

Nowe zagadnienia w anafilaksji 2011-2012

Dr n. med.
Ewa Cichocka-Jarosz

Klinika Chorób Dzieci Katedry
Pediatrii UJ CM Kraków,

Kierownik Katedry i Kliniki
Prof. dr hab. n. med. Jacek J.
Pietrzyk

T E R A P I A

New issues in anaphylaxis 2011-2012

S U M M A R Y

Epidemiological studies worldwide point to an increasing incidence of anaphylaxis, especially triggered by various foods. The highest percentage of hospitalizations due to food anaphylaxis is seen among children aged < 5 years. Well-known and universal all over the world food allergens continue to include seafood, peanuts and other nut species; allergic reactions are seen also in the youngest age group (<3 years of life). Data from Korea and Japan indicate that in this region – as compared to other parts of the world – the frequency of hospitalization due to exercise-induced anaphylaxis following ingestion of specified foods (FDEIA) is the highest worldwide. Each form of asthma is a risk factor for anaphylaxis occurrence; most likely, the same role is also played by vitamin D3 deficiency. The diagnostic value of tryptase, especially in some forms of anaphylaxis, has increased. The "hot" subject is genetic studies in allergies to foods and hymenoptera venom. New guidelines addressing venom allergies and anaphylaxis have been formulated by international research institutions. The availability of immunotherapy has increased, together with the number of studies supporting the effectiveness and safety of SLIT in airborne allergy. The initial results of clinical trials on oral and sublingual immunotherapy in individuals allergic to peanuts and cow's milk protein are promising. Adrenalin remains the medication of choice in anaphylaxis, although the frequency of its usage continues to be below the needs. The need for continuous education of medical staff of all levels in providing interventions in patients with anaphylaxis is emphasized..

Badania epidemiologiczne na całym świecie wskazują na stały wzrost częstości anafilaksji, w szczególności tej wywołanej przez pokarmy. Najwyższy odsetek hospitalizacji z powodu anafilaksji po pokarmach dotyczy dzieci w wieku < 5 lat. Dobrze znane i uniwersalne w skali całego świata pozostają alergeny pokarmowe jak owoce morza, orzechy arachidowe oraz orzechy innych gatunków, także w najmłodszej (<3rż) grupie wiekowej. Dane z Korei i Japonii wskazują na najwyższą w tamtym regionie w porównaniu z innymi częściami świata, częstość hospitalizacji z powodu anafilaksji wywołanej wysiłkiem po spożyciu określonych pokarmów (FDEIA). Każda postać astmy stanowi czynnik ryzyka dla wystąpienia anafilaksji, prawdopodobnie taką rolę odgrywa także niedobór vit. D3. Wzrosła wartość diagnostyczna tryptazy, szczególnie w niektórych postaciach anafilaksji. „Gorącym tematem” są badania genetyczne w alergii na pokarmy i jad owadów. Pojawiły się

nowe wytyczne międzynarodowych towarzystw naukowych nt. anafilaksji i alergii na jad owadów. Dostępność immunoterapii wzrosła wraz z liczbą badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo SLIT w alergii wziewnej. Obiecujące są pierwsze wyniki badań klinicznych nad doustną i podjęzykową immunoterapią u osób uczulonych na orzechy arachidowe i białko mleka krowiego. Adrenalina pozostaje lekiem z wyboru w anafilaksji, choć nadal częstość jej stosowania jest poniżej potrzeb. Podkreśla się potrzebę ciągłej edukacji personelu medycznego wszystkich szczebli w zakresie interwencji u chorych z anafilaksją.

Cichocka-Jarosz E.: Nowe zagadnienia w anafilaksji 2011-2012. *Alergia*, 2012, 1: 39-42

Od poprzedniego mojego spotkania z Państwem na łamach czasopisma ALERGIA upłynęło 2 lata. Był to okres, w którym wiedza na temat epidemiologii, patomechanizmów i postępowania w anafilaksji uległa dalszemu pogłębieniu.

Epidemiologia

Badania epidemiologiczne na całym świecie (dane z Europy, Stanów Zjednoczonych, Australii) wskazują na stały wzrost częstości anafilaksji, w szczególności tej wywołanej przez pokarmy [1,2,3]. Najwyższy odsetek hospitalizacji z powodu anafilaksji po pokarmach dotyczy dzieci w wieku < 5 lat, podczas gdy 7 przypadków śmiertelnych odnotowano w grupie młodzieży i młodych osób dorosłych w przedziale wieku 15-34 lata [3]. Dobrze znane i uniwersalne w skali całego świata pozostają alergeny pokarmowe jak owoce morza, orzechy arachidowe oraz orzechy innych gatunków, także w najmłodszej (<3rż) grupie wiekowej [1,2]. Praca Ball ułatwia interpretację kliniczną wyników badań w alergii na orzechy u dzieci – u tych uczulonych na orzechy arachidowe, oraz mających jednocześnie dodatnie testy skórne z orzechami innych gatunków, stwierdza się współwystępowanie alergii na wszystkie gatunki orzechów [4]. W przypadku dzieci uczulonych na orzechy arachidowe oraz przy ujemnych testach z orzechami innych gatunków, nie ma ryzyka wystąpienia objawów alergii po ich spożyciu.

Odmiennie, u dzieci uczulonych na inne gatunki orzechów niż arachidowe, przy ujemnych testach w kierunku uczulenia na orzechy arachidowe, występuje ryzyko współistnienia alergii na wszystkie gatunki orzechów.

Autorzy zachęcają do przeprowadzania, w warunkach kontrolowanych, doustnej prowokacji z orzechami, dla uniknięcia nieuzasadnionego stosowania ściśle eliminacyjnej diety u dzieci, które są uczulone wyłącznie na orzechy arachidowe [4]. Rola alergii pokarmowej w anafilaksji znalazła także potwierdzenie w badaniach Asero na populacji 1110 osób w wieku 12-79 lat we Włoszech [5]. Na podstawie sIgE i punktowych testów skórnych u 5% badanych rozpoznano alergię pokarmową, a jako główne alergeny pokarmowe zidentyfikowano panalergen roślinny występujący m.in. w świeżych owocach (tzw. białka transferowe lipidów, lipid transfer proteins), oraz krewetki i orzechy innych gatunków niż arachidowe. Także dane pochodzące z krajów niemieckojęzycznych uzyskane z krajowego rejestru ciężkich reakcji systemowych w latach 2006-2009 ujawniły, że w 197 odnotowanych przypadkach wśród dzieci i młodzieży, najczęstszymi czynnikami wywołującymi były odpowiednio: pokarmy – 58%, jad owadów- 24%, leki – 8%. Wśród alergenów pokarmowych najczęściej wywoływały objawy orzechy arachidowe oraz inne gatunki orzechów. W 18% przypadków dodatkowym czynnikiem wywołującym był wysiłek fizyczny. Najczęściej objawy kliniczne dotyczyły: skóry – 89%, układu oddechowego –

87%, układu sercowo-naczyniowego – 47% oraz układu pokarmowego – 43%. Około ¼ pacjentów doświadczyła więcej niż jednego epizodu anafilaksji [6].

Ostatnie prace, wskazują na łubin, jako nowy, wcześniej nie odnotowywany alergen pokarmowy, którego głównym źródłem w pożywieniu jest mąka łubinowa dodawana do wyrobów piekarniczych zwłaszcza w rejonie basenu Morza Śródziemnego.

Tym nie mniej uczulenie to nie wydaje się mieć dużego znaczenia klinicznego, a dodatnie wyniki badań wiążą się przede wszystkim z krzyżową reakcją pomiędzy łubinem a orzechami arachidowymi [7].

Niespotykaną w innych częściach świata, wysoką (14%) częstość hospitalizacji z powodu anafilaksji wywołanej wysiłkiem po spożyciu określonych pokarmów [mąka, soja w serze tofu, krewetki] (food dependent exercise induced anaphylaxis, FDEIA), podają autorzy z Korei i Japonii. W niektórych przypadkach dodatkowym czynnikiem wyzwalającym może być kwas acetylosalicylowy [8].

Odmienne niż w alergii na pokarmy, alergia na leki, w tym antybiotyki betalaktamowe wydają się mieć u dzieci istotnie mniejsze znaczenie kliniczne niż u dorosłych, wykazując tendencję do ustępowania wraz z wiekiem i upływem czasu od wystąpienia reakcji alergicznej. Większość przypadków podejrzanych o alergię na antybiotyki betalaktamowe, nie potwierdza się w badaniach diagnostycznych, ryzyko faktycznej alergii wzrasta w przypadku ciężkich wczesnych odczynów. Wiek, płeć i wywiad atopowy nie stanowią czynników ryzyka wystąpienia alergii na leki u dzieci [9]. Autorzy także podkreślają korzyści wynikające z wykonywania diagnostyki w kierunku alergii na leki u dzieci, dla postawienia prawidłowego rozpoznania i celem uniknięcia nieuzasadnionej restrykcji w stosowaniu określonego leku lub grupy leków [10].

Podstawę diagnostyki w przypadku odczynów natychmiastowych stanowią testy skórne, w przypadku odczynów późnych – testy prowokacyjne z zachowaniem wymaganych zasad bezpieczeństwa.

Wyniki badań kohortowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii i Irlandii wskazują także na duże bezpieczeństwo planowych szczepień przeciwko chorobom zakaźnym wieku dziecięcego – nie odnotowano przypadków anafilaksji u niemowląt i dzieci przedszkolnych, natomiast ostrożność należy zachować u dzieci z podwyższonym ryzykiem anafilaksji (np. niekontrolowana astma), u których występuje opóźniona reakcja poszczepienna [11].

Analiza czynników ryzyka wystąpienia anafilaksji dokonana w dużych kohortowych badaniach w Europie i w Stanach Zjednoczonych [12,13] potwierdziła znaczenie każdej postaci astmy oskrzelowej jako czynnika ryzyka.

W badaniach Gonzalez-Perez ryzyko anafilaksji było dwukrotnie wyższe w grupie chorych na astmę łagodną do umiarkowanej, a trzykrotnie u chorych na astmę ciężką w porównaniu do chorych bez astmy [12].

Najczęstszymi czynnikami przyczynowymi były:

- leki (w mechanizmie zależnym od IgE- penicylina i leki znieczulające w okresie okołoperacyjnym,
- w mechanizmie niezależnym od IgE - NSLPZ, kontrast do badań obrazowych) – 27%,
- pokarmy - 24%,
- jady - 12%.

Badania Irbarrena wskazują na 5,2 większe ryzyko anafilaksji u chorych na astmę, oraz istnienie zależności pomiędzy stopniem jej ciężkości i wzrostem ryzyka anafilaksji [13]. W innym retrospektywnym badaniu obejmującym 10-letni okres obserwacji scharakteryzowano grupę 294 dorosłych chorych hospitalizowanych z powodu anafilaksji. Grupę analizowano z uwzględnieniem ciężkości objawów anafilaksji. Prawie połowa chorych miała postawione rozpoznanie wstrząsu anafilaktycznego. Nie stwierdzono istotnych różnic co do płci pomiędzy grupą z rozpoznaniem wstrząsem vs. bez wstrząsu. Czynnikiem, które wykazywały związek z rozpoznaniem wstrząsu był starszy wiek chorych i cięższe objawy wstępne (sinica, omdlenie, dreszcze). Autorzy podkreślili konieczność przygotowania personelu medycznego do podjęcia adekwatnej interwencji w przypadku szybkiego pogłębienia się wstrząsu w tej grupie [14]. Koresponduje to z danymi z wielośrodkowego środkowoeuropejskiego badania przeprowadzonego wśród chorych dorosłych, w którym jako czynniki ryzyka wystąpienia objawów krążeniowych w przebiegu anafilaksji zidentyfikowano starszy wiek i anafilaksję po użądleniach owadów, a dla wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego reakcje wywołane przez żywność oraz współistnienie innej zależnej od IgE alergii [15].

Nowym, niezwykle interesującym czynnikiem, który może decydować o wzrastającej zapadalności, dotychczas nie podnoszonym w kontekście anafilaksji, jest niedobór vit. D3 [16].

Badania z USA i Australii wskazują na wyższą częstość przypadków anafilaksji na pokarmy, wyższą częstość wizyt w oddziałach ratunkowych oraz wzrost zapotrzebowania na adrenalinę w autostrzykawkach u chorych zamieszkujących tereny o niskim nasłonecznieniu [17]. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych na zlecenie Narodowego Instytutu Zdrowia stężenia Vit D3 < 15 ng/mL vs. > 30 ng/mL korespondowały z istotnie wyższym odsetkiem uczuleń na orzechy arachidowe [18].

Diagnostyka

Duży wkład w poznanie patomechanizmu anafilaksji u chorych uczulonych na jad owadów (Hymenoptera venom allergy, HAV) wniosły wielośrodkowe badania F. Rueff. Zgodnie z nimi stężenie podstawowe tryptazy (bsT, co odpowiada konstytutywnym nieaktywnym formom pro-alfa- i pro-beta-tryptazy) > 5 mcg/l wiąże się z ryzykiem cięższej reakcji anafilaktycznej po użądleniu owadów oraz cięższym przebiegiem odczynów poszczepiennych w trakcie protokołu dawki początkowej immunoterapii swoistej na jad owadów (VIT – venom immunotherapy). Wśród innych czynników ryzyka cięższego przebiegu HAV wskazano starszy wiek, płeć męską, stosowanie ACE, alergię na jad osy, oraz wcześniejsze łagodniejsze odczyny po użądleniach polnych [19,20]. Wstępne badania także wskazują na przydatność oznaczenia podstawowego stężenia tryptazy (bsT) w prognozowaniu ciężkich odczynów poszczepiennych w przebiegu protokołu dawki wstępnej VIT u dzieci [21].

Podwyższone stężenie bsT pozostaje znanym markerem systemowej mastocytozy, w przebiegu której przebieg anafilaksji po użądleniach owadów jest szczególnie ciężki, a immunoterapia powinna być prowadzona przez całe życie.

Wśród zaburzeń klonalnych komórek tucznych opisano nową rzadką jednostkę chorobową - zespół aktywacji mastocytów (MCAS), który cechuje gwałtowny przebieg, konstelacja objawów skórnych, gwałtowne bóle brzucha i głowy z dobrą odpowiedzią na leczenie ograniczające uwalnianie mediatorów z mastocytów [22]. Wcześniej autorzy zaproponowali algorytm diagnostyczny w prowadzeniu tych chorych [23].

Mutacje genowe

Podnosi się rolę czynników genetycznych w anafilaksji i konieczność lepszego ich poznania zarówno w procesach związanych z alergią na pokarmy jak i na jad owadów. Znana już, typowa dla zaburzeń klonalnych mastocytów, mutacja D816V c-kit - receptora powierzchniowego mastocytów o aktywności kinazy tyrozynowej, związana jest z ciężkim przebiegiem anafilaksji. Obecnie Niedoszytko w wstępnych wynikach badań wskazuje na polimorfizm genu p.M235T dla angiotensyny jako czynnika ryzyka rozwoju ciężkiej reakcji anafilaktycznej po użądleniu owadów [24]. Z kolei praca Karakis wskazuje na związek alleli genów zgodności tkankowej - HLA-b*18 oraz HLA-Cw*-7 z uczuleniem na jad owadów [25]. Badania Browna i Filipiak-Pittroff wskazują na mutację z utratą funkcji genu dla filagryny, jako czynnika ryzyka anafilaksji na orzechy arachidowe, bez względu na współistnienie AZS [26,27].

Badania laboratoryjne

Wiele opracowań, w ślad za wcześniejszymi pracami E. Simons podkreśla konieczność zabezpieczenia krwi dla uchwycenia podwyższonego stężenia dojrzałej beta-tryptazy u chorych konsultowanych z powodu anafilaksji w oddziała ED [28]. Pozwoliłoby to na potwierdzenie anafilaksji u części chorych, choć prawidłowe stężenie tego markera nie wyklucza reakcji systemowej, zwłaszcza wywołanej przez pokarm [29]. Niestety istnieje dodatkowe ograniczenie metodologiczne oznaczenia tryptazy. Jedyne dostępne zestawy Phadia ImmunoCAP Tryptase pozwala na oznaczenie łącznie obu postaci – nieaktywnej i aktywnej, co wskazuje na konieczność oznaczeń seryjnych w kolejnych próbkach krwi, dla uchwycenia zmiany stężeń. Czułość seryjnych oznaczeń koresponduje z ciężkością objawów anafilaksji i wynosi odpowiednio 55% oraz 75% w przypadkach o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Prace Borer-Reinhold wskazują z kolei na użyteczności oceny relatywnej zmiany stężenia tryptazy (Δ tryptase) u chorych z anafilaksją po użądleniach owadów [30]. W jednym z doniesień autorzy wskazują na przydatność oznaczenia tryptazy w ślinie po 4 minutach od wystąpienia objawów anafilaksji po pokarmach, choć ujemny wynik badania nie wyklucza alergii pokarmowej [31]. Natomiast stężenie tryptazy $> 45 \mu\text{g/l}$ jest przydatne w potwierdzeniu anafilaksji post mortem [32].

W diagnostyce odczynów zależnych od IgE, jeśli wyniki standardowych badań nie pozwalają na rozstrzygnięcie np. podwójnego uczulenia, coraz szerzej stosowane są tzw. diagnostyka CRD (component resolved diagnosis) oparta o alergeny rekombinowane oraz zastosowanie mikropłytek [33,34]. W diagnostyce alergii na jad owadów użycie rekombinowanych alergenów głównych jadu obu gatunków owadów Api m1 oraz Ves v5 pozwala z większym prawdopodobieństwem wykluczyć lub potwierdzić faktyczne podwójne uczulenie, choć czułość oznaczenia jest wyższa w przypadku Ves v5 niż Api m1 [35].

Test aktywacji mastocytów BAT (CD 63), jest kolejnym badaniem laboratoryjnym, które niesie potencjalne korzyści w diagnostyce anafilaksji na jad owadów u chorych z ujemnymi wynikami sIgE w surowicy i testach skórnych oraz w przypadku konieczności rozstrzygnięcia podwójnego uczulenia. Kosnik w kolejnych pracach wskazuje także na przydatność BAT w monitorowaniu VIT u dorosłych i dzieci, pomimo istnienia różnic w czułości metody pomiędzy tymi grupami wiekowymi (odpowiednio 87-100% vs. 67-75%) [36]. Tym nie mniej metoda ma ograniczenia, gdyż niewiele laboratoriów, stosuje dobrze wystandaryzowaną wiarygodną metodę BAT, co więcej szacuje się że 15-20% populacji nie wykazuje reaktywności (non-responders/ non-releasers) w teście BAT.

Immunoterapia swoista

Zwzględu na wrastającą dostępność immunoterapii podjęzykowej (sublingualimmunotherapy, SLIT), która została zaakceptowana w krajach

Unii Europejskiej jako alternatywa dla immunoterapii podskórnej (subcutaneous immunotherapy, SCIT) u chorych z alergicznym nieżytem nosa, wzrasta liczba chorych leczonych tą metodą. W porównaniu z immunoterapią podskórną, SLIT posiada lepszy profil bezpieczeństwa, co wynika z uruchomienia innych mechanizmów immunologicznych niż w przebiegu SCIT - fenotyp komórek prezentujących antygen w jamie ustnej – komórek Langerhansa i komórek dendrytycznych, wykazuje wyższą immunotolerancję i niższą immunogenność. Co prawda u 40-75% chorych leczonych SLIT występują łagodne objawy miejscowej reakcji alergicznej w zakresie błon śluzowych jamy ustnej, to jednak ich nasilenie rzadko wymaga redukcji dawki lub przerwania leczenia. Łącznie w piśmiennictwie opisano 11 przypadków anafilaksji w przebiegu SLIT, ale należy to rozpatrywać w kontekście 1 biliona dawek podanych od 2000 roku. Dane te istotnie potwierdzają wysoki profil bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej. Autorzy opracowania dotyczącego bezpieczeństwa leczenia wskazują na czynniki ryzyka [Tabela 1] i konieczność stosowania w standaryzowanych metod oceny objawów ubocznych. Schematy klasyfikacji objawów stosowane w Europie i Stanach Zjednoczonych nieznacznie różnią się między sobą [37].

TABELA 1 Potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia anafilaksji w przebiegu SCIT i SLIT [31]

czynniki zależne od immunoterapii SCIT/SLIT	czynniki zależne od pacjenta
<ul style="list-style-type: none"> • mieszanki alergenów 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze odczyny systemowe, w tym anafilaksja w przebiegu SLIT/SCIT
<ul style="list-style-type: none"> • protokoły szybkie immunoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze ciężkie odczyny miejscowe
<ul style="list-style-type: none"> • przedawkowanie 	<ul style="list-style-type: none"> • ostre zakażenia np. układu oddechowego
<ul style="list-style-type: none"> • niestandardyzowane alergeny 	<ul style="list-style-type: none"> • gorączka
<ul style="list-style-type: none"> • zaburzony/przerwany reżim leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia jamy ustnej lub uraz śluzówek jamy ustnej (owrzodzenie, zapalenie dziąseł) podczas SLIT
	<ul style="list-style-type: none"> • astma głównie ciężka/niekontrolowana
	<ul style="list-style-type: none"> • stan hormonalny (okres przedmiesiączkowy)
	<ul style="list-style-type: none"> • młody wiek
	<ul style="list-style-type: none"> • stres emocjonalny

	<ul style="list-style-type: none"> • wysiłek fizyczny
	<ul style="list-style-type: none"> • szczyt sezonu pylenia

Obiecujące są pierwsze wyniki badań klinicznych nad doustną i podjęzykową immunoterapią u osób uczulonych na orzechy arachidowe [38].

Podobnie przedstawiają się wyniki pilotażowych badań z zastosowaniem immunoterapii doustnej połączonej z leczeniem anti-IgE w alergii na białko mleka krowiego, choć przede wszystkim praktyczne zastosowanie mają wyniki badań wskazujące na szybsze nabywanie tolerancji na białko mleka przez dzieci, nie przestrzegające ścisłej diety eliminacyjnej, lecz eksponowane na małe objętości przetworzonego nabiału. Stosowanie w immunoterapii protokołów prowadzących do wzrostu stężenia antygenowo swoistych, nie należących do IgE przeciwciał, działa ochronnie w stosunku do ciężkich objawów alergii pokarmowej [39].

W odniesieniu do dzieci leczonych immunoterapią swoistą na jad owadów opisano wysoką skuteczność przy stosowaniu o połowę niższej dawki podtrzymującej (50 mcg vs 100 mcg), ale wyniki te muszą znaleźć potwierdzenie w ocenie odległych efektów leczenia [40,41]. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie omalizumabu dodanym do VIT u chorych źle tolerujących leczenie, także chorych z mastocytozą układową [42].

Wytyczne

W tym czasie ukazały się też nowe wytyczne organizacji międzynarodowych WAO dotyczące diagnostyki, leczenia i profilaktyki w anafilaksji [28], oraz postępowania w alergii na jad owadów AAAAI [43]. W opracowaniu pozostają nowe wytyczne EAACI nt. samodzielnego podania adrenaliny przez chorych z anafilaksją po użądleniach owadów. Adrenalina pozostaje lekiem z wyboru w anafilaksji. Trwają prace nad dostępnością preparatów o dłuższym niż dotychczas (kilka miesięcy) - trwającym do 24 miesięcy okresie ważności (preparat o nazwie handlowej Jext), podkreśla się także rolę preferencji pacjenta w wyborze rodzaju auto/ampułkostrzykawki, choć często czynnik ekonomiczny może zadecydować o ostatecznym wyborze pacjenta [44]. Wiele opracowań podkreśla nieustanną konieczność edukowania chorych i lekarzy nt. wskazań i sposobu podania adrenaliny z różnych form jej konfekcjonowania [45,46,47]. Istnieje także konieczność nieustannej aktualizacji algorytmów postępowania interwencyjnego u chorych z objawami ostrej reakcji alergicznej i anafilaksji oraz wysokiego wskaźnika predykcji dodatniej stosowanych zaleceń, co może usprawnić właściwe kodowanie rozpoznania anafilaksji w oddziałach szpitalnych oraz poprawić sposób interwencji [48,49]. Dane wskazują, że adrenalina nadal jest stosowana poniżej potrzeb [1,2,6,50,51]. Inni autorzy zwracają uwagę na różnice w interwencji przedmedycznej w zależności od obowiązujących przepisów legislacyjnych, z korzyścią dla chorych w tych krajach, w których te regulacje istnieją [52]. □

Pracę nadesłano 2012.03.15
Zaakceptowano do druku 2012.03.22

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)