prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz
I Klinika Neurologiczna,
Instytut Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med.
Halina Sienkiewicz-Jarosz

Zaburzenia snu w stwardnieniu rozsianym

Sleep problems in multiple sclerosis

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się rozsianym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego oraz występowaniem wieloogniskowych, zróżnicowanych objawów neurologicznych. Szczyt zachorowań przypada między 20. a 40. r.ż. Stwardnienie rozsiane to choroba przewlekła i obecnie nieuleczalna, jakkolwiek opracowano wiele leków modyfikujących jej przebieg. Najczęstszymi objawami są: niedowłady piramidowe kończyn, zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia, objawy móżdżkowe i gałkoruchowe, zaburzenia chodu oraz zaburzenia zwieraczy. Objawom SM towarzyszą również zaburzenia depresyjne, lękowe, a także zaburzenia snu.

Częstość występowania zaburzeń snu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wynosi ok. 40%. Do najczęstszych należą: bezsenność, zaburzenia oddychania w czasie snu oraz zespół niespokojnych nóg. W artykule zostały omówione najczęstsze zaburzenia snu w SM i sposoby ich leczenia.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, zaburzenia snu, leczenie

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease characterized by disseminated lesions of the central nervous system and the presence of usually multifocal, varied neurological symptoms. The peak incidence is usually between the ages of 20 and 40. The disease is currently incurable, however many drugs may influence its progression. The most common symptoms in MS are pyramidal limbs paralysis, visual disturbances, sensory disturbances, cerebellar and oculomotor symptoms, gait and urinary problems. Depressive, anxiety and sleep disorders are also common. The incidence of sleep disturbance in patients with multiple sclerosis reaches more than 40%. The most common sleep problems are insomnia, sleep breathing disorders, and restless leg syndrome. The article discusses the commonest sleep disorders in MS and their management.

Key words: multiple sclerosis, sleep disorders, treatment

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz
I Klinika Neurologiczna,
Instytut Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie
03-134 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
tel.: (22) 458 25 48
e-mail: jarosz@ipin.edu.pl

Copyright © Medical Education

WSTĘP

W stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*) zaburzenia snu występują dość powszechnie, a ich spektrum jest bardzo szerokie – od bezsenności, poprzez zaburzenia dobowego rytmu snu i czuwania, zaburzenia ruchowe związane ze snem, zaburzenia oddychania związane ze snem, narkolepsję, nadmierną senność, po zaburzenia zachowania podczas snu REM (RBD, *REM sleep behavior disorders*) i parasomnie. Ich właściwe rozpoznawanie i leczenie może mieć istotny wpływ na jakość życia pacjentów i przebieg samej choroby. Uważa się bowiem, że zaburzenia snu w SM mogą nasilać związany z chorobą zespół przewlekłego zmęczenia [1, 2]. Co więcej, zaburzenia snu mogą mieć związek z zaburzeniami nastroju. Opisany został również niekorzystny wpływ zaburzeń snu na percepcję bólu, jak i ryzyko depresji [3, 4]. Ponadto zaburzenia snu mogą się przyczyniać do postępujących zaburzeń funkcji poznawczych, które są jedną z głównych przyczyn utraty pracy przez osoby chorujące na SM. Podnoszony jest potencjalny związek zaburzeń snu z depresją i zespołem przewlekłego zmęczenia [5, 6]. Nie jest natomiast jasny związek zaburzeń snu z reakcją immunologiczną i ze skutecznością terapii immunomodulujących. Jednak podobnie jak w przypadku innych schorzeń, zidentyfikowanie i leczenie zaburzeń snu w SM może pozytywnie wpłynąć na przebieg tej choroby [6, 7].

ZABURZENIA SNU W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Bezsenność

Bezsenność jest definiowana jako: powtarzające się trudności z zaśnięciem (zwykle czas do zaśnięcia nie powinien przekraczać 30 min od położenia się do łóżka), trudności z utrzymaniem snu w ciągu nocy (niezamierzone przesypianie mniej niż 7–9 h), problemy z tzw. konsolidacją snu (sen nieciągły, przerywany stanami czuwania lub przebudzeniami), gorsza jakość snu, powodująca, że mimo przesypiania odpowiedniej liczby godzin wypoczynek nie jest efektywny, a także wczesne wybudzanie się ze snu nocnego i niemożność ponownego zaśnięcia [8, 9]. Rozpoznanie bezsenności wymaga również występowania w ciągu dnia objawów świadczących o niewystarczającym odpoczynku. Zatem osoby cierpiące na bezsenność powinny również skarżyć się na dyskomfort i zmęczenie w ciągu dnia. Bezsenność jest najczęściej opisywanym zaburzeniem snu i dotyczy znacznej części dorosłej populacji [10–12]. W stwardnieniu rozsianym rozpowszechnienie bezsenności szacuje się na 40–50% [13].

Bezsenność dzieli się na pierwotną, bez uchwytnej przyczyny, i wtórną, zwykle związaną z innymi schorzeniami, oraz krótkotrwałą, której objawy utrzymują się poniżej 3 miesięcy, i przewlekłą, z objawami powyżej 3 miesięcy; czasami wyróżnia się również bezsenność przygodną [14]. Może ona towarzyszyć np. intensywnej glikokortykosteroidoterapii stosowanej podczas rzutów choroby. Podział ten jest istotny m.in. ze względu na podejmowane interwencje. Konsekwencjami długotrwałego utrzymywania się złej jakości snu są: uczucie zmęczenia, problemy z pamięcią i koncentracją uwagi, zaburzenia nastroju, podenerwowanie oraz lęk. Zawsze, a w szczególności u chorych na stwardnienie rozsiane, ważne jest pytanie o występowanie tych zaburzeń, a następnie zebranie wywiadu w celu ustalenia przyczyny lub wykluczenia bezsenności wtórnej, w przypadku której możliwe jest leczenie. U chorych z SM zróżnicowanie objawów wynikających z bezsenności i zespołu przewlekłego zmęczenia jest dość trudne. Poza tym wiele objawów choroby może prowadzić do bezsenności wtórnej. Objawami lub chorobami współistniejącymi mogącymi nasilać zaburzenia snu są: zespół niespokojnych nóg, zaburzenia depresyjne, zespół pęcherza nadreaktywnego, ból neuropatyczny.

Postępowanie w tych sytuacjach należy podejmować równolegle z interwencjami bezpośrednio ukierunkowanymi na leczenie bezsenności. Główne zasady zostały omówione w pracy Katarelos i wsp. [15]. W tabeli 1 przedstawiono zestaw pytań, które należy zadać pacjentom zgłaszającym występowanie kłopotów ze snem.

TABELA 1

Zestaw pytań dla pacjentów ze skargami na bezsenność według Ramar i Olson, 2013 [16].

1. Od kiedy występują problemy ze snem?
2. Czy często zdarzają się kłopoty ze snem? Jakie są najczęstsze z nich?
3. Jakie są typowe godziny zasypiania i wstawania w dni wolne od pracy (weekend)?
4. Jak wygląda otoczenie, w którym śpi pacjent (światło, temperatura, hałas)?
5. Jaka jest aktywność osoby badanej przed snem (pora ostatniego posiłku, ćwiczenia fizyczne, praca)?
6. Jak pacjent funkcjonuje w ciągu dnia?
7. Czego pacjent oczekuje? Jak jego zdaniem powinien wyglądać jego odpoczynek (jak powinien działać na niego sen, czego potrzebuje, by się dobrze wyspać)?
8. Jaki jest ogólny stan zdrowia pacjenta i jakie leki przyjmuje?
10. Czy stosuje używki i ma nałogi (kawa, papierosy, dopalacze, narkotyki)?
11. Czy przyjmuje leki nasenne (od kiedy?, jak często?, w jakich dawkach?)?
12. Czy zostały wcześniej rozpoznane zaburzenia snu?

Postępowanie w przypadkach bezsenności zazwyczaj obejmuje terapię poznawczo-behawioralną (CBT, *cognitive behavioral therapy*) oraz stosowanie leków nasennych [17]. Terapia poznawczo-behawioralna ma dwie składowe:

1. poznawczą, która ma dostarczyć wiedzy potrzebnej do zmiany przekonań na temat snu, wskazówek na temat przygotowania się do snu i zmniejszenia wpływu czynników utrudniających sen
2. behawioralną, czyli zmianę stylu życia i zaimplementowanie uzyskanej wiedzy, np. unikanie sytuacji niekorzystnie wpływających na sen [18].

Udział CBT i farmakoterapii zależy od czasu trwania bezsenności. Celem interwencji behawioralnej jest przede wszystkim poprawa higieny snu i obejmuje ona działanie na kilku poziomach:

1. Wzmacnianie potrzeby snu poprzez: (a) skrócenie czasu spędzanego w łóżku, (b) wysiłek fizyczny późnym popołudniem

lub wczesnym wieczorem, (c) unikanie drzemek w ciągu dnia, (d) unikanie regularnego przyjmowania leków nasennych.
2. Wzmacnianie rytmu snu poprzez: (a) unikanie jasnego i niebieskiego światła wieczorem (telewizor, tablet, telefon), (b) regularny tryb życia, stałe pory wstawania i nocnego odpoczynku (również w weekendy).
3. Zmniejszanie napięcia psychicznego związanego z zaburzeniami snu: (a) unikanie długiego przebywania w łóżku, kiedy nie można zasnąć, (b) opuszczanie łóżka, jeśli nie można zasnąć, (c) usunięcie zegarka z zasięgu wzroku w sypialni, (d) dziennik snu [19].

W przypadku bezsenności krótkotrwałej możliwe jest zastosowanie leków z grupy niebenzodiazepinowych agonistów receptorów GABA, czyli tzw. leków „Z" (zolpidem, zopiklon, zaleplon) lub benzodiazepin (np. temazepam, estazolam) – jednak w obu przypadkach pacjenci powinni zostać poinformowani o ewentualnych działaniach niepożądanych i o ryzyku uzależnienia. Decydując się na zastosowanie leków nasennych z grupy agonistów receptorów benzodiazepinowych, należy zwrócić uwagę na to, że stosowanie leków o szybkim początku działania (np. zolpidemu, zopiklonu) wymaga poinformowania pacjenta, że lek powinien przyjąć tuż przed planowanym spoczynkiem. Leki z grupy „Z" należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez jak najkrótszy czas.

Farmakoterapia za pomocą leków „Z" jest podstawową metodą leczenia bezsenności przygodnej i krótkotrwałej. Nie należy rozpoczynać leczenia bezsenności przewlekłej bez wdrożenia interwencji behawioralnej zmierzającej do poprawy higieny snu, zaś leczenie farmakologiczne można traktować raczej jako uzupełnienie interwencji behawioralnych przy niepełnej skuteczności tych oddziaływań. Ważne, aby leki nasenne przyjmować w razie potrzeby, a nie regularnie. W większości przypadków stosuje się standardowe dawki, jednak u osób w wieku > 65. r.ż., osób z cechami uszkodzenia wątroby oraz u kobiet zaleca się zredukowanie ich o połowę [10–12]. U osób starszych istnieje ryzyko reakcji paradoksalnych, jak niepokój czy nadmierne pobudzenie.

Bezsenność przewlekła wymaga zastosowania leków z innych grup, w których przypadku nie ma ryzyka uzależnienia lub jest ono niskie. Sprawdzają się tu leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym, takie jak: trazodon, mianseryna, mirtazapina, doksepina. Stosowanie hydroksyzyny oraz neuroleptyków (np. kwetiapina, olanzapina, promazyna), jakkolwiek częste, nie jest zalecane. Przykładowe leki, które mogą być stosowane w leczeniu bezsenności, i ich dawki podsumowano w tabeli 2.

Warto również pamiętać o możliwości zastosowania leków, które mogą jednocześnie pozytywnie wpływać na inne niż zaburzenia snu aspekty funkcjonowania chorych na stwardnienie rozsiane. Na przykład u osób z objawami bólu neuropatycznego i bezsennością pomocne mogą być duloksetyna lub wenlafaksyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. nortryptylina, dezypramina, amitryptylina) oraz leki przeciwpadaczkowe z grupy gabapentynoidów (pregabalina, gabapentyna). Niektóre leki przeciwdepresyjne mogą nasilać objawy zespołu niespokojnych nóg, natomiast gabapentynoidy mogą je łagodzić [20].

Zespół niespokojnych nóg

Zespół niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) jest uważany za częste zaburzenie, w populacji ogólnej występuje u ok. 5% osób. RLS polega na odczuwaniu przymusu poruszania kończynami dolnymi podczas spoczynku. Objawy nasilają się wieczorem i w nocy i zwykle utrudniają zasypianie. Pierwotna postać RLS częściej występuje rodzinnie. Postać wtórna towarzyszy niedoborom pokarmowym (niedobór żelaza, złożone niedobory w celiakii), chorobom układowym, polineuropatiom, niewydolności wątroby i nerek [21]. Rozpowszechnienie RLS wśród osób z SM kształtuje się w dość szerokim zakresie – od kilkunastu do kilkudziesięciu procent. Osoby z RLS są zwykle starsze, chorują dłużej i mają bardziej nasilone objawy stwardnienia rozsianego [22].

W leczeniu zespołu niespokojnych nóg skuteczne i najczęściej stosowane są leki dopaminergiczne (lewodopa, ropinirol, pramipeksol, rotygotyna). Wiąże się z nimi ryzyko augmentacji, która jest definiowana jako wzrost nasilenia objawów w przebiegu długotrwałej farmakoterapii. W przypadku lewodopy po upływie 3 lat leczenia dotyczy ona nawet 80% pacjentów [23]. Skutecznymi lekami w RLS mającymi zdecydowanie mniejszy potencjał wywoływania augmentacji okazały się również gabapentynoidy (pregabalina i gabapentyna). Wykazano, że suplementacja żelazem przynosi pozytywne efekty jedynie w przypadkach RLS spowodowanego jego niedoborami [20].

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Zaburzenia oddychania w czasie snu obejmują ośrodkowy bezdech senny i obturacyjny bezdech senny. Ostatni charakteryzuje się powtarzającymi się epizodami niedrożności górnych dróg oddechowych i epizodami niedotlenienia podczas snu. U pacjentów z SM obturacyjny bezdech senny występuje istotnie częściej niż w populacji ogólnej, choć nadal nie ustalono, jaki jest powód tej zależności. U chorych na stwardnienie rozsiane wiele czynników może prowadzić do zaburzeń oddychania w czasie snu. Z jednej strony mogą to być klasyczne czynniki ryzyka, jak otyłość brzuszna, nieprawidłowości budowy anatomicznej, np. skrzywienie przegrody nosa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, depresja, z drugiej zaś – postęp choroby i pojawianie się ognisk w okolicy pnia mózgu sprzyja pojawieniu się centralnego bezdechu sennego wskutek bezpośredniego wpływu na napęd oddechowy [24]. Standardem w rozpoznawaniu zaburzeń oddychania w czasie snu jest badanie polisomnograficzne.

W leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego stosuje się interwencje niefarmakologiczne (kontrola masy ciała, unikanie spania na wznak), urządzenia zapewniające stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) oraz, w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości anatomicznych, leczenie chirurgiczne [15]. Wdrożenie interwencji w obturacyjnym bezdechu sennym może w pewnym stopniu niwelować zgłaszane przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym uczucie zmęczenia.

TABELA 2

Wybrane leki stosowane w terapii bezsenności (na podstawie [10–12, 19]).

Nazwa leku	Dawka początkowa w leczeniu zaburzeń snu	Dawka docelowa	Czas przyjmowania	Działania niepożądane	Pożądane efekty
Zolpidem	5 mg	5–10 mg	Bezpośrednio przed zaśnięciem	Senność, zmęczenie, zawroty, lunatykowanie, amnezja, wzrost ryzyka upadków u osób starszych	Ułatwia zasypianie
Zopiklon	3,75 mg	7,5 mg	Bezpośrednio przed zaśnięciem	Metaliczny smak w ustach, nudności, wymioty, zawroty głowy, senność, bezsenność z odbicia	Ułatwia zasypianie i utrzymuje sen
Zaleplon	5 mg	5–20 mg	Bezpośrednio przed zaśnięciem	Nudności, bóle głowy, bezsenność z odbicia	Ułatwia zasypianie, może być przyjmowany podczas epizodów przebudzenia i trudności z ponownym zaśnięciem
Estazolam	1 mg	1–2 mg	20 min przed snem	Terapia powinna trwać jak najkrócej, ponieważ istnieje niebezpieczeństwo pojawienia się uzależnienia fizycznego, psychicznego i tolerancji na lek; stosować doraźnie	Działa nasennie, przeciwlękowo i uspokajająco oraz wykazuje słabe działanie zmniejszające napięcie mięśniowe
Temazepam	10 mg	10–20 mg	30–60 min przed snem	Terapia powinna trwać jak najkrócej ze względu na ryzyko tolerancji i uzależnienia, senność, zawroty, zaburzenia czynności wątroby; stosować doraźnie	Działa nasennie, przeciwlękowo i uspokajająco, wykazuje umiarkowane działanie przeciwdrgawkowe oraz słabe działanie zmniejszające napięcie mięśniowe
Doksepina	1 mg (w Polsce dostępne są preparaty zawierające minimum 10 mg)	1, 3, 6 mg to dawki optymalne w leczeniu bezsenności	1 h przed snem	Może wywoływać senność i wydłużać czas reakcji	Ułatwia zasypianie, działa przeciwlękowo, a w wyższych dawkach przeciwdepresyjnie
Mianseryna	5 mg	10–30 mg	30–60 min przed snem	Może nasilać objawy RLS	Poprawia jakość snu poprzez jego wydłużenie i pogłębienie
Mirtazapina	3,25 mg	6,5–30 mg; w Polsce dostępne są preparaty zawierające minimum 15 mg	30–60 min przed snem	Może nasilać objawy RLS; powoduje przyrost masy ciała	Ułatwia zasypianie

PODSUMOWANIE

Przewlekła bezsenność, zaburzenia oddychania podczas snu oraz zespół niespokojnych nóg są najczęściej występującymi zaburzeniami snu u chorych na SM. Ich przyczyną mogą być czynniki niezwiązane z chorobą podstawową, np. warunki neuroanatomiczne, jednak w większości przypadków należy uznać rolę postępującego uszkodzenia struktur mózgu czy też wpływ leków modyfikujących przebieg choroby lub działających objawowo. Wczesne rozpoznawanie i leczenie zaburzeń snu, jak również objawów predysponujących do ich występowania, może zmniejszać objawy przewlekłego zmęczenia, poprawiać jakość życia chorych na SM i zmniejszyć ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby.

Piśmiennictwo

1. Brass SD, Li CS, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. J Clin Sleep Med. 2014; 10(9): 1025-31.
2. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H et al. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115(9): 1826-30.
3. Boe Lunde HM, Aae TF, Indrevag W et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. PLoS One. 2012; 7(11): e49996.
4. Amtmann D, Askew RL, Kim J et al. Pain affects depression through anxiety, fatigue, and sleep in multiple sclerosis. Rehabil Psychol. 2015; 60(1): 81-90.
5. Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N et al. Sleep and cognitive function in multiple sclerosis. Sleep. 2016; 39(8): 1525-33.

6. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. J Neurol Sci. 2002; 205(1): 51-8.
7. Hughes AJ, Turner AP, Alschuler KN et al. Association between sleep problems and perceived cognitive dysfunction over 12 months in individuals with multiple sclerosis. Behav Sleep Med. 2018; 16(1): 79-91.
8. Veauthier C. Sleep disorders in multiple sclerosis. Review. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15(5): 21. https://doi.org/10.1007/s11910-015-0546-0.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
10. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. Curr Pharm Des. 2012; 18(36): 5802-17.
11. Wichniak A. Zaburzenia snu. In: Jarema M, Rabe-Jabłońska J. Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
12. Wichniak A. Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu. In: Jarema M (ed). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk 2015.
13. Sakkas GK, Giannaki CD, Karatzaferi C et al. Sleep Abnormalities in Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2019; 21(1): 4. https://doi.org/10.1007/s11940-019-0544-7.
14. Skalski M. Bezsenność – patogeneza i leczenie. Kosmos. 2014; 63(2): 233-43.
15. Katarelos K, Piechal A, Kurkowska-Jastrzębska I. Zaburzenia snu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 2020; 36(1): 41-57.
16. Ramar K, Olson E. Management of common sleep disorders. Am Fam Physician. 2013; 88(4): 231-8.
17. Grabowski K. Terapia poznawczo-behawioralna bezsenności. Psychiatria. 2011; 8: 53-63.
18. Lande RG, Gragnani C. Nonpharmacologic approaches to the management of insomnia. J Am Osteopath Assoc. 2010; 110(12): 695-701.
19. Bieńkowski P, Samochowiec J, Sienkiewicz-Jarosz H et al. Bezpieczne stosowanie benzodiazepin w podstawowej opiece zdrowotnej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. Lekarz POZ. 2019; 5(3): 177-93.
20. Salminen AV, Winkelmann J. Restless Legs Syndrome and Other Movement Disorders of Sleep-Treatment Update. Curr Treat Options Neurol. 2018; 20(12): 55. https://doi.org/10.1007/s11940-018-0540-3.
21. Winkelmann J, Allen RP, Högl B et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). Mov Disord. 2018; 33(7): 1077-91. https://doi.org/10.1002/mds.27260.
22. Seferoğlu M, Sivaci AÖ, Tunç A. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in multiple sclerosis: a contributing factor for anxiety, disability, sleep disorder, and quality of life. Arq Neuropsiquiatr. 2020: S0004-282X2020005031201. https://doi.org/10.1590/0004-82X20200084.
23. Narowska D, Bożek M, Krysiak K et al. Frequent difficulties in the treatment of restless legs syndrome – case report and literature review. Psychiatr Pol. 2015; 49(5): 921-30. https://doi.org/10.12740/PP/35395.
24. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Hypnotic use and fatigue in multiple sclerosis. Sleep Med. 2015; 16(1): 131-7.

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.