

# ***Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo bilastyny. Część I***

## ***Clinical efficacy and safety of bilastine. Part I***

**Adam J. Sybilski<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>2</sup> Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych z Centrum Alergologii i Dermatologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

### **Streszczenie:**

Histamina jest najważniejszym mediatorem reakcji alergicznej. Jej funkcja ujawnia się poprzez działanie na receptor  $H_1$ . Na skutek reakcji antygen–przeciwciała z komórek tucznych uwalnia się histamina i pobudza receptory  $H_1$ . Reakcja ta w dużej mierze determinuje obraz kliniczny alergicznego nieżytu nosa, pokrzywki, alergii pokarmowej, astmy, atopowego zapalenia skóry. Kluczowa rola histaminy w tworzeniu reakcji alergicznej powoduje, że leki blokujące receptory  $H_1$  (leki przeciwhistaminowe) są podstawowymi preparatami w terapii chorób alergicznych. Mechanizm działania leków przeciwhistaminowych polega na ich konkurencyjnym i odwracalnym łączeniu się z receptorami  $H_1$ , co osłabia działanie histaminy jako mediatora procesu zapalnego.

Bilastyna jest lekiem przeciwhistaminowym  $H_1$  II generacji i wykazuje właściwości przeciwhistaminowe oraz przeciwalergiczne. Charakteryzuje się wysoką specyficnością w stosunku do receptorów  $H_1$  i znikomym powinowactwem do innych receptorów ( $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ). Ma szybki początek i długi czas działania.

Przedstawione opracowanie prezentuje metaanalizy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bilastyny. Wykazano, że lek ten powoduje statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek oraz poprawia jakość życia.

Bilastyna jako skuteczny i bezpieczny lek przeciwhistaminowy II generacji odgrywa istotną rolę w terapii chorób alergicznych. Jest rekomendowana i zarejestrowana do leczenia alergicznego nieżytu nosa.

### **Abstract:**

Histamine is the most important mediator of an allergic reaction. Its function is revealed by acting on  $H_1$  receptor. As a result of antigen–antibody reaction, histamine is released from mastocytes and stimulates  $H_1$  receptors. This reaction largely determines symptoms of allergic rhinitis, urticaria, food allergy, asthma and atopic dermatitis. The key role of histamine in the development of an allergic reaction causes  $H_1$  blockers (antihistamines) are the primary medications for the treatment of allergic diseases. The mechanism of action of antihistamines is based on their competitive and reversible association with  $H_1$  receptors, which reduces the action of histamine as an inflammatory mediator.

Bilastine is a second generation  $H_1$  antihistamine and has antihistamine and antiallergic properties. It has a high specificity for  $H_1$  receptors and negligible affinity for other receptors ( $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ). Bilastine has a rapid onset of action and a long duration of action.

The presented study presents meta-analyses evaluating the efficacy and safety of bilastine. Statistically significant reduction of allergic rhinitis and conjunctivitis symptoms and improvement of quality of life were demonstrated.

Bilastine as an effective and safe second-generation antihistamine plays an important role in the treatment of allergic diseases. It is recommended and registered for the treatment of allergic rhinitis.

**Słowa kluczowe:** bilastyna, skuteczność, bezpieczeństwo, alergiczny nieżyt nosa

**Key words:** bilastine, efficacy, safety, allergic rhinitis

## Wstęp

Alergiczny nieżyty nosa (ANN) i spojówek są powszechne na całym świecie, a częstość ich występowania wzrasta. Choroby alergiczne stanowią znaczne obciążenie społeczno-ekonomiczne dla pacjentów, ich rodzin i społeczeństwa. Zaburzenia te mają negatywny wpływ na fizyczne, psychiczne, społeczne, edukacyjne i zawodowe funkcjonowanie pacjentów, z konsekwencjami finansowymi dla systemów opieki zdrowotnej, a także dla społeczeństwa ze względu na zmniejszanie wydajności pracy [1].

Histamina (amina biogenna) jest najważniejszym mediatorem reakcji alergicznej. Działa za pośrednictwem czterech specyficznych receptorów, które różnią się efektami działania [2–4]. Receptory  $H_1$  i  $H_2$  występują w wielu komórkach (śródbłonna, nabłonka, mięśni gładkich, neuronach i komórkach układu immunologicznego). Na skutek reakcji antygen–przeciwciała histamina uwalnia się z komórek tucznych, pobudzając receptory  $H_1$  (ryc. 1). Pojawiają się objawy charakterystyczne dla zapalenia alergicznego: obrzęk, świąd, przekrwienie. Histamina, działając poprzez te receptory, w dużej mierze determinuje obraz kliniczny alergicznego nieżyty nosa (ANN), astmy, atopowego zapalenia skóry (AZS), pokrzywki, alergii pokarmowej [5].

Ze względu na rolę histaminy w reakcjach alergicznych wiele chorób alergicznych, w tym alergiczny nieżyty nosa i spojówek oraz pokrzywkę, leczy się lekami przeciwhistaminowymi  $H_1$  ( $LH_1$ ). Obecnie leki przeciwhistaminowe dzielimy na I i II generację. Trzeba jednak wyraźnie zaznaczyć, że stosowanie leków I generacji jest bardzo ograniczone, co wynika zarówno z wielu działań niepożądanych, jak i braku rzetelnych badań opartych na zasadach EBM [2].

Podstawowym mechanizmem działania leków przeciwhistaminowych jest receptorowe blokowanie transmisji sygnału histaminowego. Fundamentalną różnicą między generacjami  $LH_1$  jest zakres działania ogólnoustrojowego, warunkowany dystrybucją w organizmie, a także swoistością i powinowactwem do receptorów histaminowych. I generację  $LH_1$  charakteryzuje mniejsza swoistość w stosunku do receptora histaminowego ( $HR1$ ), a wpływ na wiele innych receptorów i dróg sygnałów komórkowych (receptory muskarynowe,  $\alpha$ -adrenergiczne, serotonergiczne, błonowe kanały jonowe) skutkuje licznymi efektami ubocznymi, w tym efektem antycholinergicznym i wpływem na układ krążenia oraz sedacją pacjenta (tab. 1) [6]. Światowe, europejskie i polskie standardy postępowania u pacjentów z ANN i z często mu towarzyszącym alergicznym zapaleniem spojówek za-

lecają doustne  $LH_1$  II generacji, które nie powodują sedacji ani nie wchodzi w interakcję z cytochromem P450 (rekommendacja silna), natomiast nie zalecają doustnych leków I generacji. W pierwszym rzucie preferowane jest stosowanie  $LH_1$  II generacji doustnych przed donosowymi. Idealny lek przeciwhistaminowy powinien być skuteczny w łagodzeniu objawów, mieć szybki początek i długi czas działania; najlepiej, aby można było podawać go raz dziennie i żeby nie powodował działań niepożądanych, takich jak senność. Bilastyna odpowiada temu profilowi.

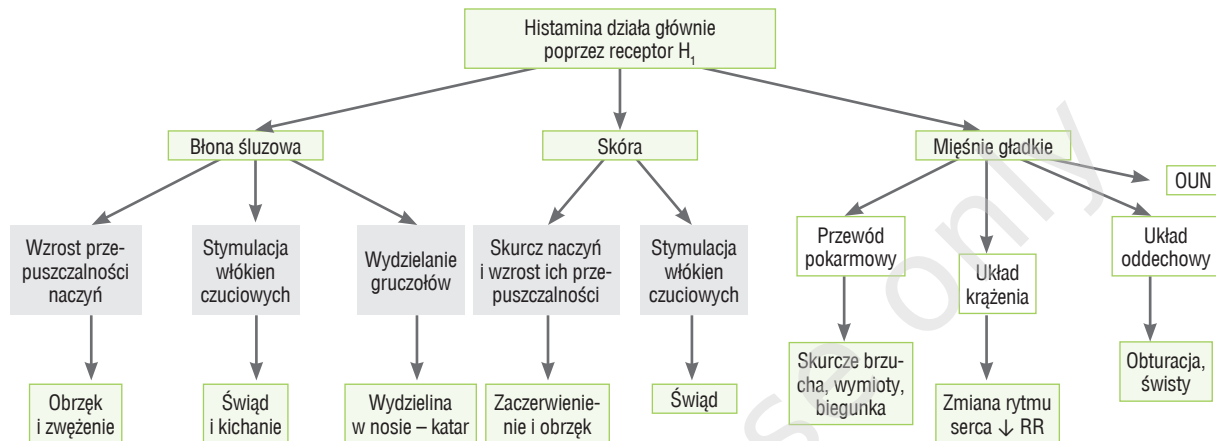
Bilastyna jest selektywnym lekiem przeciwhistaminowym II generacji. Została po raz pierwszy zatwierdzona w Unii Europejskiej w 2010 r. do leczenia objawowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, a obecnie jest dostępna w blisko 100 krajach.

## Profil farmakologiczny bilastyny

Antagoniści receptorów oraz ich odwrotni agoniści indukują stan dezaktywacji tych cząstek. Bilastyna jest lekiem przeciwhistaminowym  $H_1$  II generacji i wykazuje właściwości przeciwhistaminowe, a także przeciwalergiczne. Chociaż skuteczność leków przeciwhistaminowych II generacji jest zasadniczo podobna, to właściwości farmakokinetyczne i możliwość interakcji lek–lek i pokarm–lek są różne w przypadku poszczególnych substancji (tab. 2). Bilastyna ma wysoką specyficzność w stosunku do receptorów  $H_1$  i znikome powinowactwo do innych receptorów –  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$  – oraz innych receptorów związanych z białkiem G, w tym serotoniny, bradykininy, leukotrienu D4, muskarynowych M3,  $\alpha_1$ -adrenoreceptorów i  $\beta_2$ -adrenoreceptorów, które mogą być odpowiedzialne za działania niepożądane niektórych leków przeciwhistaminowych.

Bilastyna ma szybki początek i długi czas działania. Wykazano też, że ma długi czas przebywania na receptorze  $H_1$ , co skutkuje przedłużonym antagonizmem receptora, z 60–70-procentowym antagonizmem widocznym 24 h po podaniu. Jest podawana doustnie raz dziennie. Po podaniu doustnym wchłanianie się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 1–1,5 h. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu zmniejsza biodostępność bilastyny. W niedawnym badaniu stwierdzono, że spożycie pokarmu zmniejszyło bąbel wywołany histaminą w znacznie mniejszym stopniu tylko po 0,5 i 1 h od podania bilastyny w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo. W dłuższym okresie nie odnotowano tego efektu. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego po 4 dniach pokarm nie miał żadnego istot-

Rycina 1. Efekty działania histaminy w chorobach alergicznych (na podstawie [3]).



nego wpływu na reakcję bąbli w jakimkolwiek momencie [7]. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi ok. 60%, lek wiąże się z białkami osocza w 84–90%. Nie podlega znaczącemu metabolizmowi w wątrobie i ok. 95% jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (67%) lub moczem (33%). Średni okres półtrwania bilastyny w fazie eliminacji wynosi ok. 12–14,5 h. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ani u osób w podeszłym wieku. Bilastyna nie oddziałuje znacząco z układem enzymatycznym cytochromu P450 (CYP). To oraz brak metabolizmu wątrobowego ogranicza możliwość interakcji lek–lek. Bilastyna jest substratem dla P-glikoproteiny, która ogranicza jej przejście przez barierę krew–mózg, zmniejszając prawdopodobieństwo wystąpienia działań na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), takich jak uspokojenie polekowe [8].

### Skuteczność bilastyny w alergicznym nieżycie nosa i alergicznym zapaleniu spojówek

Alergiczny nieżyt nosa dotyka 10–40% osób na całym świecie i ma istotny negatywny wpływ na jakość życia (QoL, *quality of life*), sen i codzienną aktywność pacjentów. Pacjenci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wymagają szybko działającego, skutecznego i niewywołującego sedacji leczenia,

a nowoczesne doustne leki przeciwhistaminowe II generacji, takie jak bilastyna, spełniają te kryteria. Pacjenci często nie przyjmują leków przeciwhistaminowych zgodnie z wytycznymi, zamiast tego mają tendencję do leczenia się tylko wtedy, gdy odczuwają objawy, a przestają, gdy czują, że są one kontrolowane. Co więcej, przestrzeganie zaleceń jest zwykle gorsze u osób przyjmujących większą liczbę leków. *Compliance* może być lepszy, jeśli pacjenci muszą przyjmować tylko jedną tabletkę dziennie. Praktycznym przesłaniem dla lekarzy jest „uprościć leczenie”. Leki przeciwhistaminowe, które mogą być podawane raz dziennie i mają szybki początek działania, takie jak bilastyna, są praktyczną opcją dla pacjentów z alergicznym nieżyciem nosa [8]. Do tej pory przedstawiono wiele badań przeprowadzonych w dużych grupach pacjentów, które jasno pokazują skuteczność bilastyny w leczeniu ANN. Jako przykład można przedstawić wyniki ostatnio opublikowanej metaanalizy [9].

Autorzy przeszukali bazy danych Medline, Scopus, Web of Science i Cochrane pod kątem badań z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*) oceniających wpływ bilastyny na objawy histaminowe. Zebrali dane dotyczące całkowitej punktacji objawów (TSS, *Total Symptom Score*): blokada, wydzielina, kichanie oraz świąd, pieczenie, zaczerwienienie oczu, łzawienie, świąd uszu, całkowitej punktacji objawów nosowych (TNSS, *Total Nasal Symptom Score*), dys-

Tabela 1. Działania niepożądane leków przeciwhistaminowych I generacji (na podstawie [9]).

Leki przeciwhistaminowe	Wpływ na OUN	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	Objawy przedawkowania
I generacja	pobudzenie, splątanie, dystonia, dyskinezy, omamy, bóle głowy, sedacja, zaburzenia: koordynacji, uczenia się, pamięci, funkcji psychomotorycznych i czuciowo-ruchowych	zależny od dawki częstoskurcz zatokowy, tachykardia, wydłużenie okresu refrakcji przedsionków i arytmie nadkomorowe	ciężkie działania niepożądane ze strony OUN i serca – jeśli nie są leczone, mogą doprowadzić do śmierci

**Tabela 2.** Farmakodynamika, farmakokinetyka oraz działanie na OUN leków przeciwhistaminowych II generacji (na podstawie [1, 5]).

	Desloratadyna	Feksofenadyna	Lewocetyryzyna	Bilastyna	Rupatadyna
Czas maksymalnego stężenia ( $t_{max}$ ) (h)	≈3	1–3	0,9	1–1,5	0,75
Okres półtrwania eliminacji (t) (h)	27	11–15	8	14,5	5,9
Początek działania (h)	3	1–3	≈ 1	1	0,5
Czas działania (h)	24	24	24	24–26	24
Objętość dystrybucji (l/kg)	≈49	5,4–5,8	0,41	59,2	
Wydalanie z moczem (%)	41	11	85	28,3	34,6
Wydalanie z kałem	47	80	13	66,5	60,9
<b>Efekt</b>					
Senność (%)	0,7	0	2,1–6,8	1,8	
Sedacja (%)	0,1	b.d.	0,4	b.d.	
Wpływ na osłabienie zdolności psychomotorycznych	bez wpływu na prowadzenie pojazdów; działanie porównywalne z placebo	bez sedacji i wpływu na zdolności psychomotoryczne	w USA i UE zaleca się ostrożność przy prowadzeniu pojazdów i maszyn	bez sedacji i wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz przy spożywaniu alkoholu	bez sedacji i wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów

komfortu związanego z ANN mierzonego za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*) oraz QoL. Do analizy włączono 9 kontrolowanych badań z randomizacją obejmujących 3801 uczestników. Metaanaliza wykazała, że bilastyna była wybitnie skuteczniejsza od placebo, poprawiając TSS (MD = -22,06; 95% CI: -29,29 do 14,82;  $p < 0,00001$ ), TNSS (MD = -11,92; 95% CI: -16,29 do -7,55;  $p < 0,00001$ ). Bilastyna zmniejszała dyskomfort związany z ANN na podstawie VAS (MD = -15,39; 95% CI: -22,74 do -8,04;  $p < 0,0001$ ). Pod względem skuteczności (oceniającej wspomnianymi parametrami) była porównywalna z innymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji, takimi jak: cetyryzyna, feksofenadyna i loratadyna. ANN ma wyraźnie negatywny wpływ na QoL – powoduje ograniczenia w wielu obszarach codziennej aktywności, w tym koncentracji, produktywności, snu i funkcji seksualnych. W tej samej metaanalizie stwierdzono, że jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza RQOL (ocena samopoczucia fizycznego, psychicznego i emocjonalnego) u pacjentów z ANN stosujących bilastynę była statystycznie lepsza niż u tych, którzy stosowali placebo (SMD = -0,24; 95% CI: -0,42 do 0,06;  $p = 0,009$ ), i była podobna jak w przypadku innych LH<sub>1</sub> (desloratadyny i loratadyny) (SMD = 0,03; 95% CI: -0,14 do 0,19;  $p = 0,76$ ).

Długoterminowa skuteczność jest ważna w przypadku leków przeciwhistaminowych, szczególnie u pacjentów z przewlekłym ANN (PANN). Jednoramienne badanie, w którym 64 pacjentów z PANN leczono przez okres do 52 tygodni, potwierdziło, że skuteczność bilastyny w dawce 20 mg raz na dobę, w tym zmniejszenie TSS, TNSS i całkowitej oceny objawów ocznych (TOSS) oraz poprawa jakości

życia, utrzymywała się przez cały czas badania, czyli rok [10].

### Bezpieczeństwo bilastyny

Bilastyna jest na ogół dobrze tolerowana. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych/młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek częstość występowania działań niepożądanych była podobna w przypadku bilastyny (12,7%) i placebo (12,8%) [8, 11, 12]. W metaanalizie [13] 5 badań oceniających m.in. bezpieczeństwo bilastyny stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, senność i zmęczenie. Częstość działań niepożądanych była taka sama jak w przypadku placebo. Również liczba najczęstszych działań niepożądanych odnotowywanych po leczeniu bilastyną była podobna jak po terapii i innymi LH<sub>1</sub> (desloratadyną, cetyryzyną, feksofenadyną). We wszystkich 5 badaniach nie zgłoszono żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego.

Wśród leków przeciwhistaminowych H<sub>1</sub> II generacji działanie uspokajające, które może wpływać na funkcje poznawcze i psychomotoryczne oraz prawdopodobnie zdolność prowadzenia pojazdów, może nie być podobne. Pozytonowa tomografia emisyjna wykazała, że w porównaniu z innymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji bilastyna powoduje najniższe wysycenie mózgowych receptorów histaminowych H<sub>1</sub>. Bilastyna w dawce terapeutycznej (20 mg raz dziennie) nie działa uspokajająco, nie nasila działania alkoholu ani środków uspokajających OUN, nie upośledza zdolności prowadzenia pojazdów. Autorzy przedstawili opinię ekspercką, która mówi, że bila-

styna ma optymalny stosunek korzyści do ryzyka, spełniając wszystkie warunki, aby zagwarantować bezpieczeństwo kierowcom, którzy potrzebują leków przeciwhistaminowych, a tym samym uważana jest za lek przeciwhistaminowy z wyboru dla kierowców [14]. W otwartym teście jazdy pacjenci byli poddawani podstawowemu 30-minutowemu egzaminowi na symulatorze Formuły 1, otrzymywali bilastynę w dawce 20 mg przez 7 dni, a następnie przechodzili egzamin na prawo jazdy. Bilastyna nie miała negatywnego wpływu na osiągi podczas jazdy, nawet przy dużej prędkości, mierzone za pomocą średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej, jak również drugorzędowych punktów końcowych: utrzymania stałej prędkości i czasu do reakcji [15]. Dodatkowo japońskie Ministerstwo Ziemi, Infrastruktury, Transportu i Turystyki zatwierdziło bilastynę jako lek dopuszczony do stosowania przez pilotów.

### Miejsce bilastyny w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek

Bilastyna jako skuteczny i bezpieczny lek przeciwhistaminowy II generacji odgrywa istotną rolę w leczeniu chorób alergicznych. Jest rekomendowana i zarejestrowana do leczenia alergicznego nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek, a jej miejsce w tej terapii obrazuje rycina 2. W okresowym (sezonowym) nieżycie nosa powinna być stosowana jako lek pierwszego rzutu, a po ustąpieniu objawów należy ją odstawić i ewentualnie ponownie włączyć w momencie pojawienia się dolegliwości. Polecane jest też rozpoczęcie leczenia na 2–3 tygodnie przed okresem pylenia i wystąpienia objawów. W postaci całorocznej zaleca się stosowanie bilastyny w sposób ciągły w zależności od stopnia narażenia na działanie alergenu.

Takie postępowanie w ANN cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa oraz wysoką skutecznością działania.

**Rycina 2.** Leczenie ANN według ARIA 2008 i pozycja bilastyny w tych rekomendacjach.

Łagodny, okresowy	Umiarkowany/ciężki, okresowy	Łagodny, przewlekły	Umiarkowany/ciężki, przewlekły
Leki przeciwhistaminowe II generacji (np. bilastyna)			
Donosowe glikokortykosteroidy			
Donosowe kromony			
Donosowy lub doustny lek obkurczający (< 10 dni)			
Lek antyleukotrienowy			
Unikanie ekspozycji na alergeny i czynniki drażniące			
Immunoterapia alergenowa			

### Piśmiennictwo

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST et al. World Allergy Organization (WAO) white book on allergy: update 2013. Milwaukee, USA: World Allergy Organization 2013; 11-13: 27-31, 60-63.
2. Sybilski AJ, Samoliński B. Leki przeciwhistaminowe. In: Emeryk A (ed). *Alergiczny nieżyt nosa u dzieci*. Termedia, Poznań 2011: 182-96.
3. Simons FE. *Advances in H1-antihistamines*. N Engl J Med. 2004; 351: 2203-17.
4. Simons FE, Simons KJ. *H1 antihistamines: current status and future directions*. World Allergy Organ J. 2008; 1: 145-55.
5. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. *Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology*. Clin Exp Allergy. 2009; 39: 1786-800.
6. Jutel M. *Działanie sedacyjne leków przeciwhistaminowych*. Alergia. 2007; 1: 9-11.
7. Coimbra J, Campo C, Labeaga L et al. *Lack of clinical relevance of bilastine-food pharmacokinetic interaction assessed by inhibition of histamine-induced wheal and flare response in healthy volunteers*. Skin Allergy Meeting 2019 April 4-6; Munich, Germany.
8. Church MK, Tiongco-Recto M, Ridolo E et al. *Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies*. Curr Med Res Opin. 2020; 36(3): 445-54.
9. Abdelshafy AM, Abdallah SY, Hassan AF et al. *The Impact of Bilastine on Symptoms of Allergic Rhinitis and Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Am J Rhinol Allergy. 2022; 36(5): 684-94.
10. Okubo K, Gotoh M, Togawa M et al. *Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: results of an open-label trial*. Auris Nasus Larynx. 2017; 44(3): 294-301.
11. Leceta A, García A, Sologuren A et al. *Bilastine 10 and 20 mg in paediatric and adult patients: an updated practical approach to treatment decisions*. Drugs Context. 2021; 10: 2021-5-1.
12. Lynde CW, Sussman G, Dion PL et al. *Multidisciplinary Real-World Experience With Bilastine, a Second Generation Antihistamine*. J Drugs Dermatol. 2020; 19(2): 145-54.
13. Singh Randhawa A, Mohd Noor N, Md Daud MK et al. *Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis*. Front Pharmacol. 2022; 12: 731201.
14. Jáuregui I, Ramaekers JG, Yanai K et al. *Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving*. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15: 89-98.
15. Demonte A, Guanti MB, Liberati S et al. *Bilastine safety in drivers who need antihistamines: new evidence from high-speed simulator driving test on allergic patients*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018; 22(3): 820-8.

ORCID

A.J. Sybilski – ID – <http://orcid.org/0000-0003-2389-277X>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

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

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

*Adres do korespondencji*

**dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP**

II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia  
Podyplomowego w Warszawie

Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych,  
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

For non-commercial use only