



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Produkty lecznicze zawierające meksyletynę  
we wskazaniach:**

dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II,  
zespół miotoniczny, miotonia Beckera, miotonia Thomsena,  
paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe  
hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne,  
komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie  
przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół  
wydłużonego QT

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.24.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.15.2021)

Data ukończenia: 13.11.2024

**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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** 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).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAD</b>	leki antyarytmiczne (ang. antiarrhythmic drugs)
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AECG</b>	elektrokardiografia ambulatoryjna (ang. ambulatory electrocardiography)
<b>AF</b>	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARVC</b>	arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ang. arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)
<b>BCE</b>	poważne zdarzenia sercowe (ang. breakthrough cardiac event)
<b>BD</b>	dwa razy dziennie (ang twice daily)
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>DM</b>	dystrofia miotoniczna (ang. myotonic dystrophy)
<b>DM1</b>	dystrofia miotoniczna typu 1
<b>DM2</b>	dystrofia miotoniczna typu 2
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ERP</b>	efektywny okres refrakcji (ang. effective refractory period)
<b>ES</b>	burze elektryczne (ang. electric storms)
<b>HFmrEF</b>	niewydolność serca z nieznacznie zmniejszoną frakcją wyrzutową
<b>HFpEF</b>	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
<b>HFrEF</b>	niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD</b>	implantowany kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator)
<b>INQoL</b>	indywidualny kwestionariusz jakości życia nerwowo-mięśniowego (ang. the individualized neuromuscular quality of life questionnaire)
<b>IVR</b>	interaktywny dziennik odpowiedzi głosowych (ang. interactive voice response)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAFB</b>	blokady wiązki przedniej lewej (ang. left anterior fascicular block)
<b>LBBB</b>	blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. left bundle branch block)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
<b>LQTS</b>	wrodzony zespół długiego QT (ang. long QT syndrome)
<b>LVAD</b>	systemy wspomaganie lewokomorowego (ang. left ventricular assist device)
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)
<b>MCS</b>	komponent psychiczny (ang. mental component score)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NDM / non-DM</b>	miotonia niedystroficzna (ang. non-dystrophic myotonia)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>nsVT</b>	nietrwały częstoskurcz komorowy (ang. non-sustained ventricular tachycardia)
<b>odcinek PQ</b>	czas przewodzenia depolaryzacji przez węzeł przedsionkowo-komorowy (AV)
<b>odcinek ST</b>	okres początkowej repolaryzacji mięśnia komór

<b>odstęp PQ</b>	wyraża czas przewodzenia depolaryzacji przez cały układ bodźcoprzewodzący serca, to jest od węzła zatokowo-przedsionkowego do włókien Purkiniego i wynikającą z tego depolaryzację przedsionków
<b>odstęp QT</b>	wyraża czas potencjału czynnościowego mięśnia komór (depolaryzacja + repolaryzacja)
<b>odstęp ST</b>	wyraża czas wolnej i szybkiej repolaryzacji mięśnia komór (2 i 3 faza repolaryzacji)
<b>PCS</b>	komponent fizyczny (ang. physical component score)
<b>PVC</b>	dotkliwe pobudzenia komorowe (ang. premature ventricular contraction)
<b>QTc</b>	odstęp QT skorygowany wg wzoru Bazett;
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. risk ratio)
<b>SHD</b>	strukturalne choroby serca (ang. structural heart disease)
<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnica (ang. standardized mean difference)
<b>ST</b>	fragment zapisu elektrokardiograficznego odpowiadającego początkowej fazie repolaryzacji mięśnia komór serca (fragment odcinka QT)
<b>TDS</b>	całkowita ilość rozpuszczonych substancji stałych w wodzie pitnej (ang. total dissolved solids)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TID</b>	trzy razy dziennie (ang. three times a day)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>VA</b>	nawracające arytmie komorowe (ang. recurrent ventricular arrhythmias)
<b>VAS</b>	skala wizualno-analogowa (ang. visual analogue scale)
<b>VF</b>	migotanie komór (ang. ventricular fibrillation)
<b>VT</b>	częstoskurcze komorowe (ang. recurrent ventricular tachycardia)
<b>załamek P</b>	jest wyrazem depolaryzacji mięśnia przedsionków
<b>załamek T</b>	odpowiada repolaryzacji komór
<b>zespół QRS</b>	odpowiada depolaryzacji mięśnia komór

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	7
<b>3. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>9</b>
3.1. Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne.....	9
3.2. Zaburzenia kardiologiczne .....	12
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>18</b>
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	18
4.2. Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne.....	18
4.2.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	18
4.3. Zaburzenia kardiologiczne .....	27
4.3.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	27
4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.5. Podsumowanie .....	32
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>34</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	34
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>35</b>
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>36</b>
<b>7. Źródła.....</b>	<b>39</b>
<b>8. Załączniki.....</b>	<b>41</b>
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	41

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)  
i znak pisma zlecającego

18.07.2024 r.  
PLD.45340.1263.2024.2.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze:

- Mexiletine, kapsułki 100 mg – 100 kapsulek,
- Mexiletine, kapsułki 150 mg – 100 kapsulek,
- Mexiletine, kapsułki 200 mg – 100 kapsulek,
- Mexiletine, kapsułki 250 mg – 100 kapsulek.

sprowadzane są z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Do finansowania we wskazaniach:

- dystrofia miotoniczna typu I,
- dystrofia miotoniczna typu II,
- zespół miotoniczny, miotonia Beckera,
- miotonia Thomsena,
- paramiotonia wrodzona,
- porażenie okresowe hiperkaliemiczne,
- porażenie okresowe paramiotoniczne,
- komorowe zaburzenia rytmu serca,
- napadowe migotanie przedsionków,
- nawracające burze elektryczne,
- zespół wydłużonego QT.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania OT.4211.15.2021 (nr zlecenia w BIP 74/2021<sup>1</sup>).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 79/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. dla produktów: Mexiletine hydrochloride, Mexitil, Novo-Mexiletine (mexiletinum) we wskazaniach:

- dystrofia miotoniczna typu 1,
- dystrofia miotoniczna typu 2,
- zespół miotoniczny,
- komorowe zaburzenia rytmu serca,
- napadowe migotanie przedsionków,
- nawracające burze elektryczne,
- miotonia Beckera,
- miotonia Thomsena,
- paramiotonia wrodzona,
- porażenie okresowe hiperkaliemiczne,
- porażenia okresowe paramiotoniczne,
- zespół wydłużonego QT.

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

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

### 2.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1263.2024.2.KB dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów zawierających meksyletynę w przedmiotowych wskazaniach w ramach importu docelowego w 2023 r.

- 24 zgody na refundację produktu leczniczego Mexiletine, kapsułki 100 mg dla 16 pacjentów na łączną liczbę 94 opakowań,
- 5 zgód na refundację produktu leczniczego Mexiletine, kapsułki 150 mg dla 3 pacjentów na łączną liczbę 14 opakowań,
- 376 zgód na refundację produktu leczniczego Mexiletine, kapsułki 200 mg dla 220 pacjentów na łączną liczbę 1687 opakowań,
- 4 zgody na refundację produktu leczniczego Mexiletine, kapsułki 250 mg dla 2 pacjentów na łączną liczbę 20 opakowań

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu ceny produktu leczniczego Mexiletine hydrochloride wynoszą:

- Mexiletine, kapsułki 100 mg– 409,24 zł za 100 kapsułek,
- Mexiletine, kapsułki 150 mg– 411,04 zł za 100 kapsułek,

<sup>1</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7386-74-2021-zlc?highlight=WyJtZXhpbGV0aW5liiwibm92by1tZXhpbGV0aW5lii0=> (dostęp 24.09.2024)

- Mexiletine, kapsułki 200 mg– 674,07 zł za 100 kapsułek,
- Mexiletine, kapsułki 250 mg– 1100,36 zł za 100 kapsułek.

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową.



### 3. Rekomendacje kliniczne

W dniach 8-10.10.2024 r. oraz 8.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku (OT.4211.15.2021). Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4211.15.2021.

Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji :
  - Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (<https://www.ptchnm.org.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) (<https://ptkardio.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>)
  - American College of Cardiology (ACC) (<https://www.acc.org/>)
  - American Heart Association (AHA) (<https://www.heart.org/>)
  - Canadian Cardiovascular Society (<https://ccs.ca/>)
  - Canadian Heart Rhythm Society (<https://www.chrsonline.ca/>)
  - European Neuromuscular Centre (ENMC) (<https://www.enmc.org/>)
  - European Society of Cardiology (ESC) (<https://www.escardio.org/>)
  - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>)
  - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>)
  - Myotonic Dystrophy Foundation (MDF) (<https://www.myotonic.org/>)
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>)
  - National Organization of Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>)
  - Sociedad Española de Neurología (<https://www.sen.es/>)

Korzystano również z wyszukiwarki Google oraz strony internetowej Trip Database (<https://www.tripdatabase.com/>).

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla poszczególnych wskazań.

#### 3.1. Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne

W raporcie z 2021 r. autorzy uwzględnili pięć dokumentów wytycznych opisujących rekomendacje u pacjentów zmagających się z różnymi zespołami miotonicznymi:

- AHA 2020 – wytyczne American Heart Association dotyczące opieki klinicznej dla kardiologów leczących dorosłych z dystrofią miotoniczną;
- Sociedad Española de Neurología 2020 – hiszpańskie wytyczne dotyczące diagnostyki i monitorowania dystrofii miotonicznej typu 1, MD1 lub choroby Steinerta;
- Stunnenberg 2020 – wytyczne dotyczące obrazu klinicznego i leczenia miotonii niedystroficznych;
- AAN 2019 – wytyczne American Association of Neurology dotyczące opieki dorosłych z dystrofią miotoniczną typu 2;
- NORD 2017 – wytyczne National Organization for Rare Disorders dotyczące leczenia dystrofii miotonicznej.

W dniach 8-10.10.2024 r. oraz 8.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej z zastosowaniem słów kluczowych: *zespół miotoniczny, dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne oraz myotonic syndrome, myotonic dystrophy type 1, myotonic dystrophy type 2,*

*Becker syndrom, myotonia congenita, paramyotonia congenita, hypokalemic periodic paralysis, periodic paralysis.*

W wyniku wyszukiwania aktualizującego odnaleziono jedno opracowanie Hartman 2024<sup>2</sup>, jednakże ze względu na niedostępność pełnego tekstu wytycznych, nie przedstawiono jego opisu. Z tego względu, poniżej zaprezentowano informacje zawarte w odnalezionych wytycznych w ramach raportu z 2021 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>AHA 2020</b> <i>Stany Zjednoczone</i></p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii dystrofii miotonicznej</b></p> <p>Leczenie farmakologiczne powinno być stosowane ostrożnie w celu kontrolowania migotania przedsionków w dystrofii miotonicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Meksyletyna</b> jako lek przeciwaritmiczny klasy IB znalazła zastosowanie w leczeniu objawów miotonii i może zapewnić niewielką poprawę w migotaniu przedsionków. Decyzja o stosowaniu meksyletyny powinna zostać podjęta po konsultacji pomiędzy neurologiem, a kardiologiem w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Autorzy rekomendacji podkreślają, że związek był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych dotyczących leczenia objawów miotonii mięśni, jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich leków antyarytmicznych klasy I, działanie proarytmiczne może być nasilone.</li> <li>• Zastosowanie jakichkolwiek leków/zabiegów antyarytmicznych w dystrofii miotonicznej typu I (DM1) wymaga wcześniejszej oceny serca pod kątem podstawowych nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych, takich jak dysfunkcja lewej komory, które mogą wpływać na działanie leku. Dodatkowo uzasadnione jest monitorowanie podczas rozpoczynania leczenia. Środki antyarytmiczne należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu przewodzenia i kardiomiopatią bez wszczepionego rozrusznika serca lub ICD.</li> <li>• Leki antimiotoniczne, stymulanty i środki do znieczulenia ogólnego należy stosować z ostrożnością, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko powikłań sercowo-oddechowych i hipertermii złośliwej.</li> <li>• U pacjentów z dystrofią miotoniczną (DM) ze strukturalnymi/funkcjonalnymi nieprawidłowościami lewej komory serca, poszerzeniem lewego przedsionka, poszerzeniem lewej komory serca, łagodną dysfunkcją lewej komory serca (EF 40%–50%) i zaburzeniami kurczliwości ściany nie przypisanymi do non-DM (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze), można rozważyć zastosowanie blokerów beta-adrenergicznych, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB).</li> <li>• Rozrusznik lub kardiowerter-defibrylator (ICD) w prewencji pierwotnej lub wtórnej są uzasadnione przy spełnieniu warunków „Wytycznych dotyczących terapii zaburzeń rytmu serca ACC/American Heart Association/ Heart Rhythm Society”. Stymulator lub ICD w prewencji pierwotnej, u pacjentów z DM, u których stwierdzono wysokie ryzyko zatrzymania krążenia lub nagłej śmierci sercowej z powodu nieprawidłowości wykrytych za pomocą nieinwazyjnych lub inwazyjnych badań kardiologicznych, można rozważyć bez wytycznych.</li> <li>• Terapię resynchronizującą serca można zaproponować pacjentom z DM z frakcją wyrzutową lewej komory <math>\leq 0,35</math>, objawami w III klasie czynnościowej wg NYHA (lub IV klasie ambulatoryjnej), prawidłowym rytmem zatokowym i opóźnieniem przewodzenia śródkomorowego (czas zespołu QRS <math>&gt; 150</math> ms z wzorcem bloku lewej odnogi pęczka Hisa) podczas optymalnej terapii medycznej opartej na wytycznych.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów/siła zaleceń – nie podano</i></p>
<p><b>Sociedad Española de Neurología 2020</b> <i>Hiszpania</i></p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii objawów miotonii związanych z dystrofią miotoniczną typu I Sociedad Española de Neurología</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorzy wytycznych rekomendują stosowanie <b>meksyletyny</b> w dawce 150-200 mg/8h.</li> <li>• <b>Meksyletyna</b> podawana w dawce 100-200 mg 3 razy dziennie jest skuteczna w leczeniu miotonii związanej z dystrofią miotoniczną typu I. Leki antyarytmiczne, także <b>meksyletyna</b> powinny być podawane ostrożnie ze względu na zdolność do blokowania kanałów sodowych w sercu (co powoduje zmiany czynnościowe w DM1), wpływając na pobudliwość tych kanałów i w konsekwencji wywołując zaburzenia rytmu serca i przewodzenia przedsionkowo-komorowego.</li> <li>• Inne stosowane terapie obejmują fenytoinę, karbamazepinę, klomipraminę, imipraminę, amitrypylinę, nifedypinę, flekainid oraz acetazolamid.</li> <li>• Autorzy podkreślają, że stosując każdą z opisanych terapii podobnie jak w przypadku <b>meksyletyny</b>, należy zachować ostrożność. Postępowanie w nadkomorowych zaburzeniach rytmu jest podobne u pacjentów z MD1 i innych grupach pacjentów. Należy jednak zachować szczególne środki ostrożności przy stosowaniu leków antyarytmicznych, które mogą wydłużać odstęp HV (pęczek Hisa – komora).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów/siła zaleceń – nie podano</i></p>

<sup>2</sup> Hartman, J., Patki, T., & Johnson, N. E. (2024). Diagnosis and Management of Myotonic Dystrophy Type 1. *JAMA*, 331(14), 1227–1228. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2511>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>Stunnenberg 2020</b> Świat</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii miotonii niedystroficznej praca zbiorowa, międzynarodowa Stunnenberg 2020</u></b></p> <p>Leczenie objawowe blokerem kanału sodowego, takim jak <b>meksyletyna</b>, jest zwykle pierwszym krokiem w terapii. Należy także edukować pacjentów w zakresie potencjalnych powikłań anestezyjologicznych. Autorzy rekomendacji wymienili następujące grupy leków mających zastosowanie kliniczne w leczeniu miotonii niedystroficznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blokery kanałów sodowych <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Meksyletyna</b> (lek antyarytmiczny IB, działa poprzez inaktywację kanałów sodowych, obecnie ma najwięcej dowodów na skuteczność w leczeniu miotonii niedystroficznej (NDM), autorzy przytaczają badania, w których meksyletyna zmniejsza zgłaszaną przez pacjentów sztywność mięśni, osłabienie, zmęczenie oraz ból i podnosi jakość życia chorego) W dawce od 150 mg 2 razy dziennie ze zwiększaniem dawki do 200/300 mg trzy razy dziennie.</li> <li>○ Lamotrygina (zmniejszenie zgłaszanych przez pacjentów wskaźników miotonii i poprawa jakości życia) W dawce od 25 mg dziennie z powolnym zwiększaniem dawki do 300 mg dziennie.</li> <li>○ Ranolazyna (dotychczas stosowana w leczeniu przewlekłej dusznicy bolesnej oraz przewlekłej dławicy piersiowej, działa poprzez powolną inaktywację kanałów sodowych) W dawce 500 mg 2 razy dziennie, następnie zwiększając do 1000 mg 2 razy dziennie.</li> <li>○ Prokainamid (postać doustna nie jest dostępna w Stanach Zjednoczonych)</li> <li>○ Flekainid, Fenytoina, Karbamazepina, Tokainid (wycofane z rynku)</li> <li>○ Lakozamid i Rufinamid (o zgłoszonej skuteczności przeciwmiotonicznej jedynie in vitro)</li> </ul> </li> <li>• Inhibitory anhidrazy węglanowej <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acetazolamid (poprawa u pacjentów z MC (myotonia congenita), natomiast pogorszenie u pacjentów z PMC (paramyotonia congenita)) W dawce 125 mg 2 razy dziennie ze zwiększeniem dawki do 250 mg 3 razy dziennie.</li> <li>○ Dichlorofenamid</li> </ul> </li> <li>• Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (leczenie pacjentów z DM1)</li> <li>• Antagoniści kanału wapniowego (leczenie pacjentów z DM1) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nifedypina</li> </ul> </li> <li>• Tauryna (leczenie pacjentów z DM1)</li> <li>• Chinina miała zastosowanie w leczeniu miotonii jednak obecnie nie jest stosowana ze względu na rzadkie, ale ciężkie hematologiczne działania niepożądane.</li> <li>• Autorzy zwracają uwagę na potrzebę dalszych badań nad poszukiwaniem skutecznych rozwiązań terapeutycznych, w fazie badań są leki beta-adrenergiczne, które wykazują podobny efekt do <b>meksyletyny</b> w badaniach na szczurach.</li> </ul> <p>Nie przeprowadzono żadnych badań u dzieci z miotonią niedystroficzną (NDM), ale istnieje wiele opisów przypadków i serii przypadków, w których stosowano leki podobne do stosowanych u dorosłych, w tym <b>meksyletynę</b>, acetazolamid (leki pierwszego wyboru wg. opinii eksperta powołanego w badaniu), karbamazepinę i dantrolen.</p> <p><i>Poziom dowodów/siła zaleceń – nie podano</i></p>
<p><b>AAN 2019</b> Stany Zjednoczone</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii objawów miotonii związanych z dystrofią miotoniczną typu II American Academy of Neurology</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Meksyletyna</b> może być rozważana u wybranych pacjentów z miotonią dłoni przy odpowiednim monitorowaniu pracy serca.</li> </ul> <p>Można rozważyć zastosowanie <b>meksyletyny</b> w leczeniu biegunki lub zaparcia w dystrofii miotonicznej typu II (DM2); jednak takie zastosowanie wymaga dalszych badań.</p> <p><i>Poziom dowodów/siła zaleceń – nie podano</i></p>
<p><b>NORD 2017</b> Stany Zjednoczone</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii miotonii National Organization for Rare Disorders</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miotonia nie zawsze wymaga leczenia farmakologicznego. W terapii miotonii najczęściej stosowana jest <b>meksyletyna</b>, dla której wykazano umiarkowaną skuteczność terapeutyczną.</li> <li>• Czasami zalecane są również leki przeciwbólowe. Rekomendowane jest stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), gabapentyny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, meksyletyny i niskich dawek glikokortykosteroidów, takich jak prednizon.</li> <li>• <b>Meksyletyna</b> była stosowana w leczeniu ciężkich przypadków miotonii. W niektórych badaniach lek wykazuje korzyści. <b>Meksyletyna</b> może pogorszać nieregularne bicie serca i nie należy jej stosować, w przypadku drugiego lub trzeciego stopnia bloku serca.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów/siła zaleceń – nie podano</i></p>

Do niniejszego raportu włączono pięć dokumentów, uwzględnionych w raporcie z 2021 roku, opisujących rekomendacje u pacjentów zmagających się z różnymi zespołami miotonicznymi (AHA 2020, Sociedad Española de Neurología 2020, Stunnenberg 2020, AAN 2019, NORD 2017). Na ich podstawie można stwierdzić,

że meksyletyna jest jedną z najczęściej zalecanych terapii w tej grupie pacjentów. Wytyczne amerykańskie (AHA 2020) oraz hiszpańskie (Sociedad Española de Neurología 2020) opisują zastosowanie meksyletyny w dystrofii miotonicznej typu I, jednak meksyletyna może być rozważana również u pacjentów z dystrofią miotoniczną typu II co potwierdzają amerykańskie wytyczne AAN 2019. Natomiast autorzy pracy zbiorowej Stunnenberg 2020 opisują także meksyletynę jako I linię leczenia pacjentów z miotonią niedystroficzną, zwracając uwagę, że obecnie ma ona najwięcej dowodów na skuteczność.

Inne stosowane terapie wymieniane w wytycznych oparte są na pozostałych blokerach kanałów sodowych (lamorygina, ranolazyna, prokainamid), inhibitorach anhidrazy węglanowej (acetazolamid, dichlorofenamid), trójkcyjicznych lekach przeciwdepresyjnych (klomipramina, imipramina, amitryptylina) oraz antagonistach kanału wapniowego (nifendyfina). Są to w większości terapie dostępne w Polsce i ze względu na ich powszechność mogłyby być stosowane na wcześniejszych etapach leczenia lub razem z terapią wnioskowaną.

Nie odnaleziono polskich wytycznych, które określałyby sposób postępowania w terapii pacjentów z zespołami miotonicznymi.

### 3.2. Zaburzenia kardiologiczne

W raporcie z 2021 r. autorzy uwzględnili trzy dokumenty wytycznych:

- rekomendacje Mayo Stratification 2020 dotyczące leczenia zespołu wydłużonego QT;
- wytyczne ESC/EACTS 2020 dotyczące postępowania w leczeniu migotania przedsionków;
- wytyczne CCS/Canadian Heart Rhythm Society 2020 dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu częstoskurczu komorowego/migotania komór u pacjentów.

W dniach 8-10.10.2024 r. oraz 8.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących terapii pacjentów z zaburzeniami pracy serca z zastosowaniem słów kluczowych: *komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT oraz cardiac arrhythmias, paroxysmal atrial fibrillation, recurring electrical storms, long QT syndrome.*

W wyniku wyszukiwania aktualizującego odnaleziono następujące opracowania:

- ESC 2024 (atrial fibrillation) – wytyczne European Society of Cardiology (ESC) we współpracy z European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) aktualizujące dokument z 2020 r., dotyczące leczenia migotania przedsionków;
- EHRA 2024 (electrical storm / ventricular arrhythmias) – wytyczne European Heart Rhythm Association (EHRA) należącego do European Society of Cardiology (ESC) zatwierdzone przez Asia-Pacific Heart Rhythm Society, Heart Rhythm Society i Latin-American Heart Rhythm Society dotyczące leczenia pacjentów z burzą elektryczną lub skupiskami arytmii komorowych;
- ESC 2023 (cardiomyopathies) – wytyczne European Society of Cardiology (ESC) dotyczące leczenia kardiomiopatii;
- ACC/AHA/ACCP/HRS 2023 (atrial fibrillation) – wytyczne American College of Cardiology, American Heart Association, American College of Clinical Pharmacy oraz Heart Rhythm Society dotyczące diagnostyki I leczenia migotania przedsionków;
- CCS 2023 (prolonged QT syndrome) – wytyczne Canadian Cardiovascular Society dotyczące leczenia pacjentów z wydłużonym odstępem QT;
- Wilde 2021 (long QT syndrome) – opracowanie Heart Centre, Department of Cardiology, Universitair Medische Centra z Amsterdamu (Holandia) dotyczące zarządzania i strategii terapeutycznych w przypadku wrodzonego zespołu długiego QT.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>EHRA 2024</b> (electrical storm / ventricular arrhythmias) Europa</p>	<p><b><u>Farmakoterapia w ostrym leczeniu burzy elektrycznej</u></b></p> <p><b>Pierwotna choroba (PED)</b></p> <p>U pacjentów z PED leczenie ES jest specyficzne dla choroby. W przypadku LQTS obejmuje ono natychmiastową eliminację ewentualnych czynników wyzwalających [nabyte LQTS (aLQTS) i wrodzone LQTS (cLQTS)], BB, najlepiej nieselektywne (nadolol lub propranolol), dożylną suplementację magnezu i potasu pozakomórkowego (aLQTS i cLQTS), izoproterenol (aLQTS), <b><u>meksyletynę</u></b> (cLQTS) i tymczasową terapię rozrusznikiem serca z częstością ponadnormalną (aLQTS i cLQTS typu 2). Należy unikać leków przeciwdepresyjnych klasy III.</p> <p><b>Farmakoterapia w leczeniu pacjentów z ostrym ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasa I <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chinidyna</li> <li>○ Prokainamid</li> <li>○ Lidokaina</li> <li>○ <b><u>Meksyletyna</u></b></li> </ul> </li> <li>• Klasa II (BB) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Esmolol</li> <li>○ Propranolol</li> <li>○ Metoprolol</li> </ul> </li> <li>• Klasa III <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amiodaron</li> </ul> </li> <li>• Beta agonista <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Izoproterenol</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Leki przeciwartmyczne zapobiegające nawrotom burzy elektrycznej</b></p> <p><b>Przewlekła terapia lekami przeciwartmicznymi u pacjentów ze strukturalną chorobą serca</b></p> <p><b><u>Meksyletyna</u></b> jest lekiem przeciwartmicznym klasy IB o wysokiej biodostępności (80%), co umożliwia jej doustne podawanie. Działa poprzez blokowanie szybkich kanałów sodowych i była stosowana jako terapia wspomagająca amiodaron w celu zapobiegania VA w przypadku nieskuteczności amiodaronu lub nietolerowanych działań niepożądanych. Istnieje niewiele danych na temat długoterminowego bezpieczeństwa jej stosowania u pacjentów z zaawansowaną SHD. Szybkie ładowanie (1 × 400 mg doustnie) wiązało się z dekompensacją HF u pacjentów z ciężką dysfunkcją LV. Wykazano również, że zwiększa progę DF.</p> <p><b>Farmakoterapia w przewlekłym leczeniu pacjentów z ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasa I <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chinidyna</li> <li>○ Prokainamid</li> <li>○ Dizopiramid</li> <li>○ <b><u>Meksyletyna</u></b></li> <li>○ Flecainid</li> </ul> </li> <li>• Klasa II <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Metoprolol</li> <li>○ Nadolol</li> <li>○ Propranolol</li> </ul> </li> <li>• Klasa III <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amiodaron</li> <li>○ Sotalol</li> </ul> </li> <li>• Klasa IV <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Werapamil</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Przewlekła farmakoterapia w pierwotnej chorobie</b></p> <p><b><u>Meksyletyna</u></b> lub ranolazyna mogą być przydatne w LQTS typu 3, a meksyletyna prawdopodobnie również w innych podtypach LQTS. Jeśli odpowiednie interwencje ICD lub epizody ES nawracają pomimo optymalnej blokady beta, wykazano, że LCSD skutecznie chroni przed VA w LQTS.</p> <p><b>Pacjenci z zaawansowaną niewydolnością serca</b></p> <p>Pacjenci z zaawansowaną niewydolnością serca są narażeni na wysokie ryzyko VA, nawracających hospitalizacji związanych z HF i śmiertelności. Arytmia komorowa i ES mogą być konsekwencją schyłkowej niewydolności serca, ale mogą również pogorszyć czynność serca. Optymalizacja leczenia HF w ścisłej współpracy ze specjalistą HF i kardiochirurgiem jest obowiązkowa w celu zidentyfikowania osób, które odniosą korzyści z zaawansowanego leczenia HF, w tym LVAD i przeszczepu serca. Leczenie lekami przeciwartmicznymi jest ograniczone ze względu na ujemny efekt inotropowy prawie wszystkich AAD. Amiodaron i <b><u>meksyletyna</u></b>, w wybranych przypadkach, mogą być skuteczne.</p> <p><b><u>Kategorie zaleceń:</u></b></p> <p><i>Dowody lub ogólna zgoda, że dany środek jest klinicznie przydatny i odpowiedni</i></p> <p><i>Dowody lub ogólna zgoda, że dany środek może być klinicznie przydatny i odpowiedni</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Dowody lub ogólna zgoda, że dany środek nie jest odpowiedni lub szkodliwy</i>  <i>Nie można udzielić żadnej silnej porady, brak danych, niespójność danych</i>  <u>Sila zaleceń:</u>  <i>Porada kliniczna oparta na solidnych opublikowanych dowodach</i>  <i>Porada kliniczna oparta na konsensusie grupy pisarskiej</i>  <i>Może być odpowiednia, oparta na opublikowanych dowodach</i>  <i>Może być odpowiednia, oparta na konsensusie grupy pisarskiej</i>  <i>Obszary niepewności</i>  <u>Sila dowodów:</u>  <i>Metaanaliza RCT (META)</i>  <i>RCT (RCT)</i>  <i>Badania obserwacyjne (OBS)</i>  <i>Opinia eksperta (OPN)</i></p>
<p><b>ESC 2024</b>  <b>(atrial fibrillation)</b>  <i>Europa</i></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków</u></b>  <b>Zalecenia dotyczące kontroli częstości akcji serca u pacjentów z AF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-blokery, diltiazem, werapamil lub digoksyna są zalecane jako leki pierwszego wyboru u pacjentów z AF i LVEF &gt;40% w celu kontrolowania częstości akcji serca i łagodzenia objawów (I B);</li> <li>• Beta-blokery i/lub digoksyna są zalecane u pacjentów z AF i LVEF ≤40% w celu kontrolowania częstości akcji serca i łagodzenia objawów (I B);</li> <li>• Dożylne podawanie amiodaronu, digoksyny, esmololu lub landiololu można rozważyć u pacjentów z AF, którzy mają niestabilność hemodynamiczną lub poważnie obniżoną LVEF w celu uzyskania ostrej kontroli częstości akcji serca (IIb B).</li> </ul> <p><b>Leki do kontroli częstości akcji serca w AF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-blokery <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Winian metoprololu</li> <li>○ Metoprolol XL (bursztynian)</li> <li>○ Bisoprolol</li> <li>○ Atenolol</li> <li>○ Esmolol</li> <li>○ Landiolol</li> <li>○ Nebiwolol</li> <li>○ Karwedilol</li> </ul> </li> <li>• Antagoniści kanału wapniowego niebędący dihydropirydyną <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Werapamil</li> <li>○ Diltiazem</li> </ul> </li> <li>• Glikozydy naporstnicy <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Digoksyna</li> </ul> </li> <li>• Inne <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amiodaron</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Leki przeciwaritmiczne w celu przywrócenia rytmu zatokowego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flekainid</li> <li>• Propafenon</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Ibutilid</li> <li>• Wernakalant</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące leków przeciwaritmicznych w celu długotrwałego utrzymania rytmu zatokowego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodaron jest zalecany u pacjentów z AF i HFrEF wymagających długotrwałej terapii lekami przeciwaritmicznymi w celu zapobiegania nawrotom i postępowi AF, z ostrożnym rozważeniem i monitorowaniem toksyczności pozasercowej (I A);</li> <li>• Dronedaron jest zalecany u pacjentów z AF wymagających długotrwałej kontroli rytmu, w tym u pacjentów z HFmrEF, HFpEF, chorobą niedokrwienną serca lub chorobą zastawkową w celu zapobiegania nawrotom i postępowi AF (I A);</li> <li>• Flekainid lub propafenon zaleca się pacjentom z AF wymagającym długotrwałej kontroli rytmu w celu zapobiegania nawrotom i postępowi AF, z wyłączeniem pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, ciężkim przerostem lewej komory lub chorobą tętnic wieńcowych (I A);</li> <li>• Jednoczesne stosowanie beta-blokera, diltiazemu lub werapamilu należy rozważyć u pacjentów z AF leczonych flekainidem lub propafenonem, aby zapobiec przewodzeniu 1:1, jeśli ich rytm zostanie przekształcony w trzepotanie przedsionków (IIa C);</li> <li>• Sotalol można rozważyć u pacjentów z AF wymagających długotrwałej kontroli rytmu z prawidłową LVEF lub chorobą tętnic wieńcowych w celu zapobiegania nawrotom i postępowi AF, ale wymaga</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>ściślego monitorowania odstępu QT, stężenia potasu w surowicy, czynności nerek i innych czynników ryzyka proarytmii (IIb A);</p> <p><b>Brak informacji na temat zastosowania meksyletyny w leczeniu migotania przedsionków (w tym napadowego migotania przedsionków).</b></p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne – zaleca się/ jest wskazane</i></p> <p><i>II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>Ila – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu – należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie – można rozważyć</i></p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u></p> <p><i>A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
<p><b>ESC 2023</b> (cardiomyopathies) Europa</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia kardiomiopatii</u></b></p> <p><b>Zalecenia dotyczące leczenia przeciwaritmicznego pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się leczenie beta-blokerami u pacjentów z ARVC z VE, nsVT i VT (I C);</li> <li>• Amiodaron należy rozważyć, gdy regularna terapia beta-blokerami nie pozwala kontrolować objawów związanych z arytmia u pacjentów z ARVC (IIa C);</li> <li>• Flekainid w połączeniu z beta-blokerami należy rozważyć, gdy leczenie pojedynczym lekiem nie pozwala kontrolować objawów związanych z arytmia u pacjentów z ARVC (IIa C);</li> <li>• Ablację przezcewnikową z możliwością podejścia nasierdziejowego kierowaną trójwymiarowym elektroanatomicznym mapowaniem VT należy rozważyć u pacjentów z ARVC z ciągłym VT lub częstymi odpowiednimi interwencjami ICD w przypadku VT pomimo farmakologicznej terapii beta-blokerami (IIa C);</li> </ul> <p><b>Jedyna informacja w wytycznych o meksyletynie została umieszczona we fragmencie odnośnie leczenia ciężarnych lekami przeciwaritmicznymi. Wskazano, iż brak jest wystarczających danych odnośnie meksyletyny, aby rekomendować zastosowanie tego leku ww. wskazaniu.</b></p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne – zaleca się/ jest wskazane</i></p> <p><i>II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>Ila – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu – należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie – można rozważyć</i></p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u></p> <p><i>A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
<p><b>ACC / AHA / ACCP / HRS 2023</b> (atrial fibrillation) Stany Zjednoczone</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków</u></b></p> <p><b>Środki farmakologiczne do kontroli częstości rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-blokery <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Winian metoprololu</li> <li>○ Bursztynian metoprololu</li> <li>○ Atenolol</li> <li>○ Bisoprolol</li> <li>○ Karwedilol</li> <li>○ Esmolol</li> <li>○ Nadolol</li> <li>○ Propranolol</li> </ul> </li> <li>• Blokery kanału wapniowego niedihydropirydynowe <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diltiazem</li> <li>○ Werapamil</li> </ul> </li> <li>• Glikozyd naparstnicy <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Digoksyna</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Amiodaron</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Specyficzna terapia lekowa w celu utrzymania rytmu zatokowego u pacjentów z migotaniem przedsionków:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flecainid</li> <li>• Propafenon</li> <li>• Sotalol</li> <li>• Flecainid</li> <li>• Propafenon</li> <li>• Sotalol</li> </ul> <p><b>Leki do farmakologicznej konwersji AF do rytmu zatokowego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodaron</li> <li>• Flecainid</li> <li>• Ibutilid</li> <li>• Procainamid</li> <li>• Propafenon</li> </ul> <p><b>Brak informacji na temat zastosowania meksyletyny w leczeniu migotania przedsionków (w tym napadowego migotania przedsionków).</b></p> <p><i>Wytyczne kliniczne opierają się na klasyfikacji zaleceń (Class of Recommendation, COR) oraz poziomie dowodów (Level of Evidence, LOE).</i></p> <p><u>Klasyfikacja zaleceń (Class of Recommendation – COR):</u></p> <p><i>Klasa I: Dany sposób postępowania jest korzystny i skuteczny. Zalecany do stosowania w praktyce klinicznej.</i></p> <p><i>Klasa IIa: Dane wskazują, że dany sposób postępowania jest korzystny. Można rozważyć jego stosowanie, choć z mniejszą pewnością niż dla klasy I.</i></p> <p><i>Klasa IIb: Korzyści są mniej pewne, a stosowanie zależy od oceny indywidualnej sytuacji pacjenta.</i></p> <p><i>Klasa III: Sposób postępowania nie przynosi korzyści lub może być szkodliwy.</i></p> <p><u>Poziom dowodów (Level of Evidence – LOE):</u></p> <p><i>Poziom A: Dane oparte na wynikach wielu randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub metaanalizach, co daje wysoką pewność skuteczności.</i></p> <p><i>Poziom B: Dane oparte na pojedynczym RCT lub dużych badaniach obserwacyjnych.</i></p> <p><i>Poziom C: Dane oparte na opinii ekspertów, mniejszych badaniach lub retrospektywnych analizach</i></p>
<p><b>CCS 2023</b> <b>(prolonged QT syndrome)</b> Kanada</p>	<p><b>Postępowanie w przypadku cLQTS – wrodzonego zespołu wydłużonego QT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U większości pacjentów strategię leczenia obejmuje stosowanie b-blokerów, unikanie leków wydłużających QT oraz modyfikacja stylu życia.</li> <li>• Niewielki odsetek pacjentów cierpiących na cięższe postaci choroby wymaga rozważenia metod leczenia takich jak: <b>meksyletyna</b>, zabieg odnerwienia serca, stała stymulacja przedsionkowa oraz zabieg wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD). Implantacja ICD wiąże się ze znacznym ryzykiem niewłaściwych wyładowań i powikłań związanych z urządzeniem, szczególnie u młodych pacjentów z dziedzicznymi zespołami arytmii. W związku z tym ICD są wszczepiane tylko po dokładnym rozważeniu w tej populacji pacjentów.</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																																												
	<p><b>Table 3. Examples of QT prolonging medications (refer to <a href="http://www.crediblemeds.org">www.crediblemeds.org</a> for a complete list)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Class of medication</th> <th>Name of medication</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">Antibiotics</td> <td>Erythromycin</td> </tr> <tr> <td>Clarithromycin</td> </tr> <tr> <td>Azithromycin</td> </tr> <tr> <td>Trimethoprim/sulfamethoxazole</td> </tr> <tr> <td>Ciprofloxacin</td> </tr> <tr> <td>Moxifloxacin</td> </tr> <tr> <td>Antifungals</td> <td>Fluconazole</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Antiarrhythmics (classes I and III)</td> <td>Flecainide</td> </tr> <tr> <td>Propafenone</td> </tr> <tr> <td>Mexiletine</td> </tr> <tr> <td>Quinidine</td> </tr> <tr> <td>Amiodarone</td> </tr> <tr> <td rowspan="14">Antipsychotics/antidepressants</td> <td>Sotalol</td> </tr> <tr> <td>Haloperidol</td> </tr> <tr> <td>Olanzapine</td> </tr> <tr> <td>Quetiapine</td> </tr> <tr> <td>Risperidone</td> </tr> <tr> <td>Fluoxetine</td> </tr> <tr> <td>Citalopram</td> </tr> <tr> <td>Escitalopram</td> </tr> <tr> <td>Trazodone</td> </tr> <tr> <td>Venlafaxine</td> </tr> <tr> <td>Desvenlafaxine</td> </tr> <tr> <td>Lithium</td> </tr> <tr> <td>Ziprasidone</td> </tr> <tr> <td>Amisulpride</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Antiemetics</td> <td>Domperidone</td> </tr> <tr> <td>Metoclopramide</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron</td> </tr> <tr> <td>Palonosetron</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Analgesics</td> <td>Methadone</td> </tr> <tr> <td>Triptans</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Miscellaneous</td> <td>Chloroquine</td> </tr> <tr> <td>Hydroxychloroquine</td> </tr> <tr> <td>Loperamide (high-dose)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Rysunek 1. Przykłady leków wydłużających odstęp QT [CCS 2023]</b>  <i>Poziom dowodów/siła zaleceń – nie podano</i></p>	Class of medication	Name of medication	Antibiotics	Erythromycin	Clarithromycin	Azithromycin	Trimethoprim/sulfamethoxazole	Ciprofloxacin	Moxifloxacin	Antifungals	Fluconazole	Antiarrhythmics (classes I and III)	Flecainide	Propafenone	Mexiletine	Quinidine	Amiodarone	Antipsychotics/antidepressants	Sotalol	Haloperidol	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Fluoxetine	Citalopram	Escitalopram	Trazodone	Venlafaxine	Desvenlafaxine	Lithium	Ziprasidone	Amisulpride	Antiemetics	Domperidone	Metoclopramide	Ondansetron	Palonosetron	Analgesics	Methadone	Triptans	Miscellaneous	Chloroquine	Hydroxychloroquine	Loperamide (high-dose)
Class of medication	Name of medication																																												
Antibiotics	Erythromycin																																												
	Clarithromycin																																												
	Azithromycin																																												
	Trimethoprim/sulfamethoxazole																																												
	Ciprofloxacin																																												
	Moxifloxacin																																												
Antifungals	Fluconazole																																												
Antiarrhythmics (classes I and III)	Flecainide																																												
	Propafenone																																												
	Mexiletine																																												
	Quinidine																																												
	Amiodarone																																												
Antipsychotics/antidepressants	Sotalol																																												
	Haloperidol																																												
	Olanzapine																																												
	Quetiapine																																												
	Risperidone																																												
	Fluoxetine																																												
	Citalopram																																												
	Escitalopram																																												
	Trazodone																																												
	Venlafaxine																																												
	Desvenlafaxine																																												
	Lithium																																												
	Ziprasidone																																												
	Amisulpride																																												
Antiemetics	Domperidone																																												
	Metoclopramide																																												
	Ondansetron																																												
	Palonosetron																																												
Analgesics	Methadone																																												
	Triptans																																												
Miscellaneous	Chloroquine																																												
	Hydroxychloroquine																																												
	Loperamide (high-dose)																																												
<p><b>Wilde 2021</b> Holandia</p>	<p><b><u>Diagnostyka, postępowanie i strategie terapeutyczne w przypadku wrodzonego zespołu wydłużonego QT</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podstawą leczenia pacjentów z LQTS jest terapia β-blokerami. Niselektywne β-blokery nadolol i propranolol są zalecane jako najskuteczniejsze leki.</li> <li>Dodatkowa terapia farmakologiczna obejmuje blokery późnego prądu sodowego do wewnątrz (tj. <b>meksyletyna</b>, flekainid i ranolazylna). Jak wspomniano wcześniej, pacjenci z LQT3 w szczególności reagują na blokery kanału sodowego, ale w niedawnym badaniu wykazano również, że meksyletyna zmniejsza QTc u pacjentów z LQT2.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów/siła zaleceń – nie podano</i></p>																																												

Skróty: EKG – elektrokardiografia, SHD – strukturalne choroby serca (ang. structural heart disease); ARVC – arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ang. arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy); AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); HFmrEF, - niewydolność serca z nieznacznie zmniejszoną frakcją wyrzutową; HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową; LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction); LQTS – zespół długiego QT (ang. long QT syndrome); ES – burze elektryczne (ang. electric storms);

Odnaleziono łącznie sześć dokumentów wytycznych opisujących zalecenia kliniczne w zaburzeniach kardiologicznych. W dwóch źródłach (europejskich oraz amerykańskich, ESC 2024 oraz ACC/AHA/ACCP/HRS 2023), brak jest informacji na temat zastosowania meksyletyny w leczeniu migotania przedsionków (w tym napadowego migotania przedsionków). Wytyczne w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków zalecają stosowanie: beta-adrenolityków (terapia I rzutu), antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów naparstnicy oraz amiodaronu. W wytycznych EHRA 2024 dotyczących leczenia pacjentów z burzą elektryczną (ES) lub skupiskami arytmii komorowych meksyletyna jest wymieniana jako jedna z opcji w leczeniu pacjentów z ostrym ES, przewlekłym ES, u pacjentów z chorobą pierwotną oraz z zaawansowaną niewydolnością serca. Z kolei w rekomendacji ESC 2023, jedyna informacja o meksyletynie w leczeniu kardiomiopatii została umieszczona we fragmencie odnośnie leczenia ciężarnych lekami przeciwaritmicznymi. Wskazano, iż brak jest wystarczających danych odnośnie meksyletyny, aby rekomendować zastosowanie tego leku ww. wskazaniu. Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z wydłużonym odstępem QT (CCS 2023 oraz Wilde 2021), jako jedną z opcji leczenia zespołu długiego QT wskazują meksyletynę, która może być również skuteczna wśród pacjentów z cięższym przebiegiem choroby.

## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w czerwcu 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających meksyletynę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w przedmiotowym zleceniu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20 września 2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.06.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4211.15.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci chorujący na:

- dystrofię miotoniczną typu I
- dystrofię miotoniczną typu II
- zespół miotoniczny
- komorowe zaburzenia rytmu serca
- napadowe migotanie przedsionków
- nawracające burze elektryczne
- miotonię Beckera
- miotonię Thomsena
- paramiotonię wrodzoną
- porażenie okresowe hiperkaliemiczne
- porażenie okresowe paramiotoniczne
- zespół wydłużonego QT.

**Interwencja:** meksyletyna.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania meksyletyny w analizowanych populacjach pacjentów.

**Typ badań:** w pierwszej kolejności poszukiwano badań RCT, w razie ich braku wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności. Nie uwzględniano abstraktów konferencyjnych. Wykluczono też opisy 1-2 przypadków.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

### 4.2. Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne

#### 4.2.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badanie pierwotne Vicart 2021 (MYOMEX), badanie retrospektywne Mousele 2021 oraz badanie wtórne Elettrey 2024. Z uwagi na fakt, iż badanie Vicart 2021 zostało opisane w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą Elettrey 2024, odstąpiono od jego szczegółowego opisu w przedmiotowym raporcie.

Podsumowując, w ramach niniejszego opracowania opisano dwa badania **Mousele 2021**, badanie retrospektywnie oceniające pacjentów z dystrofią miotoniczną typu I i II otrzymujących meksyletynę, oraz badanie **Elettrey 2024**, stanowiące metaanalizę randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) porównujących

meksyletynę z placebo w leczeniu pacjentów z dystrofią miotoniczną lub miotonią niedystroficzną w wieku 16 lat i starszych.

#### ❖ Elettrey 2024

Charakterystykę i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego Elettrey 2024 przedstawiono poniżej.

Warto wskazać, iż badanie Statland 2012 włączone do przeglądu systematycznego Elettrey 2024 zostało włączone zarówno do raportu Agencji w 2013 r., jak i do przeglądu D'Mello 2016 opisanego w raporcie z 2018 r. oraz do przeglądu Desaphy 2021, opisanego w raporcie z 2021 r. Z kolei badanie Stunnenberg 2018, włączone do przeglądu systematycznego Elettrey 2024, opisano również w ramach przeglądu Desaphy 2021, włączonego do raportu z 2021 r. Ponadto, badanie Heatwole 2021, opisane w ramach opracowania Elettrey 2024, zostało opisane w ramach raportu z 2021 r. Badanie Logigian 2010, opisane również w badaniu Elettrey 2024, włączono także do badania D'Mello 2016, opisanego w ramach raportu z 2018 r.

**Tabela 3. Charakterystyka i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego Elettrey 2024 dot. meksyletyny w leczeniu dystrofii miotonicznej lub miotonii niedystroficznej**

Źródło	Metodyka
<p><b>Elettrey 2024</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            brak informacji</p>	<p><b>Metodyka:</b>            Przegląd systematyczny literatury</p> <p><b>Cel opracowania:</b>            Ocena skuteczności i bezpieczeństwa meksyletyny u pacjentów miotonicznych z dystrofią i bez dystrofii.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b>            PubMed, Cochrane, EBSCO, Web of Science, and Scopus.</p> <p><b>Kwerenda:</b>            ((Mexiletine OR (Oral lidocaine analog) OR (Class IB Sodium channel blocker) OR (N-hydroxymexiletine glucuronide)) AND (Myotonia OR (Myotonia dystrophica))).</p> <p><b>Kryteria selekcji (wybrane):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badania z randomizacją kontrolowaną (RCT) porównujące meksyletynę z placebo w leczeniu pacjentów z DM1 lub NDM zdiagnozowanych genetycznie lub klinicznie w wieku 16 lat lub starszych bez chorób współistniejących.</li> <li>2) Badania opublikowane w języku angielskim zgłosiły co najmniej jeden z głównych wyników: wynik sztywności i miotonię chwytu dłoni, s, 90–5% z wynikami dotyczącymi zdarzeń niepożądanych.</li> </ol> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) projekty badań inne niż RCT,</li> <li>2) streszczenia konferencyjne,</li> <li>3) badania <i>in vitro</i> lub na zwierzętach,</li> <li>4) badania, w których stosowano leki inne niż meksyletyna, dodatkowe leki, inne leki porównawcze zamiast placebo lub przeprowadzono je na zdrowych osobach kontrolnych,</li> <li>5) badania, w których nie przeprowadzono testów oceniających skuteczność meksyletyny, oraz</li> <li>6) raporty, które były powielonymi publikacjami lub nie zostały opublikowane w języku angielskim.</li> </ol> <p><b>Populacja:</b>            W badaniu wzięło udział 186 uczestników z klinicznie lub genetycznie zdiagnozowaną miotonią ((72) DM1, (114) NDM). Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w na rycinie 1.</p> <p><b>Włączone badania dot. meksyletyny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Logigian 2010 – porównywano skuteczność terapii meksyletyną w dawkach 150 i 200 mg/3 x dziennie u pacjentów z zdiagnozowaną dystrofią miotoniczną typu 1. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o pomiar czasu relaksacji oraz maksymalnej siły uścisku ręki.</li> <li>• Statland 2012 – międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione obejmujące 59 pacjentów z miotonią niedystroficzną. Dawka meksyletyny: 200 mg trzy razy na dobę przez 4 tygodnie.</li> <li>• Stunnenberg 2018 – jednośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione. Badanie obejmowało 30 pacjentów z miotonią niedystroficzną. Dawka meksyletyny: 200 mg trzy razy na dobę przez 4 tygodnie.</li> <li>• Heatwole 2021 – randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo. Oceniano skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania meksyletyny w ambulatoryjnym leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową typu 1 z objawami zaciskania dłoni (ang. grip myotonia). Badanie miało na celu ocenę efektu leczenia oraz przeprowadzenie testu wielkości pokonanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu po 6 miesiącach leczenia.</li> <li>• Vicart 2021 – badanie MYOMEX było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem cross-over, mającym na celu porównanie efektów meksyletyny i placebo u pacjentów z miotonią wrodzoną (MC) i paramiotonią wrodzoną (PC). Pierwszorzędownym punktem</li> </ul>

Źródło	Metodyka
	<p>końcowym była samoocena nasilenia sztywności w 100 mm skali wzrokowo-analogowej (VAS). Leczenie meksyletyną rozpoczęto od dawki 200 mg/dobę i zwiększano ją o 200 mg co trzy dni, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 600 mg/dobę przez całkowity czas leczenia 18 dni dla każdego okresu cross-over. Modyfikowana populacja ITT obejmowała 25 pacjentów (13 z MC i 12 z PC; średni wiek 43,0 lat; mężczyźni 68,0%).</p> <p><b>Ocena jakości badań:</b></p> <p>Wszystkie uwzględnione badania uznano za obciążone niskim ryzykiem stronniczości w zakresie alokacji, procesu randomizacji, selektywnego raportowania wyników i zaślepienia pacjentów, personelu i oceniających wyniki, z wyjątkiem 2 badań.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wyniki badania Logigian 2010:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zaobserwowano znaczącą redukcję czasu rozluźnienia chwytu przy dawkach 150 i 200 mg meksyletyny. Leczenie meksyletyną w obu dawkach nie wiązało się z żadnymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi ani z wydłużeniem odstępów PR lub QTc lub czasu trwania zespołu QRS. Łagodne zdarzenia niepożądane obserwowano zarówno przy leczeniu placebo, jak i meksyletyną.</li> </ul> </li> <li>• <b>Wyniki badania Statland 2012:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Znamienne poprawę po zastosowaniu meksyletyny odnotowano w zakresie pierwszorzędnego punktu tj. ocena nasilenia sztywności mięśni.</li> <li>○ 2 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu meksyletyny. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe.</li> </ul> </li> <li>• <b>Wyniki badania Stunnenberg 2018:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 27 pacjentów ukończyło badanie; wykazano znamienne statystycznie poprawę w zakresie oceny sztywności mięśni (pierwszorzędowy punkt). Wykazano, że zastosowanie meksyletyny wiąże się z lepszą odpowiedzią u pacjentów z mutacją w genie kanału chlorkowego, aniżeli u pacjentów z mutacją w genie kanału sodowego w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego.</li> <li>○ 3 pacjentów nie ukończyło badania z powodu niestosowania się do protokołu badania (adherence) oraz 1 pacjent z powodu wystąpienia wysypki po zastosowaniu meksyletyny. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zaburzenia żołądkowo-jelitowe.</li> <li>○ 3 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie meksyletyną i zrezygnowało z badania (mutacja w genie kanału sodowego).</li> </ul> </li> <li>• <b>Wyniki badania Heatwole 2021:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. pokonanego dystansu podczas 6-minutowego marszu po 6 miesiącach obserwacji.</li> <li>○ Jednakże wykazano, że zastosowanie meksyletyny związane jest z istotną statystycznie poprawą w zakresie występowania objawów zaciskania dłoni (z 90% do 5% siły maksymalnej), a różnica średnich wyników wyniosła -1,75 sekundy.</li> <li>○ W zaślepionej analizie nagrywanego (rejestrowanego) czasu otwierania dłoni wykazano IS różnicę na korzyść meksyletyny zarówno w zakresie otwierania pierwszego i trzeciego palca dłoni (różnica średnich wyników odpowiednio -0,55 sekundy oraz -0,56 sekundy).</li> <li>○ W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi ramionami badania.</li> </ul> </li> <li>• <b>Wyniki badania Vicart 2021:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mediana wyniku VAS (wizualna skala analogowa) dla meksyletyny wynosiła 71,0 na początku leczenia i spadła do 16,0 na końcu leczenia, podczas gdy wynik nie zmienił się dla placebo (81,0 na początku leczenia w porównaniu do 78,0 na końcu leczenia).</li> <li>○ Mieszana analiza liniowego modelu efektów na podstawie uporządkowanych zmian bezwzględnych wykazała istotny wpływ leczenia (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>○ Całkowity wynik Indywidualnego Kwestionariusza Jakości Życia Nerwowo-Mięśniowego (INQoL) uległ istotnej poprawie (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>○ Nie zgłoszono żadnych klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> </li> </ul>	

Skróty: NDM – miotonia niedystroficzna; DM1 – miotonia dystroficzna typu 1;

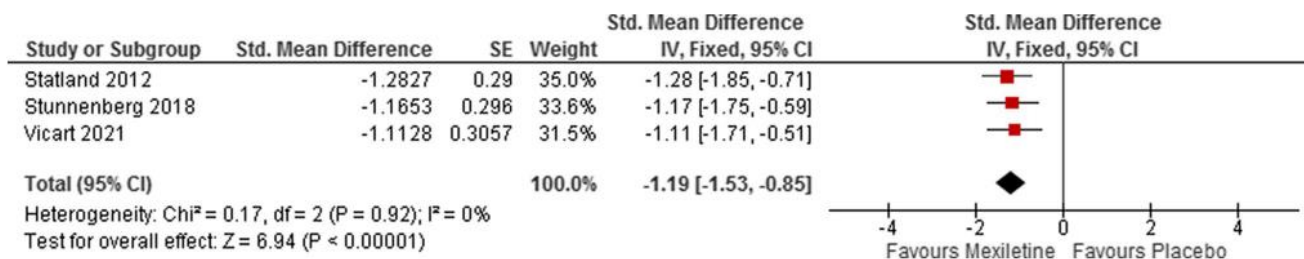
Studies	Study years	Population	Treatment duration	Mexiletine treated	Placebo treated	Dose of mexiletine (mg)	Study location	Age mean (years)	Sex, female (%)	Outcome extracted	Adverse events extracted
Vicart et al	2021	-Male / Female -Age 18-65y -NDM(MC&PC)	P1: 18-22d P2: 18-22d WO: 4-8d	P1:13 P2: 12	P1: 12 P2: 12	200 TID	France	43.0	8(32)	-Stiffness score -(INQoL) Pain	GI symptoms
Statland et al	2008-2011	-Male/ Female -Age > 16y -NDM	P1: 4 w P2: 4 w WO: 1 w	P1: 29 P2: 29	P1: 30 P2: 25	200 TID	Multicentric study (USA, Canada, Italy, UK)	42.0	26 (44.1)	-Stiffness score -Hand grip myotonia -SF-36 PCS -SF-36 MCS	GI symptoms Headache Tremors Insomnia Serious AE
Heatwole et al	2011-2017	-Age 18-80y -Genetically confirmed DM1, iIGM > 1 s	6 m	21	21	150 TID	Rochester University, New York City (USA)	M: 42.1 P: 38.1	M:17 (81) P: 12 (57)	-Hand grip myotonia -SF-36 PCS -SF-36 MCS -(INQoL) overall -ECG outcomes	Headache Serious AE
Stunnenberg et al	2014-2016	-Adult patients with clinical phenotype and genetically confirmed NDM	Set1: 4w Set2: 4w WO: 1w	30#		200 TID	Netherlands	43.4	7(25.92)	-Stiffness score -Hand grip myotonia -SF-36 PCS -SF-36 MCS -(INQoL) overall	GI symptoms Headache Tremors Insomnia Serious AE
Logigian et al.**	Trial A: 2000-2002 Trial B: 2001-2003	Male or female with myotonia dystrophy type 1, aged 18-80	P1: 7w P2: 7w WO: 4-8w	TA:11 TB: 10	TA: 9 TB: 10	TA: 150 TID TB: 200 TID	Rochester University, New York City (USA)	TA: 46.2 TB: 42.6	TA:7(35) TB:8(40)	-Hand grip myotonia -ECG outcomes	GI symptoms Headache Tremors

Rysunek 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów we włączonych badaniach do metaanalizy [Elettrey 2024]

### Skuteczność

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy – sztywność

Wynik sztywności oceniano w trzech uwzględnionych badaniach przy użyciu różnych skal: interaktywnego dziennika odpowiedzi głosowych (IVR) i skali wizualno-analogowej (VAS). Wyniki metaanalizy wykazały, że meksyletyna poprawia sztywność u pacjentów z NDM w porównaniu z grupą kontrolną (SMD = - 1,19, 95% CI [- 1,53 do - 0,85],  $P < 0,00001$ ). Badania były jednorodne ( $P = 0,92$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

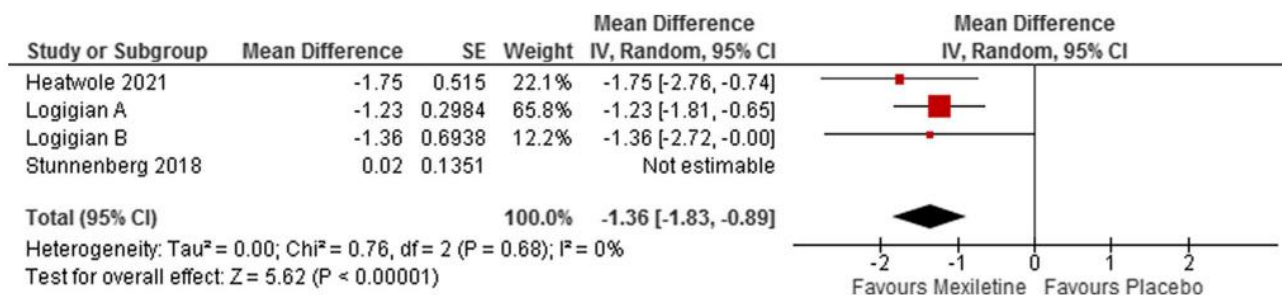


Rysunek 3. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego – sztywność [Elettrey 2024]

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy – chwyt dłoni

Oceniano wynik miotonii chwytu dłoni rejestrowany jako przedział czasowy między 90 a 5% szczytowej siły chwytu mierzonej za pomocą komputerowego programu miometrii, uśredniony w przeprowadzonych próbach. Badanie Statland 2012 zostało wykluczone, ponieważ wyniki zostały podane jako szacunkowa średnia geometryczna przy użyciu logarytmicznej ( $t + 0,1$ ) transformacji „normalizującej” w przeciwieństwie do pozostałych badań, w których zastosowano średnią arytmetyczną. Badanie Stunnenberg 2018 zostało wykluczone z uwagi na duży wpływ na heterogeniczność ( $P < 0,0001$ ,  $I^2 = 88\%$ ).

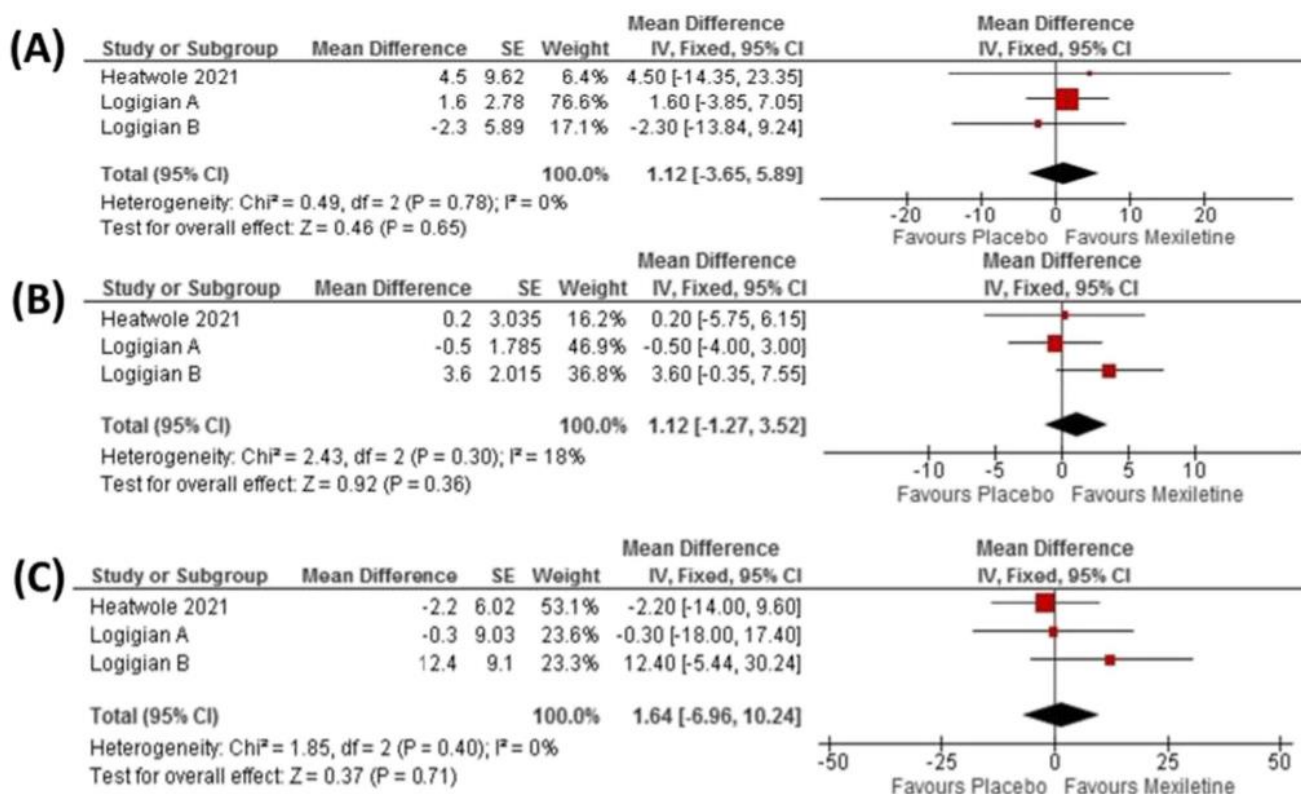
Meksyletyna wykazała istotną poprawę miotonii chwytu dłoni u pacjentów z DM1 (MD = - 1,36 s, 95% CI [- 1,83 do - 0,89],  $P < 0,00001$ ).



Rysunek 4. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego – chwyt dłoni (90–5%) [Elettrey 2024]

#### Drugorzędowy punkt końcowy – wyniki EKG

Powodem, dla którego wyniki EKG zostały zgłoszone w niektórych uwzględnionych badaniach, było ryzyko wystąpienia niektórych objawów kardiologicznych u pacjentów z DM. W dwóch uwzględnionych badaniach (Heatwole 2021, Logigian 2003) nie zaobserwowano istotnych różnic w EKG między grupą otrzymującą meksyletynę i placebo w zakresie odstępu przewodzenia przedsionkowo-komorowego (PR) (MD = 1,12 ms, 95% CI [-3,65 do 5,89], P = 0,65), odstępu depolaryzacji komór (QRS) (MD = 1,12 ms, 95% CI [-1,27 do 3,52], P = 0,36) i odstępu repolaryzacji komór (QTc) (MD = 1,64 ms, 95% CI [-6,96 do 10,24], P = 0,71). Wyniki metaanalizy były jednorodne i nie wypadły korzystniej dla żadnej z grup, co wskazuje, że meksyletyna nie powoduje istotnych zmian w EKG u pacjentów z DM1.



Rysunek 5. Wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego – wyniki EKG: A odstęp PR, B odstęp QRS i C odstęp QTc [Elettrey 2024]

Drugorzędowy punkt końcowy – kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (komponent fizyczny (ang. physical component score (PCS)) oraz komponent psychiczny (ang. mental component score (MCS)))

Wyniki SF-36 PCS i SF-36 MCS oceniano tylko w trzech z uwzględnionych badaniach (Statland 2012, Stunnenberg 2018, Heatwole 2021) przy użyciu skróconego kwestionariusza oceny jakości życia SF-36. Ze względu na wyraźną heterogeniczność PCS (P = 0,004, I<sup>2</sup> = 82%) i MCS (P = 0,08, I<sup>2</sup> = 60%) przeprowadzono analizę podgrup dla obu wyników według typu miotonii z modelem efektu losowego i uzyskano 2 podgrupy; Pierwsza grupa obejmowała NDM, a druga obejmowała DM1. Meksyletyna znacząco poprawiła wyniki

kwestionariuszy SF-36 PCS (MD = 6,83, 95% CI [4,29 do 9,37],  $P < 0,00001$ ) i SF-36 MCS (MD = 5,19, 95% CI [2,88 do 7,49]  $P < 0,00001$ ) u pacjentów z NDM.

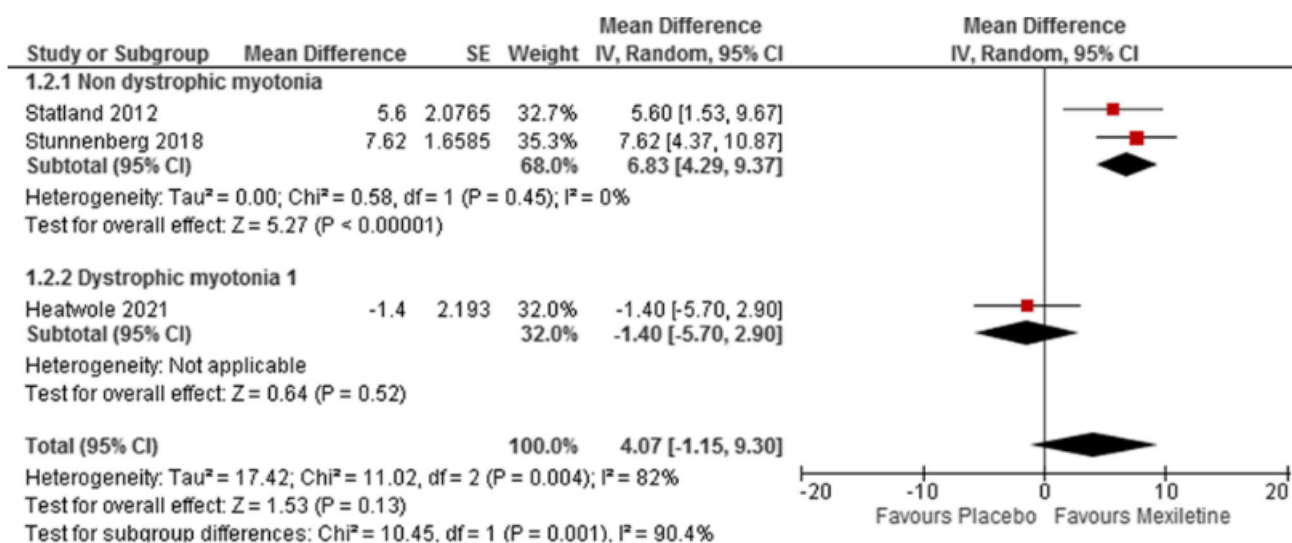


Fig. 7 Efficacy of mexiletine on SF-36 PCS

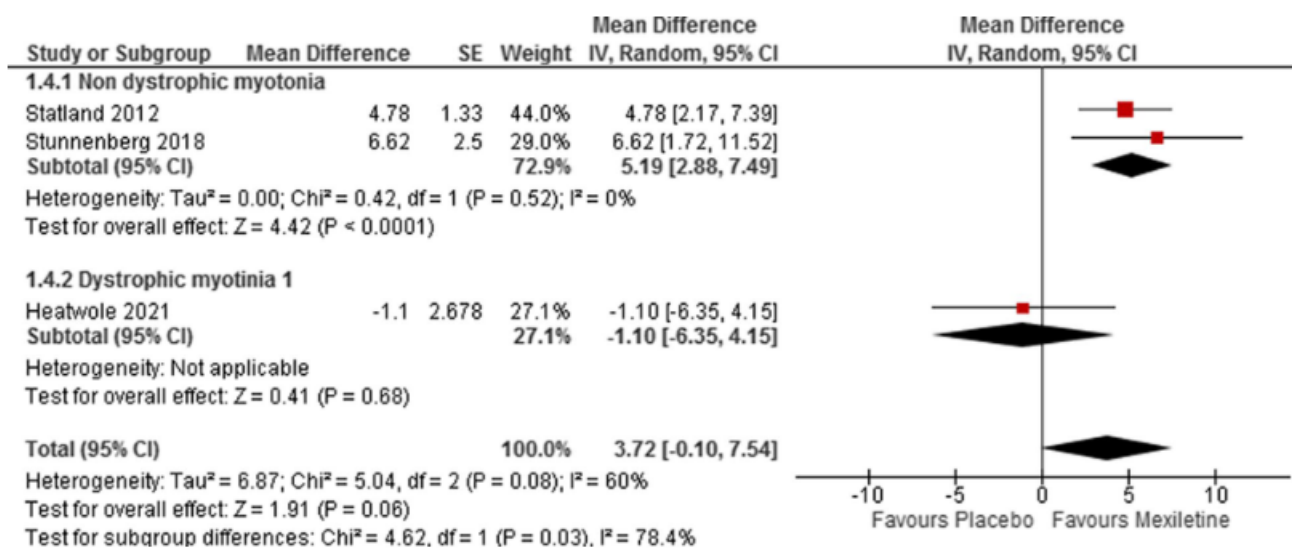


Fig. 8 Efficacy of mexiletine on SF-36 MCS

Rysunek 6. Wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego – wyniki kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [Elettrey 2024]

### Bezpieczeństwo

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic u pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych (AE) przy różnych dawkach (150 mg lub 200 mg TID) meksyletyny w porównaniu z grupą placebo. Wyniki obliczono przy użyciu modelu efektów stałych, ponieważ nie wykryto żadnej heterogeniczności między badaniami. Częstymi AE były objawy żołądkowo-jelitowe, drżenie, bóle głowy i inne poważne zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi w uwzględnionych RCT były objawy żołądkowo-jelitowe. Częstość występowania objawów żołądkowo-jelitowych była wyższa u pacjentów w grupach meksyletyny niż w grupach placebo (RR = 3,70, 95% CI [1,79 do 7,64],  $P = 0,0004$ ); ( $P = 0,12$ ,  $I^2 = 45\%$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą meksyletyny i grupą kontrolną w odniesieniu do bólu głowy (RR = 1,12, 95% CI [0,54 do 2,33],  $P = 0,76$ ); ( $P = 0,63$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Drżenie odnotowano w trzech z pięciu uwzględnionych RCT (Logigian 2010, Statland 2012, Stunnenberg 2018), a ogólny współczynnik ryzyka między meksyletyną i placebo nie sprzyjał żadnej z dwóch grup (RR = 4,44, 95% CI [0,98 do 20,19],  $P = 0,05$ ); ( $P = 0,96$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Do poważnych zdarzeń

niepożądanych należały m.in. alergiczne reakcje skórne, udary, a między obiema grupami nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy (RR = 0,97, 95% CI [0,20 do 4,58], P = 0,97); (P = 0,67, I2 = 0%).

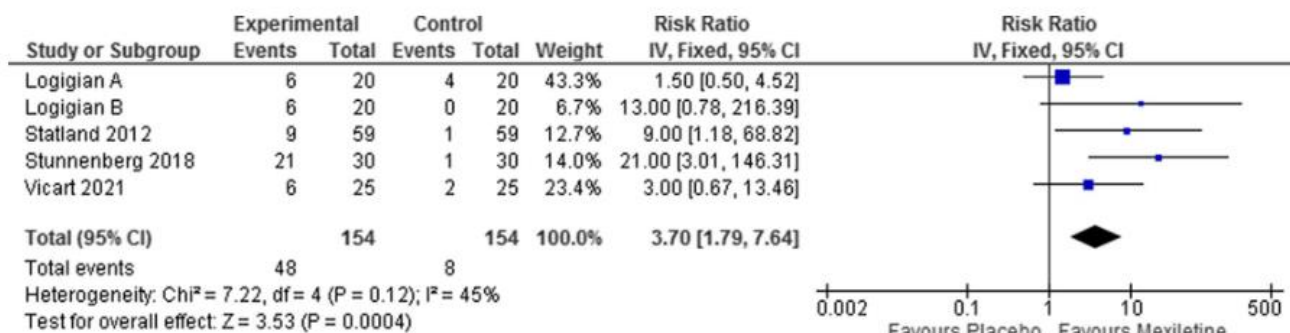


Fig. 9 Meta-analysis of GIT symptoms

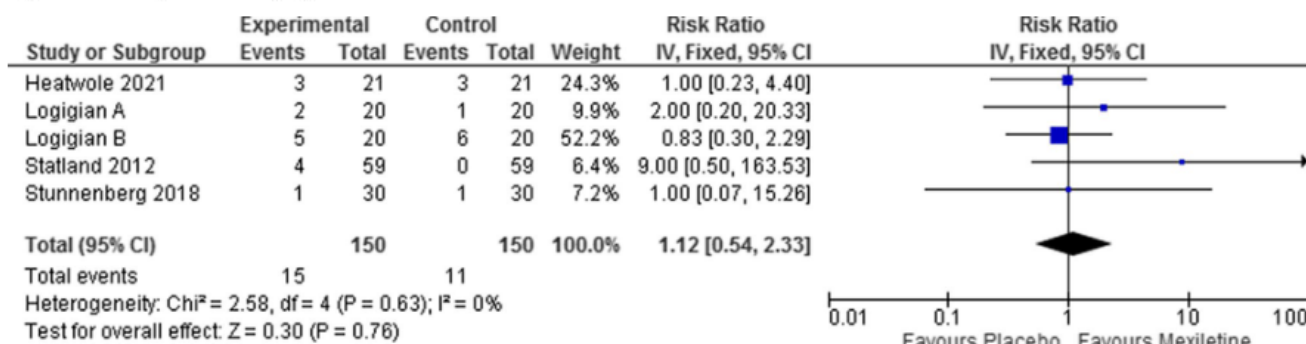


Fig. 10 Meta-analysis of headache

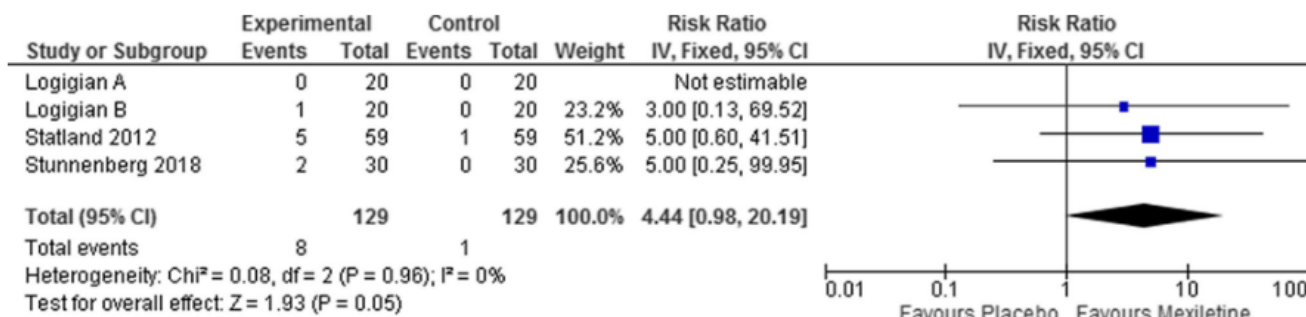


Fig. 11 Meta-analysis of tremors

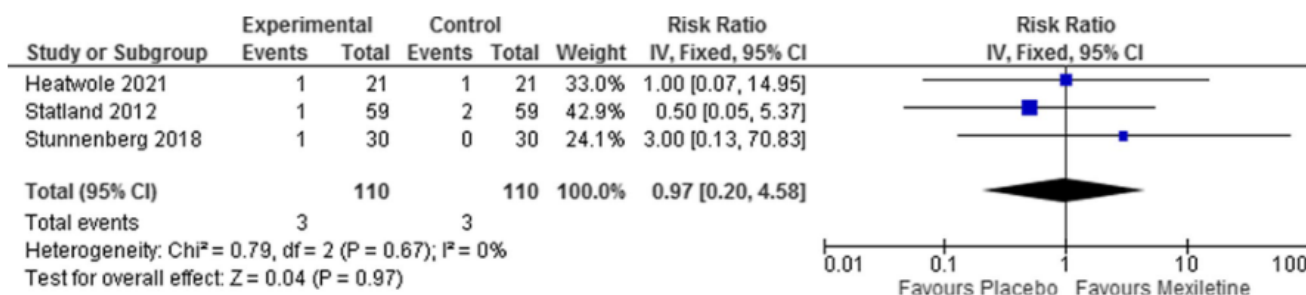


Fig. 12 Meta-analysis of serious adverse events

Rysunek 7. Zdarzenia niepożądane [Elettrey 2024]



❖ **Mousele 2021**

Charakterystykę badania Mousele 2021 przedstawiono w tabeli poniżej. Celem włączonego do analizy badania była ocena retrospektywna pacjentów z dystrofią miotoniczną przyjmujących meksyletynę przez średni okres 32,9 miesięcy (zakres 0,1–216 miesięcy).

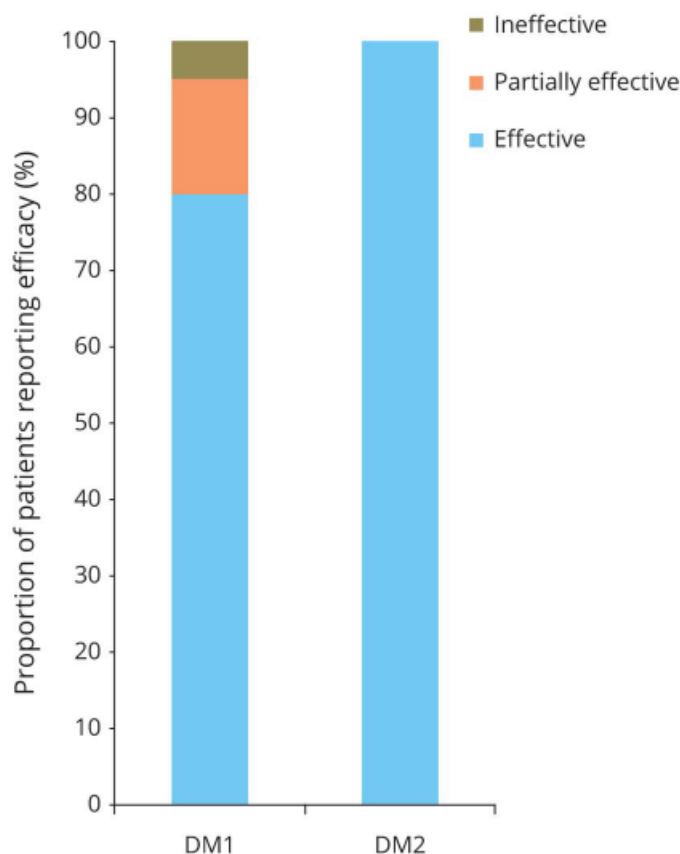
**Tabela 4. Charakterystyka badania retrospektywnego dotyczącego meksyletyny w leczeniu miopatii**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Mousele 2021</b> Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania	<u>Typ badania:</u> Retrospektywne.  <u>Interwencja:</u> Pacjenci z genetycznie potwierdzoną z dystrofią miotoniczną typu I i II, którym przepisano meksyletynę.  <u>Dawkowanie:</u> Standardowe dawkowanie meksyletyny zwiększono o 50–100 mg na tydzień, aż do ustąpienia objawów lub osiągnięcia całkowitej dawki dobowej 600 mg.	<u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> N=25 (20 = DM1, 5 = DM2)  Dane zostały zebrane w ramach przeglądu usług klinicznych zarejestrowanego przez komitet ds. zarządzania szpitalem. Projekt został zgłoszony jako „Ocena usług” do podkomisji ds. audytu klinicznego i poprawy jakości. W tym kontekście nie było wymagane uzyskanie zgody pacjenta ani zgody komisji.  U jedenastu pacjentów z DM1 występowały pewne choroby serca przed leczeniem meksyletyną, z czego 7 miało wcześniejsze leczenie arytmii (2 zsynchronizowane kardiowersje na migotanie przedsionków [AF], 1 ablacja na AF z blokiem wiązek przednich lewej [LAFB] i blokiem prawej odnogi pęczka Hisa w wyjściowym EKG, 1 wszczepialny kardiowerter-defibrylator na AF i 3 stałe rozruszniki serca [LBBB × 2, blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia × 1]), 1 miał dwupłatkową zastawkę aortalną z zadowalającymi parametrami echokardiograficznymi, 2 nietypowe epizody bólu w klatce piersiowej z prawidłowym echokardiogramem i 1 LAFB.  Wyjściowe EKG było prawidłowe u 19 pacjentów. Jeden pacjent z DM1 bez wcześniejszej historii kardiologicznej miał blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia na początku leczenia. Wszyscy pacjenci z nieprawidłowościami w EKG lub jakąkolwiek historią kardiologiczną zostali formalnie zbadani przez kardiologa przed rozpoczęciem leczenia meksyletyną.	Skuteczność określono na podstawie subiektywnych raportów pacjentów, udokumentowanych przez lekarza. Na podstawie notatek medycznych pacjentów zidentyfikowano trzy kategorie skuteczności meksyletyny: skuteczna, częściowo skuteczna i nieskuteczna. U pacjentów, którzy uznali meksyletynę za skuteczną, odnotowano całkowite ustąpienie objawów miotonicznych. U pacjentów, którzy uznali meksyletynę za częściowo skuteczną, odnotowano pewną poprawę, ale nie całkowite ustąpienie objawów miotonicznych podczas leczenia. Wreszcie u pacjentów, którzy uznali meksyletynę za nieskuteczną, odnotowano brak różnicy w objawach miotonicznych przed i w trakcie leczenia. Uwzględniono każdy objaw lub zdarzenie niepożądane, którego nie można jednoznacznie przypisać innej przyczynie. Oceniono wszystkie dostępne EKG. Rejestrowano odstęp PR (od fali P do początku zespołu QRS), czas trwania zespołu QRS (od fali Q do końca fali S) i skorygowany odstęp QT (QTc).

Skróty: DM1 – dystrofia miotoniczna typu 1; DM2 – dystrofia miotoniczna typu 2;

### **Skuteczność**

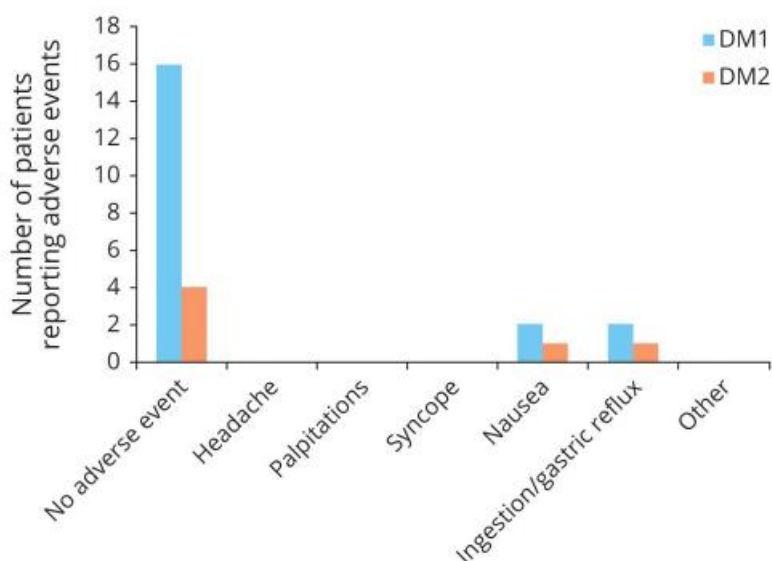
Dwudziestu jeden pacjentów uznało meksyletynę za skuteczną w zmniejszaniu częstości, czasu trwania i/lub nasilenia miotonii, 3 za częściowo skuteczną, a 1 za nieskuteczną (patrz rysunek poniżej). Średnia skuteczna i tolerowana dawka dobową wynosiła 406,5 mg, przy zakresie 100–600 mg podawanych w 2 lub 3 dawkach. We wszystkich przypadkach maksymalna zgłoszona dawka była dawką skuteczną lub maksymalnie tolerowaną.



Rysunek 8. Skuteczność leczenia meksyletyną, klasyfikowana na podstawie subiektywnego raportu pacjenta, udokumentowanego przez lekarza [Mousele 2021]

### Bezpieczeństwo

Pięciu pacjentów dobrowolnie przerwało stosowanie meksyletyny: 1 z powodu braku odpowiedzi, a 4 z powodu nietolerancji. Dwoch pacjentów przerwało leczenie z powodu nudności, odpowiednio po 6 i 24 miesiącach. Jeden pacjent przerwał stosowanie meksyletyny z powodu uporczywego refluksu żołądkowo-przełykowego po 12 miesiącach, a jeden z powodu połączenia refluksu żołądkowo-przełykowego i nudności po 6 dniach. Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



Rysunek 9. Liczba pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane podczas leczenia meksyletyną [Mousele 2021]

Meksyletyna nie wywołała objawowej arytmii u żadnego pacjenta. Jednak bezobjawowe, elektrokardiograficznie widoczne arytmie stwierdzono u 4 pacjentów bez wcześniejszej historii kardiologicznej i/lub zmian w wyjściowym

EKG. U dwóch osób wystąpił blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia po 14 i 44 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio przy dawce 200 mg TDS i 200 mg BD), u jednej wystąpił LAFB po 38 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (przy dawce 150 mg TDS), a u jednej częściowy LBBB po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (przy dawce 100 mg BD). U wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę kardiologiczną i poinformowano, że kontynuowanie leczenia meksyletyną jest bezpieczne.

Ocena parametrów EKG przed leczeniem i przy najwyższej dawce, przy której rejestrowano EKG dla każdej osoby, w tym odstępu PR, zespołu QRS i odstępu QTc, nie wykazała istotnych zmian w żadnym z mierzonych parametrów, jak przedstawiono na poniższym rysunku. Średnia najwyższa dawka meksyletyny wynosiła 406,52 z zakresem 200–600.

ECG parameters (in milliseconds)	Before treatment	At the highest dose of mexiletine (mean highest dose 406.52 with a range of 200 to 600)	p value
PR interval	179.56 (26.46)	178.69 (22.37)	0.42
QRS complex	105.11 (28.09)	104.33 (27.03)	0.39
QTc interval	442.50 (38.87)	428.56 (24.99)	0.06

Rysunek 10. Parametry EKG. Dane przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe [Mousele 2021]

### 4.3. Zaburzenia kardiologiczne

#### 4.3.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono przegląd systematyczny 221 badań **van der Ree 2022** dotyczący leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca oraz badanie retrospektywne **Toniolo 2024** dotyczące skuteczności i tolerancji doustnego prokainamidu i meksyletyny u pacjentów z nawracającymi arytmiami komorowymi, gdy standardowa strategia leczenia okazała się nieskuteczna.

##### ❖ van der Ree 2022

Charakterystykę oraz wyniki przeglądu systematycznego van der Ree 2022 przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego dot. meksyletyny w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca

Źródło	Metodyka
<p><b>van der Ree 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Przegląd systematyczny został przeprowadzony w ramach projektu „platform Medicijn voor Maatschappij”. Platforma ta jest wspierana finansowo przez grant od „de VriendenLoterij”, krajowej loterii, która dystrybuuje fundusze zebrane przez tę loterię na szczytne cele, przede wszystkim dotyczące zdrowia i dobrobytu w Holandii. Jeden z autorów publikacji otrzymał dofinansowanie na badania od Dutch Heart Foundation (grant 03-003-2021-T061).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wskazano konflikt interesów niektórych autorów przeglądu</p>	<p><b>Metodyka:</b> Przegląd literatury systematyczny. Duża heterogeniczność badań i miar wyników skłoniła do zastosowania podejścia narracyjnego.</p> <p><b>Cel opracowania:</b> Celem przeglądu było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa meksyletyny w leczeniu pacjentów z (nawracającymi) arytmiami komorowymi, podkreślając konieczność jej dostępności dla pacjentów.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Ovid MEDLINE, Embase i bazy danych rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)).</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b> Przeszukiwanie ograniczono do badań na ludziach, nie zastosowano żadnych innych ograniczeń dotyczących daty ani języka. Przeszukiwanie przeprowadzono 22 października 2020 r.</p> <p><b>Włączone badania dot. meksyletyny i ryzyko popełnienia błędu systematycznego:</b> Włączono 221 (15%) badań. Skuteczność raportowano w 174 (79%) badaniach (skuteczność i bezpieczeństwo: n = 126; tylko skuteczność: n = 48), 33 (19%) uznano, że niesie niskie ryzyko, 80 (46%) umiarkowane ryzyko, a 61 (35%) wysokie ryzyko błędu systematycznego. W 173 (78%) badaniach raportowano bezpieczeństwo (skuteczność i bezpieczeństwo: n = 126; tylko bezpieczeństwo: n = 47).</p> <p><b>Populacja:</b> 8970 pacjentów było leczonych meksyletyną. Płeć podano dla 4647 (52%) pacjentów, a większość z nich stanowili mężczyźni (n = 3322, 72%). Wiek pacjentów w badaniach wahał się od 0 do 88 lat. W badaniach podających średni wiek, średnia ważona wyniosła 56,5 roku. Spośród 5131 pacjentów podano schorzenie/diagnozę. Najczęstszym rozpoznaniem była choroba niedokrwienna serca (n = 3671, 72%), następnie choroba serca inna niż niedokrwienna (n = 720, 14%) i pierwotne zespoły arytmii n = 144, 3%). Spośród pacjentów z pierwotnym zespołem arytmii, 132 (91%) zdiagnozowano LQTS. Pozostała grupa pacjentów otrzymała inne rozpoznania (np. idiopatyczne PVC). Spośród 174 badań raportujących skuteczność, 60 (35%) badań obejmowało pacjentów opornych na terapię, u których poprzednia konwencjonalna terapia była nieskuteczna. W 157 (71%) badaniach droga podania była doustna. W 24 (11%) badaniach meksyletynę podawano dożylnie. W 13 (6%) badaniach stosowano obie drogi podania.</p>

Źródło	Metodyka
	Domięśniowe podanie meksyletyny zastosowano w 1 (0,5%) badaniu, podczas gdy w 26 (12%) badaniach nie podano drogi podania. Dawki wahały się od 50–2400 mg/dzień do 1–42 mg/kg/dzień.

Skróty: LQTS – wrodzony zespół długiego QT (ang. long QT syndrome), PVCs – przedwczesny skurcz komorowy (ang. premature ventricular contractions); ICD – kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter defibrillator); ERP – efektywny okres refrakcji (ang. effective refractory period)

## **Skuteczność**

### *Komorowe zaburzenia rytmu serca*

Działanie meksyletyny w odniesieniu do zaburzeń rytmu serca oceniano w trzech najczęstszych przyczynach arytmii: PVC (przedwczesne skurcze komorowe) – oceniano w 61 badaniach, VT (częstoskurcz komorowy) – zostało zbadane w 34 badaniach, VF (migotanie komór) – ta część obejmowała 12 badań.

W przypadku obciążenia PVC spośród 38 badań (n = 1143 pacjentów możliwych do oceny), w których zgłoszono lub można było obliczyć zmianę procentową, 27 (72%) badań obejmujących 877 pacjentów możliwych do oceny wykazało redukcję obciążenia PVC powyżej 50%. W 8 badaniach (21%, n = 197 pacjentów) redukcja wyniosła >80%. W przypadku obciążenia VT spośród 11 badań (n = 412 ocenianych pacjentów), w których zgłoszono lub można było obliczyć zmianę procentową, 7 (64%) badań, obejmujących 237 pacjentów, wykazano redukcję obciążenia VT powyżej 50%. W dwóch badaniach zastosowano wartość odcięcia >75% dla skuteczności, 74% pacjentów spełniło to kryterium. W 21 badaniach zastosowano wartość odcięcia 100%, w tych badaniach 90% pacjentów spełniło to kryterium. W przypadku obciążenia VF spośród 3 badań (n = 171 pacjentów możliwych do oceny), w których zgłoszono lub można było obliczyć zmianę procentową, w jednym badaniu obejmującym 34 pacjentów wykazało redukcję powyżej 50% występowania VF. W dziewięciu badaniach zastosowano próg odcięcia 100%, 90% pacjentów spełniło to kryterium. Tylko w dwóch badaniach (n = 2 pacjentów) wszczepiono kardiowerter-defibrylator (ICD). W przypadku pacjentów z LQTS skuteczność meksyletyny w redukcji VF wykazano w trzech badaniach (n = 40 pacjentów, LQTS typu 3: 100%), u 39 (98%) z tych pacjentów osiągnięto redukcję powyżej 90%.

### *Badanie elektrofizjologiczne*

Indukcję arytmii komorowych zgłoszono w 19 badaniach dotyczących VT i 2 badaniach dotyczących VF. U 112/379 (30%) pacjentów raportowano brak indukcji VT, a u 11/17 (65%) VF. Zakres względnej zmiany procentowej po meksyletynie dla długości cyklu VT wynosił od -17% do +27%. W 10 (55%) badaniach obejmujących 119 pacjentów wykazano zmianę długości cyklu >15% po meksyletynie, a w 9/10 (90%) z tych badań, obejmujących 89 pacjentów, wykazano, że ta zmiana była wydłużeniem długości cyklu. W odniesieniu do efektywnego okresu refrakcji (ERP), w żadnym z badań nie wykazano zmiany powyżej 15%. Efekt ten wahał się od -11% do +8%.

### *Badanie elektrokardiograficzne*

U pacjentów bez pierwotnego zespołu arytmii wykazano, iż wpływ meksyletyny na parametry elektrokardiograficzne był niewielki. W jednym badaniu z 16 (6%, 5 z 329 pacjentów) wykazano zmianę powyżej 15% wzrostu częstości akcji serca. W przypadku czasu trwania zespołu QRS (n = 21 badań, 536 pacjentów) i QTc (n = 16 badań, 439 pacjentów) nie zaobserwowano efektów >15%. Zakres względnej zmiany częstości akcji serca, czasu trwania zespołu QRS i QTc wynosił od -14% do +16%.

### *Pierwotne zespoły arytmii*

U pacjentów z pierwotnym zespołem arytmii, głównie pacjentów z LQTS, wyniki dotyczące częstości akcji serca (n = 5 badań, n = 34 pacjentów) i czasu trwania zespołu QRS (n = 1 badanie, n = 12 pacjentów) były podobne (zakres względnej zmiany od -7% do +6%). Natomiast wszystkie badania dotyczące QTc wykazały skrócenie QTc (n = 90 pacjentów podlegających ocenie). W trzech (27,3%) z 11 badań (22 z 90 możliwych do oceny pacjentów) dotyczących pacjentów z LQTS raportowano względne zmniejszenie powyżej 15% po podaniu meksyletyny. Większość możliwych do oceny pacjentów z LQTS to pacjenci z typem 3 (n = 64, 82%), następnie z typem 2 (n = 11, 14%), kombinacją LQT1/2 lub LQT2/3 (n = 2, 3%) i typem 8 (n = 1, 1%).

## **Bezpieczeństwo**

W 173 (78%) badaniach raportowano bezpieczeństwo, oceniając 7379 (82%) pacjentów. Przeżycie raportowano w 151 badaniach (68%).

### *Zdarzenia niepożądane*

Ogółem zdarzenia niepożądane zgłoszono w 128 (58%) badaniach. W przypadku 589 zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w 512 (86,9%) określono liczbę pacjentów ze zdarzeniami niepożadanymi, co dało łącznie 4037

ocenianych pacjentów. Objawy ze strony przewodu pokarmowego były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu narządów (33%). Ból żołądkowo-jelitowy zgłoszono u 27% pacjentów, dyskomfort/niepokój żołądkowo-jelitowy zgłoszono u 19%, podobnie jak nudności (19%). Zdarzenia niepożądane dotyczące układu nerwowego były również często zgłaszane (31%), a u 17% pacjentów wystąpiło drżenie. Zdarzenia niepożądane o charakterze psychiatrycznym zgłoszono u 12% pacjentów z bezsennością najczęściej raportowaną (20%).

#### *Fracja wyrzutowa lewej i prawej komory*

Tylko 15 (7%) badań (n = 476 pacjentów) informowało o wpływie meksyletyny na funkcję serca. We wszystkich badaniach informujących o frakcji wyrzutowej lewej komory, 14 (93,3%) badań (475 z 476 pacjentów) nie wykazało negatywnego wpływu meksyletyny na frakcję wyrzutową lewej komory. Trzy (20%) badania obejmujące 36 pacjentów informowały o frakcji wyrzutowej prawej komory, a żadne z tych badań nie wykazało zmniejszenia frakcji wyrzutowej prawej komory.

#### *Interakcje międzylekowe*

Dziewięć badań (n = 23 pacjentów) raportowało interakcje meksyletyny z innymi lekami. W większości (n = 5 (56%) badań, 7 (30%) pacjentów) raportowano interakcje z teofiliną.

#### *Pogorszenie arytmii*

W 40 (18%) badaniach wspomina się o pogorszeniu lub braku pogorszenia arytmii. Łącznie w tej podgrupie 40 badań, u 137 z 2173 (6,3%) pacjentów arytmia pogorszyła się po rozpoczęciu stosowania meksyletyny.

#### *Przeżycie*

Przeżycie odnotowano w 151 (68%) badaniach oceniających 4801 pacjentów przyjmujących meksyletynę. Podczas różnych okresów obserwacji od 0,5 h do 167 miesięcy, 213 (4%) pacjentów zmarło w trakcie badania. W 13 badaniach raportujących zarówno przeżywalność pacjentów przyjmujących meksyletynę, jak i pacjentów z grupy kontrolnej, proporcje przeżywalności były podobne (90% w przypadku meksyletyny w porównaniu z 92% w przypadku pacjentów z grupy kontrolnej).

### ❖ **Toniolo 2024**

Charakterystykę badania Toniolo 2024 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Charakterystyka badania retrospektywnego włączonego do analizy dot. meksyletyny w leczeniu nawracających arytmii komorowych**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Toniolo 2024</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu	<u>Typ badania:</u> Retrospektywny przegląd kart pacjentów przeprowadzony w dwóch ośrodkach kardiologicznych <u>Interwencja:</u> Doustnie podawany prokainamid lub meksyletyna w leczeniu nawracającego VT/VF. Początkowa dawka prokainamidu wynosiła 900 mg na dobę, dostosowana do odpowiedzi klinicznej, ze średnią dawką 1207 ± 487 mg/dobę. Leczenie meksyletyną rozpoczęto od dawki 600 mg/dobę, ze średnią dawką 576 ± 66 mg/dobę. <u>Czas obserwacji:</u> od stycznia 2010 r. do stycznia 2020 r. Mediana: 19 miesięcy	<u>Liczba pacjentów:</u> 68 pacjentów (61 mężczyzn, 89,7%; średni wiek 74 ± 10 lat) Większość pacjentów miała kardiomiopatię rozstrzeniową (88%), głównie pochodzenia niedokrwiennego (65%). Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 34 ± 11%, przy czym większość pacjentów miała II klasę według New York Heart Association (71%) i miała dwukomorowy ICD (56%). Terapia resynchronizacji serca została zastosowana tylko u 29% pacjentów. Co ważne, 77% pacjentów otrzymało ICD w celu profilaktyki wtórnej, co oznacza, że są oni grupą wysokiego ryzyka arytmii. Ablację VT przezcewnnikową podjęto u 27 pacjentów (40%) przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej. Jednoczesne leczenie amiodaronem było stosowane u 32 (47%) pacjentów, z doustnym prokainamidem lub meksyletyną dodaną, gdy sam amiodaron był nieskuteczny w kontrolowaniu VA. Ogólnie rzecz biorąc, terapię amiodaronem podjęto u 91% (62/68) pacjentów, ale przerwano ją u 26 pacjentów z powodu działań niepożądanych, w tym nadczynności tarczycy wywołanej lekami u 14 pacjentów, zwłóknienia płuc u 5, nadwrażliwości na światło u 1, wydłużenia odstępu QT u 1, niedoczynności tarczycy u 1 i ogólnego złego samopoczucia z objawami takimi jak nudności, ślinotok lub zimne poty u 4 pacjentów. Żaden z pacjentów nie otrzymał flekainidu, propafenonu, chinidyny, nadololu ani propranololu, a tylko dwóch pacjentów przeszło leczenie sotalolem. W grupie	Pierwszorzędownym punktem końcowym była skuteczność terapii. Drugorzędowym punktem końcowym było przerwanie terapii.

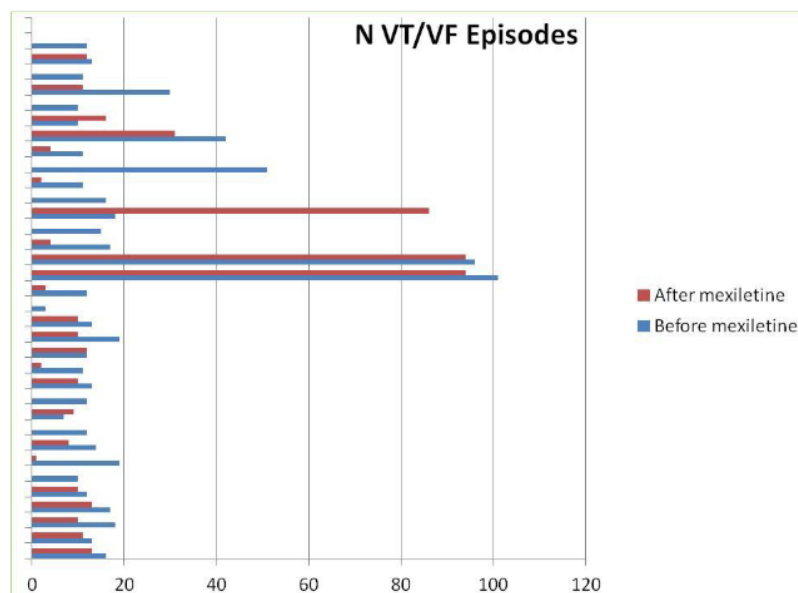
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		prokainamidu 62% (21/34) przyjmowało jednocześnie amiodaron, w porównaniu z 32% (11/34) w grupie meksyletyny.	

Skróty: QTc – odstęp QT skorygowany wg wzoru Bazett; LQTS -wrodzony zespół wydłużonego QT; BCE – poważne zdarzenia sercowe (ang. *breakthrough cardiac event*); VT – częstoskurcze komorowe (ang. recurrent ventricular tachycardia); VF – migotanie komór (ang. ventricular fibrillation); VA – nawracające arytmie komorowe (ang. recurrent ventricular arrhythmias); PVC – dodatkowe pobudzenia komorowe; AECG – elektrokardiografia ambulatoryjna (ang. ambulatory electrocardiography); ICD – implantowany kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator); ST – fragmentu zapisu elektrokardiograficznego odpowiadającego początkowej fazie repolaryzacji mięśnia komór serca (fragment odcinka QT);

Pacjentów podzielono na grupę A (doustny prokainamid) i grupę B (meksyletyna), a następnie porównano obie grupy. Wszystkie zdarzenia, które wystąpiły podczas leczenia prokainamidem lub meksyletyną, porównano z dopasowanym okresem trwania przed rozpoczęciem terapii. Terapia antyarytmiczna była uznawana za skuteczną, gdy osiągnięto  $\geq 80\%$  redukcję obciążenia trwałymi arytmiami komorowymi rejestrowanymi przez ICD.

### Skuteczność

Po medianie obserwacji wynoszącej 19 miesięcy, 38 pacjentów (56%) wykazało znaczącą redukcję nawracających arytmii komorowych. U osób leczonych prokainamidem, nawracające arytmie komorowe zmniejszyły się z 1079 przed leczeniem do 520 po leczeniu, a terapie ICD zmniejszyły się z 736 do 525. W grupie meksyletyny, nawracające częstoskurcze komorowe zmniejszyły się z 697 do 476, a terapie ICD spadły z 349 do 266 (patrz rysunek poniżej).



Rysunek 11. Wykres pokazujący częstość VT/VF po (czerwone linie) i przed (niebieskie linie) podaniem meksyletyny. Każda linia przedstawia indywidualnego pacjenta. Należy zauważyć, że u kilku pacjentów nie ma czerwonych linii odpowiadających niebieskim liniom (brak VT/VF po podaniu meksyletyny) [Tonioło 2024]

W grupie otrzymującej prokainamid, 20 pacjentów miało migotanie przedsionków przed leczeniem. Jednak po otrzymaniu prokainamidu, stabilny rytm zatokowy osiągnięto u 23 pacjentów, co wskazuje na poprawę u 9 pacjentów. Po dostosowaniu wieloczynnikowej terapii prokainamidem była niezależnie związana z prawie 3-krotnie większą skutecznością w supresji nawracających arytmii komorowych w porównaniu z meksyletyną (HR 2,54, 95% CI 1,06–6,14,  $p = 0,03$ ). Podobne wyniki uzyskano po dostosowaniu przy użyciu odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa w oparciu o wynik skłonności uwzględniający wiek, płeć, frakcję wyrzutową lewej komory, niedokrwinną chorobę serca i równoczesną terapię amiodaronem (HR 2,89, 95% CI 1,26–6,62,  $p = 0,01$ ). Nie przeprowadzono analizy skuteczności prokainamidu lub meksyletyny w zależności od etiologii choroby serca.

### Bezpieczeństwo

Ciężkie działania niepożądane, w tym duszność lub niedociśnienie, doprowadziły do przerwania stosowania prokainamidu u trzech pacjentów (9%) w porównaniu do sześciu pacjentów (18%) w grupie meksyletyny (niedociśnienie) ( $p = 0,47$ ).

## 4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Informacje na podstawie ChPL Namuscla (chlorowodorek meksyletyny)

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) po zastosowaniu meksyletyny na podstawie badania MYOMEX<sup>3</sup>:

- Bardzo często: bezsenność, ból brzucha;
- Często: senność, ból głowy, parestezje, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze, nudności, trądzik, ból kończyn, zmęczenie, astenia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, osłabienie.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Meksyletyna może pobudzać lub nasilać wcześniej istniejące zaburzenia rytmu serca, rozpoznane lub nierozpoznane. Przed rozpoczęciem leczenia meksyletyną u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić szczegółową i dokładną ocenę serca (zapis EKG, 24-48-godzinne monitorowanie metodą Holtera i ocena echokardiograficzna) w celu ustalenia tolerancji sercowej meksyletyny. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia (czyli w ciągu 48 godzin) zalecana jest ocena serca.
- Uznano, że leki przeciwdrgawkowe, antybiotyki, oraz meksyletyna mogą być czynnikami wywołującymi zespół reakcji na lek z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na meksyletynę, którykolwiek inny składnik tego produktu lub jakiegokolwiek środek miejscowo znieczulający obarczeni są wysokim ryzykiem rozwoju zespołu DRESS i nie powinni być leczeni meksyletyną.
- Doświadczenie w stosowaniu meksyletyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest ograniczone. Z tego powodu nie należy stosować meksyletyny w tej populacji.
- Doświadczenie w stosowaniu meksyletyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania meksyletyny w tej populacji.
- Pacjentów z padaczką należy monitorować, ponieważ meksyletyna może zwiększać częstość występowania napadów drgawkowych.
- Polimorfizm CYP2D6 może mieć wpływ na farmakokinetykę meksyletyny. Zanim zwiększy się dawkę meksyletyny należy odczekać przez okres co najmniej 7 dni, aby zapewnić uzyskanie stężenia na poziomie stałym, przy którym meksyletyna będzie dobrze tolerowana u wszystkich pacjentów, niezależnie od polimorfizmu CYP450.
- Palenie tytoniu może mieć wpływ na farmakokinetykę meksyletyny. Dawka meksyletyny może wymagać zwiększenia, jeśli pacjent zacznie palić i obniżenia, jeśli pacjent zaprzestanie palenia tytoniu.

Na stronach URPL, FDA i EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających meksyletynę.

<sup>3</sup> Badanie wielośrodkowe prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w układzie naprzemiennym (dwa 18-dniowe okresy leczenia), z 4-dniowym okresem wypłukiwania, do którego włączono 13 pacjentów z miotonią wrodzoną (myotonia congenita, MC) i 12 pacjentów z paramiotonią wrodzoną (paramyotonia congenita, PC), Vicart, Savine et al. "Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study." *Neuromuscular disorders* : NMD vol. 31,11 (2021): 1124-1135. doi:10.1016/j.nmd.2021.06.010

## 4.5. Podsumowanie

### Miopatie dystroficzne i niedystroficzne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Elettrey 2024 oraz jedno badanie retrospektywne Mausele 2021.

Wyniki metaanalizy Elettrey 2024 wykazały, że meksyletyna jest skuteczną, jak i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z miotonią w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności obejmowała wpływ na wynik sztywności, miotonię chwytu dłoni oraz wyniki składowej fizycznej i psychicznej przy użyciu kwestionariusza SF-36. Meksyletyna wyraźnie zmniejszyła wynik sztywności w NDM. Meksyletyna również wykazała znaczną poprawę w miotonii chwytu dłoni u pacjentów z DM1. Meksyletyna wydaje się poprawiać fizyczne i psychiczne komponenty SF-36 zgłaszane przez pacjentów z miotonią niedystroficzną. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, skupiono się na raportowaniu zmian EKG reprezentowanych przez odstępy QRS, QTc i PR. Wyniki nie wykazują istotnego wpływu na zmiany EKG: odstępy QRS, QT i PR. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotności statystycznej dotyczącej poważnych zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, czy drżenia. Częstość występowania objawów żołądkowo-jelitowych była wyższa u pacjentów w grupach meksyletyny niż w grupach placebo. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych nie był statystycznie istotny i był podobny w obu grupach. Ograniczenia tego badania obejmują m.in. liczbę włączonych do przeglądu badań RCT. Poza tym, w przeglądzie nie można było wprowadzić ograniczenia uwzględniającego jedynie pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej meksyletyny. Ponadto pacjenci, którzy już byli leczeni meksyletyną, wykazywali wahania co do zaprzestania leczenia na długi okres. Niektóre z miar wyników wykazały heterogeniczność. Heterogeniczność ta została rozwiązana za pomocą analizy podgrup i wrażliwości.

Podsumowując, przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, że meksyletyna jest skuteczna i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa we wszystkich ocenianych dawkach w leczeniu miotonii dystroficznej i niedystroficznej.

W badaniu Mausele 2021 wykazano, iż 96% pacjentów zgłosiło pewną poprawę objawów miotonii po leczeniu meksyletyną i że nie ma klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony serca związanych z długotrwałym stosowaniem meksyletyny w średnim okresie 32,9 miesięcy. Wyniki te potwierdzają, że meksyletyna jest korzystnym i stosunkowo dobrze tolerowanym leczeniem poza działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Ograniczenia tego badania obejmują jego retrospektywny projekt, małą liczebność próby, brak zaślepienia, placebo lub grupy kontrolnej, brak ilościowych miar miotonii i nieznaną poziom przestrzegania zaleceń lekarskich. Szeroki zakres czasu trwania leczenia (0,1–216 miesięcy) również wpływa na jakość zgłaszanych wyników. W szczególności fakt, że mniejszość pacjentów (4 z 25) otrzymywała meksyletynę przez okres krótszy niż 6 miesięcy, ogranicza możliwość pełnej oceny skuteczności meksyletyny i profilu działań niepożądanych w ramach tego badania.

Powyższe wyniki opisane w raporcie z 2021 r. są spójne z tymi zaprezentowanymi w ramach niniejszego raportu.

### Zaburzenia kardiologiczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny van der Ree 2022 oraz badanie obserwacyjne Toniolo 2024.

W przeglądzie van der Ree 2022 łącznie uwzględniono 221 badań, w których opisano 8970 pacjentów leczonych meksyletyną. Wiek pacjentów wynosił od 0 do 88 lat. W 72% badań zaobserwowano zmniejszenie arytmii komorowych powyżej 50% w przypadku przedwczesnych zespołów komorowych, w 64% w przypadku częstoskurczu komorowego i w 33% w przypadku migotania komór. Efekty elektrokardiograficzne meksyletyny były niewielkie; jedynie w podgrupie pacjentów z pierwotnymi zespołami arytmii względne (pożądane) zmniejszenie QTc było obserwowane. W przypadku działań niepożądanych, najczęściej obserwowano dolegliwości żołądkowo-jelitowe (33% pacjentów). Do ograniczeń badania można zaliczyć fakt, iż w przeglądzie starano się ocenić zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo wszystkich pacjentów z ryzykiem (nawracających) arytmii, a skuteczność meksyletyny obejmuje wiele istotnych miar wyników (np. zmniejszenie PVC lub zmniejszenie QTc u pacjentów z LQTS). Poza tym uwzględnione badania różniły się pod względem metodologii, czasu trwania obserwacji, miar wyników, a także raportowania skuteczności (np. % odciążenia skuteczności) i danych dotyczących bezpieczeństwa. Z tego względu nie można było obliczyć pojedynczego szacowanego efektu działania meksyletyny. Ponadto w badaniu nie oceniano interakcji lek-lek, m.in. z enzymami cytochromu P450 CYP1A2 i CYP2D6. Autorzy badania zapewnili, iż zapobiegli podwójnemu raportowaniu danych dotyczących pacjentów i wyników w przeglądzie; nie można jednak wykluczyć, że podwójnie zgłoszone dane zostały zaraportowane.



Podsumowując, autorzy badania zebrali dostępną wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku przeciwaritmicznego meksyletyny u pacjentów z ryzykiem (nawracających) arytmii komorowych i na podstawie wyników wnioskują, że meksyletyna jest zarówno skuteczna, jak i bezpieczna. Autorzy zaznaczają, iż z uwagi na fakt, że dostępność meksyletyny w Europie została zagrożona przez jej rejestrację jako leku przeciwmiotonicznego, należy podjąć wysiłki w celu zapewnienia dostępności meksyletyny zarówno dla pacjentów kardiologicznych, jak i neurologicznych.

Do retrospektywnego badania Toniolo 2024 włączono 68 pacjentów (61 mężczyzn, 89,7%; średni wiek  $74 \pm 10$  lat). Po medianie obserwacji wynoszącej 19 miesięcy, u 38 (56%) pacjentów wykazano redukcję nawracających arytmii komorowych. Po dostosowaniu wieloczynnikowym, terapia prokainamidem była niezależnie związana z prawie 3-krotnie wyższą skutecznością w supresji nawracających arytmii komorowych w porównaniu z meksyletyną (HR 2,54, 95% CI 1,06–6,14,  $p = 0,03$ ). Tylko u trzech pacjentów (9%) leczonych prokainamidem wystąpiły ciężkie działania niepożądane (duszność lub niedociśnienie) wymagające przerwania terapii w porównaniu z sześcioma pacjentami (18%) leczonymi meksyletyną, którzy przegrali terapię z powodu ciężkich działań niepożądanych ( $p = 0,47$ ).

Podsumowując, główne ustalenia badania retrospektywnego Toniolo 2024, to fakt, iż tylko niewielka liczba pacjentów stosowała meksyletynę lub doustny prokainamid jako leki przeciwaritmiczne. Leki te były skuteczne w leczeniu arytmii komorowych u badanej populacji. Doustny prokainamid wydaje się być skuteczniejszy niż meksyletyna w przypadku nawracających i opornych na leczenie arytmii komorowych i wykazał korzystny profil tolerancji.

Powyższe wyniki opisane w raporcie z 2021 r. są spójne z tymi zaprezentowanymi w ramach niniejszego raportu.

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ. Dla części wskazań również nie odnaleziono dowodów naukowych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas pracy nad raportem OT.4211.15.2021 w 2021 r. Część doniesień stanowi retrospektywne badania obserwacyjne.

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

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia produkty zawierające meksyletynę sprowadzane były z zagranicy na zasadzie importu docelowego. Zgodnie z pismem MZ PLD.45340.1263.2024.2.KB z dnia 17 lipca 2024 r., w 2023 roku sprowadzono łącznie 1815 opakowań produktów we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT za łączną kwotę 1 197 631,85 zł.

Poniższa tabela przedstawia dane wskazane przez MZ.

**Tabela 7. Zestawienie – import docelowy środków spożywczych we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT w 2023 roku**

Produkt	Liczba wniosków (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba pacjentów	Liczba sprowadzonych opakowań <sup>4</sup>	Cena za opakowanie (zł) <sup>5</sup>	Łączna kwota zgód na refundację (zł netto)
<b>Dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT</b>					
Mexiletine, kapsułki 100 mg	24	16	94	409,24	38 468,56
Mexiletine, kapsułki 150 mg	5	3	14	411,04	5 754,56
Mexiletine, kapsułki 200 mg	376	220	1687	674,07	1 137 156,09
Mexiletine, kapsułki 250 mg	4	2	20	1100,36	22 007,20
					<b>1 197 631,85 zł</b>

<sup>4</sup> Analizę przygotowano na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID).

<sup>5</sup> Dane nt. cen produktów leczniczych pochodzą z raportów z ZSMOPL.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na przyjęcie, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

W ramach analizy z 2018 r. otrzymano opinię od jednego eksperta – prof. dr hab. n. med. Jacka Białkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, który odniósł się jedynie do wskazań kardiologicznych, wskazując, iż meksyletyna może być stosowana w *wyjatkowych przypadkach opornych na inną farmakoterapię zaburzeń rytmu*.

W opiniach ekspertów uzyskanych w 2013 r., meksyletyna jest lekiem, który nie posiada alternatywy w terapii objawów miotonicznych, natomiast w przypadku komorowych zaburzeń rytmu serca wykazuje skuteczność u pacjentów opornych na działanie innych leków przeciwarytmicznych.

## 6. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania OT.4211.15.2021 (nr zlecenia w BIP 74/2021).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 79/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. dla produktów: Mexiletine hydrochloride, Mexitil, Novo-Mexiletine (mexiletinum) we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1, dystrofia miotoniczna typu 2, zespół miotoniczny, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenia okresowe paramiotoniczne, zespół wydłużonego QT.

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

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

### Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniach 8-10.10.2024 r. oraz 8.11.2024 r., w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w AOTMiT z 2021 r. (OT.4211.15.2021, nr BIP AOTMiT74/2021). Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4211.15.2021.

#### Miopatie dystroficzne i niedystroficzne

W wyniku wyszukiwania aktualizującego odnaleziono jedno opracowanie Hartman 2024, jednakże ze względu na niedostępność pełnego tekstu wytycznych, odstąpiono od jego opisu. Z tego względu w niniejszym raporcie uwzględniono informacje zawarte w odnalezionych wytycznych w ramach raportu z 2021 r. Wówczas włączono do raportu pięć dokumentów opisujących rekomendacje u pacjentów zmagających się z różnymi zespołami miotonicznymi (AHA 2020, Sociedad Española de Neurologia 2020, Stunnenberg 2020, AAN 2019, NORD 2017). Na ich podstawie można stwierdzić, że meksyletyna jest jedną z najczęściej zalecanych terapii w tej grupie pacjentów. Wytyczne amerykańskie (AHA 2020) oraz hiszpańskie (Sociedad Española de Neurologia 2020) opisują zastosowanie meksyletyny w dystrofii miotonicznej typu I, jednak meksyletyna może być rozważana również u pacjentów z dystrofią miotoniczną typu II co potwierdzają amerykańskie wytyczne AAN 2019. Natomiast autorzy pracy zbiorowej Stunnenberg 2020 opisują także meksyletynę jako I linię leczenia pacjentów z miotonią niedystroficzną, zwracając uwagę, że obecnie ma ona najwięcej dowodów na skuteczność.

Inne stosowane terapie wymieniane w wytycznych oparte są na pozostałych blokerach kanałów sodowych (lamorygina, ranolazyna, prokainamid), inhibitorach anhidrazy węglanowej (acetazolamid, dichlorofenamid), trójcyklicznych lekach przeciwdepresyjnych (klomipramina, imipramina, amitryptylina) oraz antagonistach kanału wapniowego (nifendyfina). Są to w większości terapie dostępne w Polsce i ze względu na ich powszechność mogłyby być stosowane na wcześniejszych etapach leczenia lub razem z terapią wnioskowaną.

Nie odnaleziono polskich wytycznych, które określałyby sposób postępowania w terapii pacjentów z zespołami miotonicznymi.

#### Zaburzenia kardiologiczne

Odnaleziono łącznie sześć dokumentów wytycznych opisujących zalecenia kliniczne w zaburzeniach kardiologicznych. W dwóch źródłach (europejskich oraz amerykańskich, ESC 2024 oraz ACC/AHA/ACCP/HRS 2023), brak jest informacji na temat zastosowania meksyletyny w leczeniu migotania przedsionków (w tym napadowego migotania przedsionków). Wytyczne w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków zalecają stosowanie: beta-adrenolityków (terapia I rzutu), antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów naporstnicy oraz amiodaronu. W wytycznych EHRA 2024 dotyczących leczenia pacjentów z burzą elektryczną (ES) lub skupiskami arytmii komorowych meksyletyna jest wymieniana jako jedna z opcji w leczeniu pacjentów z ostrym ES, przewlekłym ES, u pacjentów z chorobą pierwotną oraz z zaawansowaną niewydolnością serca. Z kolei w rekomendacji ESC 2023, jedyna informacja o meksyletynie w leczeniu kardiomiopatii została umieszczona we fragmencie odnośnie leczenia ciężarnych lekami przeciwartrytmicznymi. Wskazano, iż brak jest

wystarczających danych odnośnie meksyletyny, aby rekomendować zastosowanie tego leku w ww. wskazaniu. Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z wydłużonym odstępem QT (CCS 2023 oraz Wilde 2021), jako jedną z opcji leczenia zespół długiego QT wskazują meksyletynę, która może być również skuteczna wśród pacjentów z cięższym przebiegiem choroby.

### **Wskazanie dowodów naukowych**

Analizy Agencji przeprowadziły aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w czerwcu 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających meksyletynę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w przedmiotowym zleceniu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20 września 2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.06.2021 r., tj. do aneksu włączono badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4211.15.2021.

#### Miopatie dystroficzne i niedystroficzne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Elettrey 2024 oraz jedno badanie retrospektywne Mousele 2021.

Wyniki metaanalizy Elettrey 2024 wykazały, że meksyletyna jest skuteczną, jak i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z miotonią w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności obejmowała wpływ na wynik sztywności, miotonię chwytu dłoni oraz wyniki składowej fizycznej i psychicznej przy użyciu kwestionariusza SF-36. Meksyletyna wyraźnie zmniejszyła wynik sztywności w NDM. Meksyletyna również wykazała znaczną poprawę w miotonii chwytu dłoni u pacjentów z DM1. Meksyletyna wydaje się poprawiać fizyczne i psychiczne komponenty SF-36 zgłaszane przez pacjentów z miotonią niedystroficzną. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, skupiono się na raportowaniu zmian EKG reprezentowanych przez odstępy QRS, QTc i PR. Wyniki nie wykazują istotnego wpływu na zmiany EKG: odstępy QRS, QT i PR. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotności statystycznej dotyczącej poważnych zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, czy drżenia. Częstość występowania objawów żołądkowo-jelitowych była wyższa u pacjentów w grupach meksyletyny niż w grupach placebo. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych nie był statystycznie istotny i był podobny w obu grupach. Ograniczenia tego badania obejmują m.in. liczbę włączonych do przeglądu badań RCT. Poza tym, w przeglądzie nie można było wprowadzić ograniczenia uwzględniającego jedynie pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej meksyletyny. Ponadto pacjenci, którzy już byli leczeni meksyletyną, wykazywali wahania co do zaprzestania leczenia na długi okres. Niektóre z miar wyników wykazały heterogeniczność. Heterogeniczność ta została rozwiązana za pomocą analizy podgrup i wrażliwości.

Podsumowując, przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, że meksyletyna jest skuteczna i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa we wszystkich ocenianych dawkach w leczeniu miotonii dystroficznej i niedystroficznej.

W badaniu Mousele 2021 wykazano, iż 96% pacjentów zgłosiło pewną poprawę objawów miotonii po leczeniu meksyletyną i że nie ma klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony serca związanych z długotrwałym stosowaniem meksyletyny w średnim okresie 32,9 miesięcy. Wyniki te potwierdzają, że meksyletyna jest korzystnym i stosunkowo dobrze tolerowanym leczeniem poza działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Ograniczenia tego badania obejmują jego retrospektywny projekt, małą liczebność próby, brak zaślepienia, placebo lub grupy kontrolnej, brak ilościowych miar miotonii i nieznaną poziom przestrzegania zaleceń lekarskich. Szeroki zakres czasu trwania leczenia (0,1–216 miesięcy) również wpływa na jakość zgłaszanych wyników. W szczególności fakt, że mniejszość pacjentów (4 z 25) otrzymywała meksyletynę przez okres krótszy niż 6 miesięcy, ogranicza możliwość pełnej oceny skuteczności meksyletyny i profilu działań niepożądanych w ramach tego badania.

Powyższe wyniki opisane w raporcie z 2021 r. są spójne z tymi zaprezentowanymi w ramach niniejszego raportu.

#### Zaburzenia kardiologiczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny van der Ree 2022 oraz badanie obserwacyjne Toniolo 2024.

W przeglądzie van der Ree 2022 łącznie uwzględniono 221 badań, w których opisano 8970 pacjentów leczonych meksyletyną. Wiek pacjentów wynosił od 0 do 88 lat. W 72% badań zaobserwowano zmniejszenie arytmii komorowych powyżej 50% w przypadku przedwczesnych zespołów komorowych, w 64% w przypadku częstoskurczu komorowego i w 33% w przypadku migotania komór. Efekty elektrokardiograficzne meksyletyny były niewielkie; jedynie w podgrupie pacjentów z pierwotnymi zespołami arytmii względne (pożądane) zmniejszenie QTc było obserwowane. W przypadku działań niepożądanych, najczęściej obserwowano dolegliwości żołądkowo-jelitowe (33% pacjentów). Do ograniczeń badania można zaliczyć fakt, iż w przeglądzie

starano się ocenić zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo wszystkich pacjentów z ryzykiem (nawracających) arytmii, a skuteczność meksyletyny obejmuje wiele istotnych miar wyników (np. zmniejszenie PVC lub zmniejszenie QTc u pacjentów z LQTS). Poza tym uwzględnione badania różniły się pod względem metodologii, czasu trwania obserwacji, miar wyników, a także raportowania skuteczności (np. % odciążenia skuteczności) i danych dotyczących bezpieczeństwa. Z tego względu nie można było obliczyć pojedynczego szacowanego efektu działania meksyletyny. Ponadto w badaniu nie oceniano interakcji lek-lek, m.in. z enzymami cytochromu P450 CYP1A2 i CYP2D6. Autorzy badania zapewnili, iż zapobiegli podwójnemu raportowaniu danych dotyczących pacjentów i wyników w przeglądzie; nie można jednak wykluczyć, że podwójnie zgłoszone dane zostały zaraportowane.

Podsumowując, autorzy badania zebrali dostępną wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku przeciwaritmicznego meksyletyny u pacjentów z ryzykiem (nawracających) arytmii komorowych i na podstawie wyników wnioskuje, że meksyletyna jest zarówno skuteczna, jak i bezpieczna. Autorzy zaznaczają, iż z uwagi na fakt, że dostępność meksyletyny w Europie została zagrożona przez jej rejestrację jako leku przeciwmiotonicznego, należy podjąć wysiłki w celu zapewnienia dostępności meksyletyny zarówno dla pacjentów kardiologicznych, jak i neurologicznych.

Do retrospektywnego badania Toniolo 2024 włączono 68 pacjentów (61 mężczyzn, 89,7%; średni wiek  $74 \pm 10$  lat). Po medianie obserwacji wynoszącej 19 miesięcy, u 38 (56%) pacjentów wykazano redukcję nawracających arytmii komorowych. Po dostosowaniu wieloczynnikowym, terapia prokainamidem była niezależnie związana z prawie 3-krotnie wyższą skutecznością w supresji nawracających arytmii komorowych w porównaniu z meksyletyną (HR 2,54, 95% CI 1,06–6,14,  $p = 0,03$ ). Tylko u trzech pacjentów (9%) leczonych prokainamidem wystąpiły ciężkie działania niepożądane (duszność lub niedociśnienie) wymagające przerwania terapii w porównaniu z sześcioma pacjentami (18%) leczonymi meksyletyną, którzy przegrali terapię z powodu ciężkich działań niepożądanych ( $p = 0,47$ ).

Podsumowując, główne ustalenia badania retrospektywnego Toniolo 2024, to fakt, iż tylko niewielka liczba pacjentów stosowała meksyletynę lub doustny prokainamid jako leki przeciwaritmiczne. Leki te były skuteczne w leczeniu arytmii komorowych u badanej populacji. Doustny prokainamid wydaje się być skuteczniejszy niż meksyletyna w przypadku nawracających i opornych na leczenie arytmii komorowych i wykazał korzystny profil tolerancji.

Powyższe wyniki opisane w raporcie z 2021 r. są spójne z tymi zaprezentowanymi w ramach niniejszego raportu.

### **Opinie ekspertów klinicznych**

Nie dotyczy.

## 7. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Elettreby 2024** Elettreby, A. M., Elnaga, A. A. A., Alsaied, M. A., Ewis, D. K., Sharkawy, A. M., Fareed, R., & Alderbi, G. M. (2024). Effectiveness and safety of mexiletine versus placebo in patients with myotonia: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, 1-13.
- Mousele 2021** Mousele, C., Matthews, E., Pitceathly, R. D. S., Hanna, M. G., MacDonald, S., Savvatis, K., Carr, A., & Turner, C. (2021). Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Myotonic Dystrophy Types 1 and 2. *Neurology. Clinical practice*, 11(5), e682–e685. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001073>
- Toniolo 2024** Toniolo, M., Muser, D., Mugnai, G., Rebellato, L., Daleffe, E., Bilato, C., & Imazio, M. (2024). Comparison of Oral Procainamide and Mexiletine Treatment of Recurrent and Refractory Ventricular Tachyarrhythmias. *Journal of clinical medicine*, 13(20), 6099. <https://doi.org/10.3390/jcm13206099>
- van der Ree 2022** van der Ree, M. H., van Dussen, L., Rosenberg, N., Stolwijk, N., van den Berg, S., van der Wel, V., Jacobs, B. A. W., Wilde, A. A. M., Hollak, C. E. M., & Postema, P. G. (2022). Effectiveness and safety of mexiletine in patients at risk for (recurrent) ventricular arrhythmias: a systematic review. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 24(11), 1809–1823. <https://doi.org/10.1093/europace/ueac087>

### Rekomendacje kliniczne

- AAN 2019** Schoser, B., Montagnese, F., Bassez, G., Fossati, B., Gamez, J., Heatwole, C., ... & Myotonic Dystrophy Foundation. (2019). Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2. *Neurology: Clinical Practice*, 9(4), 343-353.
- ACC AHA ACCP HRS 2023 (atrial fibrillation)** Members, W. C., Joglar, J. A., Chung, M. K., Armbuster, A. L., Benjamin, E. J., Chyou, J. Y., ... & Van Wagoner, D. R. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(1), 109-279.
- AHA 2020** McNally, E. M., Mann, D. L., Pinto, Y., Bhakta, D., Tomaselli, G., Nazarian, S., ... & Mammen, P. P. (2020). Clinical care recommendations for cardiologists treating adults with myotonic dystrophy. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014006.
- CCS 2023 (prolonged QT syndrome)** Davies, R. A., Ladouceur, V. B., Green, M. S., Joza, J., Juurlink, D. N., Krahn, A. D., ... & MacIntyre, C. (2023). The 2023 Canadian cardiovascular society clinical practice update on management of the patient with a prolonged QT interval. *Canadian Journal of Cardiology*, 39(10), 1285-1301.
- EHRA 2024 (electrical, ventricular arrhythmias)** Lenarczyk, R., Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., Heinzel, F. R., Deneke, T., Ene, E., ... & Atié, J. (2024). Management of patients with an electrical storm or clustered ventricular arrhythmias: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the ESC—endorsed by the Asia-Pacific Heart Rhythm Society, Heart Rhythm Society, and Latin-American Heart Rhythm Society. *Europace*, 26(4), euae049.
- ESC 2023 (cardiomyopathies)** Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., Arbustini, E., Barriales-Villa, R., Basso, C., ... & Kaski, J. P. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 44(37), 3503-3626.
- ESC 2024 (atrial fibrillation)** Nielsen, J. C., & ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 45(36), 3314-3414.
- Hartman 2024** Hartman, J., Patki, T., & Johnson, N. E. (2024). Diagnosis and Management of Myotonic Dystrophy Type 1. *JAMA*, 331(14), 1227–1228. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2511>.
- NORD 2017** Rare Disease Database, National Organization for Rare Disorders, <https://rarediseases.org/rare-diseases/dystrophy-myotonic/> [dostęp 09.11.2024]
- Sociedad Espanola de Neurologia 2020** Gutiérrez, G. G., Díaz-Manera, J., Almendrote, M., Azriel, S., Bárcena, J. E., García, P. C., ... & Gutiérrez-Rivas, E. (2019). Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Medicina Clínica (English Edition)*, 153(2), 82-e1.

**Stunnenberg 2020** Stunnenberg, B. C., LoRusso, S., Arnold, W. D., Barohn, R. J., Cannon, S. C., Fontaine, B., ... & Statland, J. M. (2020). Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle & nerve*, 62(4), 430-444.

**Wilde 2021 (long QT syndrome)** Wilde, A. A., Amin, A. S., & Postema, P. G. (2022). Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*, 108(5), 332-338.

#### Pozostałe publikacje

**ChPL Namuscla** Charakterystyka Produktu Leczniczego Namuscla, (data ostatniej aktualizacji 22.02.2023), [https://www.ema.europa.eu/en/search?search\\_api\\_fulltext=namuscla&f%5B0%5D=ema\\_search\\_entity\\_is\\_document%3ADocument](https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=namuscla&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument) [dostęp 09.11.2024]



## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2024 r., data odcięcia, data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 01.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Paralysis, Hyperkalemic Periodic"[Mesh] Sort by: Most Recent	144
#2	Hyperkalemic periodic paralysis[Title/Abstract]	287
#3	Gamstorp Disease[Title/Abstract]	9
#4	HyperKPP[Title/Abstract]	4
#5	((("Paralysis, Hyperkalemic Periodic"[Mesh]) OR (hyperkalemic periodic paralysis[Title/Abstract])) OR (Gamstorp Disease[Title/Abstract])) OR (HyperKPP[Title/Abstract])	388
#6	Becker Muscular Dystrophy[Title/Abstract]	1 829
#7	muscular dystrophy[Title/Abstract]	27 285
#8	"Muscular Dystrophies"[Mesh] Sort by: Most Recent	30 782
#9	((Becker Muscular Dystrophy[Title/Abstract]) OR (muscular dystrophy[Title/Abstract])) OR ("Muscular Dystrophies"[Mesh])	38 807
#10	"Myotonic Dystrophy"[Mesh] Sort by: Most Recent	5 800
#11	Myotonic dystrophy[Title/Abstract]	6 025
#12	Myotonia[Title/Abstract]	2 961
#13	((("Myotonic Dystrophy"[Mesh]) OR (Myotonic dystrophy[Title/Abstract])) OR (Myotonia[Title/Abstract]))	9 267
#14	Thomsen Disease[Title/Abstract]	30
#15	Congenital myotonia[Title/Abstract]	89
#16	"Myotonia Congenita"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 050
#17	((Thomsen Disease[Title/Abstract]) OR (Congenital myotonia[Title/Abstract])) OR ("Myotonia Congenita"[Mesh])	1 090
#18	Schwartz-Jampel syndrome[Title/Abstract]	199
#19	Paramyotonia congenita[Title/Abstract]	315
#20	Eulenburg disease[Title/Abstract]	81
#21	Potassium sensitive periodic paralysis[Title/Abstract]	8
#22	((Schwartz-Jampel syndrome[Title/Abstract]) OR (paramyotonia congenita[Title/Abstract])) OR (Eulenburg disease[Title/Abstract]) OR (Potassium sensitive periodic paralysis[Title/Abstract])	598
#23	"Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] Sort by: Most Recent	245 904
#24	Arrhythmia[Title/Abstract]	59 998
#25	("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]) OR (Arrhythmia[Title/Abstract])	269 821
#26	Ventricular tachycardia[Title/Abstract]	28 348
#27	"Tachycardia, Ventricular"[Mesh] Sort by: Most Recent	20 047
#28	"Ventricular Fibrillation"[Mesh] Sort by: Most Recent	18 102
#29	Ventricular Fibrillation[Title/Abstract]	21 287
#30	V-fib[Title/Abstract]	17
#31	Atrial fibrillation[Title/Abstract]	100 884
#32	"Atrial Fibrillation"[Mesh] Sort by: Most Recent	75 945
#33	(((((Ventricular tachycardia[Title/Abstract]) OR ("Tachycardia, Ventricular"[Mesh])) OR ("Ventricular Fibrillation"[Mesh])) OR (Ventricular Fibrillation[Title/Abstract])) OR (V-fib[Title/Abstract])) OR (Atrial fibrillation[Title/Abstract]) OR ("Atrial Fibrillation"[Mesh])	167 423

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#34	QT prolongation[Title/Abstract]	3 713
#35	LQTS[Title/Abstract]	2 214
#36	Long QT syndrome[Title/Abstract]	6 274
#37	"Long QT Syndrome"[Mesh] Sort by: Most Recent	9 500
#38	((((QT prolongation[Title/Abstract] OR (LQTS[Title/Abstract])) OR (long QT syndrome[Title/Abstract])) OR ("Long QT Syndrome"[Mesh]))	13 873
#39	Paralysis Periodica Paramyotonia[Title/Abstract]	4
#40	((((((((((("Paralysis, Hyperkalemic Periodic"[Mesh] OR (hyperkalemic periodic paralysis[Title/Abstract]) OR (Gamstorp Disease[Title/Abstract]) OR (HyperKPP[Title/Abstract]) OR ((Becker Muscular Dystrophy[Title/Abstract] OR (muscular dystrophy[Title/Abstract]) OR ("Muscular Dystrophies"[Mesh])) OR ((("Myotonic Dystrophy"[Mesh] OR (Myotonic dystrophy[Title/Abstract]) OR (Myotonia[Title/Abstract])) OR (((Thomsen Disease[Title/Abstract] OR (Congenital myotonia[Title/Abstract]) OR ("Myotonia Congenita"[Mesh])) OR (((Schwartz-Jampel disease[Title/Abstract] OR (potassium sensitive periodic paralysis[Title/Abstract])) OR ((Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR (Arrhythmia[Title/Abstract])) OR (((((ventricular tachycardia[Title/Abstract] OR ("Tachycardia, Ventricular"[Mesh]) OR ("Ventricular Fibrillation"[Mesh]) OR (Ventricular Fibrillation[Title/Abstract]) OR (V-fib[Title/Abstract]) OR (Atrial fibrillation[Title/Abstract]) OR ("Atrial Fibrillation"[Mesh])) OR (((QT prolongation[Title/Abstract] OR (LQTS[Title/Abstract]) OR (long QT syndrome[Title/Abstract]) OR ("Long QT Syndrome"[Mesh])) OR (Paralysis Periodica Paramyotonia[Title/Abstract]))	354 291
#41	"Mexiletine"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 449
#42	Mexiletine[Title/Abstract]	1 850
#43	KO-1173[Title/Abstract]	22
#44	KO1173[Title/Abstract]	5
#45	((("Mexiletine"[Mesh] OR (Mexiletine[Title/Abstract])) OR (KO-1173[Title/Abstract])) OR (KO1173[Title/Abstract]))	2 101
#46	((((((((((((((("Paralysis, Hyperkalemic Periodic"[Mesh] OR (hyperkalemic periodic paralysis[Title/Abstract]) OR (Gamstorp Disease[Title/Abstract]) OR (HyperKPP[Title/Abstract]) OR ((Becker Muscular Dystrophy[Title/Abstract] OR (muscular dystrophy[Title/Abstract]) OR ("Muscular Dystrophies"[Mesh])) OR ((("Myotonic Dystrophy"[Mesh] OR (Myotonic dystrophy[Title/Abstract]) OR (Myotonia[Title/Abstract])) OR (((Thomsen Disease[Title/Abstract] OR (Congenital myotonia[Title/Abstract]) OR ("Myotonia Congenita"[Mesh])) OR (((Schwartz-Jampel disease[Title/Abstract] OR (potassium sensitive periodic paralysis[Title/Abstract])) OR ((Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR (Arrhythmia[Title/Abstract])) OR (((((ventricular tachycardia[Title/Abstract] OR ("Tachycardia, Ventricular"[Mesh]) OR ("Ventricular Fibrillation"[Mesh]) OR (Ventricular Fibrillation[Title/Abstract]) OR (V-fib[Title/Abstract]) OR (Atrial fibrillation[Title/Abstract]) OR ("Atrial Fibrillation"[Mesh])) OR (((QT prolongation[Title/Abstract] OR (LQTS[Title/Abstract]) OR (long QT syndrome[Title/Abstract]) OR ("Long QT Syndrome"[Mesh])) OR (Paralysis Periodica Paramyotonia[Title/Abstract]) AND (((("Mexiletine"[Mesh] OR (Mexiletine[Title/Abstract])) OR (KO-1173[Title/Abstract])) OR (KO1173[Title/Abstract]))	1 105
#47	Filters: from 2021 - 2024	115

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2024 r., data odcięcia, data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 01.06.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp periodic paralysis/	1760
#2	periodic paralysis.ab,kw,ti.	2611
#3	hyperkalemic periodic paralysis.ab,kw,ti.	310
#4	HyperKPP.ab,kw,ti.	29
#5	Gamstorp Disease.ab,ti.	1
#7	Becker Muscular Dystrophy.ab,kw,ti.	2549
#8	exp muscular dystrophy/	48003

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	muscular dystrophy.ab,kw,ti.	32412
#10	Myotonic dystrophy.ab,kw,ti.	7327
#11	exp Myotonic dystrophy/	8801
#12	Thomsen Disease.ab,kw,ti.	45
#13	Congenital myotonia.ab,kw,ti.	86
#14	myotonia congenita.ab,kw,ti.	566
#15	Schwartz-Jampel syndrome.ab,kw,ti.	202
#16	exp Schwartz-Jampel syndrome/	219
#17	paramyotonia congenita.ab,kw,ti.	349
#18	Eulenburg disease.ab,kw,ti.	0
#19	Potassium sensitive periodic paralysis.ab,kw,ti.	9
#20	exp cardiac arrhythmias/	600568
#21	"cardiac arrhythmi*".ab,kw,ti.	25905
#22	exp ventricular tachycardia/	52486
#23	ventricular tachycardia.ab,kw,ti.	39661
#25	Ventricular Fibrillation.ab,kw,ti.	26446
#26	Atrial fibrillation.ab,kw,ti.	177753
#27	atrial flutter.ab,kw,ti.	11591
#28	QT prolongation.ab,kw,ti.	6093
#29	long QT syndrome.ab,kw,ti.	9304
#30	exp long QT syndrome/	14581
#31	exp Ventricular Fibrillation/	35362
#32	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	715339
#33	exp Mexiletine/	6472
#34	Mexiletine.ab,kw,ti.	2021
#35	KO-1173.ab,kw,ti.	0
#36	KO1173.ab,kw,ti.	0
#37	31 or 32 or 33 or 34	6591
#38	30 and 35	3834
#39	36 and 2021:2024.(sa_year).	613

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2024 r., data odcięcia, data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 01.06.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Paralysis, Hyperkalemic Periodic] explode all trees	6
#2	(hyperkalemic periodic paralysis):ti,ab,kw	17
#3	(Gamstorp Disease):ti,ab,kw	0
#5	(periodic paralysis):ti,ab,kw	59
#6	(Paralysis Periodica Paramyotonia):ti,ab,kw	0
#7	("Becker muscular dystrophy"):ti,ab,kw	85
#8	(muscular dystrophy):ti,ab,kw	1 255

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophies] explode all trees	676
#10	(Myotonic dystrophy):ti,ab,kw	191
#11	(DM1):ti,ab,kw	562
#12	(DM2):ti,ab,kw	484
#13	(Thomsen Disease):ti,ab,kw	19
#14	(Congenital myotonia):ti,ab,kw	4
#15	(myotonia congenita):ti,ab,kw	21
#16	MeSH descriptor: [Myotonia Congenita] explode all trees	15
#17	(Schwartz-Jampel syndrome):ti,ab,kw	0
#18	(paramyotonia congenita):ti,ab,kw	10
#19	(Eulenburg disease):ti,ab,kw	0
#20	(Myotonic Disorders):ti,ab,kw	55
#21	MeSH descriptor: [Myotonic Disorders] explode all trees	55
#22	(Arrhythmias, Cardiac):ti,ab,kw	5 095
#23	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	13 823
#24	(heart ventricle tachycardia):ti,ab,kw	1 394
#25	(ventricular tachycardia):ti,ab,kw	3 184
#26	(Ventricular Fibrillation):ti,ab,kw	4 523
#27	(ventricular flutter):ti,ab,kw	460
#28	(heart atrium fibrillation):ti,ab,kw	2 464
#29	(heart atrium flutter):ti,ab,kw	641
#30	(atrial fibrillation):ti,ab,kw	16 991
#31	(QT prolongation):ti,ab,kw	1 787
#32	(long QT syndrome):ti,ab,kw	613
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	30 364
#34	MeSH descriptor: [Mexiletine] explode all trees	183
#35	(Mexiletine):ti,ab,kw	345
#36	(KO-1173):ti,ab,kw	2
#38	(KO1173):ti,ab,kw	0
#38	#34 OR #35 OR #36 OR #37	347
#39	#40 and #39	164
#40	#33 AND #38 with Cochrane Library publication date Between Jun 2021 and Sept 2024	15