



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Teofilina we wskazaniu:
bradykardia u dzieci do 18. roku życia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.36.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.33.2018)

Data ukończenia: 20.09.2021 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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019, poz. 1781).

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 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Bradykardia u dzieci do 18 roku życia	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	6
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	7
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	9

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr: OT.4321.33.2018, AOTMiT-OT-434-44/2015, AOTM-RK-434-12/2013. Na podstawie ostatniej aktualizacji wydano negatywną Opinię Rady Przejrzystości nr 358/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku, w sprawie kontynuacji finansowania ze środków publicznych substancji czynnej teofilina we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: bradykardia u dzieci do 18. roku życia.

Szczegółowy wykaz leków, zawierających ocenianą substancję czynną, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania przedstawiono w załączniku 5.1. do niniejszego aneksu.

Niniejszy raport 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.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 03.09.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji z wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku (nr OT.4321.33.2018).

Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP),
- europejskie i/lub międzynarodowe: European Society of Cardiology (ESC), TRIP Database, Guidelines International Network,
- inne: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), American Heart Association (AHA).

Ponadto korzystano z wyszukiwarki internetowej (google.com), z zastosowaniem słów kluczowych: pediatric/children/neonatal//dzieci, bradycardia/bradyarytmia/bradykardia, guideline/recommendation/statement/wytyczne/rekomendacje/stanowisko. Wytycznych poszukiwano także w ramach przeglądu, opisanego w rozdziale 3 niniejszego opracowania.

W wyniku ww. wyszukiwania odnaleziono zalecenia UptoDate 2021 odnoszące się bezpośrednio do leczenia bradykardii u dzieci, przy czym nie wspomniano w nich o terapii teofiliną.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
UptoDate 2021 (międzynarodowe)	<p>Leczenie bradykardii zależy od okoliczności klinicznych.</p> <p>Pacjenci pediatryczni z ciężką bradykardią, którzy mają niewystarczającą pojemność minutową serca i słabą perfuzję obwodową wymagają natychmiastowej pomocy medycznej. Postępowanie to obejmuje ocenę i przywrócenie właściwego stanu sercowo-oddechowego oraz zidentyfikowanie odwracalnych przyczyn bradykardii. Postępowanie medyczne polega na podaniu epinefryny, atropiny i/lub stymulacji serca.</p> <p>Dzieci z bezobjawową bradykardią zatokową i w dobrym stanie ogólnym nie wymagają dodatkowych ocen lub leczenia.</p> <p>Wszczepienie stymulatora serca może być zasadne w terapii objawowych pacjentów z dysfunkcją zatokową węzła i z współistniejącą wrodzoną chorobą serca. Postępowanie to może być pomocne u niektórych dzieci z zaawansowanym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia oraz jest zalecane u większości dzieci z całkowitym blokiem serca. Wszczepienie stymulatora jest leczeniem z wyboru u dzieci z przewlekłą, objawową bradykardią.</p> <p><i>Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów ani poziomu dowodów naukowych czy siły zaleceń.</i></p>

W poprzednich opracowaniach Agencji poinformowano, że nie odnaleziono wytycznych klinicznych w ocenianym zakresie.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Bradykardia u dzieci do 18 roku życia

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2018 roku w celu odnalezienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających teofilinę w leczeniu bradykardii u dzieci do 18. roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.08.2021 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 21-22.11.2018 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.33.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

- ❖ **Populacja:** pacjenci pediatryczni (w wieku do 18. r.ż.) z bradykardią;
- ❖ **Interwencja:** teofilina;
- ❖ **Komparator:** bez ograniczeń;
- ❖ **Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teofiliny w analizowanej populacji pacjentów;
- ❖ **Typ badań:** przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne, badania obserwacyjne, wytyczne kliniczne;
- ❖ **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim, pełne teksty publikacji.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszej aktualizacji włączono:

- opis przypadku Karim 2020 dotyczący zastosowania teofiliny w leczeniu bradykardii wtórnej do urazu szyjnego odcinka rdzenia kręgowego u 7-letniego chłopca,
- opis przypadku Perrin 2018¹ odnoszący się do wspomagającego podawania teofiliny w kontroli złośliwej arytmii komorowej związanej z wczesną repolaryzacją u 12-letniego chłopca.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Karim 2020²

Opisano przypadek 7-letniego chłopca, niezabezpieczonego pasażera w wypadku samochodowym, którego przyjęto do szpitala na oddział intensywnej terapii. Pacjent doznał poważnych obrażeń, w wyniku których doszło do porażenia czterokończynowego i wstrząsu neurogenego. Ze względu na zwichnięcie (potyliczno-atlasowe i atlanto-osiove) wykonano u niego artrodezę. Po zabiegu pacjent miał nawracające, objawowe epizody bradykardii i asystolii. Epizody te były najczęściej związane z głębokim odsysaniem klatki piersiowej i innymi zabiegami, prowadzonymi do hipoksemii (niedotleniania), bradykardii (40-50 bpm) i sporadycznych przerw komorowych z brakiem rytmu „ucieczki” (*ang. escape rhythm*). Niektóre z tych epizodów były związane z omdleniem i zatrzymaniem oddechu oraz wymagały zastosowania tlenoterapii z dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych. Bradykardia wstępnie odpowiadała na podanie dożylną atropiny. Biorąc pod uwagę utrzymywanie się objawowej bradykardii i przerwy asystoliczne rozważano wszczepienie stymulatora. Jednak ze względu na potencjalną bradykardię związaną z urazem rdzenia kręgowego, która może ustąpić w ciągu kilku tygodni po ostrej fazie urazu, spróbowano leczenia teofiliną, w nadziei uniknięcia konieczności terapii inwazyjnej.

¹ Publikację odnaleziono także w trakcie poprzedniego wyszukiwania w 2018 r., ale z niewiadomych przyczyn, nie uwzględniono jej wówczas.

² W publikacji wskazano, że w oparciu o ograniczone dane odnaleziono dla populacji dorosłych, które odnosiły się do metyloksantyn, takich jak teofilina zaproponowano leczenie bradykardii lub asystolii w urazie szyjnym rdzenia kręgowego, przy czym takie postępowanie nie było raportowane u bardzo małych dzieci.

Leczenie rozpoczęto od niskich dawek teofiliny (3,5 mg/kg 4 x dziennie). Poziom stężenia teofiliny utrzymywano poniżej 20 mcg/ml, aby zapobiec działaniom niepożądanym. Po rozpoczęciu terapii obserwowano redukcję częstości epizodów bradykardii, a tętno stale wzrastało do 100 bpm. Nadal występowała bradykardia związana z odsysaniem i zmianami przewodów respiratora, co podpowiadało dalszy wzrost dawki. Po 4. tygodniach terapii zdarzenia bradykardii zmniejszyły się znacznie pod względem częstości, a zakres tętna wyniósł 80-140 bpm. Dawka teofiliny była stała przez 2 tygodnie (6,3 mg/kg = 150 mg 3 x dziennie), ze stabilnym poziomem stężenia leku mieszczącym się w docelowym zakresie, bez obserwowanej toksyczności. Chłopiec pozostał stabilny klinicznie przez kolejny miesiąc, ale następnie rozwój wodogłowia wymagał umieszczenia zastawki komorowo-otrzewnowej. Po operacji jego tętno wykazywało tendencje niżkową i 11 dni po zabiegu (i 74 dni po rozpoczęciu terapii teofiliną) doświadczył on epizodu asystolii, podczas przenoszenia z łóżka na krzesło w celu fizjoterapii. Zapis zdarzenia wykazał dwie, kolejne 8-sekundowe przerwy zatokowe, po których nastąpiła bardzo wolna bradykardia zatokowa z 20 bpm przed ostateczną normalizacją. Biorąc pod uwagę nawrót głębokiej bradykardii i przerw asystolicznych pomimo terapii teofiliną zalecono na stałe wszczęcie stymulatora. Po implantacji stymulatora, przerwano terapię teofiliną. Wdrożono standardowy program, umożliwiający natywne działanie systemu przewodzenia i minimalizację niepotrzebnych czynności komorowych, wraz z ochroną przed spadkiem szybkości odpowiedzi. Urządzenie ustawiono tak, żeby odpowiadało 2-minutową stymulacją przy 100 bpm, jeżeli w ciągu 20-sekundowego okna detekcji wystąpił bezwzględny spadek częstości rytmu komorowego o 25 bpm lub zmniejszenie częstości rytmu komorowego do 60 bpm. Kolejne badanie ujawniło kilka epizodów aktywacji odpowiedzi na spadek częstości w ciągu 4-miesięcznego okresu obserwacji od implantacji urządzenia.

Perrin 2018

Opisano przypadek 12-letniego chłopca z wczesną repolaryzacją, w której hiperwagotonia odgrywała dużą rolę w wywoływaniu złośliwej arytmii. Pomimo całkowitego zniknięcia wzorca wczesnej repolaryzacji po terapii hydrochinidyną (300 mg 3 x dziennie), nastolatek nadal cierpiał na nawracające, zagrażające życiu epizody arytmii komorowej, w związku z czym otrzymał wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD) po resuscytacji z powodu zatrzymania akcji serca. W kolejnych miesiącach pacjent otrzymywał częste wyładowania ICD z powodu nocnego polimorficznego częstoskurczu komorowego. W wyniku nawracających arytmii, pomimo trzech przedwczesnych zabiegów ablacji skurczy komór (w trzeciorzędowych ośrodkach referencyjnych), terapię hydrochinidyną zastąpiono dizopiramidem. Niemniej jednak, arytmie nadal występowały w nocy i zawsze były poprzedzone bradykardią zatokową, w związku z czym zdecydowano o stymulacji pacjenta w nocy z szybkością 95 uderzeń/minutę. Biorąc pod uwagę, że terapia ICD była właściwa, a nadal występowały elektryczne burze wywoływane przez hiperwagotonię podczas snu, rozpoczęto podawanie teofiliny (500 mg 2 x dziennie z docelowym stężeniem w osoczu 20 µg/ml) w połączeniu z hydrochinidyną (100 mg 3 x dziennie). Przez okres obserwacji > 2 lata pacjent nie wymagał żadnych terapii, podczas gdy przed leczeniem teofiliną doświadczał średnio 1,9 epizodu arytmii komorowej na miesiąc, z okresem bez wyładowań ICD nie przekraczającym 4 miesięcy. Warto zauważyć, że jeden nieodpowiedni wstrząs ICD zarejestrowano, w związku z szybkim migotaniem przedsionków podczas gry w koszykówkę.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji przeglądu Agencji odnaleziono 2 opisy przypadków zastosowania teofiliny w leczeniu bradykardii w populacji pediatrycznej.

W publikacji Karim 2020 opisano przypadek 7-letniego chłopca, z trwałym urazem szyjnym rdzenia kręgowego po wypadku samochodowym, u którego występowały częste epizody objawowej bradykardii zatokowej postępujące do asystolii. Po niepowodzeniu leczenia atropiną i aby uniknąć inwazyjnej terapii wszczęcia stymulatora rozpoczęto leczenie teofiliną. Utrzymywanie docelowego poziomu stężenia teofiliny we krwi pozwoliło na uniknięcie działań niepożądanych oraz przywrócenie normalnego rytmu zatokowego bez nawrotów ciężkiej bradykardii lub zdarzeń asystolii przez okres 74 dni. Ostatecznie pacjent przeszedł implantację stymulatora, ponieważ doświadczył epizodu asystolii po wszczęciu zastawki komorowo-otrzewnowej, z powodu rozwoju wodogłowia.

W publikacji Perrin 2018 opisano przypadek 12-letniego chłopca z nawracającymi arytmiami komorowymi w przebiegu złośliwej wczesnej repolaryzacji. Pomimo leczenia hydrochinidyną, wszczęcia kardiowertera-defibrylatora, zabiegów ablacji oraz terapii dizopiramidem (zastępującej leczenie hydrochinidyną) nadal obserwowano nocne arytmie, które zawsze były poprzedzone bradykardią zatokową, w związku z czym rozpoczęto terapię teofiliną w połączeniu z hydrochinidyną. Przez ponad 2 lata (okres obserwacji) zastosowane leczenie pozwoliło na całkowitą kontrolę nawracających arytmii komorowych.

W poprzednich opracowaniach Agencji poinformowano, że nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych spełniających kryteria selekcji do przeglądu.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Karim 2020	Karim F, Chang P, Garrison C, et al. (October 14, 2020) Role of Theophylline in Management of Bradycardia Secondary to High Cervical Spinal Cord Injury in a Seven-Year-Old Child: Case Report and a Review of Literature. Cureus 12(10): e10941. DOI 10.7759/cureus.
Perrin 2018	Perrin T., Guieu R., Koutbi L., et al., Theophylline as an adjunct to control malignant ventricular arrhythmia associated with early repolarization. Pacing Clin Electrophysiol. 2018;41:444–446

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

UpToDate 2021	Silva JN., Bradycardia in children, UpToDate, May 18, 2021
---------------	--

Pozostałe publikacje

OT.4321.33.2018	Theophyllinum we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 26.11.2018 r.
AOTMiT-OT-434-44/2015	Teofilina we wskazaniu bradykardia u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 20.01.2016 r.
AOTM-RK-434-12/2013	Stosowanie amidaronu, bisoprololu, metoprololu, propafenonu, propranololu, salbutamolu, sotalolu oraz teofiliny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Data ukończenia: 06.12.2013 r.
Opinia RP 358/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 358/2018 z dnia 20 grudnia 2018 r. w sprawie substancji czynnej theophyllinum we wskazaniach pozarejestacyjnych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/GRP/U_48_506_181220_opinia_358_theophyllinum_off-label_cykl.pdf (data dostępu: 17.09.2021 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające teofilinę refundowane we wskazaniu bradykardia u dzieci do 18 r.ż.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist. Po 10 szt.)	05909990450114	6,22	7,95	4,80	ryczałt	6,35
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990450213	8,10	10,60	7,20	ryczałt	6,60
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990803910	6,29	8,37	6,00	ryczałt	5,57
Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990261215	8,42	12,00	12,00	ryczałt	4,00

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 31.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search: ((bradyarrhythmia[MeSH Terms]) OR (bradyarrhythmias[MeSH Terms])) OR (bradycardia[MeSH Terms]) OR (bradycardias[MeSH Terms]) OR (bradycardia*) OR (brachycardia*) OR (bradyarrhythmia*) OR (bradykardia*) OR ("heart rate low")) AND ((theophylline[MeSH Terms]) OR (theophyllin*) OR (1,3\$dimethylxanthine) OR (1,3\$dimethylxanthin*)) Filters: from 2018/11/21 - 2021/8/31	20
#16	Search: ((bradyarrhythmia[MeSH Terms]) OR (bradyarrhythmias[MeSH Terms]) OR (bradycardia[MeSH Terms])) OR (bradycardias[MeSH Terms]) OR (bradycardia*) OR (brachycardia*) OR (bradyarrhythmia*) OR (bradykardia*) OR ("heart rate low")) AND ((theophylline[MeSH Terms]) OR (theophyllin*) OR (1,3\$dimethylxanthine) OR (1,3\$dimethylxanthin*))	217
#15	Search: (theophylline[MeSH Terms]) OR (theophyllin*) OR (1,3\$dimethylxanthine) OR (1,3\$dimethylxanthin*)	33 861
#14	Search: 1,3\$dimethylxanthin*	728
#13	Search: 1,3\$dimethylxanthine	33 654
#12	Search: theophyllin*	25 299
#11	Search: theophylline[MeSH Terms]	28 316
#10	Search: (bradyarrhythmia[MeSH Terms]) OR (bradyarrhythmias[MeSH Terms]) OR (bradycardia[MeSH Terms]) OR (bradycardias[MeSH Terms]) OR (bradycardia*) OR (brachycardia*) OR (bradyarrhythmia*) OR (bradykardia*) OR ("heart rate low")	29 348
#9	Search: "heart rate low"	77
#8	Search: bradykardia*	19
#7	Search: bradyarrhythmia*	2 043

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search: brachycardia*	26
#5	Search: bradycardia*	28 152
#4	Search: bradycardias[MeSH Terms]	11 222
#3	Search: bradycardia[MeSH Terms]	11 222
#2	Search: bradyarrhythmias[MeSH Terms]	11 222
#1	Search: bradyarrhythmia[MeSH Terms]	11 222

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 31.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	bradycardia/	46 549
#2	bradycardia*.mp.	58 216
#3	brachycardia*.mp.	32
#4	bradyarrhythmia*.mp.	2 542
#5	bradykardia.mp.	21
#6	"heart rate low".mp.	103
#7	exp bradycardia/	51 728
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	59 341
#9	exp theophylline/	29 110
#10	theophyllin*.mp.	32 521
#11	1,3-dimethylxanthine.mp.	253
#12	1,3-dimethylxanthin*.mp.	265
#13	9 or 10 or 11 or 12	32 684
#14	8 and 13	546
#15	limit 14 to yr="2018 -Current"	46

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie the Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 31.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	bradykardia	0
#2	bradyarrhythmia*	174
#3	bradycardia*	6500
#4	brachycardia*	4
#5	MeSH descriptor: [Bradycardia] explode all trees	537
#6	#1 or #2 or 3 or #4 or #5	6 594

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	theophyllin*	3 091
#8	MeSH descriptor: [Theophylline] explode all trees	1 763
#9	#7 or #8	3 427
#10	#6 and #9	54
#11	#10 with publication date from 22.11.2018 to current	10