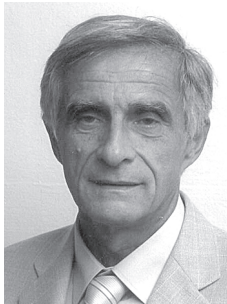


Astma u osób w podeszłym wieku cz. I

Asthma in the elderly p. I.



Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Liebhart

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych i Alergologii
UM im. Piastów Śląskich
Wrocław

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

S U M M A R Y

Asthma is most often manifested for the first time in children and young people. The increase in prevalence of asthma is also observed among the elderly, hence the percentage and number of patients suffering from this disorder is constantly rising in this age group. Some of them create the phenotype of late-onset asthma including the those whose first symptoms appeared in their adult life. All of them have common problems resulting from the advanced age, and those with the late-onset phenotype are in addition, frequently misdiagnosed, and undertreated. Asthma in the elderly (>65 yr old) is associated with more severe course of the disease and higher mortality than asthma in younger patients. Elderly people require a multi-dimensional approach in which general practitioners take a special role.

Astma najczęściej manifestuje się po raz pierwszy u dzieci i ludzi młodych. Wzrost zachorowań odnotowuje się również wśród osób w podeszłym wieku, stąd odsetek i liczba pacjentów cierpiących na to schorzenie w tej grupie wiekowej stale rośnie. Część z nich tworzy fenotyp astmy o późnym początku, tj. takiej której pierwsze objawy pojawiły się w wieku dojrzałym. U wszystkich występują wspólne problemy wynikające z zaawansowanego wieku, a fenotyp o późnym początku jest dodatkowo obciążony znacznym stopniem niedorozpoznawania i związanym z tym brakiem właściwego leczenia astmy. Astma wieku podeszłego (>65r.ż.) charakteryzuje się cięższym przebiegiem choroby i wyższym ryzykiem zgonu niż astma u młodszych pacjentów. Ludzie starzy wymagają wielowymiarowego postępowania, w którym szczególna rola jest przypisana do lekarzy POZ.

Liebhart J.: Astma u osób w podeszłym wieku cz. I. *Alergia*, 2018, 3; 6-10

Systematycznie postępujące starzenie się populacji krajów rozwiniętych stanowi poważne wyzwanie dla systemów ochrony zdrowia tych państw. Wśród licznych przewlekłych schorzeń nękających seniorów bardzo ważne miejsce zajmują choroby układu oddechowego, w tym astma. Raport GINA 2018 [1] grupuje wszystkie przypadki astmy w obrębie pięciu fenotypów: astmy alergicznej, niealergicznej, o późnym początku, z utrwaloną bronchoobturacją oraz astmy z otępieniem. W tej klasyfikacji niewątpliwie brakuje fenotypu astmy u osób w podeszłym wieku (>65 roku życia), który obejmowałby wszystkich chorych w zaawansowanym wieku, niezależnie od momentu wystąpienia pierwszych objawów, patomechanizmu choroby czy innych czynników dyskryminujących. Fenotyp astmy o późnym początku wyróżnia się w takim ujęciu przede wszystkim dodatkowymi problemami diagnostycznymi i terapeutycznymi.

Wytyczne GINA niewiele uwagi poświęcają specyficie astmy w podeszłym wieku. Tę lukę częściowo wypełnia raport ATS (American Thoracic Society) z 2016 r [2].

Czynniki wpływające na obraz astmy u chorych w podeszłym wieku (opisujące fenotyp tego schorzenia) zestawiono w tabeli 1.

Epidemiologia

Wraz z postępującym starzeniem się populacji wzrasta zarówno liczba chorych na astmę w podeszłym wieku, jak i liczba zgonów z powodu tej choroby. Jednocześnie zauwa-

żalny jest wzrost częstości występowania tego schorzenia w najstarszej grupie wiekowej.

Wśród nielicznych wyników badań epidemiologicznych dostarczających informacji o astmie u osób w podeszłym wieku wyróżniają się dane zebrane w latach 2001 – 2010 w ramach Narodowego Programu Nadzoru Astmy w Stanach Zjednoczonych [3]. W tym opracowaniu wykazano, że osoby w wieku powyżej 65 lat cechuje: najwyższy wzrost częstości występowania astmy, najwyższy odsetek zgonów z powodu tej choroby, druga z kolei częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji, przy jednocześnie niskim odsetku zgłaszanych napadów astmy oraz wizyt w oddziałach ratunkowych. Częstość występowania astmy u chorych w podeszłym wieku wzrosła w latach 2001 – 2010 z 6% do 9,1%, natomiast wskaźnik śmiertelności w tej grupie wiekowej obniżył się w tym okresie z 11,0 do 5,3 zgonów /10 000 chorych na astmę, nadal wielokrotnie przekraczając średnią oszacowaną dla całej populacji [3]. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni [3,4].

W innym bardzo dużym badaniu GDP2015 (Global Burden of Disease Study) stwierdzono m. innymi monotoniczny spadek standaryzowanego względem wieku wskaźnika DALY (disability-adjusted life years) wraz ze wzrostem wskaźnika SDI (socio-demographic Index) oraz silną odwrotną zależność pomiędzy SDI a wskaźnikiem śmiertelności; gdzie 1 DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu, a SDI jest miernikiem dobrostanu socjo-ekonomicznego wyrażanym w skali od 0 do 1 [5].

Słowa kluczowe:
astma, podeszły wiek,
rozpoznanie, leczenie

Key words:
asthma, elderly,
diagnosis, treatment



Wpływ procesów starzenia na patofizjologię i obraz choroby

Układ oddechowy w przebiegu fizjologicznego procesu starzenia podlega określonym zmianom strukturalnym, które z kolei w istotny sposób upośledzają jego funkcję.

- Wraz z wiekiem, zmniejsza się w płucach liczba włókien sprężystych obecnych między innymi w oskrzelach, oskrzelikach oraz w przegrodach międzypęcherzykowych z następowym obniżeniem ciśnienia skoku sprężystego, wzrostem podatności płuc, zwężeniem światła i przedwczesnym zamykaniem się oskrzelików w fazie wydechu (pułapka powietrza),

- objętość zalegająca (RV), u osób w wieku ok. 70 lat jest o blisko 50% wyższa niż w młodości,

- objętość zamykania (CV) zbliża się do czynnościowej pojemności zalegającej (FRC).

- Zwiększa się objętość pęcherzyków płucnych [6-8],

- po 30 roku życia obserwuje się systematyczne obniżanie się wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) o ok. 30 ml/rok oraz wskaźnika FEV1/FVC [7,9],

- zwiększa się wymiar przednio-tylny klatki piersiowej.

W sumie daje to obraz podobny do bronchoobturacji i rozedmy płuc, z tym że w rozedmy płuc nie ma charakterystycznej dla rozedmy destrukcji pęcherzyków płucnych i przegród międzypęcherzykowych.

W różnicowaniu obu tych stanów pomocną jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, a kluczowe znaczenie ma obliczenie wskaźnika densyjności przy głębokim wydechu i wdechu (E/I) [10,11].

Z upływem lat inwolucyjne zmiany zachodzą również w obrębie przepony i ścian klatki piersiowej. Siła skurczu przepony po 70. r.ż. jest o 25%, a mięśni szkieletowych, w tym oddechowych o 20% mniejsza niż u ludzi młodych [7,9,12,13].

U 20-40% osób w podeszłym wieku występuje hiperkifoza odcinka piersiowego kręgosłupa [7,12,13], co łącznie z innymi typami deformacji klatki piersiowej oraz zmniejszoną elastycznością żeber i chrząstek żeberowych dodatkowo upośledza funkcję płuc.

Wielorakim zmianom podlega także funkcja układu immunologicznego. U ludzi po 45 r.ż. maleje częstość występowania atopii [16], pojawia się natomiast przewlekłe systemowe zapalenie („inflammaging”) charakteryzujące się między innymi wzrostem ekspresji IL-1 β , IL-6 i TNF- α [17]. Zwiększa się liczba neutrofilów w oskrzelach (również u osób bez choroby oskrzeli), maleje natomiast liczba limfocytów T regulatorowych (Treg) [2].

Na fizjologiczny proces starzenia nakładają się patologiczne zmiany charakterystyczne dla astmy, często zależne od czasu trwania choroby i momentu wystąpienia pierwszych objawów. Stąd wyróżnia się astmę wieku podeszłego (>65 r.ż.) o wczesnym i późnym początku. W pierwszym przypadku przeważa fenotyp (wg GINA) astmy alergicznej z dominującym eozynofilowym zapaleniem oskrzeli, w drugim fenotyp niealergiczny z przewagą zapalenia neutrofilowego [18,19]. Uważa się, że jedną z przyczyn cięższego

przebiegu astmy u osób w podeszłym wieku może być nasilenie zapalenia typu Th2 przez „inflammaging”. Astma o długotrwałym przebiegu charakteryzuje się wyższym

1
Tab.

Czynniki wpływające na obraz astmy u osób w podeszłym wieku

- Fizjologiczny proces starzenia się układu oddechowego
- Wielochorobowość (tym POChP i choroby układu sercowo naczyniowego)
- Polifarmakoterapia
- Cięższy przebieg choroby oraz podwyższone ryzyko zgonu z powodu astmy
- Obniżona sprawność mentalna i fizyczna
- Obniżona percepcja duszności i bronchokonstrykcji
- Przewlekłe systemowe zapalenie
- Obniżone powinowactwo receptorów β 2-adrenergicznych do agonistów
- Nasilony remodeling
- Niższa niż u młodych astmatyków jakość życia, zwiększona skłonność do depresji
- W polskiej populacji u wielu chorych niski, a niekiedy bardzo niski status ekonomiczny

stopniem bronchoobturacji i upośledzeniem odwracalności [20,21].

Park i wsp. [22] stosując metodologię analizy skupień wyodrębnili 4 fenotypy astmy wieku podeszłego:

1. z długotrwałym przebiegiem choroby i zaznaczoną bronchoobturacją;
2. z przewagą kobiet i prawidłową funkcją płuc;
3. z przewagą palących mężczyzn i upośledzoną funkcją płuc;
4. z wysokim wskaźnikiem masy ciała i graniczną funkcją płuc.

U astmatyków w podeszłym wieku olbrzymi, niekiedy dominujący wpływ na całościowy obraz choroby mają współistniejące schorzenia, zwłaszcza u pacjentów po 74 r.ż. Przebieg choroby jest u nich cięższy, ryzyko zgonu podwyższone, a odpowiedź na leczenie z wykorzystaniem β 2-adrenomimetyków oraz wziewnych glikokortykosteroidów obniżona [1,2].

Rozpoznanie

Kluczowe kryteria rozpoznania astmy są zawarte w jej definicji, według której astmę identyfikuje występowanie objawów oddechowych takich jak świsty, duszność, uczucie ciasnoty klatki piersiowej i kaszel charakteryzujące się zmiennością w czasie oraz zmienną intensywnością. Z objawami podmiotowymi skojarzone jest zmienne ograniczenie przepływu powietrza oddechowego [1].

Dlatego wg GINA 2018 [1] standardowa procedura rozpoznawania astmy powinna składać się z trzech podstawowych kroków (tab. 2).

2
Tab.

Krokowy schemat rozpoznawania astmy [1]

- Pacjent zgłasza występowanie objawów oddechowych. Czy są to objawy typowe dla astmy?
- Jeżeli tak – należy zebrać szczegółowy wywiad chorobowy i przeprowadzić badanie przedmiotowe w kierunku astmy
- Jeżeli informacje uzyskane w kroku 2. wskazują na astmę należy wykonać badanie spirometryczne wraz z testem odwracalności.

W przypadku podejrzenia astmy standardowy wywiad chorobowy wskazujący na to rozpoznanie powinien zawierać potwierdzenie: występowania więcej niż jednego z typowych objawów oddechowych (duszność, świszczący oddech, kaszel), zmienności w czasie objawów o różnym nasileniu, pojawianie się ich w nocy i nad ranem oraz występowanie po wysiłku, ekspozycji na alergen lub zimne powietrze, a także w trakcie infekcji wirusowych.

W badaniu przedmiotowym charakterystyczne dla astmy są fuczzenia i świsty oraz wydłużenie wydechu. Jeżeli występują u chorego z typowym wywiadem, to stanowią istotne potwierdzenie rozpoznania.

Duże znaczenie ma ich zmienność w trakcie kolejnych wizyt, a zwłaszcza wycofanie się bezpośrednio po zastosowaniu bronchodilatatora. Taki „test”, który można wykonać w każdym gabinecie POZ, ma zbliżoną wartość do dodatniego wyniku spirometrycznej próby rozkurczowej.

Rozpoznanie astmy w przypadkach typowych, niewymagających różnicowania z innymi schorzeniami, u ludzi młodych zazwyczaj nie jest trudne. Poważne problemy diagnostyczne pojawiają się u chorych w podeszłym wieku, przede wszystkim ze względu na konieczność różnicowania z licznymi schorzeniami współistniejącymi, w tym zwłaszcza z POChP i niewydolnością serca oraz utrudnienia związane z zebraniem precyzyjnego wywiadu, a także wykonaniem i interpretacją badań czynnościowych płuc. Ważne jest odróżnienie duszności astmatycznej („bronchospatycznej”) od charakterystycznego między innymi dla POChP i niewydolności serca ograniczenia tolerancji wysiłku.

Potwierdzenie diagnozy astmy uzasadnia wdrożenie odpowiedniej dla danego pacjenta terapii. Empiryczne leczenie można już rozpocząć na podstawie pierwszych dwóch kroków, wtedy gdy zachodzi pilna kliniczna konieczność lub inne rozpoznanie jest mało prawdopodobne. Pozytywna odpowiedź na leczenie dodatkowo uzasadnia rozpoznanie.

Dla ostatecznego ustalenia diagnozy wykonuje się badania czynnościowe płuc.

Spirometria

Rozpoznanie astmy uważa się za potwierdzone, wtedy gdy w badaniu spirometrycznym zostanie udokumentowane zawarte w definicji choroby „zmienne ograniczenie przepływu powietrza oddechowego”. Zestaw rekomendowanych przez GINA procedur przedstawiono w tabeli (tab.3). Rozpoznanie potwierdza wypełnienie co najmniej jednego kryterium.

U części osób w podeszłym wieku, zwłaszcza tych po 75 r.ż. zarówno wykonanie badań czynnościowych płuc jak i ich interpretacja mogą być utrudnione.

W polskim badaniu przeprowadzonym przez Czajkowską i wsp. u 1271 osób w wieku 65-94 lat [23] wykazano, że zaledwie 1/3 z nich jest w stanie wykonać test spirometryczny w sposób zgodny z wszystkimi kryteriami poprawności ATS/ERS '2005 [24,25] i PTChP [26]. Zdecydowanym najczęstszym błędem było nieosiągnięcie plateau pod koniec natężonego wydechu. Na kolejnych miejscach odnotowano brak akceptowalnej powtarzalności FEV1 oraz FVC.

Proste „matematyczne” podsumowanie przedstawionych wyników jako świadczących o całkowitej bezużyteczności spirometrii u 2/3 osób w podeszłym wieku byłoby jednak fałszywe. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy (ze względu m. innymi na osłabienie sił witalnych, w tym siły mięśni oddechowych) nie udaje się osiągnąć zadawalającej powtarzalności. Wtedy, według ATS, można zaakceptować wyniki z tzw. „krzywej użytecznej”, a więc pochodzące z „najlepszego” pojedynczego badania, w którym spełnione zostały wszystkie kryteria (kryteria poprawności wykonania należy postawić przed kryteriami powtarzalności).

Z kolei procedura pętli oddechowej, niekiedy zbyt trudna do poprawnego wykonania przez pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych (w dodatku bardziej uciążliwa), może być zastąpiona przez technikę natężonego wydechu z pominięciem fazy wdechowej.

Warto odnotować, że we wcześniejszych, podobnego typu doniesieniach [27-29], których autorzy posługiwali się

3

Tab.

Kryteria spirometryczne istotnej zmienności bronchoobturacji

Udokumentowanie bronchoobturacji oraz istotnej zmienności funkcji płuc	Wykazanie co najmniej raz obniżenia wartości wskaźnika FEV1/FVC – u dorosłych poniżej 0,75 – 0,80
Dodatni wynik próby z bronchodilatatorem (po odstawieniu SABA \geq 4 godz., LABA \geq 15godz.)	Wzrost FEV1 $>$ 12% wartości wyjściowej i $>$ 200ml po inhalacji 200-400 mcg albuterolu w 10 - 15. minucie po inhalacji. Bardziej wiarygodnym kryterium jest Δ FEV1 +15% oraz wzrost o 400 mL.
Istotna zmienność wykonywanych 2 razy dziennie pomiarów PEF, w okresie 2 tygodni	Średnia dzienna zmienność PEF $>$ 10% (wg wzoru: $\frac{\text{PEF}_{\text{max}} - \text{PEF}_{\text{min}}}{\text{średnia wartość PEF}_{\text{max}} + \text{PEF}_{\text{min}}} \times 100\%$)
Istotna poprawa funkcji płuc po 4-tygodniowym leczeniu p-zapalnym	Δ FEV1 +12% powyżej wartości wyjściowej i $>$ 200ml (Δ PEF $>$ 20%) po 4-tygodniowym leczeniu poza okresem infekcji
Dodatni wynik próby wysiłkowej*	Spadek FEV1 $>$ 10% oraz $>$ 200mL w stosunku do wartości wyjściowej. Dzieci FEV1 $>$ 12% lub PEF $>$ 15%
Dodatni wynik próby prowokacyjnej*	Spadek FEV1 \geq 20% po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy, albo \geq 15% po prowokacji hiperwentylacją, hipertonicznym roztworem NaCl lub manitołem
Istotna zmienność funkcji płuc pomiędzy wizytami	Δ FEV1 $>$ 12% oraz $>$ 200mL poza okresami infekcji

*Ze względu na liczne przeciwwskazania oraz uciążliwe procedury, próby prowokacyjne są u osób w podeszłym wieku rzadko wykonywane

mniej restrykcyjnymi kryteriami ATS/ERS pochodzącymi z lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, odsetek badań uznawanych za prawidłowo wykonane (akceptowalne) przekraczał 80%.

Poprawność wykonania spirometrii zawsze w istotnym stopniu zależy od kompetencji personelu nadzorującego badanie. Ten czynnik ma szczególne znaczenie w odniesieniu do pacjentów zaawansowanych wiekowo, którym należy cierpliwie poświęcić więcej czasu, precyzyjnie

• **Niekiedy informację o wartości zbliżonej do dodatniego wyniku testu rozkurczowego można uzyskać również w gabinecie POZ nieposiadającym wyposażenia spirometrycznego. Ma to miejsce wtedy, gdy stwierdzone w badaniu przedmiotowym świsty ustąpią po inhalacji bronchodilatatora.**

Próby prowokacyjne są rzadko wykorzystywane u pacjentów w podeszłym wieku. Przeszkodę stanowią liczne przeciwwskazania wynikające z niskich wyjściowych wartości FEV₁, obecności współistniejących schorzeń oraz uciążliwości wielokrotnie powtarzanych natężonych manewrów oddechowych. W tych przypadkach pomocna jest ocena domowej obserwacji PEF (poprzedzona bardzo starannym przeszkoleniem chorego).

Trudności w rozpoznawaniu astmy wieku podeszłego

Powszechnie uważa się, że astma wieku podeszłego jest niedorozpoznawana. Doniesienia epidemiologiczne na ten temat są jednak nieliczne. W Unii Europejskiej i USA ten wskaźnik jest szacowany na poziomie 27%-33% [33,34] ale w krajach i niższym stopniu rozwoju systemów ochrony zdrowia, jak np. w Kolumbii, zbliża się nawet do 80% [35].

Burrows i wsp. [36] wykazali, że u osób w podeszłym wieku objawy astmy są często obecne na wiele lat przed jej rozpoznaniem. Przyczyn upatruje się w utrudnieniu zebrania precyzyjnego wywiadu związanym z upośledzeniem funkcji poznawczych, obniżonej percepcji duszności i świstów, [40] maskowaniu symptomów astmy przez liczne choroby współistniejące, utrudnionym dostępie do specjalistów oraz w problemach z wykonaniem spirometrii i interpretacją jej wyników [23,26,30].

Część pacjentów traktuje duszność jako „normalny” atrybut starości, a niektórzy lekarze są skłonni przypisać jej przyczynę innym (niekiedy współwystępującym) schorzeniom.

Dlatego w cierpliwie zebranej anamnezie należy zwrócić szczególną uwagę (dopytać) na „sztandarowe” objawy astmy: występowanie duszności ze świszczącym oddechem i kaszlem o zmiennym natężeniu oraz zmienność dolegliwości w czasie. Bardzo ważne jest wykonanie spirometrii, która w wielu przypadkach rozpoznawanej po raz pierwszy u seniorów astmy, jest już w podstawowym badaniu znacząco upośledzona. [36] Wtedy o diagnozie może przesądzić próba rozkurczowa. Według zgodnej opinii różnych gremiów ekspertów te badania powinny być powszechnie dostępne w gabinetach lekarzy pierwszego kontaktu [1,2,37,38].

Wielu błędów z przeoczenia pozwoli uniknąć pamiętanie o dwóch elementarnych faktach:

1. w 1/3 przypadków astmy wieku podeszłego o późnym początku pierwsze objawy były obecne już w dzieciństwie, a późniejsza głęboka remisja spowodowała zbagatelizowanie tej informacji przez pacjentów;
2. w 1/2 przypadków pierwsza manifestacja astmy w tej grupie wiekowej ma miejsce w trakcie infekcji. [36,38].

Przeciwwskazania do wykonania spirometrii [30]

4 Tab.	Bezwzględne	Względne
	<ul style="list-style-type: none"> • Tętniaki • Odma opłucnowa • Świeży zawał mięśnia sercowego • Świeży udar mózgu • Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe • Krwioplucie o nieznannej etiologii • Stan po niedawnej operacji okulistycznej 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoksemia wymagająca ciągłej tlenoterapii • Stan po operacji w obrębie jamy brzusznej lub klatki piersiowej • Zaburzenia rytmu serca • Bóle w klatce piersiowej • Zawroty głowy

opisać i zademonstrować sposób wykonywania manewrów oddechowych, zdiagnozować ewentualne przyczyny popełnianych błędów, a następnie podjąć próbę ich wyeliminowania. Korzystne jest wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi próbami. Nie wolno zapominać o przeciwwskazaniach wynikających z potencjalnie współistniejących schorzeń (tab 4).

Podstawowym problemem w interpretacji wyników jest fakt, że powszechnie stosowane u nas zestawy wartości należnych są nieadekwatne dla osób w podeszłym wieku [31]. Wartości należne dla poszczególnych pacjentów są w nich obliczane przy pomocy liniowej regresji wielokrotnej, podczas gdy zachodzące z wiekiem zmiany wartości parametrów spirometrycznych mają charakter nieliniowy.

W dodatku proces fizjologicznego starzenia się układu oddechowego zdecydowanie przyspiesza po 70-75 roku życia.

Dlatego dla tej grupy wiekowej najbardziej odpowiednie są wartości należne Falaschetii i wsp. [32], w których zmiany parametrów spirometrycznych zależne od wieku zostały opisane za pomocą funkcji nieliniowej jaką jest kwadratowa regresja. Alternatywnie można korzystać z wartości należnych Enrighta i wsp. [27] opracowanych na próbie osób w wieku 65 - 85 lat. Należy pamiętać, że arbitralnie ustalona wartość 0.7 (70%) wskaźnika FEV₁/FVC nie jest uniwersalną, rzeczywistą dolną granicą normy [26,30].

Do potwierdzenie zmienności bronchoobturacji służy przede wszystkim test z bronchodilatatorem. Należy bardzo starannie przeszkolić pacjenta w zakresie techniki inhalacji, a gdy jest to szczególnie trudne zastąpić aplikację z inhalatora ciśnieniowego (MDI) poprzez podanie leku w nebulizacji.

• **Pamiętając o obniżonej u osób w zaawansowanym wieku odpowiedzi na stosowanie β₂-agonistów, w uzasadnionych przypadkach dopuszczalne jest zastosowanie w tym celu preparatów łączonych z antycholinergicznymi.**

Prace nadesłano
2.09.2018
Zaakceptowano do
druku 5.09.2018

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.