



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rythmodan (dyzopiramid)

we wskazaniach:

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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Raport nr: OT.4211.41.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.28.2021)

Data ukończenia: 16 stycznia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 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 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. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 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.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
3.2. Opis badań włączonych do analizy	11
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	15
3.5. Podsumowanie	16
4. Opinie ekspertów klinicznych	17
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 18	
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	18
5.2. Prognoza populacji i wpływ na wydatki z budżetu płatnika	18
6. Podsumowanie	21
7. Źródła	22
8. Załączniki	23
8.1. Arytmie	23
8.1.1. Strategia wyszukiwania publikacji	23
8.1.2. Diagram PRISMA	25
8.1.3. Lista publikacji wykluczonych	25
8.2. Kardiomiopatia przerostowa	26
8.2.1. Strategia wyszukiwania publikacji	26
8.2.2. Diagram selekcji badań PRISMA	27
8.2.3. Lista publikacji wykluczonych	28

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.28.2021.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2021¹ (BIP 115/2021) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 108/2021² (BIP 115/2023) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej dyzopiramid we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Wraz z pismem zlecającym MZ (znak: PLD.45340.2430.2024.1.KSz z dnia 15 listopada 2024 r.) przekazano zestawienie dotyczące refundacji w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 100 mg oraz Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 250 mg w 2023 roku.

Dodatkowo przekazano informacje, że cena produktu leczniczego Rythmodan zawierającego kapsułki á 100 mg wynosi 121,97 zł/opak. 84 kapsułek, natomiast produktu leczniczego Rythmodan zawierającego tabletki á 250 mg wynosi 43,61 zł/opak. 20 kapsułek). Wskazano, że są to szacunkowe ceny netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z 2024 r.).

Szczegóły dot. przekazanych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 100 mg oraz Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 250 mg w roku 2023 (zlecenie MZ)

Produkt leczniczy	Liczebność populacji:		Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgony na refundację [zł] (kolumna 3 * koszt opak.)
	A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków		
Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 100 mg	A – 46 B – 58		442	53 910,74
Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 250 mg	A – 1 B – 1		18	784,98
			Łącznie	54 695,72

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/115/SRP/U_42_242_06092021_s_108_Rythmodan_dyzopiramidum_import_zacz.pdf [dostęp: 30.12.2024 r.]

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/115/REK/2021%2009%2010%20BP%20rekomendacja%20nr%20108_2021%20Rythmodan%20egz%20do%20wysylki_RTM.pdf [dostęp: 30.12.2024 r.]

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 30.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) (<https://ptkardio.pl/>);
- European Society of Cardiology (ESC) (<https://www.escardio.org/>);
- American Heart Association (AHA) (<https://professional.heart.org/en/guidelines-statements-search>);
- Guidelines International Network (GIN) (<https://guidelines.ebmportal.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Bazę MEDLINE: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

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

Odnaleziono 7 dokumentów odnoszących się do stosowania leków w migotaniu przedsionków, arytmii komorowych oraz kardiomiopatii przerostowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

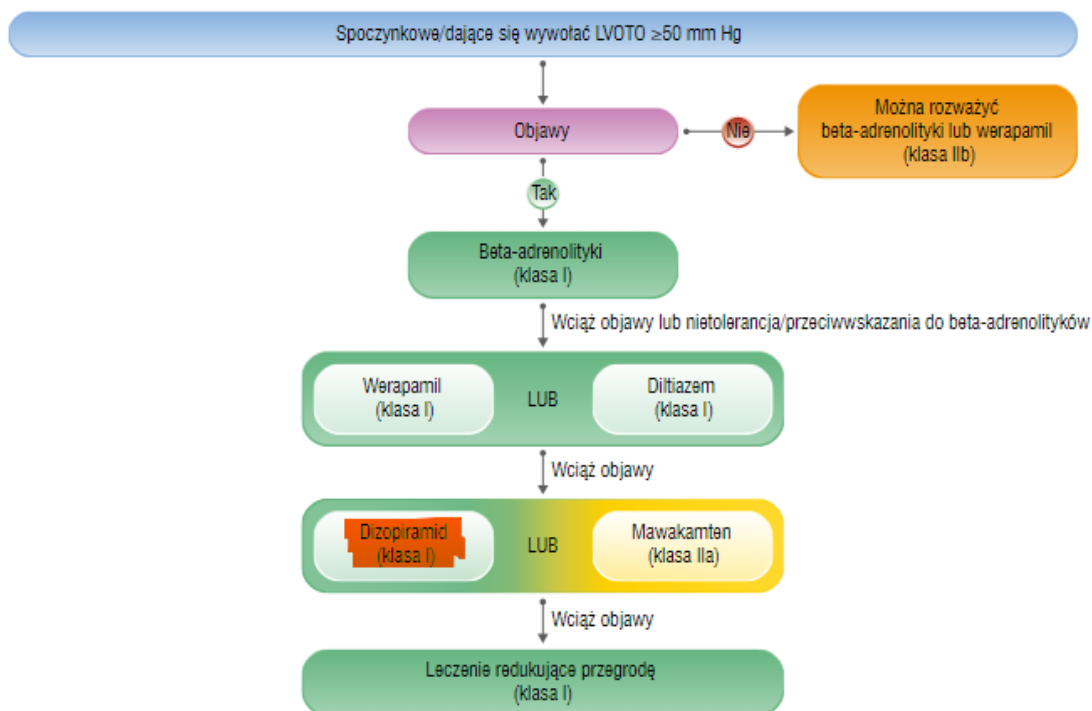
Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>ESC/PTK 2023 ESC/PTK 2022 (Europa/Polska)</p>	<p><u>Migotanie przedsionków – postępowanie w kardiomiopatiach</u></p> <p>W wytycznych leczenia kardiomiopatii przerostowej z występującym migotaniem przedsionków w ramach długoterminowej kontroli rodzaju rytmu serca wskazano na stosowanie amiodaronu, dofetilidu, dyzopiramidu, sotalolu, dronedaronu (tab. 15, str. 48)</p> <p><u>Arytmie komorowe</u></p> <p>W wytycznych leczenia arytmii komorowych (VA, ang. <i>ventricular arrhythmias</i>) wskazano:</p> <p>AAD (ang. <i>antiarrhythmic drugs</i>) odgrywają ważną rolę jako leczenie wspomagające w terapii VA, zwłaszcza u objawowych pacjentów (tabela). Jak dotąd, w przypadku żadnego AAD z wyjątkiem beta-adrenolityków nie wykazano zmniejszenia śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Każdy AAD wykazuje istotny potencjał do wywoływania zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem działania proarytmicznego. Przykładowo, liczne leki z grupy AAD, jak również duża liczba innych leków stosowanych w innych wskazaniach terapeutycznych może wydłużać odstęp QT (http://www.crediblemeds.org) i wywoływać TdP, mają ujemny wpływ chronotropowy, mogą pogarszać niewydolność serca i powodować bradykardię. Kilka leków zwiększa ryzyko wystąpienia VA u pacjentów z BrS (http://www.brugadadrugs.org). Modyfikacja czynników ryzyka, jeśli jest możliwa, jest istotna w zapobieganiu wystąpienia zjawiska proarytmii. U pacjentów, którzy wymagają stosowania leków potencjalnie wywołujących zaburzenia rytmu serca, zaleca się regularne wykonywanie EKG i innych testów zgodnie z profilem pacjenta i charakterystyką AAD</p> <p>W tabeli wymieniono m.in. dyzopiramid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazania (szczególne) – PVC (przedwczesne pobudzenie komorowe), VT (częstoskurcz komorowy); • dobowy dawka doustna: 250-750 mg; • działania uboczne: sercowe: ujemne działanie inotropowe, blok AV, zjawisko proarytmii (MVT, okazjonalnie TdP) pozasercowe: efekty antycholinergiczne. • przeciwwskazania, środki ostrożności, inne uwagi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Przeciwwskazania: ciężka dysfunkcja węzła zatokowego, ciężkie zaburzenia przewodzenia AV, ciężkie śródkomorowe zaburzenia przewodzenia, przebyty MI, istotna SHD, niedociśnienie. ○ Inne uwagi: zmniejsza zwężenie drogi odpływu i redukuje objawy HCM. <p><u>Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory (LVOTO)</u></p> <p><u>Zalecenie</u></p> <p>1) Dyzopiramid^d, w dawce stopniowo zwiększanej do maksymalnej tolerowanej, zaleca się w połączeniu z beta-adrenoli-tykiem (lub, jeżeli nie jest to możliwe, z werapamillem lub diltiazemem) w celu zmniejszenia objawów u pacjentów ze spoczynkowym lub dającym się wywołać LVOTO [I,B]; ^dW trakcie zwiększania dawki dirozpiramidu należy monitorować skorygowany odstęp QT, zmniejszając dawkę, jeżeli przekroczy on 500 ms</p> <p>2) Dyzopiramid, w dawce stopniowo zwiększanej do maksymalnej tolerowanej, można rozważyć jako monoterapię w celu zmniejszenia objawów u pacjentów ze spoczynkowym lub dającym się wywołać LVOTO u pacjentów, którzy nie tolerują beta-adrenolityków i werapamilu/diltiazemu lub mają przeciwwskazania do stosowania tych leków</p>

[IIb,C]: °Prowokacja za pomocą próby Valsalvy, wysiłku fizycznego w pozycji pionowej lub azotanów podanych doustnie, jeżeli pacjent nie jest zdolny do wysiłku fizycznego;

Komentarz

Ad. 1. Migotanie przedsionków może być przyczyną dekompensacji hemodynamicznej i klinicznej z powodu skrócenia czasu napełniania w rozkurczu w przypadku szybkiej czynności komór, a także zależności napełniania LV od skurczu przedsionka. Utrzymanie rytmu zatokowego jest więc bardzo pożądane i strategia kontroli rodzaju rytmu serca jest preferowana, zwłaszcza u objawowych pacjentów. Jeżeli chodzi o długoterminową farmakoterapię, to wykazano, że leki antyarytmiczne (AAD, antiarrhythmic drug) wykazują ograniczoną skuteczność pod względem utrzymania rytmu zatokowego zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów z kardiomiopatią. są często odstawiane z powodu nietoleracji oraz, co najważniejsze, wiążą się z istotnymi działaniami ubocznymi, w tym proarytmia i pozasercowymi działaniami ubocznymi, a w niektórych przypadkach (sotalol i leki klasy IA, takie jak chinidyna i **dyzopiramid**) zwiększoną umieralnością. W rezultacie zaleca się pewną ostrożność, kiedy stosuje się AAD w tej populacji. Dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania AAD w leczeniu AF w innych niż HCM kardiomiopatiach uwarunkowanych genetycznie. Należy odnotować proarytmiczny potencjał AAD klasy I, zwłaszcza w przypadku występowania istotnej strukturalnej choroby serca, a więc leki te powinny być stosowane ostrożnie. Farmakoterapia antyarytmiczna ogranicza się najczęściej do stosowania amiodaronu lub sotalolu, ponieważ nie ma danych odnoszących się do innych leków antyarytmicznych, takich jak dofetilid lub dronedaron. Co szczególnie ważne, nie należy stosować sotalolu u pacjentów z HFrEF, istotnym LVH, wydłużeniem odstępu QT, astmą oskrzelową, hipokaliemią lub kliresem kreatyniny <30 ml/min. Z kolei dronedaronu należy unikać u pacjentów z niedawną dekomensacją niewydolności lub z utrwalonym AF, ponieważ wykazano, że lek ten zwiększał umieralność w tych grupach. W porównaniu z AAD przezcewnikowa ablacja AF jest bezpiecznym i lepszym rozwiązaniem pod względem utrzymania rytmu zatokowego, zmniejszania objawów związanych z AF oraz poprawy QoL i można ją traktować jako strategię alternatywną wobec stosowania AAD w praktycznie każdym rodzaju AF i każdej sytuacji klinicznej. U pacjentów z AF i prawidłową LVEF nie wykazano, aby ablacja przezcewnikowa zmniejszyła umieralność ogólną lub ryzyko udaru mózgu. U wybranych pacjentów z HFrEF wykazano, że ablacja zmniejsza umieralność ogólną oraz częstość hospitalizacji i powinna być rozważana jako leczenie pierwszego rzutu.

Ad. 2 Leczenie LVOTO u pacjentów z HCM przedstawiono na rycinie. Zgodnie z przyjętą praktyką postępowania pacjenci z objawowym LVOTO są początkowo leczeni beta-adrenolitykami bez działania naczyniorozszerzającego, w dawce stopniowo zwiększanej do maksymalnej tolerowanej, ale przeprowadzono niewiele badań porównujących różne beta-adrenolityki. W niedawnej małej próbie klinicznej z randomizacją i grupą kontrolną placebo wykazano zmniejszenie LVOTO w spoczynku i podczas wysiłku, zmniejszenie objawów i poprawę QoL podczas leczenia metoprololem. Jeżeli sam beta-adrenolityk jest nieskuteczny, można dodać **dyzopiramid, którego dawkę zwiększa się stopniowo do maksymalnej tolerowanej (zwykle 400–600 mg dziennie)**. Ten AAD z klasy IA może istotnie zmniejszać spoczynkowy gradient ciśnienia w LVOT i poprawiać tolerancję wysiłków fizycznych z małym ryzykiem proarytmii i bez zwiększonego ryzyka SCD. Do ograniczających dawkę cholinergicznym działaniom ubocznym należą suchość oczu i w jamie ustnej, trudności z oddawaniem moczu lub jego zaleganie, a także zaparcie. Podczas zwiększania dawki należy monitorować skorygowany odstęp QT (QTc), zmniejszając dawkę, jeżeli QTc przekracza 500 ms. Należy unikać stosowania dyzopiramidu u pacjentów z jaskrą, mężczyźn z objawami łagodnego rozrostu prostaty, a także u pacjentów przyjmujących inne leki wydłużające odstęp QT, takie jak amiodaron lub sotalol. Dyzopiramid można stosować w połączeniu z werapamilem.



Klasa zaleceń:

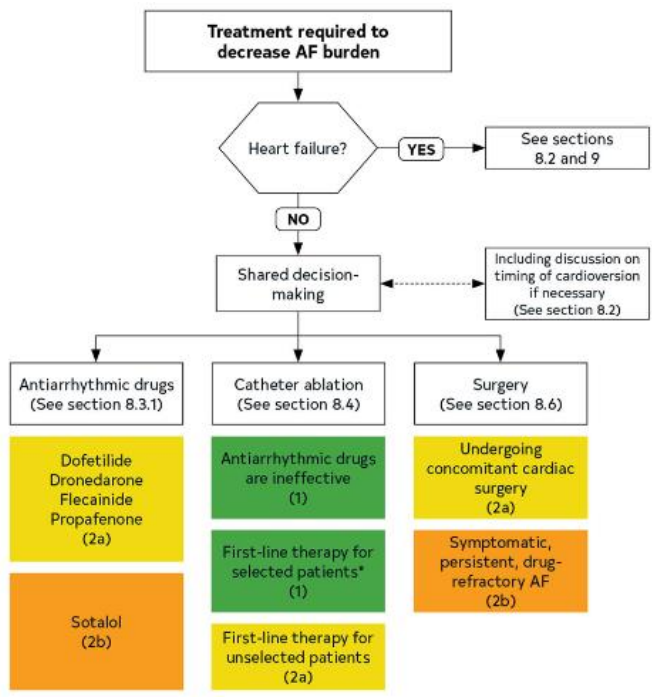
I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne; II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne; IIa – dane naukowe lub opinie przemawiają

za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu; IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie; III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe

Poziom wiarygodności danych:
 A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

Migotanie przedsionków

W wytycznych ACC/AHA w przypadku kontroli migotania przedsionków nie wskazano na stosowanie dyzopiramidu w celu kontroli rytmu serca (wskazano dofetylid, dronedaron, flekainid, propaferon (zalecenie 2a) oraz sotalol (zalecenie 2b)



ACC/AHA 2023
 AHA/ACC 2024
 (amerykańskie)

Kardiomiopatia przerostowa (HCM)

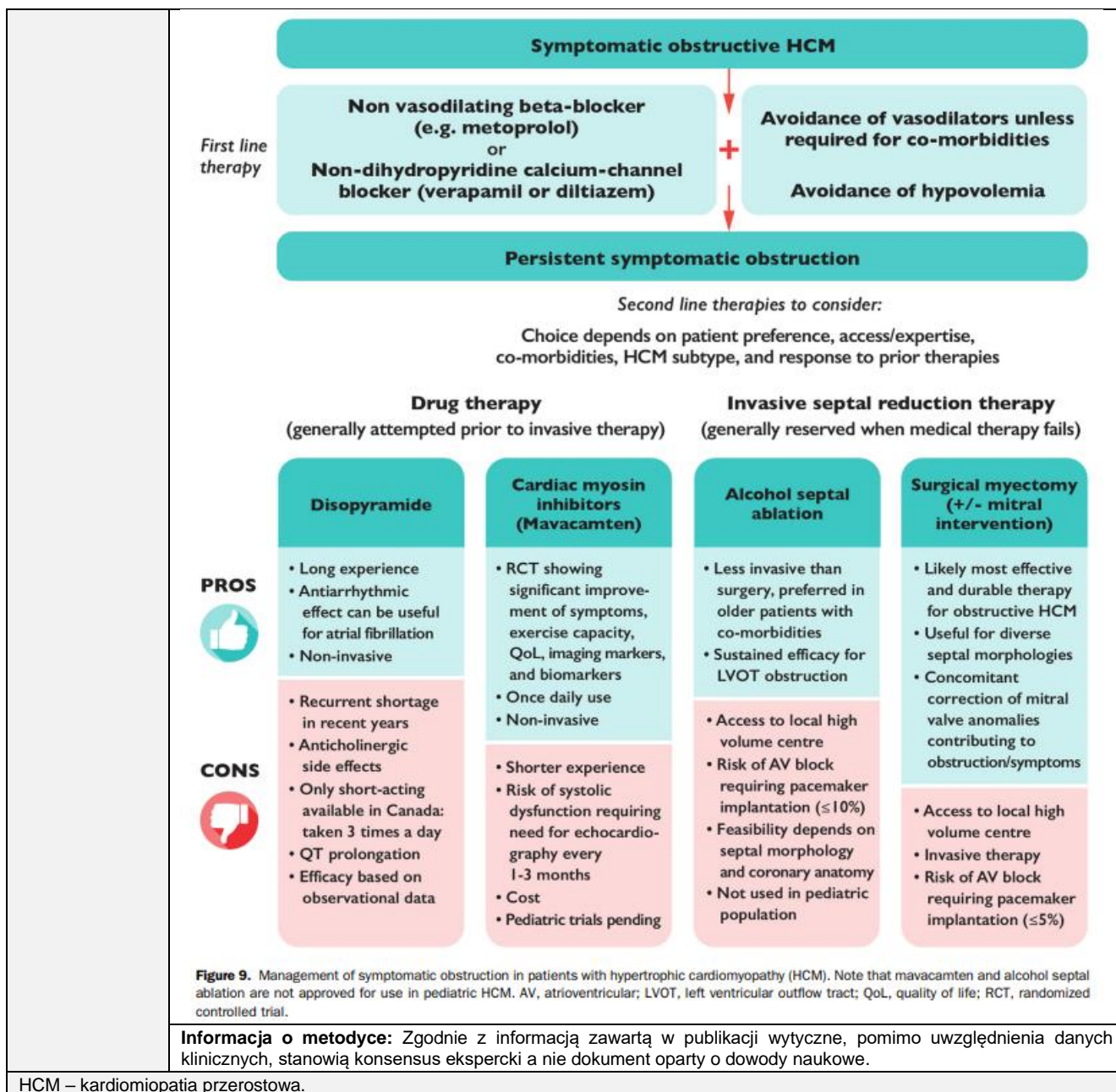
Zalecenia dot. pacjentów z objawami zawężającej kardiomiopatii przerostowej:

1. U chorych z zawężającą HCM i symptomami LVOTO (zawężenia drogi odpływu lewej komory) betablokery nierozszerzające naczyń krwionośnych, w dawkach skutecznych i maksymalnie tolerowanych są rekomendowane (1,B-NR)
2. U chorych z zawężającą HCM i symptomami LVOTO, u których betablokery nie są skuteczne lub są nietolerowane rekomenduje się niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (werapamil*, diltiazem**) (*1, B-NR, **1, C-LD).
3. U chorych z zawężającą HCM, u których występują przetrwałe symptomy LVOTO a skuteczność ww. leków była niewystarczająca lub były nietolerowane – rekomendowane jest dodanie inhibitora miozyny (tylko u dorosłych) lub **dyzopiramidu** lub plastyka serca (myektomia septalna lub ablacja alkoholowa) (1, B-R).
4. U chorych z zawężającą HCM i ostrym niedociśnieniem niereagującym na podaż płynów, rekomendowana jest dożylna fenylefryna lub inne leki powodujące skurcz mięśni gładkich (ang. *vasoconstrictors*) bez efektu inotropowego, w monoterapii lub w skojarzeniu z betablokerami (1, C-LD);
5. U chorych z zawężającą HCM i przewlekłym bezdechem sennym z klinicznie potwierdzoną obecnością nadmiernej ilości płynów (wysokim ciśnieniem lewokomorowym) niezależnie od innych wytycznych leczenia HCM można rozważyć stosowanie diuretyków w niskich dawkach (2b; C-EO);
6. U chorych z zawężającą HCM można rozważyć przerwanie terapii ACE, ARB, dihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego digoksyną z powodu możliwego pogorszenia objawów związanych z zawężającą drogi odpływu.(2b, C-EO);
- 7 U chorych z zawężającą HCM i poważnym bezdechem sennym, niedociśnieniem lub dużym gradientem zmian ciśnienia (>100mmHg) oraz u dzieci <6 tyg. życia werapamil może być szkodliwy (3, C-LD).

Klasa/siła rekomendacji: 1 – zalecenie silne, rekomendowane, korzyści znacznie przewyższają ryzyka, 2a – zalecenie umiarkowane, rekomendowane, korzyści istotnie przewyższają ryzyka; 2b – zalecenie słabe, możliwe do zastosowania w wybranych sytuacjach, skuteczność niepewna, korzyści nieznacznie przewyższają ryzyka; 3 (pomarańczowe) – nierekomendowane, korzyści równe ryzykom, nie powinno być stosowane; 3 (czerwone) – przeciwwskazane, prawdopodobnie szkodliwe, związane ze zwiększoną śmiertelnością, nie może być stosowane.

Poziom dowodów: A – dowody wysokiej jakości, z więcej niż 1 RCT, metaanalizy dobrej jakości RCT lub pojedynczego RCT popartego dowodami z wysokiej jakości rejestrów medycznych; B-R - dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej RCT lub metaanalizy badań umiarkowanej jakości. B-NR – dowody umiarkowanej jakości z dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub rejestrów oraz metaanalizy takich badań, C-LD – badania randomizowane lub nierandomizowane obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami

	<p>metodycznymi oraz metaanalizy takich badań, a także badania fizjologii i mechanizmu działania leku prowadzone na ludziach; C-EO – konsensus ekspercki</p>
<p>NICE 2021 NICE 2023 (brytyjskie)</p>	<p>Migotanie przedsionków</p> <p>W wytycznych 2021 w rozdziale dot. farmakologicznej kontroli rytmu serca nie wskazano wprost na dyzopiramid –</p> <p>1.7.8 – Należy poddać ocenie konieczność stosowania leków w celu długoterminowej kontroli rytmu serca z uwzględnieniem preferencji pacjenta, współchorobowości, oceny ryzyka leczenia oraz nawrotu migotania przedsionków.</p> <p>1.7.9. – Nie należy zalecać leków przeciwartymicznych klasy 1c (blokery kanału sodowego z wolną dysocjacją: flekainid, enkainid, propafenon, lorkainid) chorym z chorobą strukturalną lub niedokrwienną serca (dyzopiramid jest lekiem klasy 1a, tj. blokerem kanału sodowego pośrednio zdysocjowany/niedzysocjowany);</p> <p>1.7.10. – Jeżeli wymagane jest długoterminowe kontrolowanie rytmu serca należy rozważyć standardowy betabloker (inny niż sotalol) jako terapii pierwszej linii, o ile nie ma do niej przeciwwskazań.</p> <p>1.7.11. – Jeżeli betablokery są przeciwwskazane lub niewystarczające należy rozważyć alternatywne leki stosowane w kontroli rytmu serca, z uwzględnieniem współchorobowości (zgodnie z informacjami przedstawionymi w British National Formulary [BNF] dyzopiramid jest wskazany w prewencji i leczeniu arytmii komorowych i nadkomorowych, w tym po zawale mięśnia sercowego oraz w utrzymaniu rytmu serca po kardiowersji). https://bnf.nice.org.uk/drugs/disopyramide/ [dostęp: 02.01.2025 r.]</p> <p>1.7.12. – Można zaproponować dronedaron w drugiej linii leczenia w celu kontroli rytmu serca po kardiowersji.</p> <p>1.7.13. – Należy rozważyć stosowanie amiodaronu u chorych uszkodzeniem lewej komory lub niewydolnością serca.</p> <p>1.7.14. – U chorych z małą liczbą objawów, u których symptomy są wywoływane znanymi czynnikami (np. alkoholem, kofeiną), można zastosować strategię „tabletki w portfelu”, tj. lek stosowany jest wyłącznie w momencie początkowym epizodu, o ile chory akceptuje i będzie stosował się do zaleceń.</p> <p>Kardiomiopatia przerostowa</p> <p>W rekomendacji dot. mawakamtenu (2023) wskazano, że mawakamten jest rekomendowany do stosowania i finansowania ze środków NHS w objawowej, zawężającej kardiomiopatii przerostowej u dorosłych tylko jeśli jest to lek dodany (add-on) do zoptymalizowanej terapii standardowej uwzględniającej betablokery, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego lub dyzopiramidu, o ile nie występują przeciwwskazania.</p>
<p>CCS 2024 (Kanada)</p>	<p>Kardiomiopatia przerostowa</p> <p>W wytycznych praktyki klinicznej wskazano:</p> <p>Zarządzanie objawową zawężającą kardiomiopatią przerostową jest stopniowe i wymaga zmiany stylu życia, terapii farmakologicznej oraz procedur inwazyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy edukować pacjenta odnośnie unikania hipowolemii oraz stosowania manewru Valsalvy; • Należy unikać stosowania wazodylatorów oraz diuretyków, o ile nie jest to konieczne; • W pierwszej linii leczenia należy stosować betablokery bez cech wazodylatujących oraz niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego; • W drugiej linii leczenia można stosować: <ul style="list-style-type: none"> ○ Farmakoterapia: dyzopiramid lub inhibitory miozyny (np. mawakamten); ○ Leczenie inwazyjne: ablacja alkoholowa lub myektomia septalna • Inhibitory miozyny są skuteczne i dobrze tolerowane u chorych z zawężającą HCM. Wymagane jest jednocześnie monitorowanie funkcji serca; • Inhibitory miozyny nie powinny być stosowane u chorych z LVEF <55% a w przypadku LVEF<50% terapia powinna być przerwana; • Inwazyjna terapia redukująca przegrodę powinna być przeprowadzona w wyskospecjalistycznych centrach klinicznych. <p>W przypadku objawowej niezawężającej HCM wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć zastosowanie betablokerów i/lub niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego; • W przypadku podwyższonego ciśnienia wypełnienia komór/przedsionków można zastosować diuretyki; • Należy rozważyć stosowanie inhibitorów miozyny, których badania kliniczne trwają. <p>Na schemacie przedstawiono strategię leczenia zawężającej kardiomiopatii przerostowej zgodnie z kanadyjskimi wytycznymi.</p>



W odnalezionych wytycznych wskazuje się na zasadność stosowania dyzopiramidu w kardiomiopatii przerostowej, w szczególności u chorych ze współistniejącym zwężeniem drogi odpływu lewej komory (LVOTO) jako lek kolejnej linii po niepowodzeniu lub u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania leków pierwszego wyboru. Dla pozostałych wskazań, tj. arytmii komorowych i nadkomorowych dyzopiramid wskazano jako lek możliwy do stosowania pośród innych leków modyfikujących rytm serca (PTK 2022/PTK 2023).

Poniżej przedstawiono podsumowania wytycznych odnalezionych w poprzednich raportach:

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

wskazano, że u pacjentów z zawężającą kardiomiopatią przerostową i zawężeniem odpływu drogi lewej komory, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, można dodatkowo m.in. zastosować **dyzopiramid**.

- W roku 2018:
 - arytmie nadkomorowe: w 3 wytycznych (ESC/PTK 2016, NICE 2014, ACC/AHA/HRS 2015) nie wymieniono dyzopiramidu),
 - arytmie komorowe: w wytycznych ESC/PTK 2015 dyzopiramid jest wymieniony jako lek możliwy do stosowania w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu, natomiast wytyczne AHA/ACC/HRS 2017 nie wymieniają dyzopiramidu,
 - kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory: w wytycznych ESC/PTK 2015 wskazano, że w leczeniu zawężenia drogi odpływu lewej komory stosuje się m.in. dyzopiramid, a u pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym zwężeniem drogi odpływu lewej komory, którzy przyjmują beta-adrenolityki (lub werapamil) wytyczne zalecają stosowanie dyzopiramidu jako dodatkowe leczenie objawowe, w wytycznych ACC/AHA 2011 wskazano, że rozsądne jest łączenie dyzopiramidu z beta-blokerami lub werapamilem w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy nie reagują na leczenie samymi beta-blokerami lub samym werapamilem oraz wskazano, że u pacjentów z kardiomiopatią przerostową i z migotaniem przedsionków stosowanie samego dyzopiramidu bez beta-blokerów lub werapamilu jest potencjalnie szkodliwe, gdyż dyzopiramid może nasilać przewodzenie przedsionkowo-komorowe i zwiększać częstość rytmu komorowego podczas epizodów migotania przedsionków, natomiast wytyczne AHA/ACC/HRS 2017 nie wymieniają dyzopiramidu.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 r. w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających dyzopiramid w leczeniu arytmii nadkomorowych i komorowych (częstoskurcz przedsionkowy/komorowy, trzepotanie przedsionków/komór, migotanie przedsionków/komór, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe/komorowe) oraz kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.12.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library). Jako datę odcięcia przyjęto, w zależności od bazy danych odpowiednio 4 sierpnia 2021 r., rok 2021 oraz sierpień 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.28.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: dyzopiramid

Komparator: bez ograniczeń.

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

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

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono dwie publikacje dotyczące zawężającej kardiomiopatii przerostowej (oHCM, ang. *obstructive cardiomyopathy*):

- Güler 2025 – w której oceniono stosowanie schematu zawierającego dyzopiramid ze schematem standardowym;
- Topriceanu 2023 – zastosowanie dyzopiramidu w populacji szczególnej, tj. pediatrycznej.

Szczegółowe informacje o charakterystyce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Güler 2025 <u>Źródło finansowania</u> Nie wskazano	Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone między 10.2021 a 05.2024 r. Średni czas obserwacji – 15,5 mies. Interwencja: dyzopiramid dodany do SoC (betabloker) Komparator: SoC (betablokery lub blokery kanału wapniowego)	<u>Kryteria włączenia</u> Chorzy dorośli z rozpoznaniem zawężającej kardiomiopatii przerostowej (HOCM, ang. <i>hypertrophic obstructive cardiomyopathy</i>) z objawami w klasie NYHA 2-4, obserwowani przez min. 6 mies. oraz z danymi EKG, w szczególności pomiarem gradientu LVOT oraz wydolnością <u>Kryteria wykluczenia</u> • Terapia redukująca (myektomia septalna lub ablacja alkoholowa) w historii; • Istotna choroba strukturalna serca (wieńcowa lub zastawkowa); • Niezawężające HCM; • Szczególne fenotypy kardiomiopatii przerostowej (np. zespół Fabry'ego, amyloidoza) <u>Liczba pacjentów</u> - 127	<u>Pierwszorzędowy</u> Poprawa wydolności serca rozumiana jako poprawa klasy NYHA o 1 w okresie obserwacji. <u>Pozostałe</u> Parametry kliniczne i laboratoryjne, w tym: • Poziom NT-proBNP; • Gradient LVOT
Topriceanu 2023	Retrospektywne badanie rejestrowe pre-post na	<u>Kryteria włączenia</u>	Nie zdefiniowano punktów końcowych –

Źródło finansowania: NIHR GOSH BRC.	danych zgromadzonych między 1994 a 2021 r. Interwencja: dyzopiramid Komparator - brak	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z dostępnymi danymi w momencie rozpoczęcia terapii, po 6 mies. oraz na końcu okresu obserwacji, w szczególności w zakresie danych demograficznych, stosowania dyzopiramidu, wyników EKG, echa serca (ocena symptomów LVOTO) oraz informacją o chirurgicznej terapii redukującej. Liczba pacjentów: 51	przeprowadzono porównanie parametrów między początkiem badania, 6. mies. oraz na koniec okresu obserwacji.
SoC – terapia standardowa			

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Güler 2025

Do analizy włączono 127 chorych, w tym 65 os. w grupie stosującej schemat zawierający dyzopiramid i 67 chorych w grupie kontrolnej. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę początkową chorych włączonych do badania/

Tabela 4. Charakterystyka początkowa (Güler 2025)

Parametr	Ogółem (N=127)	Grupa dyzopiramid (N=65)	Grupa kontrolna (N=62)
Wiek (lata)	54.0 (47.5, 62.0)	54.0 (48.0, 62.0)	54.0 (47.0, 60.8)
Płeć [mężczyzna], n (%)	100 (78.7)	31 (47.6)	43 (69.3)
Klasa NYHA n (%), w tym: ,			
I	100 (78.7)	46 (70.7)	54 (87.1)
II	26 (20,6)	18 (27,6)	8 (12,9)
III	1 (0,8)	1 (1,5)	0 (0)
Zastosowanie betablokerów n (%), w tym:	123 (96.8)	63 (96.9)	60 (96.7)
Bizoprolol	32 (25,1)	19 (29,2)	13 (21,6)
Karwedilol	1 (0,7)	1 (1,5)	0 (0)
Metoprolol	85 (66,9)	41 (63)	44 (70,9)
Nebivolol	3 (2,3)	1 (1,5)	2 (3,2)
propranolol	2 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,6)
Zastosowanie antagonistów wapnia n (%)	4 (3,2)	2 (3)	2 (3,2)
Zastosowanie betablokerów w wysokich dawkach n (%)	50 (3,9)	24 (37)	26 (42)
Tętno serca (bpm)	73 (67; 83)	72 (64; 81)	75 (68, 83)
Migotanie przedsionków, n (%)	25 (20)	15 (23)	10 (16)
Odstęp QT (ms)	445 (430; 467)	449 (431; 465)	445 (428; 475)
QRS (ms)	95 (86; 106)	91 (83,5; 102)	96 ()
LVEF (%)	60 (60; 65)	60 (60; 65)	60 (60; 65)
MWT (mm)	19,0 (16,2; 22,1)	19,5 (16,5; 23,0)	19,3 (16,1; 21,7)
Gradient w trakcie odpoczynku (mmHg)	56 (44; 74)	60 (43,0; 74,0)	54 (44,0; 73,3)
Gradient po prowokacji (mmHg)	67 (55,0; 89,0)	73 (59,0; 91,0)	62 (52,3; 85,8)
Niedomykalność zastawki mitralnej n(%), w tym:			
Brak	70 (55,1)	30 (46)	40 (64,5)
łagodne	40 (31,5)	25 (38,5)	15 (24,2)
poważne	17 (13,4)	10 (15,5)	7 (11,3)
LAD (mm)	43 (40; 47)	44 (40; 46,1)	43 (40, 47,8)
E/A	0.81 (0.71, 1.28)	0.9 (0.7, 1.3)	0.8 (0.7, 1.2)
Septal e', m/sn	5.5 ± 2	5.2 ± 1.7	5.8 ± 2.2
Lateral e', m/sn	8.5 ± 2.9	8.5 ± 3	8.5 ± 3
E/e'	13.2 (9.1, 19.5)	14.7 (12.7, 21.3)	10.7 (8.0, 15.3)
sPAB, mmHg	27 (24, 32)	29.5 (24, 33.3)	27 (24.5, 30.5)
CMR-LVEF, %	69 (65, 75)	67 (65, 75)	70 (67, 75)
CMR- MWT, mm	18.3 (16.0, 22.0)	19.0 (16.0, 22.0)	17.9 (16.0, 21.8)
Zakres LGE, n (%)	16 (12.6)	10 (15.3)	13 (11.2)
NT-proBNP, pg/L	676 (222, 1593)	876.4 (466, 1785)	484.8 (110.7, 1192.3)
Hs-TnT, ng/L	12.9 (8.3, 18.3)	14 (8.8, 19.4)	12.2 (7.6, 18)
eGFR, ml/min	97.7 (82.5, 106.9)	95.2 (80.2, 106.7)	99.2 (83.1, 108)
MWT – największa grubość ściany. LAD – średnica lewego przedsionka, LGE - późne wzmocnienie gadolinowe (ang. <i>late gadolinium enhancement</i>), CMR – rezonans magnetyczny serca (ang. <i>cardiac magnetic resonance imaging</i>)			

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki u chorych po okresie obserwacji oraz porównanie między chorymi z i bez odpowiedzi na leczenie dyzopiramidem.

Tabela 5. Zmiana charakterystyki pacjentów po okresie obserwacji (Güler 2025)

Parametr	Ogółem (N=127)	Grupa dyzopiramid (N=65)	Grupa kontrolna (N=62)	Istotność (p)
Czas obserwacji (mies.)	15.5 ± 6.7	15.2 ± 6.0	15.8 ± 7.3	ns
Klasa NYHA				0,067
I	41 (32)	28 (43)	13 (21)	
II	69 (54)	33 (51)	28 (43)	
III	13 (12)	4 (6)	13 (21)	
Poprawa	56 (44)	40 (62)	16 (26)	0,001
Tętno serca (bpm)	71 (64, 79)	71 (65, 79)	71 (64, 78)	ns
Migotanie przedsionków, n (%)	14 (11)	8 (12.3)	6 (9.8)	ns
Odstęp QT (ms)	452 (435, 477)	464 (437, 484)	446 (433, 466)	0,051
QRS (ms)	96 (86, 110)	97 (86, 110)	96 (88, 110)	ns
NT-proBNP, pg/L	635 (177, 1450)	654.5 (262.5, 1564)	566.5 (110.7, 1169.8)	ns
Hs-TnT, ng/L	11.6 (7.7, 19.1)	12.3 (6.9, 20)	11.5 (9.6, 17.5)	ns
LVEF (%)	60.0 (60.0, 65.0)	65.0 (60.0, 65.0)	60.0 (60.0, 65.0)	ns
LAD (mm)	43.0 (39.5, 48.5)	45.0 (40.0, 48.0)	43.0 (39.0, 49.7)	ns
Δ QRS, ms	2 (-2, 8)	4 (-5, 10)	0 (-4.5, 4.5)	0,045
Δ QTc ms	6.0 (-11, 25.3)	12.5 (0.5, 34.8)	0.5 (-13.5, 14.8)	0,044
Δ NT-proBNP, pg/L	- 16.8 (-151.6, 29)	-44.4 (-244.5, 2.3)	-7.3 (-51.3, 60.8)	0,003
Δ Gradient w trakcie odpoczynku (mmHg)	- 8 (-17, -4)	-14 (-27, -8)	-4 (-7, -1.8)	<0,001
Δ Gradient po prowokacji (mmHg)	11 (-10, -4)	-20 (-30.5, -12)	-4 (-9, 2.3)	<0,001
Myektomia, n (%)	7 (5.5)	3 (4.6)	4 (6.4)	ns
Ablacja alkoholowa, n (%)a	9 (7)	4 (6.1)	5 (8)	
Zgony, n (%)	3 (2.3)	1 (1.5)	2 (3.2)	

Tabela 6. Porównanie charakterystyki i wyników u chorych z odpowiedzią i bez odpowiedzi na dyzopiramid (Güler 2025)

Parametr	Chorzy z odpowiedzią (N=40)	Chorzy bez odpowiedzi (N=25)	Istotność (p)
Wiek	51.5 (44.8, 60.0)	59.0 (53.0, 65.0)	0,018
Płeć (mężczyzna)	21 (52.5)	10 (40)	ns
Tętno serca (bpm)	71.5 (62.8, 76.5)	76.0 (69.0, 83.0)	ns
Migotanie przedsionków, n (%)	9 (24)	6 (22.5)	ns
Zastosowanie betablokerów w wysokich dawkach n (%)	14 (36.8)	10 (41.7)	ns
LVEF (%)	60.0 (56.8, 65.0)	60.0 (65.0, 65.0)	0,104
LAD (mm)	44.0 (39.2, 45.1)	45.0 (41.0, 48.0)	ns
Gradient w trakcie odpoczynku (mmHg)	53.5 (42.8, 64.0)	75.0 (65.0, 81.0)	0,002
Gradient po prowokacji (mmHg)	68.5 (56.8, 82.0)	91.0 (81.0, 121.0)	0,001
CMR- MWT, mm	19.0 (16.0, 22.0)	19.7 (17.0, 22.0)	ns
Zakres LGE, n (%)	3 (10.3)	7 (33.3)	0,045
NT-proBNP, pg/L	707 (252, 1066)	1442 (636, 2287)	0,028
Hs-TnT, ng/L	12.9 (8.7, 18.6)	15.5 (11.4, 19.3)	ns

Wieloczynnikowa analiza logistyczna, w której identyfikowano czynniki predykcyjne poprawy klasy NYHA wykazała, że zastosowanie dyzopiramidu wiązało się z wyższą szansą poprawy (OR=5,77, 95%CI 1,99; 16,69).

Wnioski autorów: W badaniu wskazuje na zasadność stosowania dyzopiramidu u chorych z HOCM, szczególnie u chorych doświadczających symptomów choroby pomimo stosowania betablokerów. Obserwowana poprawa wydolności wskazuje na możliwości leku w zakresie poprawy jakości życia, niezależnie od trudności w dostępie do leku. Konieczne są dalsze długoterminowe badania oraz stworzenie schematów dostępu do leku w obszarach z ograniczonym dostępem do technologii.

Topriceanu 2023

Do badania włączono 51 chorych z kardiomiopatią przerostową, u których terapię dyzopiramidem rozpoczęto w wieku średnia 10,2 (SD=5,3) lat. Początkowa dawka dobową wynosiła 100 mg (zakres 16-500 mg).

Główne wskazanie do stosowania leku stanowiły objawy LVOTO (n=38, w tym problemy z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, omdlenia i stan przed omdleniem). Pacjenci (n=49, 96,1%) przyjmowali już inne leki kadrioaktywne (betablokery, blokery kanału wapniowego, diuretyki, iwabradyna). W tabeli przedstawiono charakterystykę chorych oraz wyniki po 6 mies. i po okresie obserwacji.

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (Topriceanu 2023)

Pogrubioną czcionką oznaczono zmiany istotne statystycznie

Wyszczególnienie		Charakterystyka		
		Początkowa	Po 6 mies.	Na koniec okresu obserwacji
Płeć, mężczyźni	34/51 (66,7%)	-	-	-
Wiek w momencie diagnozy (średnia, sd)	5,4±5,3	-	-	-
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia dyzopiramidem (średnia, sd)	10,2±5,3	-	-	-
Jakiegokolwiek objawy		38/51 (74,5%)	26/47 (55,3%)	38/50 (76,0%)
Klasa NYHA	I	13/40 (32,5%)	16/41 (39,0%)	24/49 (49,0%)
	II	23/40 (57,5%)	21/41 (51,2%)	21/49 (42,9%)
	III/IV	4/40 (10,0%)	4/41 (9,8%)	4/49 (8,2%)
Ból w klatce piersiowej		25/51 (49,0%)	11/51 (21,6%)	10/51 (20,0%)
Duszność		25/51 (49,0%)	8/51 (15,7%)	6/51 (11,8%)
Kołatanie serca		8/51 (15,7%)	6/51 (11,8%)	4/51 (7,8%)
Omdlenie / stan przed omdleniem		16/51 (31,4%)	21/51 (41,2%)	15/51 (29,4%)
Wyniki EKG				
PR, ms (mediana, IQR)		141.0 (126.0, 160.0) [n=32]	151.0 (132.5, 167.5) [n=34]	156.0 (134.0, 165.0) [n=39]
QTc, ms (mediana, IQR)		450.5 (438.8, 464.8) [n=32]	452,5 (440, 479.3) [n=34]	460 (440.0, 479.0) n=39]
QTC>500 ms		3/41 (7.3%)	3/40 (7.5%)	5/29 (17.2%)
Wyniki echa serca				
Maksymalny gradient LVOT w spoczynku		61.0 (25.0, 96.0) [n = 39]	49.5 (16.4, 79.3) [n = 42]	47.6 (11.0, 80.0) [n = 46]
Gradient LVOT ≥30 mmHg		28/39 (71.8%)	25/42 (59.5%)	27/46 (58.7%)
Gradient LVOT ≥50 mmHg		22/39 (56.4%)	21/42 (50.0%)	22/46 (47.8%)
Maksymalna grubość ściany lewej komory, mm (mediana, IQR)		20.0 (16.5, 23.1) [n = 43]	20.5 (16.0, 24.3) [n = 44]	21.0 (16.5, 25.5) [n = 47]
Skurczowy ruch przedni zastawki mitralnej		31/43 (72.09)	26/45 (57.8)	27/46 (57.7)

Zgodnie ze zgromadzonymi danymi o medianie okresu obserwacji 1,9 lat u 33 (86,8%) chorych objawowych obserwowano poprawę, natomiast 12 (31,6%) chorych było bezobjawowych. Nie stwierdzono różnic w wynikach między etiologiami choroby, zaobserwowano istotnie mniej chorych ze skurczowym ruchem przednim zastawki mitralnej (72,1% vs 57,8%) po 6 mies. i w ostatnim dostępnym okresie.

U 9 chorych stwierdzono zdarzenia niepożądane - zespół antycholinergiczny (n=3), zmęczenie (n=3), wydłużenie odcinka QT >500ms (n=2) – 7 chorych przerwało leczenie, w tym 6 w okresie 6 mies. od rozpoczęcia leczenia. Podczas terapii u jednego chorego rozwinęła się tachykardia nadkomorowa, u kolejnego – bigeminia i trigeminia komorowa, stwierdzono jeden nagły zgon sercowy. Jedenastu chorych z pierwotną poprawą objawów ponownie raportowało pogorszenie objawów, które wymagało w okresie obserwacji zmiany schematu leczenia (n=4) lub myxotomii przegrody międzykomorowej (n=7).

Wnioski autorów: Badanie sugeruje, że dyzopiramid jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu objawów związanych z LVOTO w zawężającej kardiomiopatii przerostowej u dzieci. Przyszłe prospektywne badania mogą być użyteczne w celu określenia grupy docelowej o największych korzyściach z terapii.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL³

Z uwagi na fakt, iż produkty lecznicze Rythmodan (dyzopiramid) nie są zarejestrowane na terenie Polski, brak jest dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej wskazanego leku/ów. Również na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących wnioskowanej technologii. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rythmodan pochodzące z Charakterystyk Produktu Leczniczego odnalezionych na stronie internetowej eMC (ang. *The electronic Medicines Compendium*), zawierającej informacje o lekach dopuszczonych do użycia na terenie Wielkiej Brytanii.

Specjalne ostrzeżenia

Leki antyarytmiczne klasy 1c zostały ocenione w badaniu CAST (ang. *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) – długoterminowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnym zaślepieniem u chorych z bezobjawową, niezagrażającą życiu arytmia komorową, którzy przeszli zawał mięśnia sercowego w okresie od 6 dni do 2 lat przed włączeniem do badania.

W badaniu stwierdzono istotny wzrost ryzyka zgonu oraz zatrzymania akcji serca bez zgonu w porównaniu z grupą stosującą placebo. Zastosowanie wyników badania CAST do innych populacji, w tym bez wcześniejszego zawału serca jest niepewne, jednak powinno się zakładać, że ryzyko występuje również w przypadku chorych z uszkodzeniem strukturalnym serca, którzy stosują inne leki antyarytmiczne.

Działania niepożądane wg Charakterystyki Produktu Leczniczego

Zaburzenia kardiologiczne

O nieznannej częstości

Powszechnie zaakceptowany jest fakt, iż potencjał arytmogenny dyzopiramidu jest niski. Niezależnie od tego, dyzopiramid, podobnie jak inne leki antyarytmiczne, może pogorszyć lub wywołać arytmie. Efekt proarytmiczny może wystąpić częściej u osób z hipokalemią związaną ze stosowaniem leków antyarytmicznych oraz u chorych z poważną, strukturalną chorobą serca z wydłużonym odstępem QT.

Mogą wystąpić nieprawidłowości przewodzenia wewnątrzsercowego: wydłużenie odstępu QT, poszerzenie zespołu QRS, blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa. Raportowano również inne rodzaje arytmii – bradykardię, blok zatokowy, migotanie komór, częstoskurcz komorowy i *torsades de pointes*.

Stwierdzano również epizody ciężkiej niewydolności serca/wstrząsu kardiogenego, szczególnie u chorych z poważną, strukturalną chorobą serca – niska wydolność serca mogła powodować niedociśnienie, niewydolność nerek i/lub ostrą niewydolność wątroby.

Pozostałe

- Efekty „atropinowe”
 - Zaburzenia psychiczne;
 - Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia poznawcze, zaostrzona miasternia;
 - Zaburzenia widzenia: zaburzenia akomodacji, podwójne widzenie, nadciśnienie oczne u chorych na jaskrę;
 - Zaburzenia układu pokarmowego: suchość w ustach, ból brzucha, nudności, wymioty, brak apetytu, biegunka, zaparcia, niedrożność jelit (szczególnie u osób starszych);
 - Zaburzenia układu moczowego i nerek: dysuria, ostre zatrzymanie moczu (szczególnie u chorych z [przerostem] prostatą),
 - Zaburzenia układu rozrodczego: niepłodność.
- Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego:
 - rzadko – neutropenia;
 - o nieznannej częstości – agranulocytoza;
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
 - rzadko – hipoglikemia, w niektórych przypadkach skrajna, prowadząca do śpiączki cukrzycowej;
- Zaburzenia układu nerwowego:

³ <https://www.medicines.org.uk/emc/product/15833/smpc/print> [aktualizacja 09.12.2024 r., dostęp: 07.01.2025 r.]

- bardzo rzadko – bóle głowy, drgawki;
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
 - cholestaza połączona z żółtaczką
- Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych:
 - bardzo rzadko – pokrzywka.

3.5. Podsumowanie

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dwie nowe publikacje z nowymi danymi dla stosowania dyzopiramidu w analizowanej populacji chorych, tj. u chorych z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi lewego odpływu (Güler 2025) lub jej objawami w populacji pediatrycznej (Topriceanu 2023).

W poprzednim opracowaniu Agencji z 2021 roku odnaleziono

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

Wyniki odnalezionych nowych publikacji nie wpływają na wnioskowanie z dotychczas opisywanych badań dot. stosowania dyzopiramidu.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy. Niniejszy rozdział dotyczy wyłącznie sytuacji zmiany (np. rozszerzenia/zawężenia) wskazania względem wskazania, którego dotyczyło wcześniejsze opracowanie.

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

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ cena produktu leczniczego Rythmodan zawierającego kapsułki á 100 mg wynosi 121,97 zł/opak. 84 kapsulek, natomiast produktu leczniczego Rythmodan zawierającego tabletki á 250 mg wynosi 43,61 zł/opak. 20 kapsulek). Wskazano, że są to szacunkowe ceny netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z 2024 r.). Lek wydawany jest pacjentom po uiszczeniu opłaty ryczałtowej w wysokości 3,20 zł/opak (art. 6 ust. 6 ustawy o refundacji).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wielkości refundacji analizowanego leku w roku 2023.

Tabela 8. Zestawienie refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 100 mg oraz Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 250 mg w roku 2023 (zlecenie MZ)

Produkt leczniczy	Liczebność populacji:		Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgony na refundację [zł] (kolumna 3 * koszt opak.)
	A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków		
Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 100 mg	A – 46 B – 58		442	53 910,74
Rythmodan (dyzopiramid) kapsułki á 250 mg	A – 1 B – 1		18	784,98
			Łącznie	54 695,72

Należy podkreślić, iż w porównaniu z danymi przedstawionymi w raporcie z roku 2020 zmianie uległa wielkość opakowania poszczególnych leków:

- zamiast opakowania 100 mg x 40 kaps. (cena na rok 2020 – 25,94 zł) przedstawiono dane dla opak. 100 mg x 84 kaps (cena październik 2024 r. - 121,97 zł) – koszt za 1 mg odpowiednio 0,006 zł i 0,015 zł, tj. **wzrost o 123,9%**.
- zamiast opakowania 250 mg x 40 tabl. (cena na rok 2020 – 50,62 zł) przedstawiono dane dla opak. 250 mg x 20 kaps. (cena styczeń 2024 r. – 43,61 zł) – koszt za 1 mg odpowiednio 0,005 zł i 0,009 zł, tj. **wzrost o 72,3%**.

5.2. Prognoza populacji i wpływ na wydatki z budżetu płatnika

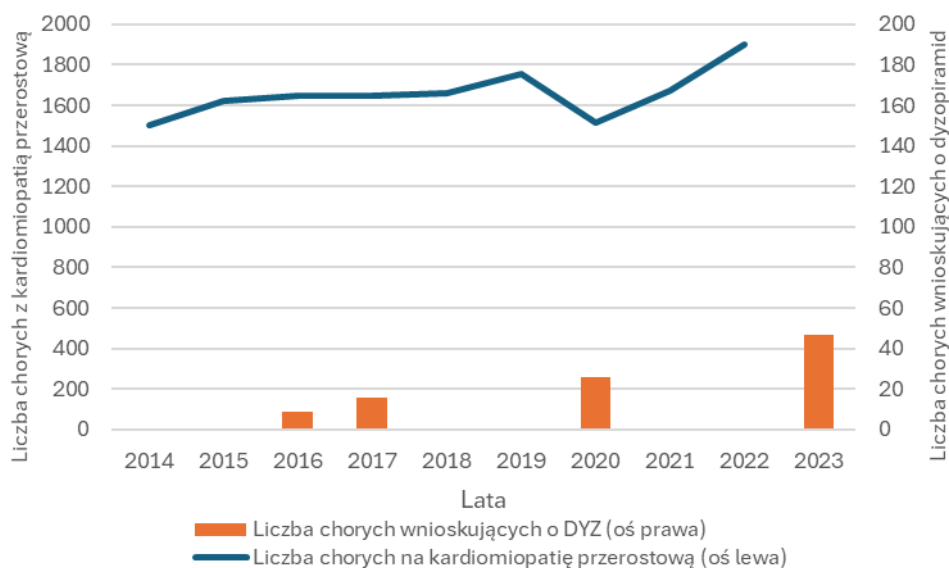
Ze względu na wielokrotny charakter oceny leku w ramach importu docelowego i stwierdzenie narastania wydatków z budżetu płatnika przeprowadzono analizę wcześniejszych zleceń w celu określenia dynamiki i oszacowania prognozy populacji stosującej dyzopiramid, wykorzystując również wnioski z analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Camzyos (mawakamten) (AWA Camyos)⁴ dla populacji chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą, tj. jednego ze wskazań ocenianych w raporcie, który jest również zalecany w wytycznych ESC/PTK w podobnej sytuacji klinicznej.

Dane NFZ

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA Camzyos (str. 14) przeprowadzono prognozę (zastosowano wbudowany w Ms Excel model prognozowania ETS) na podstawie raportowanych danych za lata 2014-2022. Dane te zestawiono z ilością chorych wnioskujących w latach 2016, 2017, 2020 oraz 2023 do oszacowania udziału leku w rynku.

Poniżej przedstawiono graficznie liczbę chorych na kardiomiopatię przerostową oraz stosujących lek.

⁴ https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/005/AWA/5_AWA_OT.423.1.3.2024_Camzyos_AOTM_REOPTR.pdf [dostęp: 08.01.2025 r.]



Zgodnie z przedstawionymi danymi stwierdzono prawdopodobny wpływ COVID-19 na rozpoznawanie kardiomiopatii przerostowej w okresie 2020-2021, który powoduje istotny spadek wartości informacyjnej (R^2 dla trendu wykładniczego = 0,36). W celu prognozy określono średnioroczny przyrost liczby chorych w latach 2014-2019 oraz 2014-2022, który wynosił odpowiednio 3,2% i 3,3%. Przyjęto, że wzrost liczby chorych z rozpoznaniem HCM będzie wynosił 3,3% w latach 2023-2027 (dla okresu bez dostępnych danych oraz w 3-letnim horyzoncie docelowym).

W ramach analizy zleceń MZ stwierdzono, że chorzy z kardiomiopatią przerostową stanowią ułamek liczby chorych stosujących dyzopiramid (patrz tabela poniżej). Dlatego, w celu oszacowania trajektorii zmiany ilości chorych stosujących dyzopiramid, współczynniki korygowano o wielkość populacji z kardiomiopatią przerostową przyjmując, iż stanowią ok. 25% liczby chorych ogółem (na podstawie danych z roku 2020).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie ilościowe wykorzystane w oszacowaniach wpływu na budżet.

Tabela 9. Prognoza liczby chorych stosujących dyzopiramid (oszacowanie Agencji)

Kolorem pomarańczowym zaznaczono wartości estymowane

Wyszczególnienie	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Liczba pacjentów z HCM	1648	1649	1661	1755	1512	1675	1901	1964	2029	2095	2164	2236
Liczba stosujących dyzopiramid, w tym:	9	16	-	-	26	-	-	47	63	65	67	69
% chorych z HCM	0,55%	0,97%	-	-	1,72%	-	-	2,39%	3,10%	3,10%	3,09%	3,08%
Chorzy z HCM w zleceniu	1	1	-	-	6	-	-	bd	16	17	17	18
Udział HCM w populacji ze zlecenia	11%	11%	-	-	23%	-	-	bd	25,4%	26,2%	25,4%	26,1%

Zgodnie z powyższą prognozą przyjęto wariant min (50%) i max (150%) liczby chorych - odpowiednio 33, 34, 35 oraz 98, 101, 104 chorych w latach 2025-2027.

Zużycie leków dla ocenianych wskazań

Dawkowanie

Zgodnie z SmPC Rythmodan dawka powinna być dostosowana do pacjenta i wynosi między 300 a 800 mg/dziennie w dawkach podzielonych.

Zużycie zgodne z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, oszacowane na podstawie liczby opakowań oraz chorych wskazuje na średnie zużycie dzienne wynoszące 221 mg (442 opak. x 100 mg x 84 kaps / 365,25 dni).

Ze względu na wartość informacyjną w warunkach lokalnych przyjęto zużycie na podstawie danych ze zlecenia.

Koszt i udziały prezentacji leków

Do oszacowań przyjęto, że 95% chorych korzysta z opakowania 84 kaps. po 100 mg z ceną hurtową 121,97 zł/opak. natomiast pozostałe 5% chorych stosuje opak. 20 kaps. po 250 mg z ceną hurtową 43,61 zł/opak.

Wpływ na budżet

W poniższej tabeli przedstawiono prognozę kosztów technologii w analizowanych wskazaniach na podstawie estymacji przeprowadzonych we wcześniejszej części raportu.

Tabela 10. Prognoza wydatków z budżetu płatnika (oszacowania Agencji)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027
Wariant podstawowy	74 920,49 zł	77 225,74 zł	79 530,99 zł
Wariant minimalny	38 036,56 zł	39 189,18 zł	40 341,80 zł
Wariant maksymalny	112 957,05 zł	116 414,92 zł	119 872,79 zł

Komentarz Agencji

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem technologii zawierających dyzopiramid w bazie EURIPID należy wskazać, iż oceniana substancja czynna dostępna jest w różnych krajach pod różnymi nazwami handlowymi, w szczególności w Hiszpanii (Dicorynan) Włoszech (Ritmodan), Belgii, Irlandii, Wlk. Brytanii (Rythmodan), Islandii (Ritmoforine, Rythmodan), Holandii (Ritmoforine) oraz Francji (Isorythm).

Zgodnie z zasadami optymalizacji wydatkowania środków publicznych gromadzonych przez płatnika (NFZ) pozyskiwana technologia, o ile spełnia określone parametry i wymagania prawne, powinna pochodzić z rynku o najkorzystniejszym współczynniku kosztu do ilości zakupionego produktu (zł/1 mg substancji), uwzględniając dodatkowo koszt transportu ocenianej technologii do hurtowni lokalnej.

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 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4211.28.2021.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2021⁵ (BIP 115/2021) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 108/2021⁶ (BIP 115/2023) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej dyzopiramid we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych i konsensusów eksperckich dla analizowanych wskazań (ESC/PTK 2022, ESC/PTK 2023, ACC/AHA 2023, AHA/ACC 2024, NICE 2021, NICE 2023 oraz CCS 2024)

W odnalezionych wytycznych wskazuje się głównie na zastosowanie dyzopiramidu u chorych z kardiomiopatią przerostową, szczególnie z postacią zawężającą. Dla pozostałych wskazań zalecenia kliniczne rzadziej wskazują na możliwość stosowania analizowanej technologii.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa nowe badania opublikowanych po dacie ostatniej oceny przeprowadzonej w Agencji:

- Güler 2025 – w której oceniono stosowanie schematu zawierającego dyzopiramid ze schematem standardowym;
- Topriceanu 2023 – zastosowanie dyzopiramidu w populacji szczególnej, tj. pediatrycznej.

u chorych z kardiomiopatią przerostową. Nie odnaleziono nowych dowodów dla pozostałych wskazań terapeutycznych.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami refundacja leku w grupie ok. 70 chorych wiąże się z wydatkami budżetowymi wynoszącymi ok. 80 tys. zł rocznie.

Zgodnie z zasadami optymalizacji wydatkowania środków publicznych gromadzonych przez płatnika (NFZ) pozyskiwana technologia, o ile spełnia określone parametry i wymagania prawne, powinna pochodzić z rynku o najkorzystniejszym współczynniku kosztu do ilości zakupionego produktu (zł/1 mg substancji), uwzględniając dodatkowo koszt transportu ocenianej technologii do hurtowni lokalnej.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/115/SRP/U_42_242_06092021_s_108_Rythmodan_dyzopiramidum_import_zacz.pdf [dostęp: 30.12.2024 r.]

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/115/REK/2021%2009%2010%20BP%20rekomendacja%20nr%20108_2021%20Rythmodan%20egz%20do%20wysylki_RTM.pdf [dostęp: 30.12.2024 r.]

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: diagnosis and management. Last updated: 30 June 2021. www.nice.org.uk/guidance/ng196 [dostęp: 02.01.2025 r.]
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence. Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. TA913. Published: 6 September 2023. www.nice.org.uk/guidance/ta913 [dostęp 02.01.2025 r.]
AHA/ACC 2024	Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2024;149:e1239-e1311
ACC/AHA 2023	Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, et al. 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. <i>Circulation</i> / 2024;149:e1-e156
AHA/ACC 2022	Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
ESC/PTK 2022	Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, et al. Wytyczne ESC 2022 dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej. <i>European Heart Journal</i> . 2022;43(40):3997-4126.
ESC/PTK 2023	Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, et al. Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w kardiomiopatiach. <i>European Heart Journal</i> . 2023;44(37):3503-3626.
CCS 2024	Crean AM, Adler A, Arbour L, Chan J, Cristian S, et al. Canadian Cardiovascular Society Clinical Practice Update on Contemporary Management of the Patient With Hypertrophic Cardiomyopathy. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> . 2024;40:1503-1523

Badania pierwotne

Topriceanu 2023	Topriceanu CC, Field E, Boleti O, Cervi E, Kaski JP, Norrish G. Disopyramide is a safe and effective treatment for children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. <i>International Journal of Cardiology</i> . 2023;371:523-5
Güler 2025	Güler A, Erata YE, Demirtola AI, Türkmen I, Atmaca S, et al. The effect of disopyramide therapy on functional capacity improvement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. <i>International Journal of Cardiology</i> . 2025;421:132913

Pozostałe publikacje

SmPC Rythmodan	Summary of Product Characteristics – Rythmodan 100 mg Capsules. Updated 09-Dec-2024 – Neon Healthcare Ltd. https://www.medicines.org.uk/emc/product/15833/smpc/print [dostęp: 07.01.2025 r.]
SRP 108/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2021 z dnia 6 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Rythmodan (dyzopiramidum) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe, arytmie komorowe, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/115/SRP/U_42_242_06092021_s_108_Rythmodan_dyzopiramidum_import_zacz.pdf [dostęp: 09.01.2025 r.]
RPA 108/2021	Rekomendacja nr 108/2021 z dnia 10 września 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rythmodan (dyzopiramid) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/115/REK/2021%2009%2010%20BP%20rekomendacja%20nr%20108_2021%20Rythmodan%20egz%20do%20wysylki_RTM.pdf [dostęp: 09.01.2025 r.]

8. Załączniki

8.1. Arytmie

8.1.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 04.08.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Arrhythmias, Cardiac [MeSH]	247 442
#2	Parasystole [MeSH]	120
#3	Tachycardia [MeSH]	53 228
#4	Ventricular Flutter [MeSH]	50
#5	Atrial Flutter [MeSH]	6 528
#6	Tachycardia, Ventricular [MeSH]	20 195
#7	Tachycardia, Supraventricular [MeSH]	8 736
#8	Ventricular Fibrillation [MeSH]	18 148
#9	Atrial Fibrillation [MeSH]	76 822
#10	Cardiac Complexes, Premature [MeSH]	8 505
#11	Ventricular Premature Complexes [MeSH]	3 081
#12	Atrial Premature Complexes [MeSH]	658
#13	interpolated beat[Title/Abstract] OR escape beat[Title/Abstract] OR premature systole[Title/Abstract] OR extrasystolia[Title/Abstract] OR premature depolarisation[Title/Abstract] OR premature depolarization[Title/Abstract] OR accelerated idioventricular rhythm[Title/Abstract] OR Arrhythmia[Title/Abstract] OR Arrhythmia*[Title/Abstract] OR Arrhythmia[Title/Abstract] OR Arrhythmia*[Title/Abstract] OR Dysrhythmia[Title/Abstract] OR Dysrhythmia*[Title/Abstract] OR Extrasystole[Title/Abstract] OR Extrasystole*[Title/Abstract] OR Extrasystolic[Title/Abstract] OR Ectopic beat[Title/Abstract] OR Ectopic beat*[Title/Abstract] OR Ectopic Heartbeat[Title/Abstract] OR Ectopic Heartbeat*[Title/Abstract] OR Ectopic Rhythm[Title/Abstract] OR Flutter[Title/Abstract] OR Flutter*[Title/Abstract] OR Fibrillation[Title/Abstract] OR Fibrillation*[Title/Abstract] OR heart aberrant conduction[Title/Abstract] OR heart hyperfunction[Title/Abstract] OR ectopic contraction[Title/Abstract] OR ectopic contraction*[Title/Abstract] OR Parasystole[Title/Abstract] OR Parasystole*[Title/Abstract] OR Premature Beat[Title/Abstract] OR Premature Beat*[Title/Abstract] OR Premature contraction[Title/Abstract] OR Premature contraction*[Title/Abstract] OR Premature complex[Title/Abstract] OR Premature complex*[Title/Abstract] OR Premature Complice[Title/Abstract] OR Premature complices[Title/Abstract] OR PVC[Title/Abstract] OR rhythm disorder[Title/Abstract] OR rhythm disorder*[Title/Abstract] OR Tachycardia[Title/Abstract] OR Tachycardia*[Title/Abstract] OR Tachyarrhythmia[Title/Abstract] OR Tachyarrhythmia*[Title/Abstract] OR tachycardy[Title/Abstract]	288 006
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	376 794
#15	Disopyramide [Mesh]	1 599
#16	Disopyramide[Title/Abstract] OR Diisopyramide[Title/Abstract] OR Norpace[Title/Abstract] OR Palpitin[Title/Abstract] OR Palpitine[Title/Abstract] OR Rythmodan[Title/Abstract] OR Ritmilen[Title/Abstract] OR Rythmilen[Title/Abstract] OR bythmodan[Title/Abstract] OR dicorantil[Title/Abstract] OR diso duriles[Title/Abstract] OR disonorm[Title/Abstract] OR disopyramidum[Title/Abstract] OR durbis[Title/Abstract] OR dysopyramide[Title/Abstract] OR lispine[Title/Abstract] OR napamide[Title/Abstract] OR norpace cr[Title/Abstract] OR rhythmmodul[Title/Abstract] OR rytmodul[Title/Abstract] OR ritmodan[Title/Abstract] OR rythmodan[Title/Abstract] OR searle 703[Title/Abstract] OR rythmodul[Title/Abstract]	1 932
#17	#15 OR #16	2 186
#18	#14 AND #17	1 182
#19	#14 AND #17, Filters: English	878
#20	#14 AND #17, Filters: English, Polish	894
#21	#14 AND #17, Filters: English, Polish, Humans	724
#22	#14 AND #17, Filters: English, Polish, Humans, from 2021/8/4 - 3000/12/12	5

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 2021

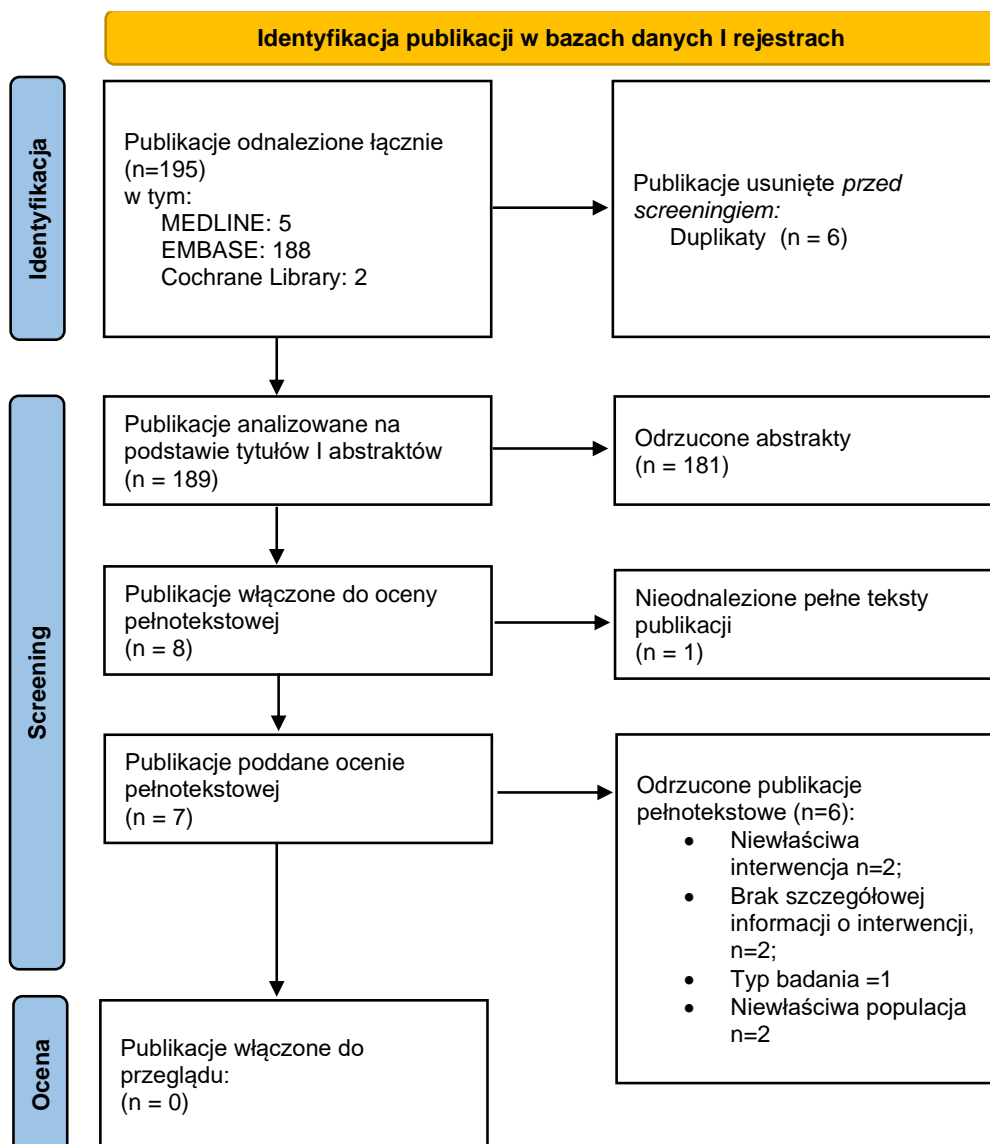
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	heart arrhythmia/	153 424
2	parasystole/	181
3	tachycardia/	99 807
4	heart ventricle flutter/	356
5	heart atrium flutter/	18 436

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
6	heart ventricle tachycardia/	55 857
7	supraventricular tachycardia/	26 322
8	heart ventricle fibrillation/	39 032
9	atrial fibrillation/	135 253
10	extrasystole/	4 433
11	heart ventricle extrasystole/	17 052
12	supraventricular premature beat/	4 789
13	(interpolated beat or escape beat or premature systole or extrasystolia or premature depolarisation or premature depolarization or accelerated idioventricular rhythm or Arrhythmia or Arrhythmia* or Arrhythmia or Arrhythmia* or Dysrhythmia or Dysrhythmia* or Extrasystole or Extrasystole* or Extrasystolic or Ectopic beat or Ectopic beat* or Ectopic Heartbeat or Ectopic Heartbeat* or Ectopic Rhythm or Flutter or Flutter* or Fibrillation or Fibrillation* or heart aberrant conduction or heart hyperfunction or ectopic contraction or ectopic contraction* or Parasystole or Parasystole* or Premature Beat or Premature Beat* or Premature contraction or Premature contraction* or Premature complex or Premature complex* or Premature Complice or Premature complices or PVC or rhythm disorder or rhythm disorder* or Tachycardia or Tachycardia* or Tachyarrhythmia or Tachyarrhythmia* or tachycardy).ab,kw,ti.	447 360
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	625 096
15	exp disopyramide/	8 219
16	(Disopyramide or Diisopyramide or Norpace or Palpitin or Palpitine or Rythmodan or Ritmilen or Rythmilen or bythmodan or dicorantil or diso duriles or disonorm or disopyramidum or durbis or dysopyramide or lispine or napamide or norpace cr or rhythmmodul or rytmodul or ritmodan or rythmodan or searle 703 or rythmodul).ab,kw,ti.	2 467
17	15 or 16	8 472
18	14 and 17	4 994
19	limit 18 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2021 -Current")	188

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 08.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	14 003
#2	MeSH descriptor: [Parasystole] explode all trees	1
#3	MeSH descriptor: [Tachycardia] explode all trees	2 312
#4	MeSH descriptor: [Ventricular Flutter] explode all trees	2
#5	MeSH descriptor: [Atrial Flutter] explode all trees	494
#6	MeSH descriptor: [Tachycardia, Ventricular] explode all trees	1 010
#7	MeSH descriptor: [Tachycardia, Supraventricular] explode all trees	387
#8	MeSH descriptor: [Ventricular Fibrillation] explode all trees	702
#9	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	7 493
#10	MeSH descriptor: [Cardiac Complexes, Premature] explode all trees	478
#11	MeSH descriptor: [Ventricular Premature Complexes] explode all trees	146
#12	MeSH descriptor: [Atrial Premature Complexes] explode all trees	43
#13	(interpolated beat OR escape beat OR premature systole OR extrasystolia OR premature depolarisation OR premature depolarization OR accelerated idioventricular rhythm OR Arrhythmia OR Arrhythmia* OR Arrhythmia OR Arrhythmia* OR Dysrhythmia OR Dysrhythmia* OR Extrasystole OR Extrasystole* OR Extrasystolic OR Ectopic beat OR Ectopic beat* OR Ectopic Heartbeat OR Ectopic Heartbeat* OR Ectopic Rhythm OR Flutter OR Flutter* OR Fibrillation OR Fibrillation* OR heart aberrant conduction OR heart hyperfunction OR ectopic contraction OR ectopic contraction* OR Parasystole OR Parasystole* OR Premature Beat OR Premature Beat* OR Premature contraction OR Premature contraction* OR Premature complex OR Premature complex* OR Premature Complice OR Premature complices OR PVC OR rhythm disorder OR rhythm disorder* OR Tachycardia OR Tachycardia* OR Tachyarrhythmia OR Tachyarrhythmia* OR tachycardy):ti,ab,kw	41 167
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	42 390
#15	MeSH descriptor: [Disopyramide] explode all trees	158
#16	(Disopyramide OR Diisopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen OR bythmodan OR dicorantil OR diso duriles OR disonorm OR disopyramidum OR durbis OR dysopyramide OR lispine OR napamide OR norpace cr OR rhythmmodul OR rytmodul OR ritmodan OR rythmodan OR searle 703 OR rythmodul):ti,ab,kw	267
#17	#15 OR #16	267
#18	#14 AND #17 with Cochrane Library publication date Between Aug 2021 and Dec 2024	2

8.1.2. Diagram PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

8.1.3. Lista publikacji wykluczonych

Tabela 14. Lista badań wykluczonych wraz z powodem wykluczenia - arytmie

Pierwszy autor	Opis bibliograficzny	Powód odrzucenia
Massera 2024	Masera D, Long C, Xia Y, James L, Adlestein E, et al. Unmasking Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy With Postprandial Resting and Treadmill Stress Echocardiography, <i>Journal of the American Society of Echocardiography</i> . 2024;37(10):971-80	niewłaściwa interwencja
Willeford 2023	Willeford A, Enciso JS. Transitioning disopyramide to mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A case series and clinical guide. <i>Pharmacotherapy</i> . 2023;43(12):1397-404	typ badania
Todde 2024	Todde G, Dei LL, Polizzi R, Gabrielli D, Canciello G, et al.. Long-term follow-up study on obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients treated with disopyramide: evidences of a notable trend in symptom control within a real-world clinical setting. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> . 2024;11:1416600	niewłaściwa populacja
Orso 2023	Orso D, Santangelo S, Guglielmo N, Bove T, Cilenti F, et al. Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy of Antiarrhythmics	brak dostępu do pełnej publikacji

	in the Pharmacological Cardioversion of Paroxysmal Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2023;23:355-77	
Chen 2023	Chen G, Li G, Zhang D, Wang X, Guo X. Blanking period antiarrhythmic drugs after catheter ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers. In Cardiovascular Medicine. 2023;10:1071950	niewłaściwa interwencja
Maurizi 2023	Maurizi N, Chiriatti C, Fumagalli C, Targetti M, Passantino S, et al. Eeal-World Use and Predictors of Response to Dysopyramid in Patients with Obstructive Hyperthropic Cardiomyopathy. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(7):2725	Niewłaściwa populacja
Klamer 2022	Klamer TA, Bots SH, Neefs J, Tulevski II, den Ruijter HM, et al. Rate and Rhythm Control Treatment in the Elderly and Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study of 1497 Patients. Current Problems in Cardiology. 2022;47(10):100996	Brak informacji szczegółowej o stosowaniu interwencji
Yoshida 2021	Yoshida t, Uchino S, Sasabuchi Y, Kyo M, Igarashi T, Inoue H. Rhythm-control therapy for new-onset atrial fibrillation in critically ill patients: A post hoc analysis from the prospective multicenter observational AFTER-ICU study. IJC Heart & Vasculature. 2021;33:100742	Brak informacji szczegółowej o stosowaniu interwencji

8.2. Kardiomiopatia przerostowa

8.2.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 04.08.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cardiomyopathies [MeSH]	118 215
#2	Cardiomyopathy, Hypertrophic [MeSH]	18 045
#3	Disease[Title/Abstract] OR Myocardiopathies[Title/Abstract] OR Myocardiopathy[Title/Abstract] OR Cardiomyopathies[Title/Abstract] OR heart myopathy[Title/Abstract] OR asymmetric septal hypertrophy[Title/Abstract]	4 264 750
#4	#1 OR #2 OR #3	4 349 776
#5	Disopyramide [Mesh]	1 599
#6	Disopyramide[Title/Abstract] OR Diisopyramide[Title/Abstract] OR Norpace[Title/Abstract] OR Palpitin[Title/Abstract] OR Palpitine[Title/Abstract] OR Rhythmodan[Title/Abstract] OR Ritmilen[Title/Abstract] OR Rythmilen[Title/Abstract] OR bythmodan[Title/Abstract] OR dicorantil[Title/Abstract] OR diso duriles[Title/Abstract] OR disonorm[Title/Abstract] OR disopyramidum[Title/Abstract] OR durbis[Title/Abstract] OR dysopyramide[Title/Abstract] OR lispine[Title/Abstract] OR napamide[Title/Abstract] OR norpace cr[Title/Abstract] OR rhythmmodul[Title/Abstract] OR rytmodul[Title/Abstract] OR ritmodan[Title/Abstract] OR rythmodan[Title/Abstract] OR searle 703[Title/Abstract] OR rythmodul[Title/Abstract]	1 932
#7	#5 OR #6	2 186
#8	#4 AND #7	321
#9	#4 AND #7, Filters: English	262
#10	#4 AND #7, Filters: English, Polish,	266
#11	#4 AND #7, Filters: English, Polish, Humans,	244
#12	#4 AND #7, Filters: English, Polish, Humans, from 2021/8/4 - 3000/12/12	24

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 2021)

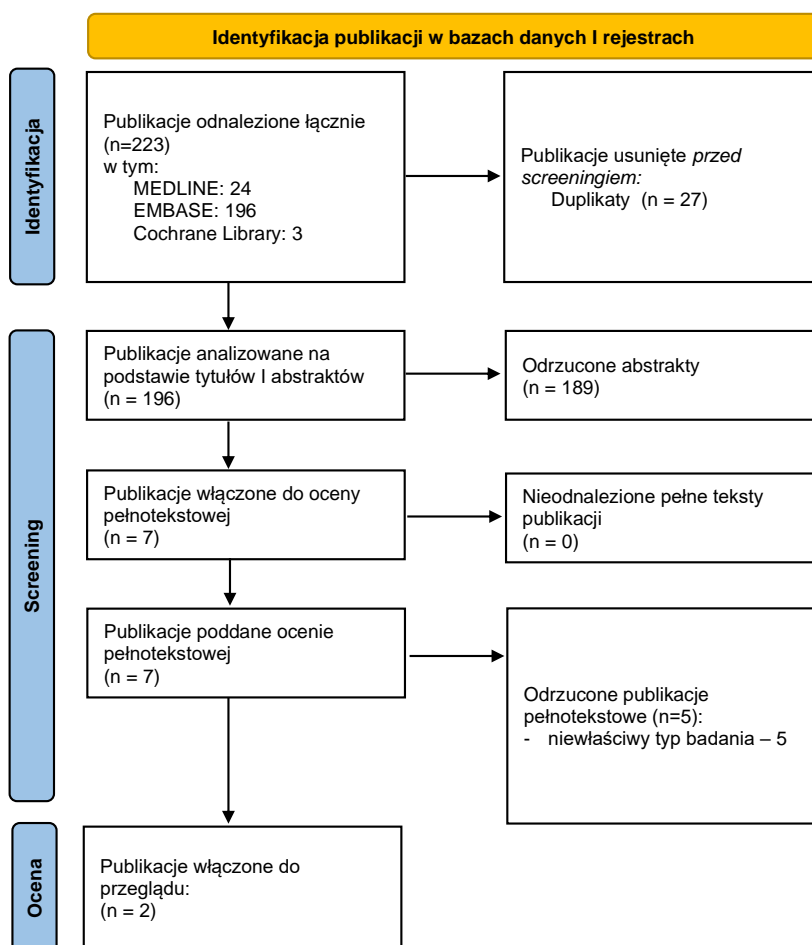
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cardiomyopathy/	75 572
2	hypertrophic cardiomyopathy/	32 657
3	hypertrophic obstructive cardiomyopathy/	5 856
4	familial hypertrophic cardiomyopathy/	764
5	(Cardiomyopathy or Myocardial Diseases or Myocardial Disease or Myocardiopathies or Myocardiopathy or Cardiomyopathies or heart myopathy or asymmetric septal hypertrophy).ab,kw,ti.	158 900
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	190 765
7	disopyramide/	8 219
8	(Disopyramide or Diisopyramide or Norpace or Palpitin or Palpitine or Rhythmodan or Ritmilen or Rythmilen or bythmodan or dicorantil or diso duriles or disonorm or disopyramidum or durbis or dysopyramide or lispine or napamide or norpace cr or rhythmmodul or rytmodul or ritmodan or rythmodan or searle 703 or rhythmmodul).ab,kw,ti.	2 467
9	7 or 8	8 472

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
10	6 and 9	1 067
11	limit 10 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2021 -Current")	196

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 08.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees	2 783
#2	MeSH descriptor: [Cardiomyopathy, Hypertrophic] explode all trees	339
#3	(Cardiomyopathy OR Myocardial Diseases OR Myocardial Disease OR Myocardiopathies OR Myocardiopathy OR Cardiomyopathies OR heart myopathy OR asymmetric septal hypertrophy):ti,ab,kw	32 350
#4	#1 OR #2 OR #3	32 883
#5	MeSH descriptor: [Disopyramide] explode all trees	158
#6	(Disopyramide OR Diisopyramide OR Norpace OR Palpitin OR Palpitine OR Rythmodan OR Ritmilen OR Rythmilen OR bythmodan OR dicorantil OR diso duriles OR disonorm OR disopyramidum OR durbis OR dysopyramide OR lispine OR napamide OR norpace cr OR rhythmol OR rytmodul OR ritmodan OR rythmodan OR searle 703 OR rythmodul):ti,ab,kw	267
#7	#5 OR #6	267
#8	#4 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Aug 2021 and Dec 2024	3

8.2.2. Diagram selekcji badań PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

8.2.3. Lista publikacji wykluczonych

Tabela 18. Lista badań wykluczonych wraz z powodem wykluczenia – kardiomiopatia przerostowa

Pierwszy autor	Opis bibliograficzny	Powód odrzucenia
Willeford 2023	Willeford A, Enciso JS. Transitioning disopyramide to mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A case series and clinical guide. <i>Pharmacotherapy</i> . 2023;43(12):1397-404	typ badania
Yedidya 2022	Yedidya I, Greener GE, Vaturi M, Sagie A, Amir O, et al. Impact of Short-Acting Disopyramide on Left Ventricular Mechanics Evaluated by Strain Analysis in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy	typ badania
Todde 2024	Todde G, Dei LL, Polizzi R, Gabrielli D, Canciello G, et al.. Long-term follow-up study on obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients treated with disopyramide: evidences of a notable trend in symptom control within a real-world clinical setting. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> . 2024;11:1416600	typ badania
Maurizi 2023	Maurizi N, Chiriatti C, Fumagalli C, Targetti M, Passantino S, et al. Real-World Use and Predictors of Response to Disopyramide in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2023;12(7):2725	typ badania
Rodriguez-Gonzalez 2021	Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM. Disopyramide as coadjuvant treatment in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. <i>Anales de Pediatría</i> . 2021;94(4):253-6	typ badania