu VF po zastosowaniu chinidyny była istotnie mniejsza niż bez zastosowania chinidyny (0,1 vs 1,2 zdarzenia/rok, $p < 0,0001$). Chinidyna była skuteczna u pacjentów z DPP6 i bez DPP6.

Ograniczenia:

- brak szczegółowych informacji na temat stosowania chinidyny (dawkowania, postaci, czasu leczenia, formy chemicznej).

Steinberg 2021

Celem badania Steinberg 2021 było ustalenie fenotypu i częstości występowania SCVF w dużej kohorcie osób, które doświadczyły zatrzymania krążenia o niewyjaśnionej etiologii (ang. *unexplained cardiac arrest*, UCA). Badanie opiera się na danych z rejestru CASPER (*Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry*).

Rejestr CASPER jest krajowym, kanadyjskim, wielośrodkowym rejestrem, który od 1 stycznia 2004 r. prospektywnie rejestruje osoby, które przeżyły UCA oraz członków ich rodzin (pokrewieństwo I-stopnia), a także krewnych I-stopnia ofiar nagłej śmierci z niewyjaśnionej przyczyny (ang. *sudden unexplained death*, SUD).

Do niniejszego badania włączono osoby z historią zatrzymania krążenia (z resuscytacją) i wstępną diagnozą IVF/UCA po kompleksowej ocenie klinicznej i negatywnych lub niejednoznacznych wynikach badań genetycznych. Kwalifikujące się osoby były rejestrowane od stycznia 2004 r. do września 2019 r. Do badania kwalifikowały się wszystkie osoby z nawracającym VF/polimorficznym częstoskurczem komorowym (VT) w dowolnym momencie obserwacji.

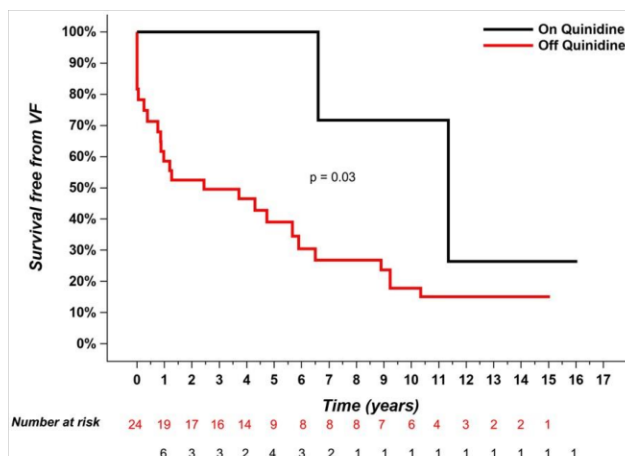
Do badania włączono 364 osoby, które przeżyły UCA, z których 24 (6,6%) spełniało kryteria diagnostyczne SCVF. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 51 (IQR: 25-100) miesięcy i była podobna u osób z SCVF i UCA.

Nawracające utrzymujące się komorowe zaburzenia rytmu serca wystąpiły u 22/24 (92%) osób z SCVF i u 8/340 (2,4%) osób z UCA ($p < 0,001$). Burza elektryczna wystąpiła u 21% osób z SCVF (5/24), nie wystąpiła u żadnej osoby z UCA ($p < 0,001$). Mediana czasu do nawrotu komorowej arytmii w SCVF wynosiła 31 miesięcy.

W czasie trwania obserwacji 12/24 osoby z SCVF (50%) otrzymały chinidynę (średnia dawka dobową 667 ± 400 mg) z powodu nawracającego VF. Pacjentów obserwowano w trakcie leczenia chinidyną a jako kontrolę przyjęto okres przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci otrzymujący chinidynę byli to pacjenci, u których często występowały wyładowania ICD lub którzy doświadczyli burzy elektrycznej.

Terapia chinidyną istotnie statystycznie zmniejszyła ryzyko nawrotu VF u pacjentów z SCVF ($p = 0,03$), co zaprezentowano na rysunku poniżej (Ryc. 1). W medianie czasu obserwacji wynoszącej 65,5 miesiąca (IQR: 19,5-138) podczas leczenia chinidyną u 83% pacjentów z SCVF nie wystąpiły dalsze nawroty VF, podczas gdy u 17% (2/12) występowały nawracające komorowe zaburzenia rytmu serca, ze średnim opóźnieniem wynoszącym $43,8 \pm 18,5$ miesiąca po wprowadzeniu chinidyny. Nawracające VF wystąpiły tylko u pacjentów przyjmujących bardzo małe dawki chinidyny (< 300 mg na dobę).

Autorzy publikacji wskazują, że obecnie optymalna dawka chinidyny nie jest znana i nie można wykluczyć zależności jej skuteczności od dawki.



Ryc. 1 Skumulowane ryzyko nawrotu migotania komór stratyfikowane przez obecność lub brak leczenia chinidyną – populacja SCVF

Wnioski: Zdaniem autorów badania chinidyna jest skuteczna w leczeniu SCVF i powinna być traktowana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nawracającymi epizodami choroby.

Ograniczenia:

- brak szczegółowych informacji na temat stosowania chinidyny (dawkowania, postaci, formy chemicznej),
- brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania chinidyny.

Nawracające burze elektryczne

Wiliam 2023

Opis przypadków 2 pacjentów, u których wystąpił polimorficzny częstoskurcz komorowy 3-5 dni po operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG).

Przypadek 1

Opis przypadku pacjenta, który przeszedł CABG 8 dni po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcina ST. W początkowym okresie u pacjenta nie wystąpiły arytmie komorowe zarówno przed CABG jak i po zabiegu. W 3 dobie po operacji, odnotowano (PVC) z krótkim odstępem sprężenia wynoszącym 347 ms. Nie stwierdzono nowego uniesienia odcinka ST, co sugerowałoby niedokrwienie mięśnia sercowego. W ciągu kolejnych 18 godzin wystąpiły nawracające epizody PMVT inicjowane przez PVC z siedmioma epizodami przejścia w VF wymagającymi kardiowersji. W 3 dobie po wystąpieniu burzy elektrycznej podano dożylny wlew amiodaronu (40 mg/godz.) i lignokainy (120 mg/godz.).

Koronarografia i badanie pomostów naczyniowych wykazały "zagięcie" pomostu tętnicy promieniowej do skośnej gałęzi brzożnej (OM), z 60% angiograficznym zwężeniem i przepływem TIMI 3. Pozostałe pomosty były w pełni drożne. Biorąc pod uwagę trwające epizody PMVT, podjęto decyzję o wykonaniu przeszłokornej angioplastyki wieńcowej (PCI) w zagiętym segmencie za pomocą pojedynczego stentu uwalniającego lek o wymiarach 3,5x18 mm. Umieszczenie stentu nie miało wyraźnego wpływu na burzę arytmiczną, a pacjenta notowano kolejne epizody PMVT do 4. doby po operacji. Obciążenie PVC znacznie zmniejszyło się w 5. i 6. dobie pooperacyjnej, bez dalszych epizodów PMVT. W 7. dobie pooperacyjnej wystąpił nawrót bardzo częstych PVC i nieutralnych polimorficznych częstoskurczów komorowych z kolejnymi dwoma epizodami VF wymagającymi kardiowersji.

Rozpoczęto podawanie doustnego siarczanu chinidyny w dawce 200 mg trzy razy na dobę. Częstość występowania PVC znacznie zmniejszyła się w ciągu 6 godzin po podaniu chinidyny i nie odnotowano dalszych epizodów PMVT lub VF do końca pobytu pacjenta w szpitalu.

W 10 dobie pacjentowi wszczepiono dwujamowy ICD i kontynuowano podawanie amiodaronu i siarczanu chinidyny przez sześć miesięcy po wypisie ze szpitala. W ciągu 3 miesięcy od wypisu u pacjenta nie odnotowano arytmii komorowych. W krótkim i średnim okresie obserwacji nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z chinidyną.

Przypadek 2

Opis przypadku 62-letniego mężczyzny, który przeszedł CABG w trybie nagłym 6 godzin po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

U pacjenta nie wystąpiły żadne utrwalone arytmie podczas STEMI, operacji CABG jak również we wczesnym okresie pooperacyjnym. W 3. dobie zaobserwowano częste krótkie PVC (*coupling interval* 358 ms. W ciągu 24 godzin występowały częste PMVT, inicjowane przez te same PVC o krótkim czasie sprzężenia. Wykonano koronarografię, która ujawniła drożne pomosty aortalno-wieńcowe i stabilną chorobę wieńcową. Rozpoczęto wlew dożylny amiodaronu (40 mg/godz.) i lignokainy (100 mg/godz.). Pomimo zastosowanego leczenia utrzymywały się komorowe zaburzenia rytmu serca wymagające kardiowersji. Pacjent został następnie poddany żylną-tętniczej pozaustrojowej oksigenacji membranowej (VA-ECMO).

W 4. dobie po operacji zaprzestano podawania lignokainy i rozpoczęto doustne podawanie siarczanu chinidyny w dawce 200 mg trzy razy na dobę. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano szybką (po ok 4 godz. po podaniu pierwszej dawki chinidyny) kontrolę arytmii, bez dalszych epizodów PMVT. W 7. dobie zaprzestano podawania chinidyny i rozpoczęto leczenie amiodaronem. W 11. Dobie pacjentowi wszczepiono dwujamowy ICD. Sześć godzin po dekanulacji ECMO u pacjenta doszło do wystąpienia VF. Telemetryczny monitoring ujawnił PMVT. Pacjentowi ponownie podano wlew dożylny amiodaronu i doustny siarczan chinidyny w dawce 200 mg dwa razy na dobę. W ciągu kolejnych 6 godzin wykonano 4 kardiowersje, po czym PMVT ustąpił. U pacjenta kontynuowano podawanie doustnej chinidyny i amiodaronu podczas dalszego pobytu w szpitalu. Nie udokumentowano kolejnych epizodów PMVT oraz VF. Podczas kontroli ambulatoryjnej 3 miesiące po wszczepieniu ICD nie zarejestrowano tachyarytmii komorowych. W krótkim i średnim okresie obserwacji nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem chinidyny.

Spartalis 2019

Opis przypadku 14-letniego chłopca, który trafił na oddział ratunkowy po epizodzie utraty przytomności. EKG wykazało QT wynoszący 320 ms i QTc wynoszący 320 ms. Badania ECHO, MR serca i koronarografia nie wykazały nieprawidłowości. Pacjent uzyskał pozytywny wynik programowanej stymulacji komorowej z powodu VT. Pacjentowi wszczepiono kardiowerter-defibrylator. W badaniach genetycznych nie ujawniono żadnych mutacji. Po 5 miesiącach u pacjenta wystąpiła burza elektryczna z 16 kolejnymi zaburzeniami typu *torsade de pointes*, które przekształciły się w VF. Epizody te były wywołane przedwczesnym pobudzeniem komorowym. Nieskuteczne okazały się dożylny wlewy esmololu i amiodaronu, podobnie jak terapia sotalolem. Pacjent otrzymywał doustną dawkę nasycającą chinidyny wynoszącą 500 mg, a następnie 250 mg dwa razy na dobę. W wyniku zastosowanego leczenia zaobserwowano ustąpienie przedwczesnych pobudzeń i epizodów arytmii.

Ograniczenia badań:

- badania niskiej jakości, opisy przypadków lub serii przypadków,
- w opisie przypadku Spartalis 2019 nie scharakteryzowano rodzaju podawanej chinidyny,
- przedstawione wyniki dotyczą stosowania różnych dawek chinidyny.

Różne wskazania

Malhi 2019

Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej ukierunkowane na określenie skuteczności stosowania chinidyny w zapobieganiu komorowym zaburzeniom rytmu serca, jak również zbadanie dostępności chinidyny w Kanadzie.

Do badania włączono pacjentów w wieku powyżej 8 lat przyjmujących chinidynę w celu zapobiegania lub leczenia komorowej arytmii. Osoby te zostały zidentyfikowane przez *Hearts in Rhythm Organization*, która łączy sieć klinik specjalizujących się w leczeniu dziedzicznej arytmii w Kanadzie, włączając rejestr CASPER⁷. Przypadki zostały retrospektywnie przeanalizowane pod kątem charakterystyki pacjenta, wskazań do stosowania chinidyny, częstości występowania nawracających komorowych zaburzeń rytmu serca oraz problemów z dostępnością chinidyny.

Ponieważ badanie zostało zaprojektowane tak, aby obejmowało tylko pacjentów obecnie przyjmujących chinidynę, uczestniczący w nim badacze zostali poproszeni o zidentyfikowanie pacjentów, u których stosowanie chinidyny zostało przerwane. W przypadku tych pacjentów badacze zostali poproszeni o wskazanie przyczyny przerwania leczenia chinidyną.

Zidentyfikowano 46 pacjentów stosujących chinidynę, którzy spełnili kryteria włączenia do badania. Badaną populację stanowiły głównie osoby rasy kaukaskiej w średnim wieku, z zachowaną funkcją lewej komory. Nagła nieoczekiwana śmierć w rodzinie wystąpiła u 6 osób. U 87% pacjentów stwierdzono zespół "żałamka J". Zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji i idiopatyczne migotanie komór stanowiły rozpoznanie odpowiednio u 13 (28%), 6 (13%) i 21 osób (46%). Wszystkim pacjentom z wyjątkiem 2 wszczepiono ICD.

⁷ Podstawowe informacje o rejestrze przedstawiono w opisie badania Steinberg 2021

Wyniki w zakresie częstości występowania wylądowań (ang. *shocks*) ICD „przed i po rozpoczęciu leczenia” chinidyną oceniano za pomocą analizy *intention-to-treat* (ITT), natomiast analizę zdarzeń „w trakcie leczenia” przeprowadzono po wykluczeniu pacjentów, u których przerwano leczenie chinidyną lub którzy nie stosowali się do zaleceń lekarskich.

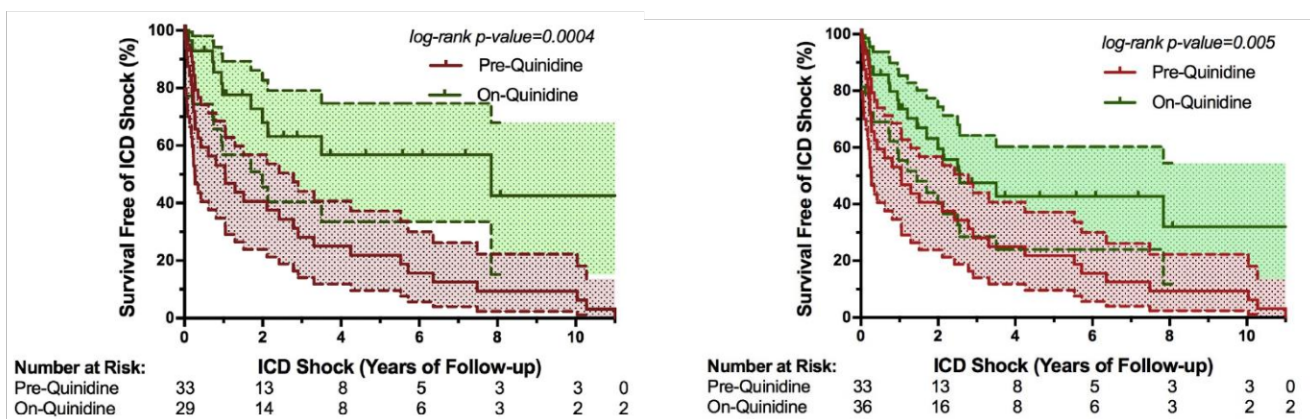
Najczęstszym lekiem antyarytmicznym stosowanym przed chinidyną był amiodaron, następnie beta-blokery i sotalol. U większości pacjentów przerwano leczenie z powodu nawrotu wylądowania ICD. Leczenie chinidyną rozpoczynano średnio 3,9 roku po wstępnej diagnozie. Siarczan chinidyny był preparatem stosowanym u większości pacjentów (96%)⁸. Informacje na temat czasu stosowania i dawkowania chinidyny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Dawkowanie i czas stosowania chinidyny w badaniu Malhi 2019

Dawkowanie i czas stosowania	Zakres wartości (średnia ± SD)
Rozpoczęcie stosowania chinidyny po diagnozie (miesiące)	0-163 (46±107)
Czas stosowania chinidyny (miesiące)	1,5-195 (40±40)
Maksymalna dawka, mg	400-2 400 (766±367)
Bieżąca dawka, mg	200-1 200 (715±257)

W porównaniu z okresem poprzedzającym stosowanie chinidyny, leczenie chinidyną znacznie zmniejszyło liczbę kolejnych wylądowań ICD. Całkowita liczba wylądowań ICD na pacjenta wynosiła 7,47±12,3 przed rozpoczęciem leczenia chinidyną i 0,86±1,69 podczas leczenia chinidyną w ciągu 43,8±41,8 miesięcy jej stosowania (RR=8,7; p<0,001). Częstość występowania burzy VT, definiowanej jako 3 lub więcej utrzymujących się epizodów VT w ciągu 24 godzin, była również istotnie statystycznie mniejsza po rozpoczęciu stosowania chinidyny – w okresie przed stosowaniem chinidyny zaobserwowano 36 epizodów burzy VT, w porównaniu z 3 epizodami po rozpoczęciu leczenia chinidyną (p<0,001).

Analiza częstości występowania zdarzeń „w trakcie leczenia” chinidyną (po wykluczeniu z analizy 7 pacjentów, u których wystąpiły wylądowania ICD podczas przerwania lub nieprzestrzegania zaleceń dot. chinidyny) wykazała istotnie statystycznie większe przeżycie wolne od wylądowania ICD u pacjentów po rozpoczęciu leczenia chinidyną (p=0,0004) – Ryc. 2 A. Analiza ITT częstości wylądowań ICD przed i po rozpoczęciu stosowania chinidyny również wskazuje, że pacjenci przyjmujący chinidynę mieli istotnie statystycznie zwiększone skumulowane przeżycie wolne od wylądowań ICD (p=0,005) – Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. B



Ryc. 2. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla częstości wylądowań ICD z chinidyną i bez niej: A. analiza „w trakcie leczenia”, B. analiza ITT

U 6 pacjentów wystąpiły nawracające komorowe zaburzenia rytmu serca podczas przejściowego przerwania stosowania chinidyny. Doprowadziło to do wylądowań ICD u 5 pacjentów, z ustąpieniem po wznowieniu stosowania chinidyny u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 1, u którego nie prowadzono dalszej obserwacji. Spośród ośrodków, które odpowiedziały na ankietę i miały doświadczenie z co najmniej 1 pacjentem leczonym chinidyną, żaden nie zidentyfikował pacjentów, u których konieczne było przerwanie leczenia chinidyną z powodu niepowodzenia klinicznego lub działań niepożądanych. Jeden pacjent leczony chinidyną zmarł w domu i przypuszczalnie stwierdzono u niego arytmiczną przyczynę zgonu, bez zbadania ICD.

⁸ U 2% pacjentów stosowano hydrochinidynę i u 2% inną postać chinidyny.

Działania niepożądane przypisywane chinidynie wystąpiły u 13 pacjentów, z czego 8 wymagało zmniejszenia dawki chinidyny. U 3 pacjentów wystąpiła biegunka, u 2 depresja lub zmęczenie, natomiast ból głowy, wysypka, parestezja, duszność wystąpiły u pojedynczych pacjentów. 4 działania sklasyfikowano jako „nieokreślone”.

Wnioski autorów badania wskazują, że stosowanie chinidyny wiąże się ze zmniejszeniem nawracających komorowych zaburzeń rytmu serca (**niższe obciążenie wyładowaniami ICD i zwiększone przeżycie wolne od wyładowań ICD**) u pacjentów z zespołem Brugada, zespołem wczesnej repolaryzacji i idiopatycznym migotaniem komór, przy minimalnej toksyczności wymagającej przerwania leczenia.

Ograniczenia:

- Ze względu na projekt badania, badano tylko pacjentów aktualnie przyjmujących chinidynę. Pacjenci, u których leczenie chinidyną nie zadziałało mogli nie zostać zidentyfikowani;
- Wielu pacjentów rozpoczęło leczenie chinidyną po wystąpieniu przełomowych (*breakthrough*) wyładowań ICD lub burzy VT – w opinii Autorów ryzyko przeszacowania efektu zmniejszenia arytmii komorowej związanej ze stosowaniem chinidyny.

7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa chinidyny, w postaci tabletek, w analizowanych wskazaniach przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności klinicznej 7.2.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych poniższych źródłach:

- ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (UK) – chinidyna w leczeniu malarii i nocnych skurczów nóg,
- ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (Izrael) – chinidyna w leczeniu wybranych zaburzeń rytmu serca: migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i komorowe zaburzenia rytmu.
- stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO.

Uwzględnione w ChPL szczególne ostrzeżenia dotyczą zatrucia chinidyną (ang. *cinchonism*), występowania zaburzeń serca, nadwrażliwości na chinidynę, niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej oraz trombocytopenii.

Zatrucie chinidyną występuje częściej w przypadku przedawkowania, ale może wystąpić nawet po normalnych dawkach. W łagodnej postaci objawy obejmują szum w uszach, upośledzenie słuchu, wysypkę, ból głowy, nudności i zaburzenia widzenia. Objawy o cięższym przebiegu mogą obejmować objawy żołądkowo-jelitowe, zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zaburzenia postrzegania barw, zwężenie pola widzenia i całkowita ślepota), zaburzenia OUN, kardiotoxyczność i śmierć.

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Działanie niepożądane na podstawie ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (UK)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane [^]
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Trombocytopenia, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, hipoprotrombinemia, hemoglobinuria, zespół hemolityczno-mocznicowy, pancytopenia, pancytopenia, agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego	Zapalenie skóry, obrzęk, rumień, liszaj płaski, reakcje nadwrażliwości (astma, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło, gorąca i zarumieniona skóra, gorączka, świąd, zakrzepowa plamica małopłytkowa i pokrzywka)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie, uczucie splątania
Zaburzenie układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, podniecenie, utrata przytomności, śpiączka, śmierć
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia barw, zwężenie pola widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne, upośledzenie słuchu
Zaburzenia serca	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, spadek ciśnienia krwi z niskim tętnem, wydłużenie odstępu QT, poszerzenie zespołu QRS, spływanie załamka T
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli, astma, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha*

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane [^]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień, wysypka, pokrzywka, wypryskowe zapalenie skóry, obrzęk, rumień, liszaj płaski, świąd, nadwrażliwość na światło, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni, nasilenie miastonii
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek (może być spowodowana mechanizmem immunologicznym lub niewydolnością krążenia), skąpomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Poronienie**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka

* Może wystąpić po długim czasie stosowania chinidyny.

** Toksyczne dawki chinidyny mogą wywoływać poronienie, ale niezasadne jest wstrzymanie podania leku, jeśli mniej toksyczne leki przeciwmalaryczne nie są dostępne

[^] w ChPL nie wskazano częstości występowania działań niepożądanych

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (Izrael)

W opisie wskazuje się, iż preparaty chinidynowe były stosowane od wielu lat, ale istnieją tylko nieliczne dane, na podstawie których można określić częstość występowania działań niepożądanych. Jako najczęstsze działania niepożądane wymieniono: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunkę, nudności, wymioty i zgagę/zapalenie przełyku. W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach badania, w którym udział wzięło 245 dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, którzy otrzymali chinidynę w terapii przedwczesnych pobudzeń komorowych.

Tabela 23. Działania niepożądane na podstawie badania liczącego 235 pacjentów leczonych chinidyną w terapii przedwczesnych pobudzeń komorowych, na podstawie ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg (Izrael)

Zdarzenie niepożądane	Liczba zgłoszeń (%)
Biegunka	85 (35)
Podrażnienie górnego odcinka przewodu pokarmowego ("upper gastrointestinal distress")	55 (22)
Uczucie pustki w głowie	37 (15)
Ból głowy	18 (7)
Zmęczenie	17 (7)
Kołatania serca	16 (7)
Ból „anginopodobny” (angina-like pain)	14 (6)
Oslabienie	13 (5)
Wysypka	11 (5)
Zaburzenia widzenia	8 (3)
Zmiany nawyków sennych	7 (3)
Drżenie	6 (2)
Nerwowość	5 (2)
Brak koordynacji	3 (1)

W ChPL zwrócono uwagę, iż wymioty i biegunka występują jako pojedyncze reakcje przy osiągnięciu poziomu terapeutycznego chinidyny, ale mogą również stanowić pierwsze oznaki zatrucia chinidyną, objawiającego się: szumem w uszach, odwracalną utratą słuchu, głuchotą, zawrotami głowy, niewyraźnym lub podwójnym widzeniem, światłowstrętem, bólem głowy oraz dezorientacją i delirium. Zatrucie chinidyną jest najczęściej oznaką przewlekłej toksyczności chinidyny, ale może wystąpić u wrażliwych pacjentów po pojedynczej dawce.

Ponadto, w ciągu pierwszych kilku tygodni terapii notowano kilka przypadków hepatotoksyczności, w tym ziarniniakowego zapalenia wątroby. Remisję objawów osiągnięto w większości przypadków po wyłączeniu chinidyny z terapii.

Do objawów związanych z leczeniem chinidyną występujących w ramach zaburzeń układu immunologicznego należą: gorączka, pokrzywka, zaczerwienienie, wysypka złuszcząca, skurcz oskrzeli, zmiany łuszczykopodobne, świąd i powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość hemolityczna, zapalenie naczyń, zapalenie płuc, plamica małopłytkowa, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk naczynioruchowy, agranulocytoza, zespół suchego oka, bóle stawów, bóle mięśni, wzrost poziomu enzymów mięśniowo-szkieletowych w surowicy oraz zaburzenie przypominające układowy toczek rumieniowaty.

Raportowano wiele doniesień o omdleniu. Zgłaszano również wystąpienie drgawek, lęku i ataksji, przy czym nie określono jednoznacznie przyczyny. Jednostkowo obserwowano ostre reakcje psychotyczne występujące po pierwszej dawce chinidyny.

Do innych sporadycznie zgłaszanych działań niepożądanych należały: depresja, rozszerzenie źrenic, zaburzone postrzeganie barw, ślepotą nocną, mroczki, zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia pola widzenia, nadwrażliwość na światło i zaburzenia pigmentacji.

URPLWMIPB

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji na stronie internetowej URPLWMIPB.

WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 18 marca 2024 r. odnaleźli dane na temat 3 960 zgłoszonych reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia chinidyną. Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 0006), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (982), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (936), zaburzeń krwi i układu limfatycznego (881) oraz zaburzeń serca (646). W grupie zaburzeń ogólnych najczęściej raportowano przypadki gorączki (503) oraz wystąpienie zgonów (96). W zakresie zmian skórnych notowano przede wszystkim wystąpienie wysypki (302), w zakresie zaburzeń żołądkowo-jelitowych – biegunki (508), w zakresie zaburzeń krwi i układu limfatycznego – trombocytopenii (668), w zakresie zaburzeń serca – tachykardii komorowej (109).

Baza ADRR

W dniu 18.03.2024 r. analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 214 zgłoszeniach raportowanych do marca 2024 r. dla chinidyny. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło kategorii: zaburzenia ogólne i stanów w miejscu podania (78) i zaburzeń serca (74). Najwięcej ciężkich działań niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stanów w miejscu podania (75) i zaburzeń serca (70).

EMA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

FDA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania siarczanu chinidyny na stronie internetowej FDA. Odnaleziono jedynie ulotkę/charakterystykę podsumowującą dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających glukonian chinidyny oraz tabletek zawierających poligalakturonian chinidyny zarejestrowane w leczeniu arytmii. Główne ostrzeżenia w zakresie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca dotyczą zwiększonej śmiertelności, działania proarytmicznego, paradoksalnego zwiększenia rytmu w czasie migotania/trzepotania przedsionków, zaostrzenia bradykardii w zespole chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, pobudzenia nerwu błędnego oraz wystąpienia trombocytopenii.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem, w 2023 roku wydano 3 zgody dla 2 pacjentów na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Quinidine Sulfate Tablets w przedmiotowych wskazaniach, na łączną liczbę 1 800 tabletek (60 opakowań po 30 tabletek), tym samym wydatki związane z refundacją ww. produktu leczniczego w ocenianych wskazaniach z perspektywy płatnika publicznego (przy uwzględnieniu ceny 1 803,44 zł za opakowanie 30 tabletek) wyniosły ok. 108 206 zł netto.

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

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu Ministerstwa Zdrowia, szacunkowa cena netto produktu leczniczego Quinidine Sulfate Tablets wynosi 1 803,44 zł za opakowanie 30 tabletek.

Produkt leczniczy Quinidine Sulfate 200 mg występuje również w opakowaniu po 100 tabletek, którego cena rynkowa jest znacząco niższa niż cena wnioskowanego opakowania 30 tabletek. Zgodnie z informacjami przedstawionych na stronie <https://www.drugs.com/price-guide/quinidine> (data dostępu 11.03.2024 r.) cena opakowania zawierającego 100 tabletek wynosi \$35,69 tj. 139,90 zł⁹ (cena jednostkowa za tabletkę \$0,36 tj. 1,41), podczas gdy cena opakowania 30 tabletek wynosi \$394,24 tj. 1 545,42 zł (cena jednostkowa za tabletkę \$13,14 tj. 51,51 zł). Na rzecz oszacowań dla opakowania 100 tabletek przyjęto cenę 139,90 zł, natomiast dla opakowania 30 tabletek przyjęto cenę zgodnie z informacją przekazaną przez MZ tj. 1803,44 zł.

Mając na uwadze brak wiarygodnych danych epidemiologicznych oraz wynikające z tego duże rozbieżności opinii eksperckich w zakresie szacowanej liczby pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana, fakt że u 1 osoby może występować więcej niż 1 wnioskowane wskazanie (wskazania się pokrywają), ale przede wszystkim mocno ograniczoną dostępność chinidyny na rynku światowym zdecydowano, że na rzecz oszacowań potencjalnych wydatków płatnika publicznego uwzględnione zostaną dane przekazane przez MZ dot. rzeczywistej liczby refundacji produktu Quinidine Sulfate z 2023 r. Ze względu na powyższe, oszacowano koszty terapii ww. lekiem przypadające na dwóch pacjentów, bez podziału na wskazania.

Zarówno zidentyfikowane rekomendacje kliniczne, jak i badania pierwotne nie podają jednoznacznie sposobu dawkowania chinidyny we wnioskowanych wskazaniach. W zidentyfikowanych ChPL Quinidine Sulfate dawkowanie chinidyny zostało określone wyłącznie dla zagrażającej życiu arytmii komorowej tj. 200 mg doustnie co 6 godzin (dorośli), czyli 800 mg dziennie (4 tabletki), z możliwością zwiększenia dawki. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z danymi ze strony <https://www.whocc.no>¹⁰ DDD wynosi 1 200 mg. Mając powyższe na uwadze w oszacowaniach uwzględniono obie ww. wartości, przyjmując wariant min-max. Oszacowanie przeprowadzono przyjmując założenie, że produkt leczniczy będzie stosowany przez pacjenta codziennie przez rok.

Przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Quinidine Sulfate we wnioskowanych wskazaniach. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, koszt leczenia ww. produktem leczniczym dwóch pacjentów w rocznym horyzoncie czasowym¹¹, w zależności od dziennej dawki leku (800 lub 1 200 mg), wyniesie:

- w przypadku opakowania zawierającego 100 tabletek **od 4,2 tys. do 6,2 tys. zł**,
- w przypadku opakowania zawierającego 30 tabletek **od 176,7 tys. do 263,3 tys. zł**.

⁹ według kursu walut z 11.03.2024 r. udostępnionego na stronie Narodowego Banku Polskiego, Tabela A – 1 USD 3,92 PLN, dostęp: <http://www.nbp.pl/kursy/KursyA.html>

¹⁰ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C01BA01&showdescription=yes; data dostępu: 05.03.2024 r.

¹¹ Przyjęto, że rok ma 365 dni

Szczegóły przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24. Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji – perspektywa płatnika publicznego

Produkt leczniczy	Dawkowanie [mg/dzień]	Liczba tabletek na rok na 1 pacjenta	Liczba opakowań na rok na 1 pacjenta	Cena netto sprzedaży (zł) / opakowanie	Koszt dla płatnika publicznego na 1 pacjenta [zł]	Koszt dla płatnika publicznego na 2 pacjentów [zł]
Quinidine Sulfate (chinidinum) 200 mg, 30 tabletek	800 mg (4 tabletki)	1 460	49	1 803,44	88 369	176 737
	1 200 mg (6 tabletek)	2 190	73		131 651	263 302
Quinidine Sulfate (chinidinum) 200 mg, 100 tabletek	800 mg (4 tabletki)	1 460	15	139,90	2099	4 197
	1 200 mg (6 tabletek)	2 190	22		3078	6 156

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Niniejsza ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Quinidine Sulfate Tablets, Quinidine Sulfate, tabletki 200 mg, we wskazaniach: zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca, idiopatyczne migotanie komór, nawracające burze elektryczne.

Chinidyna była wcześniej oceniana przez Agencję: w 2014 r. – ocena produktu leczniczego Kiniduron (chinidinum), tabletki 200 mg we wskazaniach arytmia i napadowe migotanie przedsionków. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji; oraz w 2018 r. – ocena produktów leczniczych Kinidinesulfaat, chinidinum, tabletki 200 mg; Quinidine Sulfate, chinidinum, tabletki 200 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji, pod warunkiem monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ww. produktów leczniczych.

Problem zdrowotny

Zespół Brugadów (BrS) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną, arytmogenną chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, występującą u osób bez nieprawidłowości strukturalnych serca, 8 razy częściej u mężczyzn. Choroba manifestuje się omdleniami spowodowanymi szybkim wielokształtnym częstoskurczem komorowym (ang. ventricular tachycardia, VT), często ustępującym samoistnie, zatrzymaniem czynności serca lub nagłym zgonem. Pomiędzy epizodami VT chorzy nie mają objawów. Choroba ujawnia się zwykle w 20.–40. r.ż., niekiedy wcześniej, zwłaszcza w postaciach złośliwych. Do zatrzymania czynności serca dochodzi głównie w 3. lub 4. dekadzie życia. Występuje z częstością 5-66 przypadków / 10 000 osób. Stanowi przyczynę 4-12% wszystkich nagłych zgonów oraz 20-50% zgonów osób bez rozpoznanej strukturalnej choroby serca. Częstość występowania zespołu Brugadów jest ok. 10 razy większa u mężczyzn niż u kobiet.

Zespół wczesnej repolaryzacji (ERS), nazywany również zespołem fali J, jest zaburzeniem czynności mioelektrycznej serca manifestującym się w zapisie EKG. Wczesna repolaryzacja jest traktowana jako „uniesienie punktu J o $\geq 0,1$ mV w ≥ 2 sąsiadujących odprowadzeniach znad ściany dolnej (II, III, aVF) lub bocznej” (I, aVL, V4–V6). Przy dołączeniu się objawów klinicznych (omdlenia, arytmie komorowe) do elektrokardiograficznego obrazu ER, mówimy o „zespolu ER”. ER definiowany jako uniesienie punktu J $\geq 0,1$ mV w odprowadzeniach znad ściany dolnej i bocznej obserwowane są u 1% o 24% populacji ogólnej, najczęściej u sportowców i osób dorosłych. Większe uniesienie punktu J $\geq 0,2$ mV występuje rzadziej, u 0,6% do 6,4%. Pomimo faktu, iż ER jest dość rozpowszechniony w populacji ogólnej, to migotanie komór występuje rzadko z uwagi na fakt, iż wielu chorych nie ma dodatkowych czynników ryzyka groźnych arytmii, które rośnie w razie współwystępowania dodatkowych patologii (np. niedokrwienia).

Komorowe zaburzenia rytmu serca (VA) są arytmiami powstającymi w mięśniu komór serca poniżej rozwidlenia pęczka Hisa (pęczek Hisa jest częścią układu bodźco-przewodzącego serca, fizjologicznie przenoszącą pobudzenie generowane w pierwszorzędowym rozruszniku – węźle zatokowym). Zaburzenia te mogą być rozmaicie klasyfikowane, biorąc pod uwagę różne kryteria podziału oraz etiopatogenezę, jak i znaczenie kliniczne. Pojedyncze zaburzenia komorowe mogą również występować u osób zdrowych (poniżej 200/dobę). Częstość występowania arytmii komorowej wzrasta wraz z wiekiem oraz uszkodzeniem serca. Dla oceny rokowania kluczowe znaczenie ma ocena rodzaju arytmii i jej nasilenie kliniczne oraz współistnienie chorób serca (choroba niedokrwienna, kardiomiopatie, wady serca).

Idiopatyczne migotanie komór (IVF) jest spontanicznym migotaniem komór (VF) występującym u osoby bez choroby strukturalnej serca (po wykluczeniu ChNS, wady zastawkowej, zapalenia mięśnia sercowego, kardiomiopatii, pierwotnej zdefiniowanej choroby elektrycznej serca oraz zatrucia lekami). IVF odpowiada za ~5% przypadków nagłego zatrzymania krążenia. Występuje u około u średnio 5–10% osób, które przeżyły nagłe zatrzymanie krążenia, często u młodych osób bez strukturalnej choroby serca lub wrodzonej, rodzinie uwarunkowanej kanałopatii. Choroba ma charakter idiopatyczny, zatem o nieznanym etiologii. Wobec ograniczonych możliwości i dostępu do molekularnych badań w kierunku kanałopatii nie udaje się ustalić potencjalnego patomechanizmu schorzenia.

Burzę elektryczną (ES) definiuje się jako bardzo częste (≥ 3 w ciągu 24 h) epizody VT wymagające interwencji terapeutycznych. Najczęściej problem dotyczy chorych z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ang. implantable cardioverter defibrillator, ICD) i licznymi uzasadnionymi interwencjami ICD. Skrajną postacią ES jest „złośliwa burza elektryczna”, w przypadku której 10 lub więcej adekwatnych wyładowań ICD następuje w czasie

60 min. Brakuje szczegółowych danych na temat częstości występowania ES w populacji ogólnej. W populacji chorych z ICD częstość występowania ES jest mniejsza w przypadku implantacji urządzenia w prewencji pierwotnej (4%) niż w prewencji wtórnej (10–40%).

Wytyczne kliniczne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących ocenianych wskazań, tj.: zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca, idiopatyczne migotanie komór oraz nawracające burze elektryczne (ESC 2022, ASC 2021, JCS/JHRS 2020, CCS/CHRS 2020, SIGN 2018, AHA 2017).

Chinidyna została wskazana w 4 dokumentach wytycznych (ESC 2022, ASC 2021, JCS/JHRS 2020, AHA 2017) jako terapia do rozważenia u pacjentów z zespołem Brugadów (ESC 2022, JCS/JHRS 2020, AHA 2017, ACS 2021), komorowymi zaburzeniami rytmu serca (JCS/JHRS 2020, ACS 2021, AHA 2017), zespołem wczesnej repolaryzacji (ESC 2022, JCS/JHRS 2020), idiopatycznym migotaniem komór (ESC 2022) oraz z nawracającą burzą elektryczną (ESC 2022).

W leczeniu pacjentów z zespołem Brugadów chinidyna wskazywana jest jako terapia do rozważenia w przypadku osób kwalifikujących się do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora (ICD), lecz mających przeciwwskazania, z występującymi nawracającymi wyładowaniami ICD, nie wyrażających zgody na implantację (ESC 2022, JCS/JHRS 2020) oraz pacjentów z częstymi epizodami migotania komór (JCS/JHRS 2020). Wytyczne amerykańskie zalecają intensyfikację leczenia chinidyną lub ablacją cewnikową u pacjentów z nawracającymi wyładowaniami ICD w związku z polimorficznym częstoskurczem komorowym, ze spontanicznym zapisem elektrokardiograficznym Brugadów typu 1 i objawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca nie kwalifikujących się lub nie zgadzających na wszczęcie ICD (AHA 2017). Wytyczne austriackie wymieniają zespół Brugadów jako wskazanie do leczenia chinidyną (ASC 2021).

W leczeniu pacjentów z zespołem wczesnej repolaryzacji wytyczne europejskie wskazują na możliwość uzupełniającego zastosowania chinidyny względem terapii ICD u osób z nawrotami migotania komór, natomiast u osób z zespołem wczesnej repolaryzacji i omdleniem arytmicznym oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka, a także u bezobjawowych osób z zespołem wczesnej repolaryzacji z cechami wysokiego ryzyka w przypadku rodzinnego wywiadu występowania niewyjaśnionej nagłej śmierci u nieletniego pacjenta, zalecają rozważenie wszczęcia ICD lub zastosowania chinidyny (ESC 2022). Z kolei wytyczne japońskie uwzględniają chinidynę w terapii pacjentów z częstymi epizodami migotania komór oraz ze wskazaniem do wszczęcia ICD, ale odmawiających poddania się implantacji lub z przeciwwskazaniami do implantacji ICD (JCS/JHRS 2020).

W przypadku leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca wytyczne japońskie wskazują na możliwość zastosowania chinidyny w profilaktyce częstoskurczu typu *torsade de pointes* o krótkim czasie sprzężenia u pacjentów z chorobą niedokrwinną lub strukturalną chorobą serca, u pacjentów z zespołem krótkiego QT, u których wystąpiło zatrzymanie krążenia lub utrwalony częstoskurcz komorowy z przeciwwskazaniami do implantacji ICD oraz u pacjentów z zespołem krótkiego QT i rodzinną historią wystąpienia nagłej śmierci sercowej (JCS/JHRS 2020). Zgodnie z rekomendacjami amerykańskimi zastosowanie chinidyny może być pomocne w leczeniu pacjentów z zespołem krótkiego QT i nawracającymi, utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca (AHA 2017). Z kolei wytyczne austriackie wśród wskazań do możliwego zastosowania chinidyny wymieniają migotanie komór, migotanie komór w ostrym zawale serca, zespół krótkiego QT oraz złośliwe zaburzenia rytmu wywołane przez przedwczesne pobudzenie komorowe o krótkim sprzężeniu (ASC 2021).

Na możliwość zastosowania chinidyny w terapii pacjentów z idiopatycznym migotaniem komór oraz z nawracającą burzą elektryczną wskazują wytyczne europejskie. Zgodnie z ich zaleceniami w przypadku idiopatycznego migotania komór należy rozważyć wlew izoproterenolu, werapamil lub chinidynę w leczeniu ostrym i przewlekłym burzy elektrycznej lub nawracających wyładowań ICD. Natomiast w przypadku nawracającej burzy elektrycznej można rozważyć zastosowanie chinidyny w leczeniu pacjentów z chorobą wieńcową i burzą elektryczną z powodu nawracającego, wielokształtnego częstoskurczu komorowego, jeśli terapia innymi lekami antyarytmicznymi jest nieskuteczna (ESC 2022).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 18 badań pierwotnych, w tym dla poszczególnych wskazań: zespół Brugadów – 2 badania, zespół wczesnej repolaryzacji – 3 badania opisowe, komorowe zaburzenia rytmu serca – 7 badań (w tym 3 RCTs), idiopatyczne migotanie komór – 3 badania retrospektywne, nawracające burze elektryczne – 2 badania opisowe, dla różnych wskazań – 1 badanie kohortowe.

Dla wskazań zespół Brugadów, komorowe zaburzenia rytmu serca oraz idiopatyczne migotanie komór z uwagi na dostępność badań, w których chinidynę stosowano w większych grupach pacjentów, ograniczono się do analizy badań, w których lek otrzymywało co najmniej 10 pacjentów.

Zespół Brugadów

Badanie Michowitz 2019 obejmowało młodych pacjentów (≤ 20 r.ż.) z zespołem Brugadów, u których wystąpiły zdarzenia arytmiczne (AE). Około 1/3 nawracających AE wystąpiła podczas leczenia chinidyną bez większych różnic między grupami dzieci (≤ 12 r.ż.) oraz nastolatków (13–20 r.ż.). W badaniu opisywano jedynie pacjentów, u których doszło do nawrotu zdarzenia arytmicznego – brak grupy kontrolnej pacjentów (u których nie doszło do nawrotu). W badaniu nie scharakteryzowano sposobu leczenia chinidyną (brak opisu postaci, dawki oraz schematu podania), a poziom stężenia chinidyny po nawrocie AE był dostępny jedynie dla 2 pacjentów – w obu przypadkach poniżej zakresu terapeutycznego.

Badanie Mizusawa 2006 oceniało skuteczności stosowania niskich dawek chinidyny (300-600 mg) w zapobieganiu indukowanego (podczas PES) oraz spontanicznego migotania komór (VF) u pacjentów płci męskiej z zespołem Brugadów. Indukowanemu migotaniu komór udało się zapobiec u 44% (6 z 14) pacjentów. Stężenie chinidyny w surowicy było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów, u których indukowane VF nie wystąpiło względem pacjentów, u których doszło do indukowanego VF ($1,88 \pm 0,44$ vs $1,31 \pm 0,43$ mg/ml; $p < 0,05$). U 33% pacjentów z wszczepionym ICD, po zastosowaniu niskich dawek chinidyny nie odnotowano nawrotów migotania komór.

W obu badaniach nie odnotowano żadnych zgonów pacjentów leczonych chinidyną, natomiast w związku z zastosowanym leczeniem u 1 pacjenta wystąpiła biegunka (Mizusawa 2006). Należy podkreślić, że wnioskowanie o skuteczności leczenia chinidyną jest ograniczone, gdyż badania nie porównywały pacjentów leczonych chinidyną względem nieleczonych. Ponadto, nie pewności odnośnie możliwości przeniesienia wyników w zapobieganiu indukowanemu VF podczas protokołu PES na rzeczywistą prewencję VF w zespole Brugadów (badanie Mizusawa 2006).

Zespół wczesnej repolaryzacji

W opisach przypadków Zhang 2022, Voskoboinik 2020 oraz Tan 2015 scharakteryzowano pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, którym kardiowerter defibrylator (ICD). VF w kontekście ERS leczono doustą chinidyną w różnych dawkach. Chinidyna znacznie poprawiła stan zdrowia pacjentów. Pacjenci od czasu rozpoczęcia leczenia chinidyną pozostali bezobjawowi.

Idiopatyczne migotanie komór

Badania retrospektywne Groeneveld 2022 oraz Steinberg 2021 (rejestr CASPER) zostały ukierunkowane na określenie częstości występowania SCVF, stanowiącego podtyp IVF. Dodatkowo przedstawiono wyniki w zakresie skuteczności chinidyny. W badaniu Groeneveld 2022 chinidyna stosowana była u 19/31 (61%) pacjentów z SCVF (mediana dawki: 733 mg) a częstość nawrotu VF po jej zastosowaniu była istotnie mniejsza niż bez zastosowaniu chinidyny (0,1 vs 1,2 zdarzenia/rok, $p < 0,0001$). Również w badaniu Steinberg 2021 terapia chinidyną istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko nawrotu VF u pacjentów z SCVF. W medianie czasu obserwacji wynoszącej 65,5 miesiąca (IQR: 19,5-138) podczas leczenia chinidyną u 83% pacjentów z SCVF nie wystąpiły dalsze nawroty VF, podczas gdy u 17% (2/12) występowały nawracające komorowe zaburzenia rytmu serca, ze średnim opóźnieniem wynoszącym $43,8 \pm 18,5$ miesiąca po wprowadzeniu chinidyny. Nawracające VF wystąpiły tylko u pacjentów przyjmujących bardzo małe dawki chinidyny (< 300 mg na dobę).

Badanie Bergeman 2023 zostało ukierunkowane na ocenę długoterminowych wyników w zakresie śmiertelności, nawrotów IVF i terapii w postaci ICD u osób z haplotypem DPP6 (stanowiącym czynnik ryzyka występowania IVF) oraz wśród krewnych osób z haplotypem DPP6. Ogółem w badaniu chinidynę stosowało 25 pacjentów. Głównym wskazaniem do jej stosowania były nawracające VF, ale również napadowe migotanie przedsionków lub nietrwały częstoskurcz komorowy. Badanie to nie umożliwia wnioskowania na temat skuteczności chinidyny, natomiast przedstawia wyniki w zakresie bezpieczeństwa jej stosowania – u siedmiu pacjentów wystąpiły działania niepożądane: u 4 ze strony przewodu pokarmowego, u 1 zawroty głowy, u 1 podwyższenie progu defibrylacji i u 1 nieokreślone.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

W wieloosrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją (The Flecainide-Quinidine Research Group 1983), oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnego octanu flekainidu oraz siarczanu chinidyny u pacjentów z przewlekłymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi (PVC). Stwierdzono znamienne korzyść w zakresie $\geq 80\%$ tłumienia PVC wynikającą ze stosowania flekainidu względem chinidyny (85% vs 57%, $p < 0,0001$). W dalszej analizie uwzględniono liczbę pacjentów w każdej grupie, u których uzyskano co najmniej 80% redukcję częstości występowania PVC na minutę oraz całkowite (100%) wygaszenie zarówno występowania par (*couplets*) oraz pojedynczych (*beats*) pobudzeń w postaci częstoskurczu komorowego (złożony punkt końcowy). 68% pacjentów leczonych flekainidem spełniło powyższe kryteria (złożony punkt końcowy) w porównaniu z 33% pacjentów leczonych chinidyną ($p < 0,0001$). Zastosowanie flekainidu wiązało się z wydłużeniem odstępów PR i QRS bez konsekwencji klinicznych, natomiast chinidyna nie wykazała takiego wpływu. Odnotowano znamienne wydłużenie odstępu JT (QT minus QRS) przy zastosowaniu chinidyny w porównaniu do flekainidu. Ogółem 84 pacjentów z grupy flekainidu (60%) i 89 pacjentów z grupy chinidyny (65%) zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane ($p > 0,05$). Działania niepożądane związane ze stosowaniem flekainidu obejmowały: zawroty głowy, niewyraźne widzenie, ból głowy oraz nudności. Natomiast działania niepożądane dla chinidyny obejmowały biegunkę, nudności, ból głowy oraz zawroty głowy. Odnotowano 3 zgony w grupie chinidyny oraz 1 zgon w grupie flekainidu. Wszyscy pacjenci, u których doszło do zgonu przebyła w przeszłości ciężką chorobę wieńcową i zawał mięśnia sercowego.

W podwójnie zaślepionym RCT (badanie w układzie naprzemiennym, *crossover study*), w którym porównano bezpieczeństwo i skuteczność acebutololu względem chinidyny w tłumieniu przedwczesnych pobudzeń komorowych (PVC, ang. *premature ventricular contractions*) (Chandraratna 1985), wykazano że zarówno acebutolol, jak i chinidyna znacząco zmniejszyły średnią liczbę PVC występujących w ciągu godziny w porównaniu z wartością wyjściową, zarówno w spoczynku (acebutolol, $p < 0,002$; chinidyna $p < 0,001$), jak i podczas wysiłku ($p < 0,001$ dla obu leków). Oba leki również znacząco ($p < 0,02$) zmniejszyły częstość występowania *higher-grade* PVC w spoczynku. W odniesieniu do poszczególnych pacjentów, co najmniej 75% redukcję średniej liczby PVC występujących w ciągu godziny w spoczynku wykazało 40% (8 z 20) pacjentów leczonych chinidyną (brak istotnych różnic między ramionami badania). Odnotowano zmniejszenie średniej częstości akcji serca (spoczynkowej i maksymalnej) poprzez zastosowanie acebutololu ($p < 0,001$), czego nie wykazano przy stosowaniu chinidyny. Żaden z leków nie miał wpływu na skurczowe ciśnienie krwi.

W podwójnie zaślepionym RCT, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo tokainidu i chinidyny w łagodnych i potencjalnie zagrażających życiu arytmiiach komorowych (Morganroth 1985), nie wykazano istotnej różnicy w tłumieniu VA między ramionami badania. Zmniejszenie częstości VPC o 75% wystąpiło u 12 z 24 (50%) pacjentów w ramieniu chinidyny, natomiast całkowite zniesienie VT wystąpiło u 6 z 13 (43%) leczonych chinidyną (różnica między ramionami badania nieistotna statystycznie). Zdarzenia niepożądane wymagające przerwania protokołu wystąpiły u 16 z 66 (24%) otrzymujących chinidynę (różnica między ramionami badania nieistotna statystycznie). Odnotowano istotne wydłużenie odstępu QT podczas leczenia chinidyną (średni wzrost o 0,03 sekundy) w porównaniu z odstępem QT u pacjentów otrzymujących tokainid, który nie zmienił się lub zmniejszył o 0,01 sekundy w 6. tygodniu leczenia ($p < 0,01$). Wyniki badań fizykalnych, badań laboratoryjnych, badań okulistycznych oraz RTG klatki piersiowej nie wykazały klinicznie istotnych zmian przed i po leczeniu. Należy zaznaczyć, że tokainid jest niedostępny w Polsce.

W badaniu Winkle 1978 porównującym antyarytmiczne działanie propranololu, prokainamidu oraz chinidyny uczestniczyło 17 pacjentów. Trzech z 17 pacjentów nie ukończyło tygodniowego okresu leczenia chinidyną, a u 8 wystąpiły działania niepożądane. Wyniki badania EKG wskazują na zmniejszenie częstości występowania PVC (ang. *premature ventricular complexes*) podczas leczenia chinidyną u 11 z 13 pacjentów, a u 8 z 13 pacjentów (62%) przekroczyło ono 90%. Odnotowano również zmniejszenie liczby pacjentów z poszczególnymi rodzajami arytmii komorowej (*multifocal, pairs, bigeminy*, tachykardia komorowa). Każdy z leków zmniejszał całkowitą liczbę ektopowych pobudzeń komorowych (*ventricular ectopic impulses*) oraz odsetek pacjentów z każdym rodzajem arytmii komorowej. U większości pacjentów zaobserwowano zblizoną odpowiedź na leczenie przeciwyrytmiczne prokainamidem i chinidyną, natomiast odpowiedź antyarytmiczna na propranolol u większości pacjentów była mniejsza. Wyniki badania sugerują, że spośród trzech badanych leków przyjmowanie propranololu wiąże się z najmniejszą liczbą działań niepożądanych, a prokainamid z największą liczbą działań niepożądanych podczas krótkotrwałej (1-tygodniowej) terapii. Należy zaznaczyć, że prokainamid jest niedostępny w Polsce (ew. do uzyskania w ramach importu docelowego).

Z kolei w badaniu DiMarco 1983 określono wpływ chinidyny na wyniki badania elektrofizjologicznego u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Działanie chinidyny oceniano podczas serii wewnątrzsercowych badań elektrofizjologicznych z programowaną stymulacją komór. U 30 spośród 89 pacjentów podanie chinidyny w monoterapii zapobiegało inicjacji częstoskurczu komorowego. Ośmiu spośród 35 pacjentów, którzy otrzymywali chinidynę w skojarzeniu, zareagowało na leczenie skojarzone. U 38 pacjentów stosowano przewlekłą terapię

chinidyną (u 30 pacjentów w postaci monoterapii oraz u 8 pacjentów w skojarzeniu z drugim lekiem przeciwaritmicznym). 32 pacjentów (84%) (25 pacjentów otrzymujących samą chinidynę oraz 7 pacjentów stosujących chinidynę w skojarzeniu) pozostało wolnych od VT, VF oraz omdleń w okresie obserwacji wynoszącym średnio 24 ± 3 miesiące. U trzech pacjentów wystąpiły nawracające zaburzenia rytmu serca, a u trzech kolejnych wystąpiły działania niepożądane (ciężka biegunka u 2 pacjentów i gorączka u 1 pacjenta), które wymagały przerwania leczenia chinidyną. Dwóch pacjentów otrzymujących samą chinidynę i 1 pacjent otrzymujący chinidynę w skojarzeniu z meksyletyną zmarło nagle w okresie obserwacji (1, 3 i 12 tygodni po wypisaniu ze szpitala).

Celem retrospektywnego badania Velebit 1982 nie była ocena skuteczności leków antyarytmicznych w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca, a określenie częstości występowania nasilenia lub wywołania komorowych zaburzeń rytmu serca przy zastosowaniu leków antyarytmicznych (9 leków antyarytmicznych: chinidyna, prokainamid, dizopiramid, propranolol, metoprolol, aprindyna, meksyletyna, tokainid i pindolol). Pogorszenie arytmii zaobserwowano w 80 z 722 (11,1%) testów leków antyarytmicznych (20/130 (15,4%) w przypadku chinidyny) u 34% pacjentów (53/155) leczonych z powodu tachyarytmii komorowych. Nasilenie arytmii odnotowano w przypadku każdego z 9 badanych leków. Częstość występowania nasilenia arytmii dla poszczególnych leków wynosiła od 5,9% do 15,8% (15,4% w przypadku chinidyny). W przypadku stosowania chinidyny najczęstszym typem nasilenia arytmii był postępujący wzrost aktywności ektopowej, który zaobserwowano w 15 testach leku. Należy jednak wskazać, że w 5 testach leku wystąpił drugi wzorzec, określony jako efekt odbicia. Zmiany elektrokardiograficzne występujące jednocześnie z nasileniem arytmii były rzadkie i wystąpiły tylko u 6 pacjentów otrzymujących chinidynę. W przypadku tych pacjentów odstęp QT uległ znacznemu wydłużeniu, z 0,40 do 0,49 sekundy ($p < 0,01$); w czterech testach QT przekraczał 0,52 sekundy. Badanie zmienności komorowych zaburzeń rytmu przy wykorzystaniu 48-godzinnego monitorowania metodą Holtera oraz testów wysiłkowych w żadnym przypadku nie wykazało nasilenia arytmii współmiernego do nasilenia określonego definicją.

Jednośrodkowe prospektywne badanie Gaughan 1976 wykorzystujące metodę testowania leku umożliwiającą szybką ocenę skuteczności chinidyny w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu. Skuteczność metody określano poprzez porównanie wyników dla doraźnego podania chinidyny z wynikami dla zastosowania chinidyny w terapii podtrzymującej (*maintenance*). Grupę badaną stanowiło 18 pacjentów, u których odnotowano występowanie co najmniej 1/min epizodu przedwczesnego pobudzenia komorowego (PVC) podczas 30-minutowego okresu monitorowania kontrolnego. Po podaniu chinidyny w dawce 0,6 g, u 10 pacjentów (56%) uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie, definiowaną jako zmniejszenie o co najmniej 50% częstości występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych oraz całkowite zniesienie pobudzeń ektopowych stopnia 4-go podczas 30 minut w okresie 1–3 po podaniu leku w porównaniu do okresu monitorowania kontrolnego o podobnym czasie trwania. Wśród 10 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie chinidyną w doraźnym zastosowaniu, częstotliwość i nasilenie przedwczesnych pobudzeń komorowych była mniejsza niż wśród 8 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. U pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wystąpiło istotnie mniej epizodów częstoskurczu komorowego niż u pacjentów, którzy nie uzyskali tej odpowiedzi (0,8 vs 15,3; $p < 0,001$). Ponadto, u osób odpowiadających na doraźne podanie chinidyny odnotowano 88% redukcję liczby PVC w porównaniu do okresu kontrolnego (1,3/min vs 10,6/min). Natomiast wśród osób nieodpowiadających na leczenie zaobserwowano niewielki wzrost w momencie szczytowego działania leku w porównaniu z okresem kontrolnym (15,6/min vs 14,6/min). Działanie leku rozpoczynało się średnio po 88 minutach od podania, a średnie maksymalne stężenie chinidyny we krwi wynosiło $3,2 \pm 0,5$ (błąd standardowy) $\mu\text{g/ml}$. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. Natomiast u 4 z 8 pacjentów nieodpowiadających na leczenie, doszło do nasilenia arytmii po podaniu chinidyny. U 9 pacjentów odpowiedź na doraźne podanie leku porównano z odpowiedzią na podtrzymującą terapię chinidyną. 7 z 9 pacjentów (78%) uzyskało wyniki zgodne z wynikami po doraźnym podaniu chinidyny.

Nawracające burze elektryczne

W badaniu Wiliam 2023 przedstawiono opis przypadków 2 pacjentów u których wystąpił polimorficzny VT 3-5 dni po operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), natomiast w badaniu Spartalis 2019 opisano przypadek pacjenta który uzyskał pozytywny wynik programowanej stymulacji komorowej z powodu VT. Wszystkim pacjentom wszczepiono kardiowerter defibrylator oraz podano doustną chinidynę. W wyniku leczenia zaobserwowano poprawę stanu zdrowia pacjentów, nie stwierdzono epizodów zaburzeń rytmu serca. Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem chinidyny (Wiliam 2023).

Różne wskazania

W retrospektywnym badaniu kohortowym bez grupy kontrolnej Malhi 2019 oceniano skuteczności stosowania chinidyny w zapobieganiu komorowym zaburzeniom rytmu serca. Do badania włączono pacjentów w wieku > 8 lat przyjmujących chinidynę w celu zapobiegania lub leczenia komorowej arytmii. Zidentyfikowano 46 pacjentów

stosujących chinidynę. Zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji i idiopatyczne migotanie komór stanowiły rozpoznane odpowiednio u 13 osób (28%), 6 (13%) i 21 (46%). U większości pacjentów przeprowadzono wszczepienie ICD.

W porównaniu z okresem poprzedzającym stosowanie chinidyny, leczenie chinidyną znacznie zmniejszyło liczbę kolejnych wyładowań ICD ($7,47 \pm 12,3$ vs $0,86 \pm 1,69$ w ciągu 43,8 \pm 41,8 miesięcy obserwacji). Częstość występowania burzy VT (≥ 3 utrzymujących się epizodów VT w ciągu 24 godzin) była również istotnie statystycznie mniejsza po rozpoczęciu stosowania chinidyny (36 vs 3). Analiza ITT w zakresie częstości wyładowań ICD przed i po rozpoczęciu stosowania chinidyny również wskazuje, że pacjenci przyjmujący chinidynę mieli istotnie statystycznie zwiększone skumulowane przeżycie wolne od wyładowań ICD. Działania niepożądane przypisywane chinidynie wystąpiły u 13 pacjentów, z czego 8 wymagało zmniejszenia dawki chinidyny. U 3 pacjentów wystąpiła biegunka, u 2 depresja lub zmęczenie, natomiast ból głowy, wysypka, parestezja, duszność wystąpiły u pojedynczych pacjentów. 4 działania sklasyfikowano jako „nieokreślone”.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Dodatkową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg – UK, ChPL Quinidine Sulfate, 200 mg – Izrael), danych odnalezionych na stronach internetowych FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

W ChPL wskazuje się, iż preparaty chinidynowe stosowane są od wielu lat, ale istnieją tylko nieliczne dane, na podstawie których można określić częstość występowania działań niepożądanych. Jako najczęstsze działania niepożądane wymieniono: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunkę, nudności, wymioty i zgagę/zapalenie przełyku.

Uwzględnione w ChPL szczególne ostrzeżenia dotyczą zatrucia chinidyną (ang. *cinchonism*), występowania zaburzeń serca, nadwrażliwości na chinidynę, niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej oraz trombocytopenii. Zatrucie chinidyną występuje częściej w przypadku przedawkowania, ale może wystąpić nawet po normalnych dawkach. W łagodnej postaci objawy obejmują szum w uszach, upośledzenie słuchu, wysypkę, ból głowy, nudności i zaburzenia widzenia. Objawy o cięższym przebiegu mogą obejmować objawy żołądkowo-jelitowe, zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zaburzenia postrzegania barw, zwężenie pola widzenia i całkowita ślepota), zaburzenia OUN, kardi toksyczność i śmierć.

Na podstawie informacji zawartych w ulotce dotyczącej tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających glukonian chinidyny oraz tabletek zawierających poligalakturonian chinidyny zarejestrowanych przed FDA w leczeniu arytmii, główne ostrzeżenia w zakresie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca dotyczą zwiększonej śmiertelności, działania proarytmicznego, paradoksalnego zwiększenia rytmu w czasie migotania/trzepotania przedsionków, zaostrzenia bradykardii w zespole chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, pobudzenia nerwu błędnego oraz wystąpienia trombocytopenii.

Dane WHO (VigiAccess) wskazują, że najczęstsze działania niepożądane dotyczyły kolejno: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (w grupie zaburzeń ogólnych najczęściej raportowano przypadki gorączki oraz wystąpienie zgonu), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (najczęściej wysypki), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (najczęściej biegunka), zaburzeń krwi i układu limfatycznego (najczęściej trombocytopenia) oraz zaburzeń serca (najczęściej tachykardia komorowa).

Na podstawie danych z bazy ADRR dotyczących bezpieczeństwa chinidyny najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń serca. Podobnie, w ramach ww. kategorii notowano najwięcej ciężkich działań niepożądanych.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla stosowania chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej w rozpatrywanych wskazaniach.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Metodyka

Mając na uwadze brak wiarygodnych danych epidemiologicznych oraz wynikające z tego duże rozbieżności opinii eksperckich w zakresie szacowanej liczby pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana, fakt że u 1 osoby może występować więcej niż 1 wnioskowane wskazanie (wskazania się pokrywają), ale przede wszystkim mocno ograniczoną dostępność chinidyny na rynku światowym zdecydowano, że na rzecz oszacowań potencjalnych wydatków płatnika publicznego uwzględnione zostaną dane przekazane przez MZ dot. rzeczywistej liczby refundacji produktu Quinidine Sulfate z 2023 r. Ze względu na powyższe, oszacowano koszty terapii ww.

lekiem przypadające na dwóch pacjentów, bez podziału na wskazania. Na rzecz oszacowań dla opakowania 100 tabletek przyjęto cenę 139,90 zł, natomiast dla opakowania 30 tabletek przyjęto cenę zgodnie z informacją przekazaną przez MZ tj. 1803,44 zł. Zarówno zidentyfikowane rekomendacje kliniczne, jak i badania pierwotne nie podają jednoznacznie sposobu dawkowania chinidyny we wnioskowanych wskazaniach. W zidentyfikowanych ChPL Quinidine Sulfate dawkowanie chinidyny zostało określone wyłącznie dla zagrażającej życiu arytmii komorowej tj. 200 mg doustnie co 6 godzin (dorośli), czyli 800 mg dziennie (4 tabletki), z możliwością zwiększenia dawki. Należy jednak zauważyć, że DDD dla chinidyny wynosi 1 200 mg. Mając powyższe na uwadze w oszacowaniach uwzględniono obie ww. wartości, przyjmując wariant min-max. Oszacowanie przeprowadzono przyjmując założenie, że produkt leczniczy będzie stosowany przez pacjenta codziennie przez rok.

Wyniki

Przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Quinidine Sulfate we wnioskowanych wskazaniach. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, koszt leczenia ww. produktem leczniczym dwóch pacjentów w rocznym horyzoncie czasowym, w zależności od dziennej dawki leku (800 lub 1 200 mg), wyniesie:

- w przypadku opakowania zawierającego 100 tabletek od 4,2 tys. do 6,2 tys. zł,
- w przypadku opakowania zawierającego 30 tabletek od 176,7 tys. do 263,3 tys. zł.

Opinie ekspertów

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 3 opinie eksperckie.

Stanowisko ws. finansowania chinidyny ze środków publicznych

Eksperci prezentują jednomyślne stanowisko, iż leczenie chinidyną powinno być finansowane ze środków publicznych we wskazaniach: zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, idiopatyczne migotanie komór.

Z kolei we wskazaniach: komorowe zaburzenia rytmu serca oraz nawracające burze elektryczne Eksperci wskazują pewne wątpliwości lub ograniczenia w stosowaniu terapii.

Zespół Brugadów

W opinii Ekspertów leczenie chinidyną może mieć zastosowanie przy nawracających arytmiiach komorowych pomimo implantacji ICD (w szczególności o typie burzy elektrycznej), a także w prewencji arytmii komorowych u tych chorych z przeciwwskazaniami do implantacji ICD bądź nie wyrażających zgody na zabieg. W uzasadnieniu opinii jeden z Ekspertów wskazał, że standardowo stosowane w leczeniu arytmii przedsionkowych, głównie migotania przedsionków (które jest najczęściej występującą arytmiią przedsionkową u pacjentów z zespołem Brugadów) leki z grupy Ic są przeciwwskazane, ponieważ znacznie zwiększają ryzyko arytmii komorowych w tej grupie chorych. Ekspert podkreśla brak innego leczenia farmakologicznego. Równocześnie zwraca uwagę na szczególną przydatność leku w populacji pediatrycznej, z uwagi na możliwość odroczenia wszczęcia kardiowertera defibrylatora. Z kolei u pacjentów z wszczepionym ICD z częstymi wyładowaniami zastosowanie chinidyny pozwala na redukcję liczby wyładowań, co ma duże znaczenie dla samopoczucia pacjenta (każde wyładowanie jest traumatyczne dla pacjenta).

Zespół wczesnej repolaryzacji

Zastosowanie chinidyny u pacjentów zespołem wczesnej repolaryzacji ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotów VF po wszczęciu ICD. W opinii jednego z Ekspertów chinidyna jest lekiem pierwszoplanowym w opanowywaniu arytmii komorowych w tym schorzeniu przy zabezpieczeniu chorego wszczęciem ICD. Inny Ekspert zauważa, że jest to jedyna opcja leczenia farmakologicznego w tym wskazaniu. Wskazuje się również inne sytuacje kliniczne (zgodnie z wytycznymi ESC 2022), w których można rozważyć leczenie chinidyną: u chorych z przebyłym omdleniem arytmicznym oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka (wywiad rodzinnego występowania niewyjaśnionego nagłego zgonu przed 40 rokiem życia, wywiad rodzinnego występowania zespołu wczesnej repolaryzacji), u bezobjawowych chorych z jednocześnie dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku niewyjaśnionego nagłego zgonu u osoby młodej oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka w EKG (załamki J >2 mm, dynamiczne zmiany morfologii odcinka ST).

Idiopatyczne migotanie komór

W opinii Ekspertów leczenie chinidyną należy rozważyć u pacjentów z idiopatycznym migotaniem komór w leczeniu ostrym burzy elektrycznej lub nawracających wyładowań ICD, jak również w terapii przewlekłej w celu stłumienia burzy elektrycznej lub nawrotów wyładowań ICD.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Jeden z Ekspertów podkreśla brak pewnych dowodów naukowych na skuteczność chinidyny w tym wskazaniu. Wskazuje się, że podobnie jak w przypadku nawracających burz elektrycznych, komorowe zaburzenia rytmu serca mogą mieć różne tło. Nie we wszystkich chinidyna będzie skuteczna. W opinii jednego z Ekspertów stosowanie chinidyny powinno być zastrzeżone dla pacjentów z nieskutecznym leczeniem co najmniej 3 lekami przeciwwarytmicznymi.

Nawracające burze elektryczne

Podobnie jak w przypadku komorowych zaburzeń rytmu serca, nawracające burze elektryczne mogą mieć różne tło. Nie we wszystkich chinidyna będzie skuteczna. Wykazano korzystne działanie w przypadku burzy elektrycznej u chorych z pierwotną chorobą elektryczną np. z zespołem Brugada, idiopatycznym migotaniem komór. W opinii jednego z Ekspertów leczenie chinidyną powinno być ograniczone do burz u osób z rozpoznanym zespołem Brugada lub jeśli leki okazały się nieskuteczne.

Liczebność populacji docelowej

Eksperti zgodnie wskazują na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla rozpatrywanych wskazań.

Szacowana liczebność populacji chorych w Polsce – z zespołem Brugada: kilkaset – 2000 pacjentów; inny Ekspert: < 0,05-0,1% populacji), z zespołem wczesnej repolaryzacji: 500 pacjentów, z komorowymi zaburzeniami rytmu serca: 1 000 000 pacjentów; inny Ekspert: 2-3% populacji, z idiopatycznym migotaniem komór: 200 pacjentów; inny Ekspert: ok. 5% przypadków nagłego zatrzymania krążenia, z nawracającymi burzami elektrycznymi: 5 000 pacjentów.

Równocześnie Eksperti wskazują, że niewielki odsetek chorych będzie kwalifikował się do leczenia chinidyną – pacjenci z zespołem Brugada: 20%; inny Ekspert: 80%/rok, z zespołem wczesnej repolaryzacji: 5%; inny Ekspert: 10%/rok, z komorowymi zaburzeniami rytmu serca: <1%; inny Ekspert: kilka osób/rok, z idiopatycznym migotaniem komór: 5%; inny Ekspert: kilka osób/rok, z nawracającymi burzami elektrycznymi: 1%.

Technologie obecnie stosowane w Polsce

Zespół Brugada

Wśród opcji leczenia pacjentów z zespołem Brugada lub zespołem wczesnej repolaryzacji Eksperti wymieniają: wszczepienie ICD; izoproterenol w przypadku burzy elektrycznej, ablację cewnikową.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Eksperti podkreślają zróżnicowaną etiologię arytmii komorowych, która determinuje możliwości leczenia. Wśród opcji terapeutycznych wymienia się: wszczepienie ICD, beta-blokery, amiodaron, ablację przezcewnikową.

Idiopatyczne migotanie komór

Wśród opcji leczenia pacjentów z idiopatycznym migotaniem komór wymienia się: izoproterenol, ablację cewnikową ekstrasytoli wywołującej arytmie, wszczepienie ICD.

Nawracające burze elektryczne

W przypadku nawracających burz elektrycznych opcje leczenia obejmują: amiodaron, beta-blokery, lignokainę, meksyletynę, wszczepienie ICD, ablację przezcewnikową. Postępowanie terapeutyczne jest uzależnione od etiologii zaburzenia, np. w ostrym zespole wieńcowym – leczenie zawału, w burzy w przebiegu LQTS – betabloker, w burzy u pacjentów z BrS – isoproterenol lub chinidyna.

Uwagi ogólne

Zdaniem Ekspertów oceniana interwencja nie zastąpi innych stosowanych dotychczas technologii, natomiast jej finansowanie zwiększy możliwości wyboru terapii w zagrażających życiu arytmiiach komorowych. Eksperti podkreślają, że w niektórych wskazaniach, jak np. w zespole Brugada, zespole wczesnej repolaryzacji, idiopatycznym migotaniu komór chinidyna pozostaje jedyną metodą leczenia farmakologicznego. W przypadku pacjentów kwalifikujących się do implantacji ICD chinidyna może być przydatna jako terapia uzupełniająca u chorych z nawracającymi arytmiami komorowymi pomimo implantacji ICD, w szczególności o typie tzw. burzy elektrycznej.

Reasumując, dla wielu pacjentów: z nawracającymi i częstymi wyładowaniami ICD, u których z różnych względów nie można wszczepić ICD, dla pacjentów z arytmia przedsionkową w przebiegu BrS, dla pacjentów pediatrycznych chinidyna może pozostać jedynym sposobem leczenia.

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
ESC 2022	Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. <i>Eur Heart J</i> . 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572.
JCS/JHRS 2020	Ono K, Iwasaki YK, Akao M, Ikeda T, Ishii K, Inden Y, Kusano K, Kobayashi Y, Koretsune Y, Sasano T, Sumitomo N, Takahashi N, Niwano S, Hagiwara N, Hisatome I, Furukawa T, Honjo H, Maruyama T, Murakawa Y, Yasaka M, Watanabe E, Aiba T, Amino M, Itoh H, Ogawa H, Okumura Y, Aoki-Kamiya C, Kishihara J, Kodani E, Komatsu T, Sakamoto Y, Satomi K, Shiga T, Shinohara T, Suzuki A, Suzuki S, Sekiguchi Y, Nagase S, Hayami N, Harada M, Fujino T, Makiyama T, Maruyama M, Miake J, Muraji S, Murata H, Morita N, Yokoshiki H, Yoshioka K, Yodogawa K, Inoue H, Okumura K, Kimura T, Tsutsui H, Shimizu W; Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. <i>Circ J</i> . 2022 Oct 25;86(11):1790-1924. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1212. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35283400.
CCS/CHRS 2020	Deyell MW, AbdelWahab A, Angaran P, Essebag V, Glover B, Gula LJ, Khoo C, Lane C, Nault I, Nery PB, Rivard L, Slawnych MP, Tulloch HL, Sapp JL; Members of the Secondary Panel. 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Position Statement on the Management of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease. <i>Can J Cardiol</i> . 2020 Jun;36(6):822-836. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.004. PMID: 32536373.
SIGN 2018	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac arrhythmias in coronary heart disease. Edinburgh: SIGN; 2018.
AHA 2017	Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. <i>Heart Rhythm</i> . 2018 Oct;15(10):e190-e252. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035. Epub 2017 Oct 30. Erratum in: <i>Heart Rhythm</i> . 2018 Sep 26;: PMID: 29097320.
ASC 2021	Martinek M, Manninger M, Schönbauer R, Scherr D, Schukro C, Pürerfellner H, Petzl A, Strohmayer B, Derndorfer M, Bisping E, Stühlinger M, Fiedler L. Expert consensus on acute management of ventricular arrhythmias - VT network Austria. <i>Int J Cardiol Heart Vasc</i> . 2021 Apr 3;34:100760. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100760. PMID: 33869728; PMCID: PMC8047164.
Badania kliniczne	
Bergeman 2023	Bergeman, A.T., Hoeksema, W.F., van der Ree, M.H. et al. Outcomes in Dutch DPP6 risk haplotype for familial idiopathic ventricular fibrillation: a focused update. <i>Neth Heart J</i> 31, 309–314 (2023)
Chandraratna 1985	Chandraratna PA. Comparison of acebutolol with propranolol, quinidine, and placebo: results of three multicenter arrhythmia trials. <i>Am Heart J</i> . 1985;109(5 Pt 2):1198-1204. doi:10.1016/0002-8703(85)90709-4
DiMarco 1983	DiMarco JP, Garan H, Ruskin JN. Quinidine for ventricular arrhythmias: value of electrophysiologic testing. <i>Am J Cardiol</i> . 1983;51(1):90-95. doi:10.1016/s0002-9149(83)80017-4
Gaughan 1976	Gaughan CE, Lown B, Lanigan J, Voukydis P, Besser HW. Acute oral testing for determining antiarrhythmic drug efficacy. I. Quinidine. <i>Am J Cardiol</i> . 1976 Nov 23;38(6):677-84. doi: 10.1016/0002-9149(76)90342-8.
Groeneveld 2022	Groeneveld SA, van der Ree MH, Mulder BA, Balt J, Wilde AAM, Postema PG, Hassink RJ. Prevalence of Short-Coupled Ventricular Fibrillation in a Large Cohort of Dutch Patients With Idiopathic Ventricular Fibrillation. <i>Circulation</i> . 2022 May 3;145(18):1437-1439.
Malhi 2019	Malhi N, Cheung CC, Deif B, Roberts JD, Gula LJ, Green MS, Pang B, Sultan O, Konieczny KM, Angaran P, Dorian P, Lashevsky I, Healey JS, Alak A, Tadros R, Andorin A, Steinberg C, Ayala-Paredes F, Simpson CS, Atallah J, Krahn AD. Challenge and Impact of Quinidine Access in Sudden Death Syndromes: A National Experience. <i>JACC Clin Electrophysiol</i> . 2019 Mar;5(3):376-382. doi: 10.1016/j.jacep.2018.10.007.
Michowitz 2019	Michowitz Y, Milman A, Andorin A, et al. Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Apr 16;73(14):1756-1765. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.048.
Mizusawa 2006	Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, Hiraoka M. Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome: low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> . 2006 Mar;47(3):359-64. doi: 10.1097/01.fjc.0000206437.27854.65.
Morganroth 1985	Morganroth J, Oshrain C, Steele PP. Comparative efficacy and safety of oral tocainide and quinidine for benign and potentially lethal ventricular arrhythmias. <i>Am J Cardiol</i> . 1985;56(10):581-585. doi:10.1016/0002-9149(85)91014-8
Spartalis 2019	Spartalis M, Livanis E, Spartalis E, Tsoutsinos A. Electrical storm in an acquired short QT syndrome successfully treated with quinidine. <i>Clin Case Rep</i> . 2019;7:1617–1618. https://doi.org/10.1002/ccr3.2282

Steinberg 2021	Steinberg C, Davies B, Mellor G, Tadros R, Laksman ZW, Roberts JD, Green M, Alqarawi W, Angaran P, Healey J, Sanatani S, Leather R, Seifer C, Fournier A, Duff H, Gardner M, McIntyre C, Hamilton R, Simpson CS, Krahn AD. Short-coupled ventricular fibrillation represents a distinct phenotype among latent causes of unexplained cardiac arrest: a report from the CASPER registry. <i>Eur Heart J</i> . 2021 Jul 31;42(29):2827-2838.
Tan 2015	Vern Hsen Tan, Henry Duff, Brenda Gerull, Glen Sumner, Early repolarization syndrome: A case report focusing on dynamic electrocardiographic changes before ventricular arrhythmias and genetic analysis, <i>HeartRhythm Case Reports</i> , Volume 1, Issue 4, 2015, Pages 213-216, ISSN 2214-0271, https://doi.org/10.1016/j.hrchr.2015.03.001
The Flecainide-Quinidine Research Group 1983	Flecainide versus quinidine for treatment of chronic ventricular arrhythmias. A multicenter clinical trial. <i>Circulation</i> . 1983 May;67(5):1117-23. doi: 10.1161/01.cir.67.5.1117.
Velebit 1982	Velebit V, Podrid P, Lown B, Cohen BH, Graboyes TB. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. <i>Circulation</i> . 1982 May;65(5):886-94. doi: 10.1161/01.cir.65.5.886.
Voskoboinik 2020	Aleksandr Voskoboinik, Henry Hsia, Joshua Moss, Vasanth Vedantham, Ronn E. Tanel, Akash Patel, Julianne Wojciak, Natalie Downs, Melvin M. Scheinman, The many faces of early repolarization syndrome: A single-center case series, <i>Heart Rhythm</i> , Volume 17, Issue 2, 2020, Pages 273-281, https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.09.013 .
William 2023	Jeremy William, Jack Shembrey, Edward Quine, Mark Perrin, Daryl Ridley, Ramanathan Parameswaran, Peter M. Kistler, Aleksandr Voskoboinik, Polymorphic Ventricular Tachycardia Storm After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Form of 'Angry Purkinje Syndrome', <i>Heart, Lung and Circulation</i> , Volume 32, Issue 8, 2023, Pages 986-992, ISSN 1443-9506, https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.04.298
Winkle 1978	Winkle RA, Gradman AH, Fitzgerald JW. Antiarrhythmic drug effect assessed from ventricular arrhythmia reduction in the ambulatory electrocardiogram and treadmill test: comparison of propranolol, procainamide and quinidine. <i>Am J Cardiol</i> . 1978;42(3):473-480. doi:10.1016/0002-9149(78)90943-8
Zhang 2022	Zhang Y, Jiang H and Li X-m (2022) Cardiac channelopathy caused by KCND3 mutation in a child: A case report. <i>Front. Pediatr</i> . 10:1019122. doi: 10.3389/fped.2022.1019122
Pozostałe publikacje	
ChPL Quinidine Sulfate	ChPL Quinidine Sulfate, UK; https://products.tevauk.com/public/quinine--278 (dostęp: 18.03.2024 r.)
ChPL Quinidine Sulfate	ChPL Quinidine Sulfate, Izrael; https://myhealthbox.eu/ms/quinidine-sulfate/2346045 (dostęp: 18.03.2024 r.)
Gadula-Gacek 2019	Gadula-Gacek E., Tajstra M., Gąsior M. Electrical storm – still an extremely poor prognosis. Do these acute states of life-threatening arrhythmias require a multidirectional approach from the start? <i>Adv Interv Cardiol</i> 2019; 15, 1 (55): 1–12; DOI: https://doi.org/10.5114/aic.2019.83769
Gąsecka A. 2015	Gąsecka A., Rodkiewicz D. Różne oblicza zespołu Brugadów. <i>Folia Cardiologica</i> 2015; 10 (Suppl. C): 7-9.
Jędrzejczyk-Patej i Kowalski 2014	Jędrzejczyk-Patej E., Kowalski O. <i>WDR</i> 2014; 30(1): 5-9.
Kukla P. 2012	Kukla P., Jastrzębski M., Kuch M. Zespół wczesnej repolaryzacji a zagrożenie nagłym zgonem sercowym A.D.2012. Czy tak naprawdę zespół wczesnej repolaryzacji czy może zespół późnej depolaryzacji? <i>Kardiologia Polska</i> 2012; 70(4): 414-419.
Kułach i Gąsior 2015	Kułach A., Gąsior Z. Zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia przewodzenia i automatyzmu. W: <i>Vademecum medycyny wewnętrznej</i> . (red.) J. Duława, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2015.
Lenart-Migdalska 2022	Lenart-Migdalska A. Arytmie komorowe. Portal mp.pl dla pacjentów. https://www.mp.pl/pacjent/choroby-ukladu-krazenia/choroby/292479,arytmie-komorowe (dostęp 19.02.2024r.)
Misiło A. 2023	Misiło A., Sosna M., Mordoń K. Brugada syndrome is still a current clinical problem. What do we know today - a literature review. <i>Journal of Education, Health and Sport</i> . 2023; 46(1): 176-184.
Nowowiejska-Wiewióra 2010	Nowowiejska-Wiewióra A., Hudzik B., Adamowicz-Czoch E. Zespół Brugadów – tym razem do dwóch razy sztuka. <i>Folia Cardiologica Excerpta</i> 2010; 5(5): 310-314.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Polska Rada Resuscytacji	Polska Rada Resuscytacji. Trybus-Gałuszka H., Sokołowska-Kozub T. Defibrylacja. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj--8O1wreEAXU1R_EDHXt0AV4QFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.prc.krakow.pl%2Fwyd%2F2006%2Fskrypt_2006-AED.pdf&usq=AovVaw3XrHG3yZBHZaDq9bOrdigB&opi=89978449 (dostęp 19.02.2024.).
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.	Rekomendacja nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Kiniduron (Chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod
Rekść 2016	Rekść Ł., Wożakowska-Kapłon B. Idiopatyczne migotanie komór u 30-letniego mężczyzny. <i>Folia Cardiologica</i> 2016; 11(6): 557-561.

Różycka-Kosmalska 2014	Różycka-Kosmalska M., Kaczmarek K., Stec S, Wranicz J.K. Burza elektryczna — ocena kliniczna i postępowanie na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej. Folia Cardiologica 2014, tom 9, nr 3, strony 254–262
Skawski 2013	Skawski W., Bąkowski D., Wożakowska-Kapłon B. Zespół Brugada – długa droga do prawidłowego rozpoznania. Choroby Serca i Naczyń 2013; 10(6): 332-336.
Stankala i Sacha 2013	Stankala S., Sacha J. Wczesna repolaryzacja i zespół wczesnej repolaryzacji – aktualny stan wiedzy. Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 428-434.
Strona internetowa Brugadadrugs.com	https://www.brugadadrugs.org/avoid/ (dostęp 19.02.2024 r.)
Szczeklik 2023	Gajewski (red.). Interna. Choroby układu krążenia. Zaburzenia rytmu serca. Zespół Brugada. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6.12 . (dostęp 16.02.2024 r.)
Wojdyła Hordyńska 2010	Wojdyła Hordyńska A. Zespół wczesnej repolaryzacji – jak daleko jesteśmy? WDR 2010; 50(1): 19-23.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 23.02.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Quinidine [MeSH]	6 388
2	Quinidine [Title/Abstract]	7 412
3	Chinidin [Title/Abstract]	15
4	„Apo-Quinidine” [Title/Abstract]	0
5	„Apo Quinidine” [Title/Abstract]	0
6	Quinora [Title/Abstract]	1
7	Quinidex [Title/Abstract]	5
8	Quinidine Sulfate [Title/Abstract]	272
9	Adaquin [Title/Abstract]	0
10	Quincardine [Title/Abstract]	0
11	Kinidinesulfaat [Title/Abstract]	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	9 340
13	“Brugada syndrome”[MeSH Terms]	3 931
14	“Brugada syndrome”[Title/Abstract]	3 996
15	“sudden unexplained nocturnal death syndrome”[Title/Abstract]	36
16	SUNDS[Title/Abstract]	44
17	“Sudden Unexplained Death Syndrome”[Title/Abstract]	51
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	5 896
19	“early repolarization syndrome”[MeSH Terms]	0
20	“early repolarization syndrome”[Title/Abstract]	264
21	ERS[Title/Abstract]	9 229
22	#19 OR #20 OR #21	9 404
23	“ventricular arrhythmia”[MeSH Terms]	0
24	“ventricular arrhythmia”[Title/Abstract]	7 403
25	#23 OR #24	7 403
26	“idiopathic ventricular fibrillation”[MeSH Terms]	0
27	“idiopathic ventricular fibrillation”[Title/Abstract]	584
28	IVF[Title/Abstract]	30 201
29	“idiopathic VF” [Title/Abstract]	97
30	#26 OR #27 OR #28 OR #29	30 707
31	“recurrent electrical storm”[MeSH Terms]	0
32	“recurrent electrical storm”[Title/Abstract]	0
33	#31 OR #32	0
34	#18 OR #22 OR #24 OR #30 OR #32	52 745
35	#12 AND #34	310

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 23.02.2024 r.)

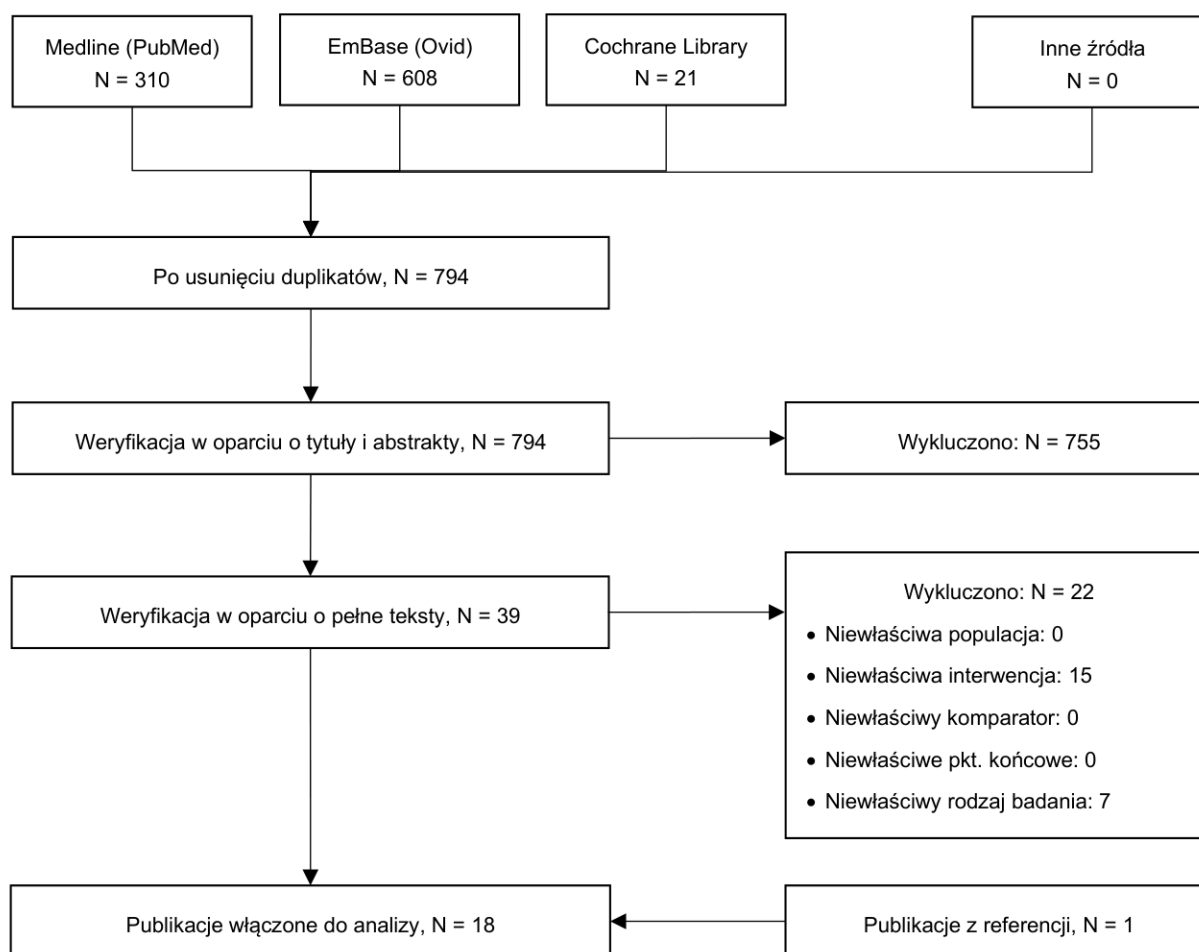
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Quinidine/	20 395
2	Quinidine.ti,ab	7 748
3	exp Chinidin/	20 395
4	Chinidin.ab,ti.	24
5	Apo-Quinidine.ti,ab	0
6	Apo Quinidine.ti,ab	0
7	Quinora.ti,ab	1
8	Quinidex.ti,ab	285
9	Quinidine Sulfate.ti,ab	285
10	Adaquin.ti,ab	0
11	Quincardine.ti,ab	0
12	Kinidinesulfaat.ti,ab	0
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	21 953
14	exp Brugada syndrome/	8 390
15	Brugada syndrome.ti,ab	6 338
16	sudden unexplained nocturnal death syndrome.ti,ab	40
17	SUNDS.ti,ab	53
18	Sudden Unexplained Death Syndrome.ti,ab	63
19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	9 078
20	early repolarization syndrome.ti,ab	429
21	ERS.ti,ab	19 127
22	20 or 21	19 382
23	exp ventricular arrhythmia/	122 953
24	ventricular arrhythmia.ti,ab	12 111
25	23 or 24	125 025
26	idiopathic ventricular fibrillation.ti,ab	1 022
27	IVF.ti,ab	55 053
28	idiopathic VF.ti,ab	256
29	26 or 27 or 28	55 939
30	recurrent electrical storm.ti,ab	6
31	19 or 22 or 25 or 29 or 30	199 258
32	13 and 31	3 492
33	limit 32 to dc=20130101-20240223	743
34	33 and "Conference Abstract" [Publication Type]	135
35	33 not 34	608

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 23.02.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Quinidine] explode all trees	386
#2	("quinidine"):ti,ab,kw	641
#3	(Chinidin):ti,ab,kw	13
#4	(Apo-Quinidine):ti,ab,kw	0
#5	(Apo Quinidine):ti,ab,kw	2

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	(Quinora):ti,ab,kw	1
#7	(Quinidex):ti,ab,kw	3
#8	(Quinidine Sulfate):ti,ab,kw	121
#9	(Adaquin):ti,ab,kw	0
#10	(Quincardine):ti,ab,kw	0
#11	(Kinidinesulfaat):ti,ab,kw	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	651
#13	MeSH descriptor: [Brugada Syndrome] explode all trees	32
#14	("sudden unexplained nocturnal death syndrome"):ti,ab,kw	0
#15	("Brugada syndrome"):ti,ab,kw	71
#16	(SUNDS):ti,ab,kw	0
#17	("sudden unexplained death syndrome"):ti,ab,kw	1
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	72
#19	("early repolarization syndrome"):ti,ab,kw	2
#20	(ERS):ti,ab,kw	2535
#21	#19 OR #20	2536
#22	("ventricular arrhythmia"):ti,ab,kw	677
#23	("idiopathic ventricular fibrillation"):ti,ab,kw	11
#24	(IVF):ti,ab,kw	7301
#25	("idiopathic VF"):ti,ab,kw	5
#26	#23 OR #24 OR #25	7308
#27	("recurrent electrical storm"):ti,ab,kw	0
#28	#18 OR #21 OR #22 OR #26	10573
#29	#12 AND #28	21

11.2. Diagram selekcji publikacji – przegląd analiz klinicznych



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla analiz klinicznych

11.3. Produkty lecznicze refundowane zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ

Tabela 28. Produkty refundowane w rozpatrywanych wskazaniach zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r.

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
amiodaron (amiodaroni hydrochloridum)											
Opacorden, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990086818	31.0, Leki przeciwyrytmiczne klasy III - amiodaron	23,90	25,34	32,49	32,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,40
propafenon (propafenoni hydrochloridum)											
Polfenon, tabl. powl., 150 mg	20 szt.	05909990034123	30.0, Leki przeciwyrytmiczne klasy I C - propafenon	5,61	6,15	8,65	8,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20
propranolol (propranololi hydrochloridum)											
Propranolol Accord, tabl. powl., 10 mg	50 szt.	05909991033507	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	3,89	4,43	5,36	2,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczylniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczylniaki płaskie; naczylniaki jamiste	ryczałt	5,36
Propranolol Accord, tabl. powl., 40 mg	50 szt.	05909991033590	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne -	6,09	6,63	9,30	9,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
			do stosowania doustnego					dzień wydania decyzji	serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste		
Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	3,89	4,43	5,36	2,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste	ryczałt	5,36
Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 szt.	05909990112210	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	6,09	6,63	9,30	9,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste	ryczałt	3,20
metoprolol (metoprololi tartras)											
Metocard, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990034529	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,56	8,10	10,61	8,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,14
Metocard, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990034420	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	5,51	6,05	7,48	4,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,34
Metoprolol Medreg, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	08595566452483	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	5,62	6,16	8,67	8,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
sotalol (sotalolum)											
Sotahexal 160, tabl., 160 mg	20 szt.	05909990309115	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	10,80	11,45	15,45	14,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,03
Sotahexal 80, tabl., 80 mg	20 szt.	05909990309016	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	6,05	6,59	8,80	7,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,59

11.4. Zestawienie opinii Ekspertów

1. Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których - we wskazaniach podanych poniżej - oceniana technologia:

a. powinna być finansowane ze środków publicznych (z uwzględnieniem populacji pediatrycznej i dorosłych)

	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki	dr n. med. Maria Miszczak-Knecht
zespół Brugadów	<p>Udokumentowana skuteczność w doniesieniach przypadków w opanowywaniu nawrotów częstoskurczu komorowego polimorficznego oraz migotania komór, a także w terapii nawracających terapii wysokoenergetycznych ICD z powodu VF (lek z wyboru u osób bez współistniejącej strukturalnej choroby serca). W rekomendacjach ESC z 2022 r. klasa wskazań IIa u chorych z wszczepionym kardiowerterem defibrylatorem (ICD) [1,2,3,6].</p>	<p>W aktualnych wytycznych ESC (2022) dotyczących postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej na temat komorowych zaburzeń rytmu i prewencji nagłej śmierci sercowej chinidyna jest wymieniana z klasą rekomendacji IIa („należy rozważyć”) w następujących sytuacjach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – u chorych, którzy kwalifikują się do wszczepienia ICD, lecz mają przeciwwskazania do zabiegu bądź nie wyrażają zgody na implantację ICD, – u chorych z nawracającymi wyładowaniami ICD, 	<p>Tak powinna być finansowana. Jest to jedyny lek, który ma udokumentowaną skuteczność w tym zespole chorobowym. Quinidine zapobiega nie tylko arytmii komorowej, ale również arytmii przedsionkowej często spotykanej w populacji pediatrycznej z zespołem Brugadów (Brugada Syndrome BrS). Standardowo stosowane w leczeniu arytmii przedsionkowych, głównie migotania przedsionków (to jest najczęstsza arytmia przedsionkowa u pacjentów z zespołem Brugada) leki z grupy Ic są przeciwwskazane ponieważ zwiększają bardzo ryzyko arytmii komorowych w BrS. Nie ma innego leczenia farmakologicznego. Pacjentom objawowym wszczepiany jest kardiowerter-defibrylator. Kardiowerter nie zapobiega arytmii, tylko ją przerywa. Każde wyładowanie urządzenia oczywiście ratuje życie, ale jest traumatyczne dla pacjenta. U pacjentów z częstymi wyładowaniami zastosowanie Quinidine pozwala na redukcję liczby terapii z ICD. Ma to ogromne znaczenie dla samopoczucia pacjenta, pozwala uniknąć depresji związanej z leczeniem. Lek jest w grupie IIa z poziomem dowodów C w zaleceniach dotyczących farmakoterapii w BrS. Eur Heart J 2022;43: 3997-4126</p>
zespół wczesnej repolaryzacji	<p>Wykazano w retrospektywnym wieloośrodkowym badaniu zmniejszenie nawrotów VF po włączeniu chinidyny [4]. Wytyczne ESC z 2022 r rekomendują chinidynę w klasie IIa u chorych z wszczepionym ICD po zatrzymaniu krążenia w przypadku burzy elektrycznej lub nawracających wyładowań ICD oraz w klasie IIb przy omdleniach arytmicznych ale po przednim wszczepieniu ICD</p>	<p>W aktualnych wytycznych ESC (2022) (jak powyżej) chinidyna jest wymieniana z klasą rekomendacji IIa („należy rozważyć”) u chorych z tym schorzeniem, u których występując nawroty VF po wszczepieniu ICD.</p> <p>Ponadto chinidynie przypisano klasę zaleceń IIb („można rozważyć”):</p> <ul style="list-style-type: none"> – u chorych z przebyłym omdleniem arytmicznym oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka (wywiad rodzinnego występowania niewyjaśnionego nagłego zgonu przed 40 rokiem życia, wywiad rodzinnego występowania zespołu wczesnej repolaryzacji), – u bezobjawowych chorych z jednocześnie dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku niewyjaśnionego nagłego zgonu u osoby 	<p>Również w tej jednostce chorobowej jest to jedyny lek.</p>

		<i>młodej oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka w EKG (załamki J >2 mm, dynamiczne zmiany morfologii odcinka ST).</i>	
komorowe zaburzenia rytmu serca	<i>Lek ma zastosowanie u chorych z pierwotną chorobą elektryczną serca z napadami wielokształtnej arytmii komorowej lub napadami idiopatycznego VF (klasa IIa wg ESC 2022r). Można rozważyć chinidynę u chorych z zespołem krótkiego QT kwalifikujących się do wszczepienia ICD lecz mających przeciwwskazania do implantacji lub nie wyrażają na nią zgody, albo u osób bezobjawowych ale z rodzinnym wywiadem nagłych zgonów</i>	<i>Jak opisano w niniejszej tabeli, chinidyna znajduje zastosowanie u chorych z wymienionymi schorzeniami (zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, idiopatyczne migotanie komór) przy nawracających arytmiiach komorowych pomimo implantacji ICD (w szczególności o typie burzy elektrycznej), a także w prewencji arytmii komorowych u tych chorych z przeciwwskazaniami do implantacji ICD bądź nie wyrażających zgody na zabieg przy uznanych wskazaniach do implantacji ICD (najczęściej przebyty epizod zatrzymania krążenia lub udokumentowany utrwalony VT/VF).</i>	<i>Termin komorowe zaburzenia rytmu jest terminem bardzo ogólnym nie tłumaczącym podłoża arytmii. W związku z powyższym zawiera się w nim wiele rodzajów arytmii komorowej. Dla większości tych arytmii istnieją inne skuteczne leki. Jest jednak grupa arytmii w której Quinidina powinna być stosowana. Są to częstoskurcze komorowe typu „short coupling VT” Skuteczność leczenia Quinidina w tych arytmiiach sięga 83% w przeciwieństwie do innych leków - 10%</i>
idiopatyczne migotanie komór	<i>Wskazanie klasy IIa wg ESC w trybie ostrym oraz klasy IIa w trybie przewlekłym u osób z wszczepionym ICD i nawracającymi wyładowaniami ICD [2,5]</i>	<i>W aktualnych wytycznych ESC (2022) (jak powyżej) chinidyna jest wymieniana z klasą rekomendacji IIa („należy rozważyć”) u chorych w tym wskazaniu w następujących sytuacjach klinicznych:</i> <ul style="list-style-type: none"> – w leczeniu ostrym burzy elektrycznej lub nawracających wyładowań ICD, – w terapii przewlekłej w celu stłumienia burzy elektrycznej lub nawrotów wyładowań ICD. 	<i>Tak w tej jednostce chorobowej to jest jedyny lek działający. Opisywano w literaturze skuteczność działania przez około 40 lat stosowania, zdarza się że odstawienie po tak długim czasie stosowania powodowało nawrót arytmii. Tu stosowana jest też ablacja, jeżeli skuteczna daje 100% wyzdrowienie, ale nie zawsze jest skuteczna</i>
nawracające burze elektryczne	<i>Wykazano korzystne działanie w przypadku burzy elektrycznej u chorych z pierwotną chorobą elektryczną np. z zespołem Brugadów, idiopatycznym migotaniem komór [2,3]</i>	<i>Jak przedstawiono powyżej, w aktualnych wytycznych ESC (2022) (jak powyżej) chinidyna jest wymieniana z klasą rekomendacji IIa („należy rozważyć”) u chorych z istotnymi arytmiami komorowymi po wszczepieniu ICD w następujących stanach klinicznych: zespołem Brugadów, zespołem wczesnej repolaryzacji oraz idiopatycznym migotaniem komór.</i>	<i>Podobnie jak w przypadku punktu „komorowe zaburzenia rytmu” nawracające burze elektryczne mogą mieć różne tło. Nie we wszystkich Quinidina będzie skuteczna. W zależności od podłoża, może to być tylko jeden lek skuteczny</i>

b. **nie powinna** być finansowana ze środków publicznych (z uwzględnieniem populacji pediatrycznej i dorosłych)

	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki	dr n. med. Maria Miszczak-Knecht
zespół Brugadów	-	-	-
zespół wczesnej repolaryzacji	-	-	-
komorowe zaburzenia rytmu serca	-	-	-
idiopatyczne migotanie komór	-	-	-
nawracające burze elektryczne	-	-	-

2. Proszę sformułować **własne stanowisko** w kwestii finansowania ocenianych technologii ze środków publicznych we wskazaniach podanych poniżej:

	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki	dr n. med. Maria Miszczak-Knecht
zespół Brugadów	<i>Jestem za finansowaniem stosowania chinidyny w tym wskazaniu.</i>	<i>Przytoczone w punkcie 1 wytyczne ESC (2022), a także praktyka kliniczna przemawiają na korzyść finansowania chinidyny u chorych z wymienionymi schorzeniami (zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, idiopatyczne migotanie komór) przy nawracających arytmiach komorowych pomimo implantacji ICD (w szczególności o typie burzy elektrycznej), a także w prewencji arytmii komorowych u tych chorych z przeciwwskazaniami do implantacji ICD bądź nie wyrażających zgody na zabieg.</i>	<i>Absolutnie popieram finansowanie. Przede wszystkim jest to jedyny lek skuteczny w tej arytmii. Szczególnie przydatny w populacji pediatrycznej, gdzie pozwalał odroczyć wszczęcie kardiowertera defibrylatora. Ma wysoki odsetek działań niepożądanych i powinien być włączany w warunkach szpitalnych</i>
zespół wczesnej repolaryzacji	<i>Moim zdaniem chinidyna jest lekiem pierwszoplanowym w opanowywaniu arytmii komorowych w tym schorzeniu przy zabezpieczeniu chorego wszczęciem ICD</i>		<i>Jw</i>
komorowe zaburzenia rytmu serca	<i>Nie ma pewnych dowodów na przydatność chinidyny w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego</i>		<i>Stosowanie Quinidine w tym wskazaniu powinno być zastrzeżone „po braku skutecznego leczenia na co najmniej 3 lekach antyarytmicznych”</i>
idiopatyczne migotanie komór	<i>Jestem za finansowaniem w przypadku arytmii w przebiegu zespołu Brugadów lub idiopatycznym migotaniu komór</i>		<i>Jak w zespole Brugadów</i>
nawracające burze elektryczne	<i>Jestem za finansowaniem stosowania chinidyny w tym wskazaniu.</i>		<i>Nie we wszystkich burzach. Powinno być ograniczone do burz u osób z rozpoznany zespołem Brugadów lub jeśli wykorzystane zostały inne leki.</i>

3. Proszę oszacować (wraz z podaniem źródła lub wskazaniem, że podana wartość jest oszacowaniem własnym):

- roczną liczbę osób w Polsce ze wskazaniem podanym poniżej
- liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku oraz
- liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których oceniana technologia może być zastosowana:

Ekspert	Wskazanie	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku z ocenianym wskazaniem	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia może być zastosowana
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	zespół Brugada	2000	100	20% (szacunkowe wartości)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych < 0,05-0,1% populacji (choroba rzadka) (wg Interny Szczeklika 2023)	-	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Brak danych; kilkaset przypadków	Brak danych we wszystkich chorobach fali J (BrS, ER) zarejestrowano w Polsce przez 2 lata 100 pacjentów	80?/rok
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	zespół wczesnej repolaryzacji	500	100	5% (szacunkowe wartości)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych	-	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		-	Jak wyżej	10?/rok
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	komorowe zaburzenia rytmu serca	1 000 000	50 000	< 1% (szacunkowe wartości)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych	-	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		2-3% populacji	-	Kilka osób / rok
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	idiopatyczne migotanie komór	200	50	5% (szacunkowe wartości)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych ok. 5% przypadków nagłego zatrzymania krążenia (wg Interny Szczeklika 2023)	-	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		-	-	Kilka osób / rok
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	nawracające burze elektryczne	5 000	300	1% (szacunkowe wartości)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		Brak wiarygodnych kompleksowych danych epidemiologicznych	-	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Brak danych (prowadzony był tylko rejestr burz pozawałowych)	-	-

4. Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniach podanych poniżej (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy) oraz wskazać, które z ww. technologii medycznych mogą zostać zastąpione przez oceniane technologie w przypadku wydania zgody na ich refundację:

Ekspert	Wskazanie	Technologie obecnie stosowane w Polsce	Technologie, które mogą zostać zastąpione przez oceniane technologie
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	zespół Brugadów	Wszczepienie ICD; izoproterenol iv w przypadku burzy elektrycznej; ablacja cewnikowa	Ablacja cewnikowa
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		ICD, ew. (rzadko) ablacja przezcewnikowa	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		ICD Dla bezobjawowych obserwacja (z ryzykiem nagłego zgonu)	Leczenie komplementarne, u niektórych pacjentów tylko obserwowanych
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	zespół wczesnej repolaryzacji	Wszczepienie ICD; izoproterenol iv w przypadku burzy elektrycznej; ablacja cewnikowa	Izoproterenol
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		ICD, ew. (rzadko) ablacja przezcewnikowa	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		ICD, obserwacja	Leczenie komplementarne, u niektórych pacjentów tylko obserwowanych
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	komorowe zaburzenia rytmu serca	Wszczepienie ICD, beta-blokery, amiodaron	Nie będą zastąpione, bo są stosowane w schorzeniach strukturalnych, a chinidyna ma być stosowana u chorych z pierwotną chorobą elektryczną
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		ICD, ablacja przezcewnikowa	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Różne w zależności od etiologii arytmii komorowej	-
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	idiopatyczne migotanie komór	Izoproterenol iv; ablacja cewnikowa ekstrasystoli wywołującej arytmie	Ablacja cewnikowa
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		ICD, ew. (rzadko) ablacja przezcewnikowa	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Ablacja, ICD	Leczenie komplementarne
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	nawracające burze elektryczne	Amiodaron, beta-bloker; lignokaina, meksyletyna	Nie będą zastąpione, bo są stosowane w schorzeniach strukturalnych, a chinidyna ma być stosowana u chorych z pierwotną chorobą elektryczną
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki		ICD, ablacja przezcewnikowa	-
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Różne w zależności od przyczyny: w ostrym zespole wieńcowym- leczenie zawału, w burzy w przebiegu LQTS- betabloker, w burzy w BrS Izoproterenol lub Quinidine itp	Jest to leczenie komplementarne, nie zastępuje żadnej z dotychczas stosowanych technologii

5. Proszę wskazać, w przypadku jakich przeciwwskazań do zastosowania technologii obecnie dostępnych w Polsce może zostać zastosowana terapia produktem leczniczym Quinidine Sulfate Tablets, Quinidine Sulfate, tabletki 200 mg:

prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	wielokształtny częstoskurcz komorowy, wielokształtna ekstrasystolia komorowa
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki	Chinidyna może stanowić realną opcję terapeutyczną w w/wym. schorzeniach (zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, idiopatyczne migotanie komór) u chorych, u których istnieją wskazania do implantacji ICD (najczęściej przebyty epizod zatrzymania krążenia lub udokumentowany VT/VF), jednakże zabieg nie może zostać wykonany z powodu następujących przeciwwskazań: - braku zgody pacjenta na zabieg, - warunków anatomicznych, - ciężkich nie dających się skorygować zaburzeń krzepnięcia krwi, - procesów infekcyjnych o charakterze miejscowym lub uogólnionym.
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht	Pacjenci ze wskazaniami do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora, jeżeli urządzenie z innych przyczyn nie może wszczepione dla tych pacjentów jest to jedyna metoda leczenia.

6. Proszę określić najtańszą technologię oraz najszybszą technologię stosowaną w Polsce oraz technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wskazaniach podanych poniżej. Proszę podać referencje bibliograficzne wytycznych:

Ekspert	Wskazanie	Technologia najtańsza	Technologia najszybsza	Technologie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	zespół Brugadów	-	ICD	ICD, chinidyna, ablacja cewnikowa
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Jedyna obecnie stosowana to wszczepienie ICD	Nie dotyczy-brak wyboru (Quinidine sprowadzana indywidualnie dla niektórych pacjentów, wg mojej wiedzy nie wykonywano w Polsce ablacji)	Quinidine, ICD, ablacja
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	zespół wczesnej repolaryzacji	Izoproterenol w ostrej fazie	ICD	ICD, izoproterenol, chinidyna
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Jedyna stosowana obecnie to wszczepienie ICD	Nie ma wyboru	Quinidine i ICD
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	komorowe zaburzenia rytmu serca	Beta-bloker	ICD	Wszystkie leki p-arytmiczne stosowane w zależności od etiologii, obecności strukturalnej choroby serca, stopnia wydolności serca, obecności choroby elektrycznej serca
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Zbyt szeroko ujęty temat, w każdym zaburzeniu rytmu komorowym w zależności od przyczyny stosowane są inne technologie	Jeśli typ arytmii komorowej się poddaje to ablacja	Patrz technologia najtańsza
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	idiopatyczne migotanie komór	Beta bloker, amiodaron	ICD	ICD, amiodaron, meksyletyna, beta-bloker
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Wszczepienie ICD	Ablacja, ale nie zawsze jest skuteczna, jeśli jest to 100% wyzdrowień	ICD, ablacja, Quinidina
prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	nawracające burze elektryczne	Beta-bloker, amiodaron	ICD, ablacja cewnikowa	Amiodaron, ablacja cewnikowa
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht		Leczenie w zależności od przyczyny	Leczenie w zależności od przyczyny	Leczenie w zależności od przyczyny

prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki:

Wg wytycznych ESC (2022) dotyczących postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej raz Interny Szczeklika (2023) dostępne są aktualnie jedynie ograniczone opcje terapeutyczne w wymienionych wskazaniach (zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, idiopatyczne migotanie komór) przy nawracających komorowych zaburzeniach rytmu pomimo implantacji ICD, a także przy przeciwwskazaniach do zabiegu pomimo wskazań do wszczepienia ICD:

- najczęściej: empiryczne poszukiwanie efektywnej klinicznie farmakoterapii,
- unikanie czynników sprzyjających występowaniu arytmii w zespole Brugadów, jak gorączka, spożycie obfitego posiłku lub nadmiernej ilości alkoholu, stosowanie kokainy, kannabinoidów, a także niektórych leków,
- rzadko (w wybranych nielicznych przypadkach): ew. przeciecznikowa ablacja ukierunkowana na ogniska arytmii komorowej inicjującej epizod VF/VT – jedynie możliwa do rozważenia i wykonania w wysoce wyspecjalizowanych i doświadczonych ośrodkach po rozszerzonej diagnostyce elektrofizjologicznej.

7. Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne -przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej, itp.), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania ocenianej technologii, we wskazaniach podanych na początku formularza? Jeżeli tak, proszę podać ich bibliograficzne referencje poniżej:

prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	<ol style="list-style-type: none"> 1. Andorin A, Gourraud JB, Mansourati J, et al. The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. <i>Heart Rhythm</i>. 2017; 14(8): 1147–1154, doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.019, indexed in Pubmed: 28411139. 2. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, et al. Management of Brugada syndrome: thirty-three-year experience using electrophysiologically guided therapy with class 1A antiarrhythmic drugs. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i>. 2015; 8(6): 1393–1402, doi: 10.1161/CIRCEP.115.003109, indexed in Pubmed: 26354972. 3. Malhi N, Cheung CC, Deif B, et al. Challenge and impact of quinidine access in sudden death syndromes: a national experience. <i>JACC Clin Electrophysiol</i>. 2019; 5(3): 376–382, doi: 10.1016/j.jacep.2018.10.007, indexed in Pubmed: 30898241. 4. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2009; 53(7): 612–619, doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.044, indexed in Pubmed: 19215837. 5. Conte G, Caputo ML, Regoli F, et al. True idiopathic ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest survivors in the Swiss Canton Ticino: prevalence, clinical features, and long-term follow-up. <i>Europace</i>. 2017; 19(2): 259–266, doi: 10.1093/europace/euv447, indexed in Pubmed: 28175278. 6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al: 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. <i>European Heart Journal</i> (2022) 43, 3997–4126
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki	<ul style="list-style-type: none"> – Wytyczne ESC 2022 dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej. Zeszyty edukacyjne. <i>Kardiologia Polska</i> 4/2022; strony 41, 91, 98-103. – <i>Interna Szczeklika 2023. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2023; strony: 287-291.</i>
dr n. med. Maria Mischczak-Knecht	<ul style="list-style-type: none"> – 2022 ESC guideline for management of patients with ventricular arrhythmia and the prevention of sudden cardiac death <i>Eur Heart J</i> 2022;43:3997-4126 – Challenge and impact of Quinidine access in sudden death syndromes <i>JACC Clin Electrophysiol</i> 2019;5(3):376-82 – Short-couple idiopathic ventricular fibrillation <i>JACC Clin Electrophysiol</i> 2022; 87: 918-936

Uwagi ogólne:

prof. dr hab. n. med. Krystian Wita	<i>Wnioskowana do finansowania technologia terapeutyczna nie ma na celu zastąpienie innych stosowanych dotychczas technologii, ale ma znaczenie dla zwiększenia możliwości wyboru terapii w groźnych dla życia arytmiach komorowych. Należy podkreślić, że w niektórych wskazaniach, jak np. w zespole Brugadów, staje się ona metodą z wyboru i jedyną możliwą, obok elektroterapii metodą terapeutyczną.</i>
prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki	<i>W rozpatrywanych wskazaniach zastosowanie chinidyny nie może zastąpić implantacji ICD u chorych ze wskazaniami do implantacji tego urządzenia. Jednakże chinidyna może okazać się użyteczna – jako terapia uzupełniająca - u chorych z nawracającymi arytmiami komorowymi pomimo implantacji ICD, w szczególności o typie tzw. burzy elektrycznej.</i>
dr n. med. Maria Miszczak-Knecht	<i>Quinidine jest jednym z najstarszych leków antyarytmicznych. W latach 90-tych ubiegłego wieku został odsunięty od powszechnej praktyki klinicznej z powodu efektów ubocznych które są częste. Aktualny rozwój medycyny doprecyzował nasze rozumienie zagrażającej życiu arytmii. Są jednostki chorobowe do których należą zespół Brugadów, zespół wczesnej repolaryzacji, idiopatyczne migotanie komór i najmniej poznany zespół krótkiego QT (SQTS). W tych jednostkach chorobowych na dzień dzisiejszy jako farmakoterapia Quindina jest jedyną metodą leczenia. Nie ma zastępcy. Jej skuteczność jest wysoka bardzo o ile oczywiście nie będzie powodowała efektów ubocznych. Dla wielu pacjentów: z nawracającymi i częstymi wyładowaniami ICD, u których z różnych względów nie można wszczepić ICD, dla pacjentów z arytmia przedsionkową w przebiegu BrS, dla pacjentów pediatrycznych może pozostać jedynym sposobem leczenia. W przypadku arytmii komorowych w mojej ocenie też powinna być dostępna, ale dopiero po udokumentowaniu nieskuteczności co najmniej 3 innych leków antyarytmicznych.</i>