



Journal of Health Study  
and Medicine

**2019, nr 1**

Redaktor naczelny / Editor in chief  
prof. dr hab. Jan Krakowiak

Skład / Adjustment, Typesetting  
Witold Kowalczyk

CC-BY-SA 3.0PL

ISSN 2451-1471

ul. Kilińskiego 109  
90-011 Łódź  
tel./fax: (042) 676 25 29 wew. 339  
e-mail: wydawnictwo@spoleczna.pl

Wersja elektroniczna publikacji jest wersją podstawową, dostępną na stronie:  
[jhsm.san.edu.pl](http://jhsm.san.edu.pl)

E-version is the original version of the article, available:  
[jhsm.san.edu.pl](http://jhsm.san.edu.pl)

Artykuły recenzowane / All the articles published are subject to reviews.

- 5 **A. Sarosiak, I. Minota, K. Koziół, M. Ołdak** | *Postępy i perspektywy współczesnej diagnostyki preimplantacyjnej. Część 1. Aspekty kliniczne i embriologiczne*
- 33 **A. Sarosiak, I. Minota, K. Koziół, M. Ołdak** | *Postępy i perspektywy współczesnej diagnostyki preimplantacyjnej. Część 2. Metody analizy genetycznej i aspekty etyczne*
- 63 **P. Trawka, K. Kędziora-Kornatowska i in.** | *Management of Breast Cancer in Elderly Women*
- 81 **J. Telak, D. Wąsowicz, O. Telak** | *Zastosowanie kodów kreskowych w służbie zdrowia*
- 95 **D. Walkowiak** | *Państwowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii – system czy systemy?*
- 111 **A. Marędziak, I. Jurczak** | *Ocena poziomu aktywności fizycznej i zachowań sedenteryjnych u młodzieży w wieku 13–15 lat z nadwagą i otyłością*
- 133 **A. Wolska, J. Wolska, A. Wolska** | *Białka fuzyjne jako specyficzna grupa biofarmaceutyków – zastosowanie kliniczne oraz niektóre działania niepożądane wybranych leków – etanerceptu, afliberceptu i abataceptu. Przegląd literatury*
- 157 **L. Golińska** | *Rola przezorności, lęku przed porażką i poczucia własnej skuteczności w zadowoleniu z pracy – badania menadżerów*





## Postępy i perspektywy współczesnej diagnostyki preimplantacyjnej. Część 1. Aspekty kliniczne i embriologiczne

### Recent Advances and Prospects of Preimplantation Genetic Testing. Part 1. Clinical and Embryological Aspects

Anna Sarosiak<sup>1,2</sup>, Ilona Minota<sup>1</sup>, Katarzyna Koziol<sup>3</sup>, Monika Ołdak<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Zakład Genetyki, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Warszawa

<sup>2</sup>Studium Medycyny Molekularnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Przychodnia Lekarska Novum, Warszawa

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Centrum Biostruktury  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>1</sup>Department of Genetics, Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Warsaw

<sup>2</sup>Postgraduate School of Molecular Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw

<sup>3</sup>Novum Fertility Clinic, Warsaw

<sup>4</sup>Department of Histology and Embryology, Center for Biostructure Research, Medical  
University of Warsaw, Warsaw

#### Streszczenie

Niepłodność stanowi istotny problem społeczny i medyczny, który dotyczy co piątej pary starającej się o potomstwo. Chociaż zapłodnienie pozaustrojowe (*in vitro fertilization*, IVF) jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia niepłodności, to nadal trwają intensywne badania nad jego optymalizacją na kilku płaszczyznach.

Czynniki genetyczne należą do najczęstszych przyczyn niepowodzeń ciąży. Dlatego w przypadku nawracających poronień, przy zaawansowanym wieku matki oraz dla par, które są szczególnie obciążone wysokim ryzykiem przeniesienia chorób uwarunkowanych genetycznie na swoje

potomstwo, rekomenduje się wzbogacenie IVF o badania preimplantacyjne (*preimplantation genetic testing*, PGT).

W PGT do badań wykorzystywane są najczęściej komórki zarodkowe (blastomery lub komórki trofoektodermy) pobrane w fazie przedimplantacyjnego rozwoju zarodka w warunkach *in vitro* i/lub ciątka kierunkowe pobrane z komórki jajowej przed zapłodnieniem lub po zapłodnieniu, sporadycznie także plemniki. Metoda ta obejmuje genetyczną analizę pozyskanego materiału, a głównym jej celem jest identyfikacja zarodków lub gamet, które są wolne od różnego rodzaju zmian genetycznych. Na sukces PGT składają się dwa główne elementy takie jak pozyskanie odpowiedniej jakości materiału biologicznego oraz wybór najbardziej adekwatnej i rzetelnej metody analizy genetycznej.

W niniejszej pracy omówiono aspekt kliniczny i embriologiczny PGT. Przedstawiono cele, założenia i wskazania do poszczególnych typów badań genetycznych wyróżnianych w PGT. Opisano wszystkie aktualnie dostępne metody pozyskiwania materiału biologicznego do tego typu badań. Scharakteryzowano wady i zalety biopsji poszczególnej frakcji komórkowej w różnych stadiach rozwojowych zarodka i opisano obecnie preferowane podejście przy wyborze materiału biologicznego do PGT oraz nowe kierunki rozwoju dla jego pozyskiwania i zmniejszenia ingerencji w strukturę zarodka.

### **Słowa kluczowe**

diagnostyka preimplantacyjna, niepłodność, zapłodnienie pozaustrojowe, mozaicyzm zarodkowy

### **Abstract**

*Infertility is a major social and medical problem affecting one in five couples trying to conceive. Although in vitro fertilization (IVF) is one of the most effective methods in infertility treatment, it still requires further optimization at several levels.*

*Genetic factors are among the most common causes of pregnancy failure. In case of recurrent pregnancy loss, at the advanced maternal age and for couples at high risk of transmitting a genetic disease to their offspring, it is recommended to enrich IVF with preimplantation genetic testing (PGT).*

*PGT uses polar bodies collected from oocytes before or after fertilization, single sperms and/or embryo cells (blastomeres or trophectoderm cells) col-*

lected during the preimplantation phase of the embryo development under *in vitro* conditions. PGT involves genetic analysis of the collected material to identify embryos or gametes that are free from any pathogenic genetic changes. The success of PGT depends on obtaining the right quantity and quality of biological material from oocyte or embryo and selecting the most appropriate and reliable method of genetic analysis.

Here we discuss the embryological and clinical aspects of PGT. We describe aims and indications for particular subtypes of PGT. We present all currently available biopsy techniques and discuss advantages and disadvantages of biopsy of particular cell fractions at different stages of embryo development. We also analyze the influence of biopsy on embryo development and describe currently preferred approach for the selection of the biological material for PGT. We also show new direction of the development of the non-invasive methods reducing interference into the embryo structure.

### **Key words**

*preimplantation diagnosis, infertility, fertilization in vitro, mosaicism*

### **Wykaz skrótów**

aCGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (*array comparative genomic hybridization*),

ADO – zjawisko wypadania alleli (*allele drop-out*),

ART – techniki wspomaganego rozrodu (*assisted reproductive technologies*),

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (*fluorescent in situ hybridization*),

ICM – węzeł zarodkowy (*inner cell mass*),

IVF – zapłodnienie pozaustrojowe (*in vitro fertilization*),

NICS – nieinwazyjny screening chromosomów (*noninvasive chromosome screening*),

PA – preferencyjna amplifikacja (*preferential amplification*),

PBs – ciała kierunkowe (*polar bodies*),

PB1 – ciało kierunkowe I rzędu (*first polar body*),

PB2 – ciało kierunkowe II rzędu (*second polar body*),

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction*),

PGD – preimplantacyjna diagnostyka genetyczna (*preimplantation genetic diagnosis*),

PGS – preimplantacyjne genetyczne badania przesiewowe (*preimplantation genetic screening*),

PGT – preimplantacyjne badania genetyczne (*preimplantation genetic testing*),  
PGT-A – preimplantacyjne badanie genetyczne dla aneuploidii (*preimplantation genetic testing for aneuploidies*),  
PGT-M – preimplantacyjne badanie genetyczne dla chorób monogenowych (*preimplantation genetic testing for monogenic diseases*),  
PGT-SR – preimplantacyjne badanie genetyczne dla rearanżacji strukturalnych (*preimplantation genetic testing for structural rearrangements*),  
TE – trofoektoderma (*trophectoderm*),  
WGA – reakcja amplifikacji całego genomu (*whole genome amplification*).

## 1. Wprowadzenie

Niepłodność definiowana jest jako niezdolność do osiągnięcia ciąży w czasie 1 roku regularnego współżycia w celach prokreacyjnych. Stanowi ona istotny problem ogólnospołeczny, demograficzny, a także jest niekiedy przyczyną rozpadu związków. Według Ministerstwa Zdrowia (Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013–2016) niepłodność dotyczy około 15% społeczeństwa polskiego w wieku prokreacyjnym, co stanowi około 1,5 mln par.

Klinicznie niepłodność jest wysoce heterogeniczną jednostką chorobową o złożonej etiologii, która obejmuje czynniki środowiskowe i genetyczne. Niepłodność dotyka w takim samym stopniu kobiety, jak i mężczyzn. Do głównych przyczyn niepłodności u kobiet należą m.in. zaburzenia owulacji, endometrioza, niedrożność lub upośledzona funkcja jajowodów, nieprawidłowości w budowie anatomicznej, czynniki psychogenne i jatrogenne, w tym terapia chorób nowotworowych, a także coraz późniejszy wiek, w którym kobiety decydują się na macierzyństwo. U mężczyzn za główną przyczynę niepłodności uznaje się słabą jakość nasienia, która może być skutkiem uszkodzenia jąder lub nasieniowodów spowodowanego różnymi czynnikami, np. przebytymi chorobami zakaźnymi. Zdarza się, że za pomocą rutynowych badań nie można ustalić przyczyny niepłodności i taką niepłodność określa się mianem nieokreślonej albo idiopatycznej.

Jeżeli możliwe postępowanie wyczekujące lub wdrożona terapia niepłodności nie przynoszą oczekiwanego skutku w postaci samoistnej ciąży, często jedynym sposobem na posiadanie własnego potomstwa jest skorzystanie z technik wspomaganego rozrodu (*assisted reproductive technologies, ART*). Do głównych metod ART zalicza się inseminację we-



wnątrzmaciczną, zapłodnienie *in vitro* (*in vitro fertilization*, IVF), jego odmianę – docytoplazmatyczną mikroiniekcję plemnika do komórki jajowej (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) i przeniesienie (*transfer*) zarodków do macicy.

Chociaż IVF jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia niepłodności, to nie jest metodą w 100% skuteczną, która zawsze prowadzi do ciąży i urodzenia zdrowego potomstwa. Różne źródła szacują, iż powodzenie procedury IVF w zależności od przyczyny niepłodności, a także wieku kobiety wynosi od 20% do 50%. Wskaźnik ciąży definiuje się jako łączną liczbę ciąży, w tym żywych urodzeń i poronień występujących w danej grupie kobiet (kobiet w wybranym wieku, dla określonego obszaru geograficznego) i w określonym przedziale czasu. W procedurze IVF wskaźnik ciąży na jedną pobraną komórkę jajową szacuje się na ok. 5% [1]. W związku z tym panuje ogólna zgoda co do tego, że wciąż istnieje potrzeba poprawy skuteczności metod obecnie stosowanych w ART.

## 2. Genetyczne przyczyny niepłodności

Szacuje się, że ponad 50% przypadków niepłodności ma podłoże genetyczne. Około 50% samoistnych poronień, które dotyczą 10–15% wszystkich ciąży, jest związanych z występowaniem nieprawidłowości genetycznych u zarodka [2]. Liczne badania oparte na metodach pozwalających na analizę całego genomu komórek rozrodczych oraz komórek pobranych z zarodków wskazują, że przeważającą większość tych nieprawidłowości stanowią aneuploidie (>96%). Aneuploidalne zarodki zazwyczaj nie implantują w macicy lub obumierają i ulegają poronieniu we wczesnym etapie ciąży. Analizując wyniki opublikowanych dotychczas badań, nie można jednoznacznie określić odsetka zarodków dotkniętych aneuploidami bądź innymi nieprawidłowościami chromosomowymi u człowieka. Ma na to wpływ wiele czynników, takich jak rodzaj zastosowanej metody detekcji zaburzeń genetycznych, różnice w stymulacji hormonalnej stosowanej w procedurze IVF, a co za tym idzie – różne liczby dojrzałych oocytów pobranych od pacjentek stanowiących badaną grupę czy też stadium rozwoju zarodka, z którego pobierany jest materiał do badań [3].

Do tej pory wielokrotnie potwierdzono występowanie istotnej korelacji między wzrostem liczby aneuploidalnych zarodków a wiekiem matki. W badaniach przeprowadzonych przez Demko i wsp., obejmujących analizę całego genomu komórek pobranych z dużej grupy 37 711 zarod-

ków, udział aneuploidalnych zarodków w przedziale wiekowym kobiet do 27 lat oszacowano na ok. 30–40%, w przedziale wiekowym 27–35 lat utrzymywał się on na równym poziomie ok. 40%, następnie gwałtownie rósł do poziomu 90% aneuploidalnych zarodków dla kobiet w wieku 45 lat [4].

Standardowym postępowaniem w procedurze IVF jest morfologiczna klasyfikacja zarodków i nadawanie pierwszeństwa do transferu zarodkom o prawidłowej strukturze i o prawidłowym przebiegu rozwoju. Co istotne, według badań C. Márqueza i wsp. przeprowadzonych w grupie 1255 zarodków stwierdzono, że aneuploidie występują często w zarodkach prawidłowo wyglądających pod względem morfologicznym. Natomiast zarodki obciążone poliploidią lub mozaikowością mogą częściej wykazywać cechy dysmorficzne, opóźniony rozwój lub obumierać we wczesnym etapie embriogenezy w stosunku do zarodków aneuploidalnych. Nie zauważono związku między wiekiem matki a poliploidalnością i mozaikowością zarodków [5,6]. Wynika z tego, że wiele zarodków podawanych do transferu na podstawie oceny morfologicznej to zarodki aneuploidalne. Aneuploidie są zatem uznawane za najczęstszą przyczynę niepowodzeń implantacji w procedurze IVF [7].

Kolejnym istotnym czynnikiem odpowiadającym za niepowodzenia ciąży u niepłodnych par są rearanżacje strukturalne chromosomów. Translokacje wzajemne zrównoważone oraz robertsonowskie u jednego z partnerów identyfikuje się u około 4–5% par z niepowodzeniami ciąży, inwersje zaś spotyka się u około 1% par. Nosicielstwo rearanżacji zrównoważonej spotyka się u par z poronieniami nawracającymi dziesięć razy częściej niż w populacji ogólnej [8]. Pacjenci ze strukturalnymi rearanżacjami chromosomów napotykają wiele problemów reprodukcyjnych, w tym niski odsetek ciąż, częste samoistne poronienia i zwiększone ryzyko posiadania potomstwa o niezrównoważonym, genetycznie nieprawidłowym genomie. Wynika to z wysokiej częstości występowania gamet o niezrównoważonym genomie u tych osób. Najczęstszą nieprawidłowością strukturalną chromosomów są translokacje wzajemne, obserwowane u około 0,16% populacji ogólnej. Szacuje się, że około 70% zarodków powstałych u par, w których jedno z rodziców jest obciążone wzajemną translokacją, jest nieprawidłowych [9].

W celu zwiększenia wskaźników implantacji zalecane jest, aby pacjenci z nieprawidłowościami w genomie uzupełniali IVF o badania pre-

implantacyjne (*preimplantation genetic testing*, PGT) do oceny materiału genetycznego komórek jajowych przed ich zapłodnieniem lub zarodków przed ich transferem do macicy.

### 3. Diagnostyka preimplantacyjna (PGT)

Podstawową strategią towarzyszącą procedurze IVF jest zastosowanie odpowiednich metod PGT do analizy materiału genetycznego zarodków i/lub komórek rozrodczych w celu zwiększenia szansy na posiadanie zdrowego dziecka u rodziców obciążonych chorobą genetyczną, a także metod PGT pozwalających na ograniczenie wpływu czynników genetycznych na implantację zarodka w przebiegu procedury IVF i tym samym skrócenie czasu do uzyskania prawidłowej ciąży.

PGT to najwcześniejsza metoda diagnostyczna dostępna w dziedzinie badań prenatalnych. Jej istnienie jest możliwe dzięki rozwojowi technik ART i wymaga współpracy doświadczonych specjalistów z zakresu embriologii oraz genetyki. PGT obejmuje analizę od wybranych fragmentów DNA do badania całego genomu, maksymalnie w rozdzielczości rzędu pojedynczej pary zasad w badanym materiale biologicznym otrzymywanym w procedurze biopsji embriologicznej. PGT zapobiega zagnieżdżeniu się uszkodzonego zarodka i w ten sposób pozwala na uniknięcie ryzyka dylematu terminacji ciąży, jeżeli okaże się, że w tradycyjnej diagnostyce prenatalnej płód jest obciążony chorobą genetycznie uwarunkowaną. Dlatego uważa się, że PGT jest cenną opcją diagnostyczną i terapeutyczną dla kobiet, które wcześniej przeżyły zakończenie ciąży po wykryciu uszkodzenia płodu w konwencjonalnej diagnostyce prenatalnej [10].

Obecnie ogólny termin PGT odnoszący się do technik diagnostyki preimplantacyjnej zastępuje stosowane dotychczas terminy PGD (*preimplantation genetic diagnosis*) oraz PGS (*preimplantation genetic screening*). PGT jest terminem podstawowym i dzieli się na trzy podkategorie badań genetycznych ze względu na ich ukierunkowanie na identyfikację różnych zmian genetycznych w materiale genetycznym zarodków i/lub gamet. Są to: (i) badania identyfikujące warianty genetyczne związane z występowaniem chorób monogenowych (*preimplantation genetic testing for monogenic diseases*, PGT-M), (ii) badania pod kątem występowania aberracji chromosomów (*preimplantation genetic testing for aneuploidies*, PGT-A) oraz (iii) badania pod kątem występowania rearanżacji strukturalnych (*preimplantation genetic testing for structural rearrangements* PGT-SR) [11].

W PGT każdy badany przypadek jest indywidualny i interpretacja wyników w kontekście klinicznym należy do lekarza specjalisty (genetyka klinicznego), pacjentom udziela się konsultacji genetycznej przed badaniem i po jego wykonaniu i decyzje o transferze zapadają w konsultacji z pacjentami. Wybór metody testowania genetycznego zależy od rodzaju badanej zmiany genetycznej i wybranego dla danego pacjenta postępowania diagnostycznego, a także od zaplecza i doświadczenia danej placówki. Aspekt badań genetycznych i preferowanej metodologii w badaniach poszczególnych zaburzeń genetycznych został szczegółowo opisany w drugiej części pracy pt. *Metody analizy genetycznej i aspekty etyczne*.

### **3.1. Diagnostyka chorób monogenowych (PGT-M)**

Głównym celem PGT-M jest wybór tych zarodków, które są wolne od obciążeń genetycznych związanych z dziedzicznymi chorobami monogenowymi. Diagnostyka tego typu ma szczególne zastosowanie dla rodzin, w których u jednego z partnerów występuje choroba genetyczna bądź oboje partnerzy są nosicielami wariantów sprawczych dla choroby monogenowej i/lub dana choroba genetyczna występuje już u starszego potomstwa. Badania PGT-M można zastosować do detekcji dowolnych wariantów, które mogą być wykryte w standardowej diagnostyce genetycznej osób dorosłych. Mogą być to zmiany punktowe, ekspansje trójnukleotydowe, zmiany typu indel, dziedziczone lub powstające *de novo*, warunkujące występowanie chorób monogenowych autosomalnych dominujących, recesywnych, a także chorób sprzężonych z płcią i chorób mitochondrialnych [12]. Badanie PGT-M może być zastosowane do detekcji więcej niż jednego wariantu genetycznego i więcej niż jednej choroby w zarodkach w obrębie jednego cyklu diagnostycznego [13]. W niektórych przypadkach, m.in. gdy nie są dostępne wystarczające informacje o historii choroby w rodzinie pacjentów, dla par z różnymi wariantami w tym samym genie i w przypadku wystąpienia wariantu *de novo* od strony partnera, do analizy genetycznej mogą być wykorzystane pojedyncze plemniki pobrane od pacjenta. Przeprowadzenie analizy STR lub haplotypowania pojedynczych plemników pozwala na określenie allelu związanego z badaną zmianą genetyczną [14].

Najczęstszym wskazaniem do PGT-M jest mukowiscydoza, w dalszej kolejności różne schorzenia, takie jak genetyczne choroby narządów zmysłów (m.in. niedosłuch warunkowany występowaniem częstych wa-

riantów w genie *GJB2* i zespoły chorobowe, w których zaburzenia narządów zmysłów występują jako objawy główne lub towarzyszące, tj. zespół Wolframa), dystrofie mięśniowe i rdzeniowy zanik mięśni, anemia sierpowata,  $\beta$ -talasemia, choroba Huntingtona, choroba Charcota-Mariego-Tootha, achondroplazja i syndrom Marfana [15].

W polskim prawie procedura PGT jest dozwolona wyłącznie ze wskazań medycznych i nie dopuszcza się zastosowania PGT w celu wyboru cech fenotypowych dziecka z wyjątkiem sytuacji, gdy taka procedura pozwoliłaby na uniknięcie ciężkiej, nieuleczalnej choroby dziedzicznej (Dz.U. poz. 1087, art. 26. 1 ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności). Jednak wyżej wspomniane wskazania medyczne i cechy fenotypowe nie zostały szczegółowo zdefiniowane.

PGT-M stosuje się także do identyfikacji zarodków, które mają specyficzne cechy, np. określony typ ludzkiego antygeny leukocytarnego (więcej informacji o tego typu diagnostyce w drugiej części pracy pt. *Metody analizy genetycznej i aspekty etyczne*).

### **3.2. Diagnostyka aberracji chromosomowych (PGT-A)**

Metoda PGT-A była pierwszym rodzajem PGT zastosowanym klinicznie. Historia metody sięga lat 90. XX w., kiedy Handyside, Kontogianni i Winston przeprowadzili pierwsze pomyślne badania z wykorzystaniem metody PCR na ludzkich embrionach w 1989 roku, z pierwszymi narodzinami w 1990 roku. W tych pierwszych przypadkach PGT-A wykorzystano do oznaczania aneuploidii chromosomu X [16]. W Polsce ten rodzaj diagnostyki zastosowano po raz pierwszy w 2005 r. Pierwszym ośrodkiem, który wprowadził PGT-A do procedury IVF, była Klinika Leczenia Niepłodności INVICTA.

PGT-A służy identyfikacji aberracji liczbowych chromosomów w badanych zarodkach i/lub ciałkach kierunkowych w celu wyboru lub priorytetyzacji prawidłowych (wolnych od aberracji) zarodków do transferu. Kluczowym założeniem badania PGT-A jest ograniczenie odsetka poronień i poprawienie efektywności IVF poprzez zwiększenie współczynników implantacji zarodków i uzyskanych ciąż w danej jednostce czasu oraz zwiększenie szansy na posiadanie zdrowego (wolnego od aberracji chromosomowych) potomstwa.

Diagnostyka tego typu jest szczególnie zalecana kobietom, u których przyczyną niepłodności są poronienia o nieznannej etiologii (histo-

ria dwóch lub więcej poronień), będących w wieku powyżej 35 lat i/lub które mają dziecko lub nosiły płód z aberracjami chromosomowymi [17]. PGT-A jest także często zalecane parom, u których: wystąpiły przynajmniej dwa niepowodzenia w procedurze IVF (niepowodzenia implantacji), stwierdzono niepłodność idiopatyczną, występuje współczynnik męski niepłodności (niska ilość i/lub jakość nasienia). W niektórych klinikach PGT-A jest używane rutynowo w cyklach IVF z dawstwa komórek jajowych. PGT-A może być stosowane jako procedura towarzysząca PGT-M w celu identyfikacji zarodków jednocześnie nieobciążonych dziedziczną chorobą monogenową i o prawidłowej liczbie chromosomów.

Większość współczesnych metod do analizy całogenomowej wykorzystywanych standardowo w PGT-A ma także ograniczoną możliwość (rozdzielczość) do wykrywania dużych insercji i delecji w materiale genetycznym zarodka (>5Mb), powstających najczęściej *de novo* w gametogenezie lub podczas podziałów mitotycznych w dalszym etapie rozwoju zarodka.

### 3.3. Diagnostyka rearanżacji strukturalnych (PGT-SR)

PGT-SR służy do identyfikacji rearanżacji strukturalnych fragmentów chromosomów w badanych zarodkach w celu selekcji zarodków o prawidłowym (wolnym od rearanżacji) lub zrównoważonym genomie do transferu. Diagnostyka tego typu ma szczególne zastosowanie dla par, u których jeden z partnerów jest nosicielem translokacji wzajemnej, robertsonowskiej lub inwersji i/lub u których zidentyfikowano delecje i/lub duplikacje fragmentów chromosomów, które mają historię występowania rearanżacji strukturalnych chromosomów w rodzinie lub które mają już potomstwo z rearanżacjami chromosomowymi [9]. W przypadku występowania translokacji chromosomowej u mężczyzny do szacunkowej predykcji szansy na powodzenie procedury IVF może zostać wykorzystana metoda analizy pojedynczych plemników. W tego typu analizie ocenia się odsetek plemników o nieprawidłowym genomie i tym samym szansę na utworzenie prawidłowego zarodka [18].

Większość współczesnych metod wykorzystywanych standardowo w PGT-SR nie pozwala na odróżnienie genomu zrównoważonego od prawidłowego. Zastosowanie metod do analizy całogenomowej o bardzo wysokiej rozdzielczości i metody celowane, takie jak tradycyjna metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescent in situ hybridization*; FISH),



pozwalają jednak na przeprowadzenie takiej analizy w celu uzyskania zdrowego potomstwa nieobciążonego nosicielstwem rearanzacji rozpoznanej u rodzica/rodziców (więcej informacji o tego typu diagnostyce w drugiej części pracy pt. *Metody analizy genetycznej i aspekty etyczne*).

#### **4. Materiał biologiczny w badaniach PGT**

W zależności od typu prowadzonej diagnostyki, rodzaju badanej zmiany genetycznej oraz praktyki danego ośrodka PGT może być wykonywane z wykorzystaniem komórek powstałych w gametogenezie (ciałek kierunkowych, plemników) i/lub komórek pozyskanych z zarodka w różnych stadiach rozwoju embrionalnego (ryc. 1). W tym rozdziale zostaną przedstawione relatywne korzyści oraz wady płynące z wykorzystania każdej z poniższych metod.

##### **4.1. Plemniki**

Analiza genomu pojedynczych plemników jest nieinwazyjną metodą stosowaną w wybranych przypadkach do analizy materiału genetycznego mężczyzny w procedurze PGT-M do określania haplotypu związanego z daną zmianą genetyczną lub PGT-SR do określenia częstości występowania rearanzacji chromosomowych w gametach pacjentów z translokacjami [19]. W procedurze embriologicznej frakcja komórkowa nasienia jest izolowana ze świeżego ejakulatu poprzez wirowanie w gradiencie gęstości lub z wykorzystaniem innych metod frakcjonujących, a następnie płukana w medium hodowlanym i porcjowana. Pojedyncze gamety męskie, plemniki, są oddzielane techniką mikromanipulacji i przenoszone do osobnych kropli medium hodowlanego i poddawane lizie komórkowej. DNA pojedynczych plemników jest poddawane amplifikacji w obrębie wybranych fragmentów w reakcji PCR lub całogenomowej amplifikacji w reakcji WGA, a następnie poddawane analizie genetycznej metodą dostosowaną do danego przypadku klinicznego i zgodnie z praktyką danego ośrodka.

##### **4.2. Ciałka kierunkowe**

Ciałka kierunkowe (*polar bodies*, PBs) służą do redukcji materiału genetycznego oocytu poprzez eliminację połowy diploidalnego zestawu chromosomów w podziale mejotycznym w komórce jajowej, pozostawiając ją haploidalną. Ciało kierunkowe I rzędu (PB1) powstaje po pierwszym po-

dziale mejotycznym, natomiast ciało kierunkowe II rzędu (PB2) po drugim podziale mejotycznym oogenezy, który zachodzi na skutek połączenia się komórki jajowej z plemnikiem. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy PBs nie pełnią żadnej fizjologicznej funkcji w procesie rozwoju zarodka, ich biopsja jest całkowicie bezpieczna i nie wpływa na dalszy rozwój zarodka [20]. PBs są wykorzystywane w PGT od przeszło trzech dekad, jednak aktualnie istnieje stosunkowo niewiele laboratoriów PGT, w których testy genetyczne wykorzystujące PBs są nadal rutynowo stosowane. Ta procedura była powszechna w państwach (np. we Włoszech, w Szwajcarii i w Niemczech), w których regulacje prawne zabraniały genetycznego testowania komórek pochodzących z zarodka. W wielu z tych państw wskutek zmiany przepisów prawnych dopuszczono ostatecznie badanie komórek pochodzących z zarodków [21]. W związku z wieloma argumentami przeważającymi na korzyść badania materiału pochodzącego z zarodków odchodzi się od testowania PBs.

PBs zawierają wyłącznie matczyzny materiał genetyczny, zatem głównym ograniczeniem tej metody jest fakt, że nie uwzględnia ona badania materiału genetycznego przyszłego ojca oraz wyklucza wykrycie wszelkich zmian powstających w procesie rozwoju zarodka. PB1 może być pobierane przed zapłodnieniem komórki jajowej (ryc. 1A), a PB2 jest wyrzucane przez komórkę po jej zapłodnieniu (ryc. 1B). Procedura ich pobierania polega na mechanicznym lub laserowym nacięciu osłonki przejrzystej i pobraniu ciała zlokalizowanego na zewnątrz dojrzałej komórki jajowej (ryc. 1A,B) [22].

W PGT-M, na podstawie badania PB1 i PB2 możliwe jest ustalenie genotypu oocyty (tzw. analiza pośrednia). Gdy w analizie PB1 pobranego od heterozygotycznego osobnika (kobiety, która jest nosicielką wariantu genetycznego) identyfikuje się genotyp homozygotyczny pod względem badanej zmiany, można wnioskować, że w oocycie znajduje się normalny allel. Taka dedukcja sprawia, że potencjalnie wytypowany nieobciążony genetycznie oocyt może zostać zapłodniony w procedurze IVF i zostać przekazany do transferu. Odwrotnie, genetycznie prawidłowe PB wskazuje genetycznie nieprawidłowy oocyt, zatem taki oocyt nie jest kwalifikowany do IVF.

W diagnostyce pojedynczego genu należy wziąć pod uwagę występowanie rekombinacji genetycznej w DNA komórki jajowej przed oddzieleniem PB1. Jeżeli w badaniu w PB1 zostanie zidentyfikowany genotyp



heterozygotyczny, wskazujący na zajście rekombinacji, niezbędna jest biopsja PB2 w celu ostatecznego ustalenia genotypu oocytu. Jest to konieczne ze względu na losową segregację chromatyd w drugim podziale mejotycznym, która w takiej sytuacji może doprowadzić do powstania zarówno obciążonej, jak i nieobciążonej genetycznie komórki jajowej. W praktyce prawie wszystkie ośrodki przeprowadzające PGT-M z użyciem PBs wykorzystują oba PBs do badania, gdyż często analiza tylko jednego PB nie daje wystarczająco wiarygodnej informacji do oceny genotypu oocytu. Jest to głównie związane z możliwym brakiem amplifikacji jednego z alleli wskutek zjawiska wypadania alleli (*allele drop-out*, ADO) oraz preferencyjnej amplifikacji alleli (*preferential amplification*, PA). W przypadku badania obu PBs utracona zostaje możliwość prekonceptyjnej diagnostyki oocytu, ponieważ aby uzyskać PB2 do badania, musi dojść do zapłodnienia komórki jajowej.

Błędy mejotyczne mogą prowadzić do powstania aneuploidalnych komórek jajowych, z których w znaczącej większości przypadków po zapłodnieniu powstaje zarodek aneuploidalny. Błędy mogą wystąpić podczas jednego z dwóch podziałów mejotycznych, w których powstają PBs, ale są częstsze podczas tworzenia PB1. Tworzenie PB1 wpływa na status ploidalności PB2, np. rozdział chromatyd przed anafazą w PB1 może indukować tworzenie aneuploidalnego PB2. Dlatego tworzenie PB1 jest szczególnie ważnym czynnikiem w tworzeniu prawidłowego zarodka [23].

Zjawisko nondysjunkcji obserwuje się zdecydowanie częściej podczas oogenezy niż spermatogenezy. Znaczna większość zarodkowych aneuploidii (około 80%) jest pochodzenia matczynego [24]. Ryzyko nondysjunkcji wzrasta wraz z wiekiem matki, powoli po ukończeniu 29. roku życia, następnie znacznie szybciej po 35. roku życia [25]. Identyfikacja w PB1 nieprawidłowej liczby chromosomów może oznaczać, że badany oocyt jest aneuploidalny i nie klasyfikuje się do zapłodnienia. Taki wynik należy jednak potwierdzić w analizie PB2, szczególnie ze względu na możliwość wystąpienia zjawiska korekcji błędu mejozy I poprzez wystąpienie odpowiadającego błędu korygującego w mejozie II, co może dotyczyć nawet 45% zarodków powstałych z oocytu z wykrytymi błędami mejotycznymi [26]. W wyniku tego zjawiska analiza PB1 może być obciążona wysokim odsetkiem odrzuconych oocytów, które mogłyby ulec autokorekcji i potencjalnie rozwinąć się w prawidłowy zarodek.

Unikalną zaletą biopsji PB1 jest to, że można ją przeprowadzić przed zapłodnieniem komórki jajowej. Jest to jedyna możliwość diagnozy na poziomie gamet, która w razie wykrycia nieprawidłowości nie zakłada eliminacji zarodków. W przypadku niektórych par sprzeciwiających się badaniu zarodków (np. ze względów ideologicznych) jest to jedyna dopuszczalna forma diagnostyki preimplantacyjnej. Niestety ilość pozyskanego materiału diagnostycznego w przypadku biopsji PB jest bardzo mała, a wyniki otrzymane z analizy pojedynczej komórki mogą być obciążone stosunkowo dużym błędem diagnostycznym wynikającym ze zjawiska ADO i PA.

### 4.3. Blastomery

Do niedawna biopsja blastomeru była najczęściej stosowaną procedurą w PGT [27]. Procedura pobrania odbywa się najczęściej w 3. dniu po zapłodnieniu, gdy całkowita liczba komórek w prawidłowym zarodku wynosi od 6 do 8. Przed wykonaniem biopsji zarodki zostają przeniesione do środowiska wolnego od jonów wapnia i magnezu, co ułatwia oddzielenie i pobranie komórek. Sama procedura jest bardzo podobna do biopsji PBs, polega na nacięciu osłonki przejrzystej za pomocą lasera, rozwarstwienia mechanicznego lub ekspozycji na kwaśny roztwór Tyrode'a. Komórki usuwa się przez wprowadzenie pipety i zassanie ich lub przez wytlóczenie, kładąc nacisk na zewnętrzną osłonkę zarodka (ryc. 1C) [28]. W taki sposób pobierane są jeden lub dwa blastomery. Transfer zarodka poddanej analizie genetycznej wykonuje się w 5. dniu cyklu IVF, zapewnia to więc wystarczająco dużo czasu na przeprowadzenie niektórych badań genetycznych, wybranie i przeniesienie zdrowych zarodków, które rozwinęły się do stadium blastocysty [27]. W materiale z biopsji blastomeru lub trofoektodermi, w przeciwieństwie do analizy PBs, analizie podlega materiał genetyczny pochodzący od obojga rodziców.

Istnieje powszechna zgoda co do tego, że biopsja blastomeru/ów opóźnia kompaktację i blastulację zarodków, co prowadzi do zmniejszenia ich potencjału implantacyjnego [29, 30]. Inwazyjność biopsji jednego blastomeru w stosunku do biopsji dwóch blastomerów pozostaje natomiast kwestią sporną [31, 32]. Faktem jest natomiast, że nie zawsze biopsja jednej komórki dostarcza wystarczających informacji na temat materiału genetycznego zarodka. Badania przeprowadzone na grupie blastomerów uzyskanych z biopsji zarodków wykazały, że wydajność diagnostyczna

reakcji łańcuchowej polimerazy (*polimerase chain reaction*, PCR) wyniosła 88,6% dla analizy jednej komórki (grupa I) i 96,4% dla analizy dwóch pobranych komórek (grupa II). W przypadku PGT metodą FISH nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w skuteczności (odpowiednio 98,2 i 97,5% w grupie I i II) [33]. Ponadto analiza drugiej komórki pobranej z zarodka może być niezbędna do wyjaśnienia wątpliwego wyniku otrzymanego z biopsji jednej komórki.

Analiza więcej niż jednej komórki po biopsji daje szansę na wykrycie mozaicyzmu zarodkowego. Pełny zakres tego zjawiska ujawniono w badaniu, w którym wszystkie pojedyncze komórki pobrane z zarodków w 3. dniu rozwoju poddano kompleksowej analizie chromosomów [34]. Wykazano w nim, że niektóre trzydniowe zarodki składają się z mieszaniny normalnych komórek i komórek aneuploidalnych, podczas gdy niektóre zarodki mają tylko nieprawidłowe komórki i inne nieprawidłowości w każdej komórce; są to tzw. chaotyczne zarodki. Szacuje się, że odsetek mozaikowości zarodków w 3. dniu rozwoju, w której co najmniej jedna komórka ma inną ploidalność od reszty komórek w zarodku, wynosi od około 60% [35]. Koncepcja, że trzydniowe zarodki pokazują wysoki poziom mozaicyzmu, została zakwestionowana przez Capalbo i wsp., którzy postulowali, że mozaikowość blastomerów jest w dużej mierze spowodowana błędami technicznymi dokonanymi w aCGH, chociaż inni autorzy odrzucili to twierdzenie, powołując się na wysoki poziom walidacji i udowodnioną wiarygodność aCGH na poziomie badania pojedynczej komórki [36, 37].

Część zarodków w stadium bruzdkowania, zdiagnozowanych jako aneuploidalne, podlega zjawisku autokorekcji w stadium blastocysty, m.in. przez selektywną apoptozę lub alokację nieprawidłowych komórek do trofoektodermy [38, 28]. Jednakże ze względu na brak możliwości śledzenia mechanizmu tego zjawiska i oceny potencjału zarodka do autokorekcji, zarodki zidentyfikowane jako nieprawidłowe najczęściej nie są przekazywane do transferu [38]. Mimo że w PGT-A z użyciem blastomerów często skutecznie przewiduje się ploidalność płodu, ograniczenia takie jak mozaikowość i nieprzewidywalna autokorekta komplikują wystawianie prawidłowej diagnozy, nawet przy użyciu bardzo dokładnych technologii. Dlatego współcześnie niemożliwe jest całkowite wyeliminowanie ryzyka odrzucenia zarodka zdolnego do prawidłowego rozwoju, choć takie ryzyko jest niskie. Ostatecznie randomizowane badania

kliniczne potwierdziły, że pobranie blastomerów z zarodka w stadium bruzdkowania istotnie zmniejsza jego potencjał do implantacji, podczas gdy pobranie komórek trofoektodermy nie powoduje takiego efektu [30]. W świetle licznych korzyści wynikających z biopsji blastocysty w stosunku do biopsji trzydniowego zarodka obecnie zalecanym rozwiązaniem w biopsji zarodków jest pobieranie komórek trofoektodermy [39].

#### 4.4. Komórki trofoektodermy

Ludzka blastocysta zawiera około 120–130 komórek rozmieszczonych pomiędzy węzłem zarodkowym (*inner cell mass*, ICM), z którego rozwija się płód, a otaczającymi komórkami trofoektodermy (*trophectoderm*, TE), z której rozwija się łożysko i błony płodowe. Od 2016 roku biopsja blastocysty jest rekomendowanym podejściem w technikach PGT. Diagnostyczne zastosowanie biopsji blastocysty zostało zaproponowane przez McArthura i zespół laboratorium IVF z Sydney (Australia) [40]. Biopsja na tym etapie jest technicznie łatwiejsza niż na etapie bruzdkowania oraz od pobierania PB. Polega na tzw. wspomaganym wylęganiu zarodka w 3. dniu rozwoju, czyli wykonaniu za pomocą lasera otworu o wymiarach 25–30  $\mu\text{m}$  w osłonce przejrzystej, hodowli do dnia 5. w celu utworzenia się przepukliny z trofoektodermy i pobraniu przez rozciągnięcie i laserowe odcięcie od ok. 5 do 10 komórek. Usuwane są tylko komórki TE, nie naruszając ICM, dlatego ten rodzaj biopsji uważa się za bezpieczniejszy i mniej inwazyjny dla zarodka niż pobieranie pojedynczego blastomeru [41]. Otrzymuje się przy tym znacznie większą liczbę komórek do badań w porównaniu z poprzednimi metodami (ryc. 1D), co wpływa na lepszą reprezentatywność mozaikowatości zarodków i na mniejsze ryzyko wystąpienia ADO oraz PA w analizie genetycznej [28, 40]. Użycie komórek trofoektodermy jest też preferowanym materiałem diagnostycznym w badaniu preimplantacyjnym poziomu heteroplazmii [42].

Celem pracy zespołu Johnson i wsp. było zbadanie aneuploidii w ludzkich blastocystach i oceny różnicy pomiędzy genomem komórek TE a ICM [35]. Badanie przeprowadzono na grupie kobiet o średniej wieku 31 lat. Łącznie przebadano 51 blastocyst z wykorzystaniem metody aCGH do analizy całogenomowej. W około 80% blastocyst nie wykryto aberracji chromosomowych, u 14,2% stwierdzono obecność aneuploidii, a w pozostałych 5,8% wystąpiły strukturalne rearanżacje chromosomowe. To samo badanie powtórzono, analizując TE pochodzącą z biopsji

tych samych zarodków. Zgodny wynik otrzymano dla 96,1% porównywanego materiału, dla pozostałych 3,9% wystąpiła niezgodność między TE i ICM. W obu przypadkach różnica dotyczyła zarodków ze stwierdzoną rearanżacją chromosomową. Na podstawie tego badania wnioskowano, że genom komórek TE jest dobrym odzwierciedleniem genomu komórek ICM.

Dłuższa hodowla zarodka *in vitro* do 4–5 dnia ułatwia zidentyfikowanie nieprawidłowych morfologicznie i nierozwijających się zarodków. Około jednej trzeciej zarodków mających nieprawidłowości chromosomalne na etapie bruzdkowania nie udaje się rozwinąć do stadium blastocysty, w ten sposób poddaje się je naturalnej selekcji, ograniczając tym samym liczbę zarodków do badania w PGT z wykorzystaniem komórek trofoektodermy [43].

#### **4.5. Płyn z blastocelu i medium hodowlane – techniki nieinwazyjne**

Alternatywą dla ingerencji w strukturę zarodka mogą się okazać metody wykorzystujące odkrycie z 2013 roku, w którym Palini i wsp. wykazali obecność wolnego zarodkowego DNA w płynie jamy blastocelu [44]. Płyn ten można pozyskać podczas nakłuwania blastocysty (ang. *blastocentesis*) w rutynowym procesie witrifikacji – nowoczesnej praktyce stosowanej w kriokonserwacji zarodków przeznaczonych do IVF. Objętość otrzymanego płynu waha się w przedziale 0,3–0,5 nl i nie miał on do tej pory żadnego zastosowania.

Ustalenie obecności DNA w płynie z blastocelu rozpoczęto od amplifikacji pojedynczej kopii genu *GAPDH*. Do badania zastosowano technikę PCR w czasie rzeczywistym. Produkt amplifikacji uzyskano w 9 z 16 (56%) próbek płynu. Po optymalizacji metody wskaźnik wykrywalności w tym badaniu wyniósł 89,7% (26/29 próbek).

Na podstawie powyższych badań oszacowano, że średnia zawartość genomowego DNA w płynie blastocelu wynosi 9,9 pg. Pięć kolejnych próbek płynu poddano reakcji amplifikacji całogenomowej (*whole genome amplification*, WGA). Powodzenie amplifikacji odnotowano w 80% próbek. Dwie próbki przeznaczono do całogenomowego badania z wykorzystaniem metody aCGH, osiągając rozdzielczość do ok. 5 Mb. Otrzymane rezultaty pozwoliły na ustalenie płci, w obu badanych próbkach wykryto chromosom Y i było to zgodne z przeprowadzonym wcześniej testem PCR. Dodatkowo wykryto nieprawidłowości chromosomalne. Fakt, że

badanie aCGH dało wyniki przydatne do interpretacji, oznacza, że znaczna część DNA w blastocycie nie jest tak zdegradowana jak zakładano uprzednio [44]. Niestety wskaźnik interpretowalnych wyników przy użyciu tego materiału badawczego jest znacznie niższy w porównaniu z biopsją blastomeru lub TE, w których odsetek interpretowalnych wyników szacuje się na 98–99% [45].

Wykonywanie PGT bez biopsji zarodków niesie ze sobą korzyści w postaci uproszczenia procedury i zmniejszenia jej inwazyjności poprzez uniknięcie pobierania komórek zarodkowych, jednak metoda ta wymaga szeregu badań i testów przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej. Obawy dotyczące badania są związane z pochodzeniem pobieranego w ten sposób DNA i wątpliwością, że nie reprezentuje ono całego genomu zarodka, ponieważ pożywki hodowlane stosowane w procedurze IVF mogą zawierać frakcje DNA obcego pochodzenia. Ponadto zasugerowano, że DNA znajdujące się w płynie blastocelu może być uwalniane z nieprawidłowych lub zdegenerowanych komórek, np. na skutek zjawiska autokorekcji zarodków, i dlatego nie może być tak reprezentatywne jak DNA wyizolowane z komórek nienaruszonych. Co za tym idzie – w takich testach istnieje zwiększone ryzyko otrzymania fałszywie dodatniego wyniku i odrzucenia zdrowego zarodka, jednak takie ryzyko w mniejszym bądź większym stopniu towarzyszy każdej z wcześniej przedstawionych metod. Co więcej, procedurę możemy nazwać nieinwazyjną, ale każda ingerencja w strukturę zarodka może doprowadzić do jego uszkodzenia, co może wpłynąć na żywotność blastocysty. Jeśli takie podejście okaże się lepszym rozwiązaniem niż dotychczas stosowane, potencjalne ryzyko związane z biopsją zarodków może zostać zmniejszone, a badania zespołu Paliniego niewątpliwie przyczynią się do ogromnego postępu w technikach PGT [44].

Kolejną obiecującą, zupełnie nieinwazyjną metodą badania wszystkich chromosomów (noninvasive chromosome screening, NICS) jest analiza próbek zużytej pożywki hodowlanej pochodzącej z hodowli zarodków [46-48]. W dotychczasowych badaniach metoda ta spotykała się jednak z wieloma ograniczeniami i problemami, między innymi z występującym w pożywce zanieczyszczeniem DNA mitochondrialnym lub genomowym, pochodzącym z komórek ziarnistych, które w analizie medium może dawać wyniki fałszywie pozytywne [49]. Ograniczeniem tej metody jest także ilość i/lub fragmentacja dostępnego DNA, która pozwala na anali-



zę niewielkiego odsetka próbek, gdzie w jednym z badań analiza aCGH była możliwa jedynie dla 11% (6/55) wszystkich próbek [46]. Obecnie ocena statusu ploidalności zarodków przy użyciu tej metody znajduje się poniżej akceptowalnej normy w PGT (72,2% zgodności w stosunku do wyników z badania PB1 i PB2) i wymaga dalszej optymalizacji. Mimo to pierwsze kliniczne próby jej zastosowania w PGT zakończyły się sukcesem i urodzeniem zdrowych dzieci [48].

## 5. Podsumowanie

Wraz z rozwojem technologii wykorzystywanych w biologii molekularnej i badaniach genetycznych obserwuje się dynamiczny wzrost skuteczności i poszerzenie wachlarza możliwości PGT. Zastosowanie PGT umożliwiło posiadanie zdrowego potomstwa tysiącom par borykających się z problemem niepłodności i/lub obciążonych genetycznie. Wśród dzieci urodzonych po uprzednim przeprowadzeniu badania zarodka nie zaobserwowano dotąd wyższej częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z dziećmi urodzonymi po IVF, u których nie wykonywano PGT [50].

W celu dalszego doskonalenia PGT opracowywane są metody zastępcze w stosunku do inwazyjnej biopsji komórek jajowych i zarodków, która wymaga wyspecjalizowanych umiejętności, przeprowadzenia długoterminowych testów bezpieczeństwa dla każdego z wykonujących biopsje operatorów i zawsze jest obciążona czynnikiem ludzkim (błędem technicznym wynikającym z manualnej manipulacji z udziałem operatorów) [48]. Obecnie najbardziej preferowanym podejściem jest wykonywanie biopsji TE, natomiast odchodzi się od wykorzystania materiału biologicznego pochodzącego z biopsji blastomerów, który był rekomendowanym podejściem jeszcze kilka lat temu. Biopsja PB1 jest jedyną możliwością do przeprowadzenia PGT u par sprzeciwiających się z różnych względów badaniom materiału pochodzącego z zarodków, jednak jest obciążona stosunkowo dużym ryzykiem błędu i innymi wadami.

Przyszłością PGT może się okazać wykorzystanie do badań płynu z blastocelu i/lub pożywki hodowlanej zarodka, w której stwierdzono obecność zarodkowego DNA. Metody te są jednak na wczesnym etapie badań i wymagają jeszcze szeregu testów potwierdzających ich skuteczność, wiarygodność, dokładność i powtarzalność. Powszechnie popierana jest jak najmniejsza ingerencja w strukturę zarodka, która pozwoli na

maksymalne zmniejszenie ryzyka ewentualnych uszkodzeń wpływających na żywotność zarodków i ich potencjał implantacyjny.

Co istotne, na sukces reprodukcyjny w medycynie wspomaganego rozrodu wpływa nie tylko rozwijanie technologii stosowanych w PGT, lecz także zwiększanie efektywności wszystkich metod towarzyszących ART, także na etapie zapłodnienia *in vitro*, hodowli zarodków i ich krio-konserwacji. Istotnym ograniczeniem, z którym spotykają się pary decydujące się na PGT, jest brak lub mała liczba zarodków nieobarczonych wadami genetycznymi dostępnych do transferu. Dlatego bardzo istotne jest doskonalenie metod w PGT w celu ograniczenia liczby wyników fałszywie dodatnich, których otrzymanie może prowadzić do odrzucenia prawidłowych zarodków, które potencjalnie mogłyby zostać przekazane do transferu. Na tym polu szczególnie ważny jest rozwój i doskonalenie metod analizy genetycznej.

*Publikacja powstała w związku z realizacją projektów Mazowieckiej Jednostki Wdrażania Projektów Unijnych nr RPMA.01.02.00-14-6087/16, RPMA.01.02.00-14-7395/16 i Polskiej Agencji Rozwoju Przedsiębiorczości nr POIR.02.03.02-14-0092/17.*



## Piśmiennictwo

1. Lemmen JG, Rodriguez NM, Andreasen LD, Loft A, Ziebe S. The total pregnancy potential per oocyte aspiration after assisted reproduction-in how many cycles are biologically competent oocytes available? *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 849-854.
2. Coelho FF, Marques FK, Goncalves MS, Almeida VC, Mateo EC, Ferreira AC. Detection of aneuploidies in spontaneous abortions by quantitative fluorescent PCR with short tandem repeat markers: a retrospective study. *Genet Mol Res* 2016; 15.
3. Gutierrez-Mateo C, Wells D, Benet J et al. Reliability of comparative genomic hybridization to detect chromosome abnormalities in first polar bodies and metaphase II oocytes. *Hum Reprod* 2004; 19: 2118-2125.
4. Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, Petrov DA, Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril* 2016; 105: 1307-1313.
5. Marquez C, Sandalinas M, Bahce M, Alikani M, Munne S. Chromosome abnormalities in 1255 cleavage-stage human embryos. *Reprod Biomed Online* 2000; 1: 17-26.
6. McCoy RC. Mosaicism in Preimplantation Human Embryos: When Chromosomal Abnormalities Are the Norm. *Trends Genet* 2017; 33: 448-463.
7. Kang HJ, Melnick AP, Stewart JD, Xu K, Rosenwaks Z. Preimplantation genetic screening: who benefits? *Fertil Steril* 2016; 106: 597-602.
8. Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 10-30.
9. Escudero T. PGT for structural rearrangements (PGT-SR). *Reproductive BioMedicine Online* 2019; 38: e3-e4.

10. Traeger-Synodinos J. Pre-implantation genetic diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 39: 74-88.

11. Harper JC, Aittomaki K, Borry P et al. Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. *Eur J Hum Genet* 2018; 26: 12-33.

12. Ben, Nagi J, Serhal P, SenGupta S, Doye K, Wells D. Preimplantation genetic diagnosis: an overview and recent advances. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2016; 18: 99-106.

13. Altarescu G, Brooks B, Margalioth E, Eldar Geva T, Levy-Lahad E, Renbaum P. Simultaneous preimplantation genetic diagnosis for Tay-Sachs and Gaucher disease. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 83-88.

14. Tur-Kaspa I, Rechitsky S, Ozen RS, Sharapova T, Laziuk K, Verlinsky Y. Sperm DNA genotyping for preimplantation genetic diagnosis (PGD). *Fertil Steril* 2004; 82: S254.

15. Verpoest W. Preimplantation genetic diagnosis: design or too much design. *Facts Views Vis Obgyn* 2009; 1: 208-222.

16. Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR. Birth of a normal girl after *in vitro* fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 905-909.

17. Won SY, Kim H, Lee WS, Kim JW, Shim SH. Pre-implantation genetic diagnosis and pre-implantation genetic screening: two years experience at a single center. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61: 95-101.

18. Patassini C, Garolla A, Bottacin A et al. Molecular karyotyping of human single sperm by array – comparative genomic hybridization. *PLoS One* 2013; 8: e60922.

19. Altarescu G, Brooks B, Kaplan Y et al. Single-sperm analysis for haplotype construction of de-novo paternal mutations: application to PGD for neurofibromatosis type 1. *Hum Reprod* 2006; 21: 2047-2051.

20. Wei Y, Zhang T, Wang YP, Schatten H, Sun QY. Polar bodies in assisted reproductive technology: current progress and future perspectives. *Biol Reprod* 2015; 92: 19.
21. Bayefsky MJ. Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism. *Reprod Biomed Soc Online* 2016; 3: 41-47.
22. Montag M, van der Ven K, Rosing B, van der Ven H. Polar body biopsy: a viable alternative to preimplantation genetic diagnosis and screening. *Reprod Biomed Online* 2009; 18 Suppl 1: 6-11.
23. Geraedts J, Collins J, Gianaroli L et al. What next for preimplantation genetic screening? A polar body approach! *Hum Reprod* 2010; 25: 575-577.
24. Kubicek D, Hornak M, Horak J et al. Incidence and origin of meiotic whole and segmental chromosomal aneuploidies detected by karyomapping. *Reprod Biomed Online* 2019; 38: 330-339.
25. Pellestor F, Anahory T, Hamamah S. The chromosomal analysis of human oocytes. An overview of established procedures. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 15-32.
26. Kuliev A, Zlatopolsky Z, Kirillova I, Spivakova J, Cieslak Janzen J. Meiosis errors in over 20,000 oocytes studied in the practice of preimplantation aneuploidy testing. *Reprod Biomed Online* 2011; 22: 2-8.
27. Adiga SK, Kalthur G, Kumar P, Girisha KM. Preimplantation diagnosis of genetic diseases. *J Postgrad Med* 2010; 56: 317-320.
28. Stern HJ. Preimplantation Genetic Diagnosis: Prenatal Testing for Embryos Finally Achieving Its Potential. *J Clin Med* 2014; 3: 280-309.
29. Bar-El L, Kalma Y, Malcov M et al. Blastomere biopsy for PGD delays embryo compaction and blastulation: a time-lapse microscopic analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 1449-1457.

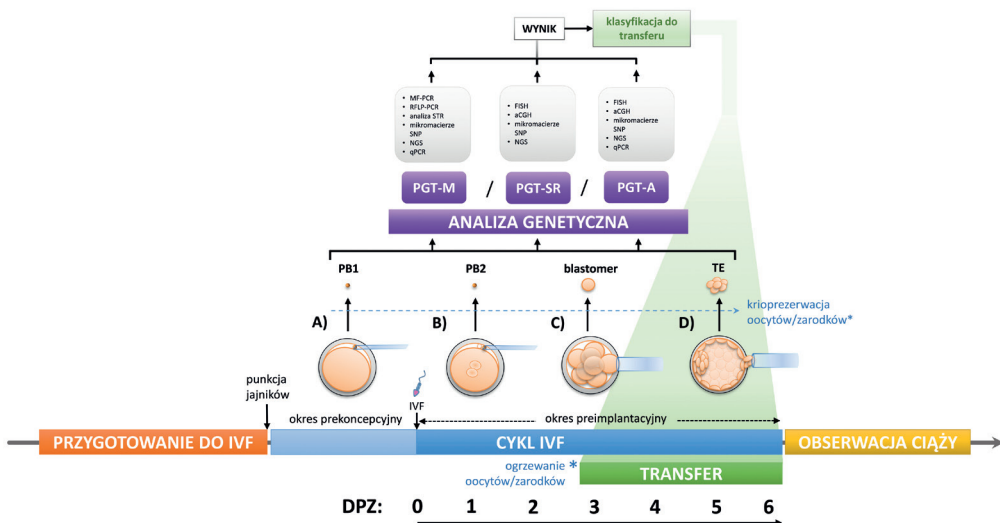
30. Scott RT, Jr., Upham KM, Forman EJ, Zhao T, Treff NR. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril* 2013; 100: 624-630.
31. Brodie D, Beyer CE, Osborne E, Kravetski V, Rasi S, Osianlis T. Pre-implantation genetic diagnosis for chromosome rearrangements – one blastomere biopsy versus two blastomere biopsy. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29: 821-827.
32. De Vos A, Staessen C, De Rycke M et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod* 2009; 24: 2988-2996.
33. Goossens V, De Rycke M, De Vos A et al. Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2008; 23: 481-492.
34. Vanneste E, Voet T, Le Caignec C et al. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat Med* 2009; 15: 577-583.
35. Johnson DS, Cinnioglu C, Ross R et al. Comprehensive analysis of karyotypic mosaicism between trophectoderm and inner cell mass. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 944-949.
36. Capalbo A, Ubaldi FM, Rienzi L, Scott R, Treff N. Detecting mosaicism in trophectoderm biopsies: current challenges and future possibilities. *Hum Reprod* 2017; 32: 492-498.
37. Sermon KD, Spits C, Mertzaniadou A, Vermeesch JR, Fiorentino F. Detecting mosaicism in trophectoderm biopsies. *Hum Reprod* 2017; 32: 712-713.
38. Barbash-Hazan S, Frumkin T, Malcov M et al. Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential. *Fertil Steril* 2009; 92: 890-896.

39. Coll L, Parriego M, Boada M et al. Transition from blastomere to trophoctoderm biopsy: comparing two preimplantation genetic testing for aneuploidies strategies. *Zygote* 2018; 26: 191-198.
40. McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT, de Boer KA, Jansen RP. Pregnancies and live births after trophoctoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. *Fertil Steril* 2005; 84: 1628-1636.
41. Kokkali G, Vrettou C, Traeger-Synodinos J et al. Birth of a healthy infant following trophoctoderm biopsy from blastocysts for PGD of beta-thalassaemia major. *Hum Reprod* 2005; 20: 1855-1859.
42. Smeets HJ, Sallevelt SC, Dreesen JC, de Die-Smulders CE, de Coo IF. Preventing the transmission of mitochondrial DNA disorders using prenatal or preimplantation genetic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1350: 29-36.
43. Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J, Munne S, Katz-Jaffe MG, Wells D. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertil Steril* 2010; 94: 1700-1706.
44. Palini S, Galluzzi L, De Stefani S et al. Genomic DNA in human blastocoele fluid. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 603-610.
45. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod* 2011; 26: 33-40.
46. Shamonki MI, Jin H, Haimowitz Z, Liu L. Proof of concept: preimplantation genetic screening without embryo biopsy through analysis of cell-free DNA in spent embryo culture media. *Fertil Steril* 2016; 106: 1312-1318.
47. Feichtinger M, Vaccari E, Carli L et al. Non-invasive preimplantation genetic screening using array comparative genomic hybridization on spent culture media: a proof-of-concept pilot study. *Reprod Biomed Online* 2017; 34: 583-589.

48. Xu J, Fang R, Chen L et al. Noninvasive chromosome screening of human embryos by genome sequencing of embryo culture medium for in vitro fertilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 11907-11912.

49. Hammond ER, McGillivray BC, Wicker SM et al. Characterizing nuclear and mitochondrial DNA in spent embryo culture media: genetic contamination identified. *Fertil Steril* 2017; 107: 220-228 e225.

50. Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2010; 25: 275-282.



Rycina 1. Oś czasu przedstawiająca standardową procedurę cyklu zapłodnienia pozaustrojowego wzbogaconą o diagnostykę preimplantacyjną. Etap przygotowania do IVF obejmujący kontrolowaną hiperstymulację jajników w celu uzyskania wzrastania wielu pęcherzyków jajnikowych zakończony jest punkcją jajników, podczas której po nakłuciu dojrzałych pęcherzyków jajnikowych pobierane są komórki jajowe. Materiał biologiczny do badań jest pozyskiwany metodą biopsji na etapie prekonceptyjnym z niezapłodnionej dojrzałej komórki jajowej (A) albo z zygoty lub zarodka na etapie preimplantacyjnym po zapłodnieniu (B, C, D). Materiał do badań mogą stanowić PB1 (A), PB2 (B), blastomery (C) lub komórki TE (D), które są następnie przeznaczane do analizy genetycznej. Po uzyskaniu wyniku komórki jajowe o prawidłowym genotypie są klasyfikowane do zapłodnienia, a prawidłowe zarodki do transferu do macicy. Po transferze pacjentka znajduje się pod opieką lekarza i dalszą obserwacją rozwoju ewentualnej ciąży.

We wczesnej ciąży proponuje się pacjentce nieinwazyjne lub inwazyjne (zależnie od wskazań medycznych) badania prenatalne.

aCGH – porównawcza hybrydyzacja całogenomowa do mikromacierzy,

DPZ – dzień po zapłodnieniu,

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*,

IVF – zapłodnienie pozaustrojowe,

MF-PCR – fluorescencyjna reakcja multipleks PCR,

NGS – sekwencjonowanie następnej generacji,

PB1 – ciałko kierunkowe I rzędu,

PB2 – ciałko kierunkowe II rzędu,  
PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy,  
PGT-A – preimplantacyjne badanie dla aneuploidii,  
PGT-M – preimplantacyjne badanie dla chorób monogenowych,  
PGT-SR – preimplantacyjne badanie dla rearanżacji strukturalnych,  
RFLP – polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych,  
SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu,  
STR – krótkie powtórzenia tandemowe,  
TE – trofoektoderma,  
qPCR – reakcja PCR w czasie rzeczywistym

#### Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. med. Monika Ołdak  
Zakład Genetyki, Światowe Centrum Słuchu, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu  
Kajetany 05-830, Nadarzyn, ul. Mokra 17  
e-mail: m.oldak@ifps.org.pl

#### ORCID

Anna Sarosiak  
Ilona Minota  
Katarzyna Kozioł  
Monika Ołdak

<https://orcid.org/0000-0003-0806-9195>

<https://orcid.org/0000-0002-3106-5427>

<https://orcid.org/0000-0001-7003-3391>

<https://orcid.org/0000-0002-4216-9141>





## **Postępy i perspektywy współczesnej diagnostyki preimplantacyjnej. Część 2. Metody analizy genetycznej i aspekty etyczne**

### **Recent Advances and Prospects of Preimplantation Genetic Testing. Part 2. Methods for Genetic Analysis and Ethical Aspects**

Anna Sarosiak<sup>1,2</sup>, Ilona Minota<sup>1</sup>, Katarzyna Koziół<sup>3</sup>, Monika Ołdak<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Zakład Genetyki, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Warszawa

<sup>2</sup>Studium Medycyny Molekularnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Przychodnia Lekarska Novum, Warszawa

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Centrum Biostruktury,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>1</sup>Department of Genetics, Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Warsaw

<sup>2</sup>Postgraduate School of Molecular Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw

<sup>3</sup>Novum Fertility Clinic, Warsaw

<sup>4</sup>Department of Histology and Embriology, Center for Biostructure Research, Medical  
University of Warsaw, Warsaw

#### **Streszczenie**

Badania preimplantacyjne (PGT) umożliwiają analizę materiału genetycznego komórki jajowej przed zapłodnieniem i/lub zarodka przed transferem do macicy jako procedura towarzysząca zapłodnieniu pozaustrojowemu. Wdrożenie PGT jest możliwe dzięki rozwojowi technik wspomaganego rozrodu i wymaga współpracy doświadczonych specjalistów z zakresu embriologii oraz genetyki.

Aktualnie dostępny jest szeroki zakres zaawansowanych i precyzyjnych metod analizy genetycznej pozwalający na diagnostykę pod kątem chorób monogenowych (PGT-M), rearanżacji strukturalnych chromosomów (PGT-SR) oraz aneuploidii (PGT-A). Na przestrzeni ostatnich 30 lat

technologie stosowane w PGT ewoluowały od zastosowania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* dla kilku wybranych chromosomów, aż do rozwiązań pozwalających na szczegółową analizę całego genomu, takich jak sekwencjonowanie następnej generacji. Opracowanie wydajnych technik całogenomowego namnażania DNA pojedynczych komórek zrewolucjonizowało PGT i poszerzyło potencjalny zakres jego zastosowania, umożliwiając równoczesne badanie wielu zmian genetycznych w pojedynczej próbce.

Wzrost precyzyjności metod stosowanych w PGT doprowadził do identyfikacji zmian genetycznych takich jak mozaikowość zarodkowa, których znaczenie biologiczne i kliniczne nie jest dobrze znane, co wpłynęło na zaostrenie dyskusji o skuteczności PGT. Stale poszerzający się zakres zastosowania PGT, obejmujący m.in. badanie zgodności tkankowej zarodka i wykrywanie zmian warunkujących choroby wieku dorosłego wzbudza kontrowersje etyczne i prawne wokół PGT.

W niniejszej pracy przedstawiono obszerny przegląd najważniejszych technik analizy genetycznej stosowanych współcześnie w PGT w świetle ich wad i zalet oraz skuteczności w procedurach, w których są stosowane. Przeanalizowano także aspekt etyczny i kontrowersje dotyczące zastosowania PGT i przedstawiono aktualne wyzwania oraz perspektywy nowo opracowywanych metod.

### **Słowa kluczowe**

diagnostyka preimplantacyjna, badania genetyczne, techniki genetyczne, mozaicyzm

### **Abstract**

*Preimplantation genetic testing (PGT) enables analysis of genetic material from oocyte prior to fertilization or from embryo before its transfer to the uterus and it is performed concurrently with the in vitro fertilization cycle. Implementation of PGT is possible due to development of assisted reproduction technologies and requires cooperation of experienced specialists in the field of embryology and genetics.*

*Nowadays, a wide range of precise methods is available in PGT allowing the diagnosis of monogenic diseases (PGT-M), structural rearrangements of chromosomes (PGT-SR) and aneuploidies (PGT-A). Over the past 30 years technologies used in PGT have evolved from the use of fluorescent in situ hybridiza-*

*tion probes for several chromosomes, to advanced solutions for whole-genome analysis, including next generation sequencing. The development of efficient techniques for whole-genome amplification has revolutionized PGT and enabled simultaneous examination of different genetic defects in a single sample.*

*The enhanced precision of new methods used in PGT has facilitated the identification of embryonic mosaicism, which biological and clinical significance is poorly understood. New findings have sparked a discussion on the effectiveness of PGT. A constantly expanding range of PGT applications has aroused ethical and legal controversies over PGT.*

*In this paper we present an extensive overview of the techniques that are currently used in PGT. All methods are analyzed in terms of their advantages, disadvantages and effectiveness. Finally, the ethical aspects and controversies regarding the use of PGT are shown and current challenges and perspectives of newly developed methods are assessed.*

### **Key words**

*preimplantation genetic diagnosis, genetic testing, genetic techniques, mosaicism*

### **Wykaz skrótów**

aCGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (*array comparative genomic hybridization*),

ADO – zjawisko wypadania alleli (*allele drop-out*),

ART – techniki wspomaganego rozrodu (*assisted reproductive technologies*),

ESHRE – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (*European Society of Human Reproduction and Embryology*),

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (*fluorescent in situ hybridization*),

HLA – ludzki antygen leukocytny (*human leukocyte antigen*),

IVF – zapłodnienie pozaustrojowe (*in vitro fertilization*),

MGD – preimplantacyjne badania genetyczne dla chorób monogenowych (*preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases*),

NGS – sekwencjonowanie następnej generacji (*next generation sequencing*),

PA – preferencyjna amplifikacja (*preferential amplification*),

PBs – ciała kierunkowe (*polar bodies*),

PB1 – ciało kierunkowe I rzędu (*first polar body*),

PB2 – ciało kierunkowe II rzędu (*second polar body*),

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction*),

PGD – preimplantacyjna diagnostyka genetyczna (*preimplantation genetic diagnosis*),

PGS – preimplantacyjne genetyczne badania przesiewowe (*preimplantation genetic screening*),

PGT – preimplantacyjne badania genetyczne (*preimplantation genetic testing*),

PGT-A – preimplantacyjne badanie genetyczne dla aneuploidii (*preimplantation genetic testing for aneuploidies*),

PGT-HLA – preimplantacyjne badanie zgodności tkankowej zarodka (*HLA-matching, HLA typing*),

PGT-M – preimplantacyjne badanie genetyczne dla chorób monogenowych (*preimplantation genetic testing for monogenic diseases*),

PGT-SR – preimplantacyjne badanie genetyczne dla rearanżacji strukturalnych (*preimplantation genetic testing for structural rearrangements*),

SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*),

STR – krótkie powtórzenia tandemowe (*short tandem repeats*),

TE – trofoektoderma (*trophectoderm*),

WGA – reakcja amplifikacji całego genomu (*whole genome amplification*).

## 1. Wprowadzenie

Badania preimplantacyjne (*preimplantation genetic testing*, PGT) umożliwiają analizę materiału genetycznego komórki jajowej przed zapłodnieniem i/lub zarodka przed transferem do macicy jako procedura towarzysząca zapłodnieniu pozaustrojowemu (*in vitro fertilization*, IVF). Głównym celem badania jest identyfikacja zarodków, które są wolne od nieprawidłowości chromosomowych i obciążeń genetycznych związanych z chorobami dziedzicznymi. Badaniu mogą zostać poddane (i) ciątka kierunkowe pobrane z oocytu przed zapłodnieniem (ciątka kierunkowe I rzędu, PB1) i/lub po zapłodnieniu (ciątka kierunkowe II rzędu, PB2), (ii) blastomery pobrane z trzydniowego zarodka w stadium bruzdkowania, (iii) komórki trofoektodermy (TE) pobrane z zarodka w stadium blastocysty ok. 5. dnia rozwoju.

W 2017 roku w porozumieniu między Europejskim Towarzystwem Rozrodu Człowieka i Embriologii (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) i Amerykańskim Stowarzyszeniem Medycyny Rozrodu (American Society For Reproductive Medicine, ASRM) ujednotulono nomenklaturę stosowaną w dziedzinie badań preimplan-

tacyjnych i dotychczas stosowane terminy PGD (*preimplantation genetic diagnosis*) oraz PGS (*preimplantation genetic screening*) zastąpiono jednym terminem PGT [1]. PGT jest aktualnie terminem podstawowym i podlega podziałowi na trzy podkategorie:

- PGT-M (*preimplantation genetic testing for monogenic diseases*) – badania obejmujące analizę genetyczną zarodków i/lub gamet w celu wykluczenia występowania choroby monogenowej; uprzednio powszechnie określane w literaturze jako PGD lub MGD (*preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases*),
- PGT-A (*preimplantation genetic testing for aneuploidies*) – badania mające na celu wykrycie aberracji liczbowych chromosomów (*aneuploidii*) u zarodka i/lub gamet; odpowiednik wcześniej stosowanego terminu PGS,
- PGT-SR (*preimplantation genetic testing for structural rearrangements*) – badania mające na celu wykrycie rearanżacji strukturalnych chromosomów u zarodka i/lub gamet; uprzednio zawarte w definicji PGS.

## 2. Metody analizy genetycznej w PGT

### 2.1. Amplifikacja całego genomu (WGA)

Haploidalne komórki, takie jak plemniki i ciątka kierunkowe, dysponują bardzo małą ilością materiału genetycznego, dwa razy mniejszą niż komórki somatyczne organizmu (ok. 3 pg). Kompleksowa analiza całego genomu pojedynczej komórki wymaga jego wiernego powielenia i uzyskania odpowiedniej ilości DNA do przeprowadzenia reakcji. Opracowanie wydajnych metod do amplifikacji całego genomu (*whole genome amplification*, WGA) zrewolucjonizowało PGT, umożliwiając analizę całego genomu pojedynczej komórki i przeprowadzenie złożonych testów (najczęściej PGT-M, PGT-A lub PGT-SR jednocześnie) w materiale pochodzącym z pojedynczej biopsji. Do tej pory opracowano kilka rodzajów reakcji WGA opartych na różnych technologiach amplifikacji DNA, takich jak (i) MDA (*multiple displacement amplification*), (ii) modyfikacje techniki PCR (m.in. *linker-adapter PCR* [LA-PCR], *degenerate oligonucleotide primed PCR* [DOP-PCR]) oraz (iii) MALBAC (*multiple annealing and looping based amplification cycles*). Metody te oferują zróżnicowany stopień pokrycia genomowego DNA, długości otrzymywanych fragmentów, otrzymywanej

ilości DNA, czasu przygotowania i trwania reakcji oraz częstości występowania artefaktów amplifikacji [2]. Współcześnie większość dostępnych komercyjnie testów w PGT (w tym wszystkie służące do badania całego genomu) wymaga użycia produktu WGA jako matrycy w badaniu (tabela 1).

## 2.2. Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR)

Metody oparte na reakcji PCR były wykorzystywane przy pierwszych próbach przeprowadzenia diagnostyki preimplantacyjnej u człowieka na początku lat 90. XX wieku i dotyczyły diagnostyki chorób monogenowych. Metody oparte na reakcji PCR są współcześnie podstawowym narzędziem w diagnostyce preimplantacyjnej chorób monogenowych (tabela 1). Według raportu ESHRE z danych zebranych od 71 centrów badawczych w latach 2011–2012 reakcja PCR była najczęściej stosowaną metodą amplifikacji DNA w PGT-M (93% wykonanych testów) i od tego czasu sukcesywnie maleje na rzecz dynamicznego rozwoju wysokoprępowych technik analizy genomu [3].

Podstawową z odmian, stanowiącą przez długi czas złoty standard w PGT, jest fluorescencyjna reakcja multiplex PCR, która polega na jednoczesnej amplifikacji od kilku do kilkunastu wybranych fragmentów DNA. W reakcji wykorzystywane są wyznakowane fluorescencyjnie specyficzne startery, obejmujące sekwencje wysoce polimorficznych krótkich powtórzeń tandemowych (*short tandem repeats*, STR), sprzężonych z badaną zmianą genetyczną. Produkt DNA po namnożeniu wybranych fragmentów poddawany jest elektroforetycznemu rozdziałowi i oceniany pod względem długości wybranych fragmentów. Ostatecznie na podstawie analizy sprzężeń w rodzinie pacjentów określa się, czy w badanych zarodkach występuje wybrana zmiana genetyczna. W wyjątkowych przypadkach analiza STR daje też możliwość postawienia prawidłowej diagnozy, nawet gdy patogenna zmiana genetyczna nie jest znana [4].

Wykorzystanie sprzężonych markerów STR pozwala na wykrycie zjawiska wypadania alleli (*allele drop-out*, ADO), polegającego na braku amplifikacji danego allelu w reakcji PCR oraz efektu stochastycznego, objawiającego się preferencyjną amplifikacją (*preferential amplification*, PA) jednego z dwóch alleli. Oba zjawiska mogą imitować homozygotyczność heterozygotycznego *locus* i prowadzić do postawienia błędnej diagnozy [5].

Analiza długości STR u pacjentów i ich krewnych odbywa się w procesie opracowywania danego przypadku i przygotowania do PGT. Opracowanie i walidacja protokołu dla danego zestawu markerów STR zajmuje najczęściej od kilku tygodni do nawet kilku miesięcy. Jednak raz opracowany protokół może być zastosowany dla wielu rodzin bez względu na rodzaj rozpoznanej zmiany genetycznej (także dla mutacji mitochondrialnego DNA), co stanowi jedną z największych zalet metody opartej na analizie STR. Reakcja multiplex PCR może zostać przeprowadzona bezpośrednio na pojedynczej komórce (*single-cell PCR*, obecnie rzadko stosowana) lub z wykorzystaniem produktu WGA. Użycie produktu WGA podnosi ryzyko wystąpienia ADO dwukrotnie w stosunku do tradycyjnego PCR bez WGA, nawet w materiale biopsyjnym z trofoektodermi, zawierającym większą ilość materiału genetycznego. W związku z tym zalecane jest analizowanie możliwie największej liczby dostępnych markerów STR dla danego regionu (optymalnie ok. pięciu markerów) [6].

### **2.3. Porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (aCGH)**

Porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (*array comparative genomic hybridization*; aCGH) stanowi zmodernizowaną wersję klasycznej metody CGH opracowanej w latach 90. XX wieku. W aCGH badane genomowe DNA pojedynczej komórki oraz prawidłowe ludzkie DNA referencyjne są znakowane dwoma różnymi barwnikami fluorescencyjnymi, następnie konkurują ze sobą w procesie hybrydyzacji do macierzy z komplementarnymi cząsteczkami jednoniciowego DNA (sondami). Każda z sond macierzy reprezentuje inny region genomu i jest umieszczona w określonym miejscu płytki macierzy. Różnice ilościowe pomiędzy genomem badanym i referencyjnym są widoczne w wyznaczonym miejscu płytki w postaci koloru emitowanego światła, które jest czytane przez detektor laserowy i analizowane komputerowo pod kątem nieprawidłowości w liczbie kopii badanego DNA.

Metoda aCGH jako jedna z pierwszych metod została użyta do kompleksowego badania całego genomu w PGT-A i nadal jest używana zarówno do diagnozowania aneuploidii w PBs, blastomerach, jak i komórkach TE w wielu klinikach IVF [7, 8]. Współcześnie wypierana jest przez zastosowanie bardziej zaawansowanych technologii takich jak mikromacierze polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide poly-*



*morphism array*, SNP array) i sekwencjonowanie następnej generacji (*next generation sequencing*, NGS).

W badaniach PGT-A z wykorzystaniem materiału biopsyjnego z TE metoda aCGH wykazuje wysoką czułość (98,8%) i swoistość (99,6%) [9]. Możliwe jest także wykorzystanie metody aCGH do analizy genomu ciałek kierunkowych. W badaniu metodą aCGH przeprowadzonym na 226 zarodkach status ploidalności określony w badaniu PB1 i PB2 był w 94% zgodny z wynikami z badania zarodków [10].

Oprócz PGT-A metoda aCGH jest stosowana w całogenomowej identyfikacji rearanżacji chromosomowych (PGT-SR) w komórkach pobranych z zarodka na poziomie rozdzielczości średnio ok. 5–6 Mb (w walidacji na pojedynczych komórkach somatycznych od 1,8 Mb dla macierzy o wysokiej gęstości), nie pozwala jednak na odróżnienie prawidłowego genomu od genomu z translokacjami zrównoważonymi (tabela 1) [11]. Metoda aCGH nie pozwala także na wykrycie poliploidii zarodkowych, odpowiadających za od 2% do ponad 10% wczesnych poronień [12]. Wyjątkiem są aberracje chromosomów płciowych 69,XXY oraz 69,XYY, których wykrycie jest możliwe pod warunkiem zwrócenia szczególnej uwagi na proporcje chromosomów płci między badaną próbką a kontrolą (tabela 1) [13].

Niewątpliwą zaletą testów wykorzystujących technikę aCGH jest ich niższy koszt w stosunku do mikromacierzy SNP i krótki czas wykonania (<12 godz.), przy zapewnieniu interpretowalnych wyników dla ponad 97% badanych próbek, co umożliwia przeprowadzenie testu i transferu zarodków w jednym cyklu IVF, bez kriokonserwacji badanych zarodków [14]. Jednak w przeciwieństwie do technik opartych na całogenomowym genotypowaniu, np. mikromacierzach SNP, zmiany takie jak ekspansje trójnukleotydowe, małe delecje, duplikacje najczęściej znajdują się poniżej progu detekcji macierzy aCGH stosowanych w PGT. Większą czułość w wykrywaniu zmian sub-chromosomowych oraz mozaicyzmu zarodkowego oferują techniki wykorzystujące NGS.

#### **2.4. Mikromacierze SNP**

Technika mikromacierzy DNA (*DNA microarray*) o wysokiej gęstości pozwala na analizę od 200 tys. do ponad 900 tys. SNP w jednym eksperymencie. Metoda opiera się na genotypowaniu wielu bloków haplotypowych (sprzężonych ze sobą SNP) u rodziców i bliskich krewnych o znanym



statusie choroby genetycznej i identyfikuje rodzicielski haplotyp związany z patogenną zmianą genetyczną (tabela 1). Ostatecznie na podstawie analizy haplotypów w rodzinie pacjentów określa się, czy w badanych zarodkach występuje wybrana zmiana genetyczna.

W PGT-M jednym z najlepiej rozwiniętych i popularnych systemów identyfikacji rodzicielskich haplotypów opartych na mikromacierzach SNP jest metoda Karyomapping. Jej zaletą jest możliwość zastosowania w szerokim zakresie, bez konieczności opracowywania oddzielnego protokołu dla każdego nowego przypadku, tak jak w PGT-M z wykorzystaniem techniki PCR. Jednak we wszystkich metodach opartych na mikromacierzach SNP niezbędne jest przeprowadzenie testu także w rodzinie pacjentów, co nie zawsze jest możliwe. Z tego powodu zastosowanie takich metod jest wykluczone, jeśli nie ma dostępu do materiału od osób spokrewnionych, a także w wypadku większości zmian genetycznych występujących *de novo* oraz u blisko spokrewnionych ze sobą partnerów [15]. Podobny model mapowania genomu, tzw. Meiomapping, opracowano do analizy rekombinacji i segregacji chromosomów w oocytach i ciałkach kierunkowych. Meiomapping ma potencjał do zastosowania w PGT-M do oceny obecności wariantów genetycznych w oocytach, a w PGT-A do diagnozowania błędów mejozytycznych i dziedziczenia wad strukturalnych chromosomów w linii matczynej, prowadzących do występowania aneuploidii w zarodkach powstałych z zapłodnienia aneuploidalnych komórek jajowych. Jednak metoda wymaga rozszerzenia o badanie materiału genetycznego rodziców i nie została dotychczas zwalidowana do użytku klinicznego [16].

Obok haplotypowania w badaniach typu PGT-M obserwuje się coraz większe wykorzystanie mikromacierzy SNP w diagnostyce rearanzacji chromosomowych (PGT-SR) i aneuploidii (PGT-A). W badaniu zarodków metody oparte na mikromacierzach SNP o wysokiej gęstości charakteryzują się wyższą rozdzielczością od metod aCGH, co wiąże się z możliwością wykrywania mikrodelecji i duplikacji (<5 Mb) (tabela 1), które znajdują się poniżej progu detekcji dla większości metod opartych na aCGH stosowanych w PGT. Liczne metody wykorzystujące całogenomowe genotypowanie SNP w jednej komórce (m.in. Karyomapping, siCHILD, haplarithmisis) umożliwiają identyfikację zarodków o nie zrównoważonym genomie z różnym typem translokacji (próg detekcji rzędu 5 Mb) [17]. Dzięki temu metody te cechują się znacznie większym współczynnikiem

uzyskanych cięż klinicznych w stosunku do metod dawniej stosowanych w identyfikacji translokacji niezrównoważonych takich jak fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH), odpowiednio 54% dla mikromacierzy SNP i 33–40% dla FISH [18].

Niektóre z mikromacierzy SNP pozwalają także na odróżnienie genu prawidłowego od zrównoważonego, czego nie umożliwiają metody aCGH i większość metod opartych na NGS. Tym samym mikromacierze SNP mogą w przyszłości umożliwić rodzicom będącym nosicielami translokacji posiadanie zdrowego dziecka bez translokacji zrównoważonej, które nie będzie obciążone tymi samymi problemami reprodukcyjnymi co jego rodzice. Jednak ze względu na wysoką częstość występowania rearanżacji w zarodkach pochodzących od rodziców obciążonych translokacjami (>80% wszystkich zarodków) takie pary najczęściej nie dysponują pulą zarodków umożliwiającą wybór pomiędzy zarodkami o zrównoważonym i niezrównoważonym genomie [19]. Współcześnie mikromacierze SNP są jedną z najdroższych metod w PGT-SR, a przygotowanie pojedynczego testu jest czasochłonne. Zajmuje ono od 30 do 40 godz., co uniemożliwia przeprowadzenie badania i transferu zarodków w jednym cyklu.

Mikromacierze SNP są wiarygodną metodą w diagnozowaniu aneuploidalności zarodków w PGT-A. Wskaźnik błędu w celnym diagnozowaniu aneuploidii jest dla tej metody bardzo niski (4%). W obszernym badaniu aneuploidii trzy- i pięciodniowych zarodków (odpowiednio 22 599 i 15 112 zarodków) z zastosowaniem technologii mikromacierzy SNP z powodzeniem udało się określić status ploidalności w przypadku 92% zarodków [20]. Mikromacierze SNP stosuje się także w celu identyfikacji aberracji chromosomowych, których wykrycie jest nieosiągalne w przypadku większości innych metod stosowanych w PGT. Do takich zmian należą m.in. jednorodzielskie disomie, triploidie o charakterze digynii i diandrii, triploidie chromosomów płciowych (69,XXX) oraz niektóre tetraploidie (tabela 1) [21].

Co istotne, wykorzystanie połączenia jakościowej i ilościowej analizy danych otrzymanych z mikromacierzy SNP pozwala na wykonanie kompleksowego badania, które może łączyć PGT-M, PGT-A, PGT-SR i badanie układu zgodności tkankowej zarodka (HLA-matching) w jednym teście [22].

## 2.5. Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)

Dynamiczny proces wdrażania technik opartych na wysokoprzepustowej metodzie NGS do diagnostyki genetycznej, który nastąpił w ostatnim dziesięcioleciu, szybko znalazł swoje odbicie w PGT. NGS charakteryzuje się wysoką czułością i rozdzielczością rzędu pojedynczej pary zasad i umożliwia równoległą analizę dowolnej liczby *loci* w materiale pochodzącym od różnych osób. Otwiera to liczne ścieżki do opracowania nowych rozwiązań i podniesienia jakości analizy genetycznej oferowanej w PGT.

W diagnostyce chorób monogenowych (PGT-M) NGS znajduje zastosowanie przede wszystkim jako narzędzie do odczytywania wybranych sekwencji genomu (sekwencjonowania celowanego) w celu identyfikacji wariantów genetycznych w materiale zarodkowym oraz do haplotypowania regionów otaczających zidentyfikowaną uprzednio zmianę genetyczną w materiale pobranym od badanej rodziny (tabela 1) [23]. W porównaniu z technologiami opartymi na mikromacierzach SNP, analizującymi warianty SNP rozprzestrzenione w całym genomie, NGS charakteryzuje się większą dokładnością w genotypowaniu badanego fragmentu DNA. Daje to także przewagę nad technikami wykorzystującymi markery STR, których dostępność dla części regionów genomu jest mocno ograniczona.

Wdrożenie technologii NGS przyniosło wiele korzyści dla PGT-A i otworzyło wachlarz możliwości ku rozwojowi nowych, szybkich, wysoce dokładnych, wiarygodnych i powtarzalnych metod. Większość testów NGS dedykowanych do rutynowego zastosowania w PGT-A, takich jak Veriseq (Illumina, San Diego, Kalifornia, Stany Zjednoczone) i PG-Seq (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts, Stany Zjednoczone) jest opartych na technologii NGS o niskiej głębokości sekwencjonowania (tzw. płytkie sekwencjonowanie, *shallow whole genome sequencing*) ukierunkowanego na wykrywanie wariantów liczby kopii (*copy number variation*, CNV). Takie testy pozwalają na detekcję niezrównoważonych rearanżacji fragmentów chromosomów większych od 5 Mb [24] i nie oferują możliwości odróżnienia genomu zrównoważonego od prawidłowego, identyfikacji inwersji, małych delecji i duplikacji (tabela 1).

Zmodyfikowane testy o wysokiej głębokości sekwencjonowania mogą jednak umożliwić przeprowadzenie badania o bardzo wysokiej rozdzielczości, wystarczającej do wyznaczenia dokładnych miejsc pęknięcia chromosomów w przypadku translokacji zrównoważonych. Do takich

metod należą m.in. całogenomowe sekwencjonowanie typu mate-pair, całogenomowe głębokie sekwencjonowanie CNV oraz metoda MicroSeq i MARSALA [25–28].

Zwiększona precyzja technologii NGS ujawniła częstość występowania zmian niewykrywanych lub słabiej wykrywanych przez wcześniej stosowane metody, takich jak mozaikowatość genetyczna zarodków i zmiany sub-chromosomowe (m.in. aneuploidie odcinków chromosomów), których znaczenie biologiczne i kliniczne nadal często nie jest znane. Próg wykrywalności mozaikowatości zarodków zależy od czułości zastosowanej platformy NGS i wynosi ok. 20%, co oznacza, że zauważalne odchylenia od wartości referencyjnych (euploidalności) są obecne, gdy poziom komórek aneuploidalnych w próbce wynosi powyżej 20% (do maksymalnie 80%) [29]. Wspomniany próg wykrywalności dla metody aCGH wynosi ok. 50–70% [30].

Metody NGS i aCGH wykazują wysoki poziom zgodności w badaniu zarodków nieposiadających cech mozaikowatości. Poziom zgodności wynosił 99,5% (191/192 zarodków) w badaniach materiału z biopsji TE [24]. Jednak metoda aCGH posiada znacznie niższą czułość w wykrywaniu mozaicyzmu zarodka w materiale pochodzącym z biopsji TE w stosunku do NGS. Szacuje się, że około 80% zarodków określonych jako mozaikowate w NGS jest klasyfikowana w badaniu aCGH jako zarodki euploidalne, a pozostała część jako aneuploidalne [31]. W związku z tym przejście z aCGH na metodę NGS może skutkować mniejszą liczbą zarodków diagnozowanych jako prawidłowe i dopuszczanych do transferu po PGT-A.

Wśród części zarodków, które są rozpoznawane w badaniu aCGH jako euploidalne, możliwe jest wykrycie aberracji chromosomowych przy ponownym badaniu z użyciem metody NGS. Oznacza to, że pewien odsetek zarodków badanych metodą aCGH jest klasyfikowany do transferu mimo aneuploidalnej liczby chromosomów. Szacuje się, że ok. 50% poronień wynikających z braku wykrycia zmian aneuploidalnych przez metodę aCGH (wyniki fałszywie negatywne) można uniknąć, stosując metodę NGS [32].

NGS było na początku najbardziej kosztowną metodą w PGT, jednak wraz z wprowadzaniem dedykowanych do PGT rozwiązań i z rozpowszechnieniem NGS w zastosowaniach diagnostycznych dostępność tej technologii się zwiększyła, a jej cena sukcesywnie maleje. Wykorzystanie

NGS jest najbardziej opłacalne w ośrodkach z dostępem do dużej liczby pacjentów, gdyż dzięki specjalnemu indeksowaniu NGS pozwala na równoczesne badanie wielu próbek i obniżenie kosztów analizy.

Najnowsze metody oparte na technologii NGS umożliwiają przeprowadzenie PGT-M, PGT-A oraz haplotypowania w jednej reakcji. Pomimo dużego potencjału analiza wyników tej metody wymaga jednak szczególnej ostrożności, gdyż technologia NGS może wprowadzać artefakty sekwencjonowania i niewystarczająca głębokość sekwencjonowania może skutkować fałszywie dodatnią lub ujemną identyfikacją patogennej zmiany genetycznej i błędną diagnozą. Dodatkowo, tak jak w metodach opartych na technologii mikromacierzy, NGS wymaga namnożenia materiału wyjściowego w reakcji WGA, co może generować błędy w postaci ADO i PA w niektórych loci [28].

### **3. Dokładność i skuteczność PGT – kontrowersje i aspekty etyczne**

PGT jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną, stanowiącą współcześnie istotną strategię w technikach wspomaganego rozrodu (*assisted reproductive technologies*, ART). Pomimo systematycznie rosnącego zainteresowania oraz tysięcy badań PGT realizowanych rocznie na całym świecie od początku lat 90. XX wieku metoda ta wciąż jest obiektem dyskusji metodologicznych, prawnych i etycznych.

#### **3.1. Skuteczność PGT-A i mozaikowość zarodkowa**

Pierwsze metaanalizy i randomizowane badania kontrolne nad skutecznością procedury PGT-A wykazały, że PGT-A z zastosowaniem metody FISH (historycznej metody w PGT-A pozwalającej na zbadanie jedynie kilku wybranych par chromosomów) nie wpływa pozytywnie na sukces reprodukcyjny par, a nawet może się przyczynić do zmniejszenia szansy na uzyskanie ciąży [33]. Po wprowadzeniu do PGT-A metod pozwalających na kompleksowe badanie całego genomu obserwuje się zwiększony współczynnik implantacji i ciąż w danej jednostce czasu po zastosowaniu PGT-A [34]. Z uwagi na wzrastający z wiekiem matki odsetek aneuploidalnych zarodków wykazano także, że zastosowanie PGT-A jest szczególnie korzystne dla kobiet w zaawansowanym wieku rozrodczym (>35 lat) [35].

Sukces PGT-A w dużym stopniu zależy od kompetencji technicznych osób wykonujących biopsje zarodków, doświadczenia diagnostów gene-

tycznych, a także od jakości hodowli zarodków, co może wpłynąć na różnice we wskaźnikach implantacji po PGT-A w różnych ośrodkach IVF. Wyżej wymienione różnice są jednak najprawdopodobniej ściśle związane ze zjawiskiem mozaicyzmu zarodkowego, obserwowanego w przypadku ok. 60% zarodków w stadium bruzdkowania i ok. 20% zarodków w stadium blastocysty, z czego kolejne 10% stanowi mozaikę złożoną z dwóch lub wielu linii komórek aneuploidalnych [29]. Różnica w stopniu mozaikowości związana ze stadium rozwojowym zarodka jest najprawdopodobniej powodem, dla którego obserwuje się niższy sukces reprodukcyjny po PGT przeprowadzanym z wykorzystaniem materiału genetycznego blastomerów w stosunku do PGT w materiale trofoektodermi [36].

Mozaicyzm zarodkowy współcześnie stanowi największe wyzwanie w PGT-A i jednocześnie jest obiektem zagorzałych dyskusji toczących się pomiędzy zwolennikami i przeciwnikami tej metody. Argumenty strony przeciwnej PGT-A skupiają się wokół zdania, że materiał genetyczny pochodzący z kilku komórek pobranych z trofoektodermi nie reprezentuje faktycznego stanu mozaikowości zarodka, w związku z czym PGT-A nigdy nie może przewidzieć statusu aneuploidalności zarodka. Dzieje się tak, ponieważ zarodkowa linia komórkowa o odmiennym genotypie może występować w samym węźle zarodkowym bądź w innej od pobranej części TE. Jest to zgodne z doniesieniami o zdrowych urodzeniach po transferze zarodków, których status został określony jako mozaikowaty lub aneuploidalny w badaniu PGT-A. Jednak w badaniach porównujących zgodność wyników PGT-A w materiale z biopsji TE i węzła zarodkowego wykazano, że mozaicyzm diploidalno-aneuploidalny, który mógł zwiększyć ryzyko złej diagnozy w przypadku badania samej TE, dotyczył tylko 4% badanych zarodków. Autorzy pracy podsumowali, że biopsja TE jest dobrą metodą do dokładnego diagnozowania mozaikowości całej blastocysty [30].

Po badaniu PGT-A pierwszeństwo do transferu otrzymują zarodki zdiagnozowane jako euploidalne. Całkowite wyłączenie zarodków mozaikowatych z puli transferowej budzi sprzeciw w grupie oponentów PGT-A, gdyż takie działanie może zmniejszyć potencjalny zasób zarodków dostępnych u par i tym samym obniżyć szansę na uzyskanie ciąży oraz narazić pacjentów na zbędne, dodatkowe koszty powtarzania procedury IVF. W badaniu sondażowym 102 klinik IVF dwie trzecie klinik popierających stosowanie PGT-A opowiedziało się za tym, że zarodki mo-



zaikowate powinny być przechowywane do potencjalnego transferu po uzyskaniu odpowiedniej porady genetycznej [37].

Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że w najnowszych badaniach, w których uczestniczyło sześć dużych klinik IVF, wykazano, że transfer zarodków mozaikowatych jest obarczony niższym współczynnikiem implantacji (53% w porównaniu z 71%,  $p > 0,05$ ) i trwających ciąż (41% w porównaniu z 63%,  $p < 0,006$ ) oraz wyższym współczynnikiem poronień (24% w porównaniu z 10%,  $p = 0,002$ ) w stosunku do transferu zarodków określonych w PGT-A jako euploidalne [38]. W badaniu sondażowym 58,3% głosów z klinik przeciwnych PGT-A uważało, że problem mozaikowości całkowicie podważa stosowność używania PGT-A, podczas gdy 66,4% głosów z klinik stosujących PGT-A było zdania, że problem mozaikowości towarzyszył zawsze procedurom IVF i należy dalej stosować PGT-A przy odpowiednich zabezpieczeniach i poradnictwie [37]. Mimo wielu odmiennych podejść, zarówno przeciwnicy, jak i zwolennicy stosowania PGT-A podkreślają, że współczesna wiedza na temat mozaikowości zarodków jest zbyt mała i istnieje znaczna potrzeba prowadzenia dalszych badań mających na celu odkrycie przyczyny i roli mozaikowości zarodków w rozwoju embrionalnym człowieka.

Dotychczasowe badania wykazały, że PGT-A nie zwiększa kumulacyjnego wskaźnika ciąż osiągniętych w wyniku pojedynczej stymulacji hormonalnej owulacji do IVF, co oznacza, że badanie nie zwiększa ogólnej szansy na uzyskanie ciąży z puli zarodków uzyskanych w pojedynczym cyklu IVF. Jednak PGT-A może nieść ze sobą istotne korzyści, które przyczyniają się do zwiększenia ogólnego sukcesu i zadowolenia pacjentów z procedury IVF. Podstawową z nich jest obniżenie wskaźnika poronień oraz obniżenie ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowych u dziecka. Ponadto badanie PGT-A skraca czas do uzyskania ciąży poprzez wybór prawidłowych zarodków do transferu, w porównaniu z sukcesywnym podawaniem zarodków w cyklu IVF bezpośrednio po stymulacji hormonalnej lub po kriokonserwacji, ale bez PGT-A. Tym samym PGT-A pozytywnie wpływa na wskaźnik ciąż w przeliczeniu na pojedynczy transfer zarodków (zwiększa efektywność transferu). Przekłada się to na obniżenie potencjalnej liczby transferów i stymulacji hormonalnych potrzebnych do uzyskania ciąży, zmniejszenie liczby zarodków przeznaczonych do kriokonserwacji, co wpływa na zmniejszenie kosztów zabiegu dla pacjenta i skrócenie terapii. PGT-A ogranicza także ryzyko ciąży mnogiej,

gdyż po przeprowadzeniu takiego badania podaje się zwykle pojedyncze zarodki [39].

### 3.2. PGT ze wskazań niemedycznych

Jedną z największych kontrowersji etycznych dotyczących PGT odnosi się do zastosowania tego typu badań w celach niemedycznych, takich jak wybór cech fenotypowych dziecka (tzw. *designer baby*). W Polsce, według regulacji prawnych w zakresie wspomaganego prokreacji (Dz. U. Poz. 1087, Art. 26 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności), niedopuszczalne jest stosowanie PGT w celu wyboru cech fenotypowych, w tym płci dziecka, z wyjątkiem sytuacji, gdy wybór taki pozwala uniknąć ciężkiej, nieuleczalnej choroby dziedzicznej. Selekcja płci jest zabroniona także m.in. w Wielkiej Brytanii, Australii, Kanadzie, Chinach, Indiach, jednak jest legalna w większości krajów na świecie, w tym w Stanach Zjednoczonych. Mimo to ASRM aktywnie zniechęca do czysto wybiórczego stosowania PGT w selekcji płci o charakterze społecznym. ESHRE przeciwstawia się PGT dla zastosowań niemedycznych, lecz zaakceptowało selekcję płci w kontekście bilansowania rodziny.

Zastosowanie PGT w selekcji płci jest uznawane za procedurę nieetyczną ze względu na potencjalne zagrożenia, takie jak (i) zaburzenie stosunku płci w społeczeństwach, (ii) dyskryminację kobiet i (iii) odrzucanie zdrowych zarodków niepożądanego płci. Szczególnie niebezpieczny wydaje się brak monitorowania i regulacji prawnych w stosunku do selekcji płci w PGT. Wśród 192 cykli PGT przeprowadzonych w latach 2003–2004 w jednej z klinik w Libanie 96,3% służyło selekcji płci, z czego w przypadku 94,1% była to selekcja płci męskiej [40]. Jednocześnie badania w społeczeństwie amerykańskim pokazały, że nie ma odchyleń preferencji w stosunku do żadnej płci z wyjątkiem preferencji płci męskiej w niektórych grupach etnicznych pochodzenia chińskiego, indyjskiego i bliskowschodniego, które stanowią niewielki procent populacji Stanów Zjednoczonych [41]. Wyniki powyższych badań wskazują na istotny wpływ pochodzenia kulturowego i etnicznego rodziców na preferencję płci dziecka, a także dowodzą potrzeby wprowadzania państwowych regulacji prawnych w krajach dopuszczających selekcję płci w PGT.



### 3.3. Badania układu zgodności tkankowej zarodka (PGT-HLA)

PGT połączone z selekcją pod kątem zgodności tkankowej (HLA-matching, HLA typing) jest badaniem skierowanym do rodziców posiadających już chore potomstwo. Badanie polega na testowaniu genów kodujących ludzkie antygeny zgodności tkankowej, czyli ludzkie antygeny leukocytarne (*human leukocyte antigens*, HLA) w materiale pobranym z zarodka. Procedura ta doprowadza do urodzenia dziecka zgodnego tkankowo z chorym rodzeństwem, które mogłoby być dawcą krwiotwórczych komórek macierzystych lub krwi pępowinowej w celu leczenia rodzeństwa dotkniętego chorobą genetycznie uwarunkowaną.

PGT połączone z typowaniem HLA znacznie podnosi prawdopodobieństwo narodzin zdrowego dziecka u par obciążonych genetycznie, ale również zwiększa szansę na wyleczenie potomstwa cierpiącego na poważną chorobę. Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych jest jedną z najlepszych form terapii w wielu nabytych i dziedzicznych zaburzeniach hematologicznych u dzieci, takich jak alfa- i beta-talosemia, ostra białaczka szpikowa i anemia sierpowata. Metoda wykazuje wysoką skuteczność leczniczą, jednak jedynie 30% pacjentów jest w stanie znaleźć odpowiedniego dawcę komórek macierzystych w swojej rodzinie. Prawdopodobieństwo znalezienia dawcy niespokrewnionego jest wyższe (ok. 70%), jednak obarczone większym ryzykiem powikłań, niższym wskaźnikiem przeżywalności i mniejszą skutecznością terapeutyczną [42].

Pomimo wysokiej wartości terapeutycznej, zastosowanie PGT w typowaniu zgodności tkankowej jest wysoce kontrowersyjne. Argumentem strony sprzeciwiającej się tej metodzie jest m.in. niedopuszczalność powoływania na świat dziecka w celu ratowania innego dziecka, gdyż może to być związane z uprzedmiotowionym podejściem rodziców do urodzonego w ten sposób potomstwa. Problemem, o którym się dyskutuje, jest także niemożność uzyskania świadomej zgody od pacjenta poddawanego przeszczepowi. Przeciwnicy tego stanowiska opowiadają się jednak za tym, że nie ma powodów, dla których można by z góry stwierdzić, że rodzice korzystający z metody typowania HLA nie będą traktowali swojego dziecka jako pełnowartościowej istoty ludzkiej [43]. Metoda typowania HLA w PGT pozostaje nielegalna w większości państw na świecie, poza m.in. Stanami Zjednoczonymi, Wielką Brytanią, Hiszpanią, Belgią, Włochami i Francją. W Polsce w 2014 r. odnotowano pierwszą

próbę tego typu diagnostyki zakończoną sukcesem (urodzeniem zdrowego dziecka) [44].

### **3.4. PGT dla chorób wieku dorosłego**

Od momentu wprowadzenia PGT-M dla dziedzicznych chorób wieku dziecięcego o ciężkim przebiegu zasięg zastosowania tej metody w stosunku do innych chorób systematycznie się powiększa. Drugą grupą chorób, dla których w niektórych państwach wykorzystanie PGT zostało uznane za uzasadnione, były choroby wieku dorosłego o ciężkim przebiegu. Do takich chorób należą m.in. choroby neurodegeneracyjne, takie jak płasawica Huntingtona i wczesnoobjawowa postać choroby Alzheimera. Od końca lat 90. XX wieku PGT-M stosuje się także w prewencji dziedziczenia genetycznej predyspozycji do nowotworów dziedzicznych, takich jak nowotwory jelita grubego, piersi, jajnika, rodzinna retinoblastoma, zespół Li-Fraumeni, neurofibromatozy i inne oraz dziedziczne choroby układu krążenia (np. rodzinna kardiomiopatia przerostowa i rozstrzeniowa, dystrofia mięśniowa Emery'ego–Dreifussa) [45, 46]. Ponieważ osoby dotknięte takimi chorobami pozostają zdrowe aż do ujawnienia się choroby, najczęściej w czwartej dekadzie życia, słuszność zastosowania PGT w takich przypadkach jest podawana w wątpliwość lub krytykowana.

Obecne rozważania obejmują ocenę prawdopodobieństwa rozwoju zaburzeń o danym podłożu genetycznym i potencjalnych możliwościach ich leczenia. W niektórych zespołach dziedzicznej predyspozycji do zachorowań na nowotwory wyniki oceny ryzyka są niejasne [47]. Komisja etyczna ASRM popiera tego typu diagnostykę zarodków, gdy badana choroba jest poważna i nie są dostępne dla niej żadne bezpieczne, skuteczne terapie. Jednak w wypadku chorób dominujących wieku dorosłego o ciężkim przebiegu decyzja o PGT-M jest najczęściej podejmowana przez pary, w których jedno z rodziców jest obciążone genetycznie i obciążone skróconym przewidywanym czasem życia. Posiadanie dziecka wolnego od choroby u takich par oznacza, że dziecko najprawdopodobniej przedwcześnie straci rodzica, będąc ciągle od niego zależnym. Stąd powstaje wątpliwość, czy udzielenie pomocy w przyjściu na świat dziecka w sytuacji, gdy jego rodzic może umrzeć przedwcześnie, jest działaniem odpowiedzialnym. Niektórzy lekarze i ośrodki mogą odmówić oferowania takich usług [48]. ASRM zdecydowanie zaleca, aby doświadczony ge-

netyk kliniczny odgrywał główną rolę w konsultowaniu pacjentów rozważających takie procedury.

### 3.5. PGT i edycja genomu zarodkowego

W zależności od regulacji legislacyjnych danego państwa zarodki zdiagnozowane w PGT jako nieprawidłowe są odrzucane lub długoterminowo kriokonserwowane, a pacjentka może się zdecydować na ponowną stymulację hormonalną i punkcję jajników w celu uzyskania puli komórek jajowych zdolnych do zapłodnienia. W niektórych państwach dopuszczalne jest prowadzenie badań na niedopuszczonych do transferu zarodkach, co w ostatnich latach przyczyniło się do pierwszych prób zastosowania metod inżynierii genetycznej na ludzkich zarodkach w Chinach, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Spośród opublikowanych dotychczas badań, w których edytowano ludzki genom zarodkowy, największe kontrowersje wzbudziły doświadczenia z użyciem technologii CRISPR/Cas9, która umożliwiła korekcję heterozygotycznej delekcji o długości 4bp (g.9836\_9839 del) w genie *MYBPC3* z wysoką wydajnością 72,4% (42/56 zarodków), przy zachowaniu wysokiej specyficzności (niskiej wykrytej liczbie błędów typu off-target) [49]. Wysoka dokładność, wydajność, szybkość oraz szeroka dostępność metody CRISPR/Cas9 powodują, że jej zastosowanie w praktyce medycznej w przyszłości wydaje się realne. Metoda CRISPR/Cas9 została także wykorzystana do modyfikacji genomu zarodka w celu badania funkcji genów w kontekście rozwoju embrionalnego człowieka [50].

Autorzy doświadczeń prowadzonych na ludzkich zarodkach wierzą w jej potencjalne wykorzystanie do eliminacji patogennych wariantów genetycznych w zarodkach obciążonych genetycznie, wyłączonych z puli transferowej. Taka praktyka miałaby zwiększyć liczbę dostępnych zarodków dla par, którym nie udało się uzyskać ciąży przez transfer zarodków prawidłowych. W ten sposób metody inżynierii genetycznej stanowiłyby technologię uzupełniającą w stosunku do PGT. W teorii takie podejście zwiększyłoby szansę na sukces reprodukcyjny u par obciążonych genetycznie, ograniczałoby narażanie pacjentek na wielokrotną stymulację hormonalną i skróciłoby czas do uzyskania ciąży. Jednak ingerencja w DNA zarodków jest związana z wieloma problemami etycznymi i regulacje prawne większości państw świata nie dopuszczają prowadzenia tego typu doświadczeń. Ponadto osiągnięcie zadowalającej pewności,

powtarzalności, a także precyzji, bezpieczeństwa i wiarygodności metody wymagałoby przeprowadzenia wielu badań i jest najprawdopodobniej odsunięte w czasie.

*Publikacja powstała w związku z realizacją projektów Mazowieckiej Jednostki Wdrażania Projektów Unijnych nr RPMA.01.02.00-14-6087/16, RPMA.01.02.00-14-7395/16 i Polskiej Agencji Rozwoju Przedsiębiorczości nr POIR.02.03.02-14-0092/17.*

## Piśmiennictwo

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017; 108: 393-406.
2. Li N, Wang L, Wang H et al. The Performance of Whole Genome Amplification Methods and Next-Generation Sequencing for Pre-Implantation Genetic Diagnosis of Chromosomal Abnormalities. *J Genet Genomics* 2015; 42: 151-159.
3. De Rycke M, Goossens V, Kokkali G, Meijer-Hoogeveen M, Coonen E, Moutou C. ESHRE PGD Consortium data collection XIV-XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013. *Hum Reprod* 2017; 32: 1974-1994.
4. Apeiros A, Abou-Sleiman PM, Harper JC, Delhanty JD. Preimplantation genetic diagnosis of the fragile X syndrome by use of linked polymorphic markers. *Prenat Diagn* 2001; 21: 504-511.
5. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J, Sermon KD, Harper JC. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod* 2009; 24: 1221-1228.
6. Rechitsky S, Pakhalchuk T, San Ramos G, Goodman A, Zlatopolsky Z, Kuliev A. First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for single-gene disorders, and/or preimplantation human leukocyte antigen typing, combined with 24-chromosome aneuploidy testing. *Fertil Steril* 2015; 103: 503-512.
7. Christopikou D, Tsorva E, Economou K et al. Polar body analysis by array comparative genomic hybridization accurately predicts aneuploidies of maternal meiotic origin in cleavage stage embryos of women of advanced maternal age. *Hum Reprod* 2013; 28: 1426-1434.
8. Mir P, Mateu E, Mercader A et al. Confirmation rates of array-CGH in day-3 embryo and blastocyst biopsies for preimplantation genetic screening. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 59-66.

9. Capalbo A, Treff NR, Cimadomo D et al. Comparison of array comparative genomic hybridization and quantitative real-time PCR-based aneuploidy screening of blastocyst biopsies. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 901-906.
10. Geraedts J, Montag M, Magli MC et al. Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Part I: clinical results. *Hum Reprod* 2011; 26: 3173-3180.
11. Zheng H, Jin H, Liu L, Liu J, Wang WH. Application of next-generation sequencing for 24-chromosome aneuploidy screening of human preimplantation embryos. *Mol Cytogenet* 2015; 8: 38.
12. Sundvall L, Lund H, Niemann I, Jensen UB, Bolund L, Sunde L. Tetraploidy in hydatidiform moles. *Hum Reprod* 2013; 28: 2010-2020.
13. Peng H-H, Van den Veyver IB. Clinical application of microarray-based comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009; 4: 81-92.
14. Gutierrez-Mateo C, Colls P, Sanchez-Garcia J et al. Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos. *Fertil Steril* 2011; 95: 953-958.
15. Natesan SA, Bladon AJ, Coskun S et al. Genome-wide karyomapping accurately identifies the inheritance of single-gene defects in human preimplantation embryos in vitro. *Genet Med* 2014; 16: 838-845.
16. Ottolini CS, Capalbo A, Newnham L et al. Generation of meiomaps of genome-wide recombination and chromosome segregation in human oocytes. *Nat Protoc* 2016; 11: 1229-1243.
17. van Uum CM, Stevens SJ, Dreesen JC et al. SNP array-based copy number and genotype analyses for preimplantation genetic diagnosis of human unbalanced translocations. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 938-944.

18. Li G, Jin H, Xin Z et al. Increased IVF pregnancy rates after microarray preimplantation genetic diagnosis due to parental translocations. *Syst Biol Reprod Med* 2014; 60: 119-124.
19. Munne S. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy and translocations using array comparative genomic hybridization. *Curr Genomics* 2012; 13: 463-470.
20. Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, Petrov DA, Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril* 2016; 105: 1307-1313.
21. Keren B. The advantages of SNP arrays over CGH arrays. *Mol Cytogenet* 2014; 7: 131.
22. Konstantinidis M, Prates R, Goodall NN et al. Live births following Karyomapping of human blastocysts: experience from clinical application of the method. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 394-403.
23. Chen SC, Xu XL, Zhang JY et al. Identification of PKD2 mutations in human preimplantation embryos in vitro using a combination of targeted next-generation sequencing and targeted haplotyping. *Sci Rep* 2016; 6: 25488.
24. Fiorentino F, Bono S, Biricik A et al. Application of next-generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening of blastocysts in clinical preimplantation genetic screening cycles. *Hum Reprod* 2014; 29: 2802-2813.
25. Aristidou C, Koufaris C, Theodosiou A et al. Accurate Breakpoint Mapping in Apparently Balanced Translocation Families with Discordant Phenotypes Using Whole Genome Mate-Pair Sequencing. *PLoS One* 2017; 12: e0169935.
26. Fan J, Wang L, Wang H et al. The clinical utility of next-generation sequencing for identifying chromosome disease syndromes in human embryos. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 62-70.

27. Hu L, Cheng D, Gong F et al. Reciprocal Translocation Carrier Diagnosis in Preimplantation Human Embryos. *EBioMedicine* 2016; 14: 139-147.
28. Ren Y, Zhi X, Zhu X et al. Clinical applications of MARSALA for preimplantation genetic diagnosis of spinal muscular atrophy. *J Genet Genomics* 2016; 43: 541-547.
29. Munne S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril* 2017; 107: 1085-1091.
30. Capalbo A, Wright G, Elliott T, Ubaldi FM, Rienzi L, Nagy ZP. FISH reanalysis of inner cell mass and trophectoderm samples of previously array-CGH screened blastocysts shows high accuracy of diagnosis and no major diagnostic impact of mosaicism at the blastocyst stage. *Hum Reprod* 2013; 28: 2298-2307.
31. Maxwell SM, Colls P, Hodes-Wertz B et al. Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. *Fertil Steril* 2016; 106: 1414-1419 e1415.
32. Grifo J, Colls P, Ribustello L, Escudero T, Liu E, Munne S. Why do array-CGH (ACGH) euploid embryos miscarry? Reanalysis by NGS reveals undetected abnormalities which would have prevented 56% of the miscarriages. *Fertil Steril* 2015; 104: e14.
33. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 454-466.
34. Dandouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online* 2015; 30: 281-289.



35. Vinals Gonzalez X, Odia R, Naja R et al. Euploid blastocysts implant irrespective of their morphology after NGS-(PGT-A) testing in advanced maternal age patients. *J Assist Reprod Genet* 2019.
36. Kokkali G, Traeger-Synodinos J, Vrettou C et al. Blastocyst biopsy versus cleavage stage biopsy and blastocyst transfer for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassaemia: a pilot study. *Hum Reprod* 2007; 22: 1443-1449.
37. Weissman A, Shoham G, Shoham Z, Fishel S, Leong M, Yaron Y. Chromosomal mosaicism detected during preimplantation genetic screening: results of a worldwide Web-based survey. *Fertil Steril* 2017; 107: 1092-1097.
38. Munne S, Blazek J, Large M et al. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril* 2017; 108: 62-71 e68.
39. Rosenwaks Z, Handyside AH, Fiorentino F et al. The pros and cons of preimplantation genetic testing for aneuploidy: clinical and laboratory perspectives. *Fertil Steril* 2018; 110: 353-361.
40. Farra C, Nassar A, Arawi T, Ashkar H, Monsef C, Awwad J. The utilization of pre-implantation genetic testing in the absence of governance: a real-time experience. *Clin Genet* 2014; 86: 177-180.
41. Colls P, Silver L, Olivera G et al. Preimplantation genetic diagnosis for gender selection in the USA. *Reprod Biomed Online* 2009; 19 Suppl 2: 16-22.
42. Altaf SY, Apperley JF, Olavarria E. Matched unrelated donor transplants-State of the art in the 21st century. *Semin Hematol* 2016; 53: 221-229.
43. Dryla O. Genetyczna diagnostyka preimplantacyjna w świetle stanowiska Komitetu Bioetyki przy Prezydium PAN. *Diametros* 2012; 34: 116-135.

44. Lukaszuk K, Kalwak K, Puksza S et al. Preimplantation genetic diagnosis of human leukocyte antigen for X-linked immunoproliferative syndrome caused by SAP mutation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 252-253.
45. Rechitsky S, Verlinsky O, Chistokhina A et al. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 148-155.
46. Kuliev A, Pomerantseva E, Polling D, Verlinsky O, Rechitsky S. PGD for inherited cardiac diseases. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 443-453.
47. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju091.
48. Towner D, Loewy RS. Ethics of preimplantation diagnosis for a woman destined to develop early-onset Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 1038-1040.
49. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017; 548: 413-419.
50. Fogarty NME, McCarthy A, Snijders KE et al. Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature* 2017; 550: 67-73.

Tabela 1. Zakres diagnostyczny i porównanie wybranych metod diagnostycznych stosowanych w PGT w kontekście detekcji różnych zmian genetycznych. Kolorem fioletowym oznaczono metody wymagające wstępnej amplifikacji DNA w reakcji amplifikacji catogenomowej (WGA)

Typ analizy	Rodzaj zmiany genetycznej	Metody – detekcja				
		Multiplex-PCR + STR	FISH	aCGH	mikromacierze SNP	NGS
PGT-M	warianty germinalne	+	-	-	+ <sup>1</sup>	+
	warianty <i>de novo</i>	+	-	-	-	+ <sup>2</sup>
	warianty mitochondrialne	+	-	-	-	+ <sup>2,3</sup>
PGT-SR	insercje/delecje	-	+ <sup>4</sup>	+ (5-6Mb)	+ (2,5-5Mb)	+ (3,2-5Mb)
	zmiany niezrównoważone	-	+	+	+	+
	zmiany zrównoważone	-	+ <sup>5</sup>	-	+ <sup>5</sup>	+/ <sup>-6</sup>
PGT-A	aneuploidie	-	+ <sup>4</sup>	+ <sup>7</sup>	+ <sup>7</sup>	+ <sup>7</sup>
PGT-HLA	nd.	+	-	-	+	+
Określanie płci	nd.	+	+	+	+	+

Inne analizy	disomia jednorodzielska	-	-	-	-	+	-
	digynia/diandria	-	+	-	-	+	+/- <sup>8</sup>
	tetraploidie	-	+	-	-	+	-

<sup>1</sup>poprzez haplotypowanie,

<sup>2</sup>możliwe, ale nie stosuje się,

<sup>3</sup>detekcja liczby kopii mitochondrialnego DNA,

<sup>4</sup>rozwiązanie celowane, współcześnie rzadko stosowane,

<sup>5</sup>pozwała na odróżnienie genomu prawidłowego od zrównoważonego,

<sup>6</sup>zależy od platformy NGS,

<sup>7</sup>możliwe badanie całego genomu,

<sup>8</sup>wykrywa zmiany 69 XYY i 69 XXY,

nd. – nie dotyczy,

PGT-M – diagnostyka preimplantacyjna pod kątem występowania chorób monogenowych,  
 PGT-A – diagnostyka preimplantacyjna pod kątem występowania aberracji chromosomowych,  
 PGT-SR – diagnostyka preimplantacyjna pod kątem występowania rearanżacji strukturalnych,  
 PGT-HLA – diagnostyka preimplantacyjna z typowaniem zgodności tkankowej

## Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. med. Monika Ołdak  
Zakład Genetyki, Światowe Centrum Słuchu, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu  
Kajetany 05-830, Nadarzyn, ul. Mokra 17  
e-mail: m.oldak@ifps.org.pl

## ORCID

Anna Sarosiak

<https://orcid.org/0000-0003-0806-9195>

Ilona Minota

<https://orcid.org/0000-0002-3106-5427>

Katarzyna Koziół

<https://orcid.org/0000-0001-7003-3391>

Monika Ołdak

<https://orcid.org/0000-0002-4216-9141>





## Management of Breast Cancer in Elderly Women

Paulina Trawka<sup>1</sup>, Kornelia Kędziora-Kornatowska<sup>1</sup>, Magdalena Lamch<sup>1</sup>, Joanna Osiak<sup>1</sup>, Aleksandra Fortuna<sup>1</sup>, Karolina Kubiak<sup>1</sup>, Pamela Świerczek<sup>1</sup>, Aleksandra Kulczynska<sup>1</sup>, Aleksander Florczak<sup>1</sup>, Ewelina Flegiel<sup>1</sup>, Agata Sochań<sup>1</sup>, Jakub Husejko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Health Sciences, Department and Clinic of Geriatrics  
Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz

### Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the most common malignant tumor among women (around 1.5 million women are diagnosed every year and 400,000 die) and is strongly dependant on age as 80% of its cases occur after the age of 50. Moreover, the mentioned feature is also observed in breast cancer mortality.

**Materials and methods:** The article reviews the literature using the Pubmed and Google Scholar databases as well as articles available on the Internet. Articles were analyzed using keywords: breast cancer, elderly women, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy. The article presents risk factors, possible therapies and the situation of older women experiencing breast cancer.

**Results:** In patients over 55 years of age, there was observed a relationship between age at the time of diagnosis and the presence of more beneficial biological features of the tumor. These features include a lower degree of proliferation, normal p53, and lack of expression of the epidermal growth factor receptor.

The typical therapy of breast cancer may include radiotherapy, the standard one – called teleradiotherapy – intraoperative radiotherapy or brachytherapy, chemotherapy, hormonal therapy and surgery or their combination.

**Conclusions:** The outcome of the treatment may be enhanced by novel modalities as targeted therapy and breast conserving surgery, followed

by appropriate oncological rehabilitation in order to improve the quality of life.

### **Key words**

breast cancer, elderly women, radiotherapy, chemotherapy, breast cancer surgery

### **Introduction**

Breast cancer is one of the most common cancers. In Poland, this disease is responsible for 25% of cancer cases. As much as 80% of cases occur after the age of 50 [1]. It is estimated that in the European Union member states in 2008 more than 330,000 women were diagnosed with breast cancer, about 89,000 died because of this. Additionally, it can be said that about 1.33 million women have lived with the diagnosis of breast cancer in the previous 5 years [2].

Recently, it was noticed that in patients over 55 years of age there was a connection between age at the time of diagnosis and the presence of more beneficial biological features of the tumor – including lower rates of proliferation, normal p53 and absence of epidermal growth factor receptor expression. In women aged 55 years or older, the advancing age is associated with a more favorable biology of cancer, and the survival of breast cancer in older women is similar to survival in the general population, regardless of the condition of the disease. This beneficial outcome should be considered when making clinical decisions in older patients [3].

According to the results received in the International Breast Cancer Study Group 10-93, patients aged 60 years and older diagnosed with hormone-dependent breast cancer (without clinically suspected lymph nodes), that are supplemented with tamoxifen, radical surgical therapy without axillary lymphadenectomy is proceeding of comparable effectiveness and ensures a better quality of life. An additional unquestionable argument is the fact that such treatment reduce the risk of postoperative complications in the form of pain or limitation of limb movement and lymphoedema [4].

It can be observed that standards and guidelines for the treatment of breast cancer in older women change all the time – more and more attention is paid to the prevention of the disease and the possible improvement of the functioning of these women after treatment [5].



Nowadays, when the incidence of breast cancer is growing rapidly, prophylaxis and decent knowledge of risk factors are very important. Risk factors include, among others, alcohol (high-percentage alcohol), obesity – especially in the post-menopausal and abdominal type and a diet high in saturated fat. At the other side, it is known that a diet rich in vegetables and fruits and regular physical activity are significant, because all of these factors reduce the risk of breast cancer [6, 7].

Breast cancer, unfortunately, can also have an impact on patients' lifetime after treatment. Oncological disease is a situation that promotes the occurrence of crises and mental disorders such as anxiety or depression. Presence of cancer also affects not only the mental state of patients – as it turns out, patients after menopause, who in their lives suffered from breast cancer – have a much higher risk of cardiovascular disease than women who have never coped with that illness. All of these examples show how much cancer treatment is valuable for older people and also how many small but meaningful factors affect the course of the disease and the condition of patients [8, 9].

### **Epidemiology and breast cancer characteristics**

Breast cancer is a malignant tumor arising from breast cells, which develops locally in the breast and also metastasizes, usually to the liver, lungs and bones. It is the most common oncological problem in women. It is estimated that 1.5 million women are diagnosed with breast cancer every year in the world and 400,000 die of it [10]. Over the last three decades, the incidence of breast cancer has increased twice, and in 2012, the number of detected breast cancer exceeded 17000 in Poland [12].

80% of breast cancer cases occur after the age of 50, of which 50% are diagnosed between 50 and 69 years of age. The risk of breast cancer increases with age up to the age of 65, after which it gradually decreases. Also, mortality from breast cancer increases with age. Since the mid-1990s, the mortality rate for breast cancer in Poland has been falling. It is the third oncological cause of death in the Polish population, immediately after lung and colorectal cancer, with 90% of deaths from breast cancer affecting women over 50 years of age [10].

It is estimated that 20% of breast cancers are caused by risk factors that can be modified. These include alcohol consumption, overweight or obesity and lack of physical activity. Other risk factors for breast cancer

are: female sex, age, gene mutations (most common BRCA1 and BRCA2) and hormonal factors (use of oral contraception and hormone replacement therapy) [10, 11, 13].

Clinical symptoms depend on the stage of cancer. In the initial stage it is usually asymptomatic, recognized accidentally as a small lump in the breast. The first symptom in most women is the palpable tumor, usually placed in the upper outer quadrant. Other symptoms include breast asymmetry, nipple retraction, ulceration of the nipple or skin of the breast, orange peel-like pitting, burning or leakage from the nipple [10, 13].

The histopathological classification of breast cancer introduced by WHO divides breast tumors into pre-invasive cancers and invasive (infiltrating) cancers depending on the limitation of neoplastic lesion within epithelial cells or its further spread (infiltration). The most common morphological form of metastatic breast cancer is invasive ductal carcinoma, accounting for 65-80% of all cases. The second most common form is invasive lobular carcinoma, which accounts for 10-20% of breast cancer cases in women [10, 13].

### **Chemotherapy and radiation therapy**

Radiotherapy uses ionizing radiation that destroys actively dividing cancer cells. Supplementary radiotherapy for patients with breast cancer is carried out in the case of a breast-conserving procedure and when breast amputation has been performed but there are indications for post-operative radiotherapy e.g. when the tumor has a diameter of more than 5 cm. Patients receive the appropriate dose to the surgical area in a cycle of 5 days a week for 6 weeks. The treatment is painless, but it has several side effects, including fibrosis in the area of the wound or temporary redness of the skin. Side effects may or may not come out after treatment [14, 15].

Standard radiation therapy, known as tele-radiotherapy, is a preparation for radiotherapy and is carried out in several stages. The initial positioning and treatment plan is prepared on the basis of data obtained from computed tomography, thanks to this it is possible to save as much healthy tissue as possible. Most often, it takes several weeks, where the irradiation session takes about 10 minutes [15, 16].

Intraoperative radiotherapy is a modern type of radiotherapy and is increasingly used in breast cancer-saving therapy. The area around the

excised breast tumor during surgery is subjected to the first dose of targeted irradiation, which makes its operation more precise. The time of postoperative radiotherapy is reduced by at least a week. Currently, numerous scientific studies are being conducted to shorten the period of postoperative radiotherapy further or even in some cases to stop at intraoperative radiotherapy [14].

Brachytherapy is a method of a local radiotherapy used in treatment that saves the breast. The source of radiation are special catheters, which are temporarily placed during the surgery. The radiation is introduced on the second day after the operation, and after the irradiation procedure the catheters are removed. This method is more accurate and more effective than only standard radiotherapy with external fields. In patients after surgery, postoperative radiotherapy is significantly reducing the risk of recurrent breast cancer and death [17].

Chemotherapy is one of the methods of systemic treatment of cancer, consisting in the administration of cytostatic drugs, whose action is directed against rapidly dividing cancer cells. Chemotherapy is used at various stages of breast cancer treatment. It can be used as a single drug (monotherapy) or – it can be a combination of many drugs (polychemotherapy) much more often and is a curative program that prescribes types of drugs, their dose, dosing intervals, route of administration and auxiliary drugs to support treatment. Antineoplastic agents do not have a strictly selective nature, they also affect other rapidly dividing cells, including bone marrow and gastrointestinal tract cells. This form of treatment carries an undesirable effects which most often includes gastritis and myelosuppression. Currently, many cancer diseases are treatable by means of chemotherapy alone or combined with other treatment methods such as radiotherapy or hormone therapy [14, 16].

Adjuvant (complementary) treatment is used in patients after radical surgical procedures in which there is a high risk of dissemination of neoplastic disease due to the presence of unfavorable prognostic factors in histopathological examination. This treatment significantly affects the number of total heals. Neoadjuvant treatment is a pre-treatment used before a radical surgery, in many cases allows a radical operation, which was impossible before chemotherapy [14, 18].

## Hormone therapy and targeted therapy

Hormone therapy is a form of systemic cancer treatment that is used when the cancer is hormone-dependent, meaning that estrogen and progesterone receptors are in its tissue. The target of hormonal treatment of patients with breast cancer is the elimination of estrogen effects on cancer development. The benefit of hormone therapy applies only to those who have confirmed the presence of steroid receptors in cancer tissue. In the diagnosis of the tumor type and its biological features, a thick-needle or vacuum assisted biopsy is used. In a situation where the studies did not reveal the presence of steroid receptors and HER2 overexpression, chemotherapy should be considered [14].

The basis of therapy is pharmacology. The common hormonal preparation is tamoxifen. Tamoxifen is an anti-estrogen drug and can be used in women, as in women after menopause. An important system is the exclusion of ovarian function. Pharmacology is currently used for this, for goserelin that is reversible. In postmenopausal women, estrogen production is inhibited by the ovaries and estrogen secretion is activated in tissues such as the liver, muscles and cancer. To eliminate those processes, non-steroidal aromatase inhibitors are used [14, 19].

The choice of the type of hormone therapy determines whether the woman is before or after menopause. Women who did not have menopause can be treated by pharmacological castration with tamoxifen. Tamoxifen or non-steroidal aromatase inhibitors – anastrozole, letrozole are for postmenopausal women. The contraindication to the injection of aromatase inhibitors is otosclerosis [5, 14, 19].

Targeted therapy, like hormone therapy, is a form of systemic cancer treatment. Targeted therapies for breast cancer block the major signaling pathways that stimulate the development of the disease: associated with epidermal growth factor receptors and vascular endothelial growth factor [20].

The epidermal growth factor receptor gene codes for the HER2 receptor. The HER2 receptor has a large role in signal transduction during cell proliferation and differentiation. HER2 overexpression is associated with: higher degree of malignancy of the disease, metastases to axillary lymph nodes and the lack of progesterone and estrogen receptors. The signal pathogenesis of vascular endothelial growth factor plays an important role in tumor formation, since the development of

new blood vessels in the tumor is a necessary condition for growth and metastasis [20, 21].

The epidermal and vascular endothelial receptors of the growth factor are composed of extracellular, endothelial and intracellular parts. Receptor inhibition can be achieved using monoclonal antibodies that bind to the extracellular portion or by using tyrosine kinase inhibitors that block the activity of the intracellular domain. Targeted drugs include trastuzumab, bevacizumab and a small molecule tyrosine kinase inhibitor – lapatinib [20].

Trastuzumab is the only targeted drug used in the standard treatment of breast cancer. Administration of this drug in the advanced stage of cancer allows to obtain remission, extend the time to progression, extend the survival time (by up to 25%) and allows the control of extracranial tumors. Resistance to trastuzumab occurs in 2/3 of patients with disseminated tumor and in a large proportion of patients receiving complementary treatment. The big advantage of trastuzumab and bevacizumab is the activation of the immune system against the tumor cells. The disadvantage of these drugs is the intravenous route of administration, the restriction of penetration at high tumor mass, lack of penetration across the blood-brain barrier, immunogenicity, high price of therapy, the possibility of cardiac complications, musculoskeletal disorders and renal dysfunction [20, 21, 22].

Lapatinib is a new promising drug from the group of small molecule inhibitors of tyrosine kinase. Patients treated with lapatinib have a lower number of brain metastases. The advantage of using this drug is the route of administration (oral), the ability to block other kinases and signaling pathways. The big disadvantage is the high price of therapy and the possibility of diarrhea, neutropenia and cardiovascular disorders occurring during treatment [20, 21, 22].

### **Breast cancer surgery**

The main component of the treatment of breast cancer is surgical resection of the tumor. There are two main surgeries, such as mastectomy and breast conserving surgery with different variants of these procedures. The way of treatment depends on clinical and histopathological situation [23, 26].

The breast conserving surgery involves removing the tumor with a safe margin of  $\geq 2$  mm of healthy tissue and is associated with postope-

rative radiotherapy that reduces the possibility of local tumor recurrence [24, 25, 27]. Not every patient qualifies for this kind of surgery, it depends on many factors such as tumor size, location, histological malignancy, carrier of genetic mutations, cosmetic effect or patient's consent. The breast is amputated with the skin when there are contraindications to breast conserving surgery. Both types of surgical procedures for the treatment of invasive breast cancer also include lymph nodes. The first is a biopsy of sentinel lymph nodes then, if the metastases are present, the axillary lymph nodes are excised. Lymphadenectomy is a serious procedure with major complications that affect the future quality of life of the patient [23, 26].

Another option for the treatment of cancer infiltrating  $\leq 50$  mm may be axillary radiotherapy which is less invasive than lymphadenectomy [23, 26, 29]. These operations can be combined with breast reconstruction, but it should be postponed in the event of postoperative radiotherapy. In the case of local or regional tumor recurrence, the breast is amputated and only some patients can be offered a saving treatment again [23]. Elderly patients' surgery is associated with a higher risk of cardiovascular events and stronger negative effects of narcosis, but otherwise Yoshinari Ogawa et al. did not show any significant differences [25]. However, that treatment may be associated with greater systemic postoperative complications, such as severe infections [28].

Treatment method has a large impact on the quality of life of the patient, Rosenberg et al. prove that women who have mastectomy experience more negative symptoms in everyday life than women who have breast conserving surgery [24]. Moreover, the effects of treatment affect the sense of femininity, body acceptance and quality of the sexual life of the patient. Mastectomy has a more negative effect than breast-saving surgery, but in both cases psychological care after surgery is recommended [30, 31].

### **Rehabilitation and palliative care**

Oncological rehabilitation is a key element in the management of breast cancer. It contains whole series of actions aimed at restoring the psychophysical fitness of patients treated for malignant tumors. Oncological rehabilitation can be divided into: preventive – prevents the effects of oncological treatment by reducing the risk of complications and physical

and mental disorders, increasing the probability of disability; healing – restores the proper functioning of the body and improves the quality of life of the patient; palliative – refers to the terminal phase of the disease and increases the independence of the patient [32, 33].

The overriding elements in rehabilitation include the work on restoring the ability of the Activities of Daily Living (ADL) to perform, such as dressing, eating meals, moving, by strengthening muscles and increasing the range of mobility. In the process of rehabilitation planning, real and achievable goals should be set [32, 34].

Before the operation (1-2 days before the procedure), rehabilitation involves learning the basic exercises that will be performed after the procedure. These include: correct positioning of the upper limb on the side operated on a special wedge, learning to breathe the rib and diaphragmatic traverse, and automassage of the limb to prevent lymph stagnation about the area of surgical intervention. In addition, the patient is informed about possible problems and inconveniences associated with axillary lymphadenectomy [32, 33, 34].

Proper hospital rehabilitation begins already on the first day after surgery and lasts about 5-7 days. On the first or second day after surgery, the verticalization is carried out, gradually changing the position from sitting to standing with the help of the therapist and independently. Exercises of the fingers of the hand, upper limb, shoulder girdle on the operated side are aimed at preventing muscular atrophy and assisting the drainage of the lymph. Breathing exercises with resistance and effective coughing help to prevent respiratory disorders. Anti-oedematous prophylaxis consists of lymphatic drainage techniques, limb bandaging and high limb placement on the side operated on a special wedge [32, 34, 35].

After the end of hospital treatment, patients should participate in outpatient rehabilitation conducted in rehabilitation centers or rehabilitation clinics. Thanks to the use of kinesitherapy and other physiotherapeutic methods, the aim is to increase muscle strength and the range of mobility of the upper limb. An important element is the prevention and reduction of lymphoedema by the application of Manual lymphatic drainage (MDL), limb bandaging, Kinesiology Taping and pneumatic massage. In addition, post-operative scar mobilization should be carried out [32, 35].

Palliative care concerns patients suffering from advanced cancer. It is an interdisciplinary activity of a team of specialists aimed at improving



the quality of life of the patient and his relatives. Comprehensive care is provided by a team including: doctors, nurses, medical caregivers, psychologists, social worker, physiotherapists, chaplains and volunteers. Palliative care activities are focused on controlling and eliminating persistent chronic pain, preventing contractures and decubitus ulcers and alleviating symptoms that cause suffering to patients [36, 37].

## Discussion

The aim of the study was to show different ways of dealing with breast cancer in older women. Breast cancer in older women is usually detected at a more advanced stage, and these women are much less likely to be included in clinical trials. The same diagnostic and management strategies for younger patients can not be used to treat older patients with breast cancer. Increasing the possibility of enrolling in clinical trials could contribute to improving healthcare for this age group [38, 40].

Due to the presence of more favorable biological features of the tumor, older women are less treated than the standard treatment applied to younger women with breast cancer. Also specific coexisting diseases have an impact on the course of treatment. However, it is worth emphasizing that older women in good health tolerate surgical procedures well and all available screening, diagnostic and surgical procedures should be applied to them [38, 40].

A common dilemma complicating therapeutic decisions during treatment are limiting factors for older people, such as lack of social support, financial difficulties, inferior physical capacity, existence of comorbidities, barriers to providing medical care and side effects related to therapy in the context of life expectancy. Research suggests that age should not be the basis for a decision to treat cancer, as survival data show that older women have comparable results with younger women, in the case of localized and regional disease (within 8 years of follow-up). Unfortunately, older women are much more susceptible to destruction caused by cancer [39, 40].

Breast cancer in elderly women usually has a slow course, with low-grade tumors and estrogen receptors. Women who are in good health should be treated according to standard guidelines, however, those who can not stand or refuse surgery can choose the basic hormonal therapy that is the right option for them. The decision to administer chemotherapy in elderly women is dependent on many factors such as the decline



in the function of organs due to age, the existence of comorbidities, the toxicity associated with the treatment and the expected life expectancy. Unfortunately, the guidelines for chemotherapy for women with breast cancer are very poorly represented in clinical trials. People with severely impaired renal, heart and liver function are often excluded from research, despite the fact that fewer older people are included in them. This is a major problem in the treatment of elderly people and should lead to a lowering of criteria in relation to older people admitted to clinical trials, which could lead to a significant improvement in the treatment of this age group [41].

### Conclusions

Breast cancer is a serious problem for many women, but especially the older ones. Its mortality is still at a high level. Obese women who lead unhealthy lifestyle are more expected to become ill, although the most important risk factor is genetic – BRCA1 and BRCA2 mutations. Invasive ductal carcinoma is the most common followed by invasive lobular carcinoma. Women should regularly examine themselves because the first sign of a cancer is a change in breasts and nipples look, symmetry and a tumor placed usually in upper quadrant.

There are a lot of ways to treat breast cancer and it is still a developing matter. Radiotherapy eliminates cancerous cells. It can be used in patients whose operation consisted of excision of the tumor with leaving the breast and in patients after mastectomy with regional lymph nodes removed depending on the histopathological result. It is usually used as an adjuvant therapy after surgery. More accurate is brachytherapy consisting in direct irradiation of lesions by placing the radiation source in the tumor or its vicinity.

Chemotherapy is also commonly used in treating breast cancer. It is possible to use one drug or several cytostatics in combination. Unfortunately, it can have serious side effects such as bone marrow damage or exhaustion. Adjuvant therapy is helpful in eradicating possible metastases and diffuse cancer cells.

Hormone therapy is a great choice of treatment when the cancer has estrogen and progesterone receptors. Women before menopause are treated with tamoxifen and pharmacological castration and postmenopausal women use tamoxifen with anastrozole or letrozol.

When the patient has HER2 receptor then the malignancy of the tumor increases. Trastuzumab is a monoclonal antibody which is a part of targeted therapy against breast cancer with HER2 expression and metastases. It significantly reduces the risk of relapse and increases the response rate. New targeted drugs, such as lapatinib, are being examined and they give promising results.

Breast cancer surgery can remove the whole breast but more common is the resection of the tumor itself. Lymphadenectomy is also performed and the lymph nodes are subjected to a biopsy. Clinical and histopathological situation is a basis of a taken action. Breast conserving surgery is a better option for patient, although it is not always sufficient and then mastectomy is needed.

To improve patient's health and comfort of life rehabilitation and palliative care are essential factors. They can help to achieve progress in activities of everyday life such as eating or moving. Special exercises, massages, drainage-technique and kinesitherapy are recommended to get the best therapeutic effects. Psychological support is usually forgotten but such an important factor in reducing stress, pain and increasing patient's quality of life.

All in all, breast cancer management is an extensive issue with various and still developing methods. Therefore, it undoubtedly will be further investigated so new ways of treatment can be offered and existing ones constantly upgraded.

## References

1. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory piersi w Polsce i Europie — populacyjny punkt widzenia. *NOWOTWORY J Oncol* 2013; 63(2): 111-118.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLO-BO-CAN: 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. International Agency for Research on Cancer. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893-2917.
3. Diab SG. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(7): 550-556.
4. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 337-344.
5. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 234-235.
6. Matkowski R. Etiopatogeneza raka piersi. *Ginekologia onkologiczna* 2006; 2.
7. Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. *Rak piersi. CMKP* 2011; 5-13.
8. Porębiak MI. Zaburzenia i problemy psychiczne pacjentów onkologicznych. Katedra Psychologii Klinicznej, Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski. Online: <https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/choroby/70085,zaburzenia-i-problemy-psychiczne-pacjentow-onkologicznych> [access date: 01.07.2019].
9. Bittros DA, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, Nahas EA. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast

cancer survivors. Menopause. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166309> [access date: 01.07.2019].

10. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Online: <http://onkologia.org.pl/raporty/> [access date: 01.07.2019].

11. Torre L, Islami F, Siegel R, Ward E, Jemal A. Global cancer in Women: Burden and Trends. American Association for Cancer Research 2017; 26(4): 444-457.

12. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Ginekologia Polska 2016; 87(9): 659-663.

13. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów 2009: 51-55.

14. Winczura P, Senkus-Konefka E, Jassem J. Polskie i międzynarodowe zalecenia dotyczące leczenia raka piersi. NOWOTWORY J Oncol 2013; 63(1): 58-65.

15. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2011; 81(1): 59-68.

16. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database of Syst Rev 2013; 4.

17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet 2011; 378 (9804): 1707-1716.

18. van der Hage JH, van de Velde CC, Mieog SJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2.
19. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4.
20. Duchnowska R. Leczenie celowane – nowe nadzieje w leczeniu raka piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3: 129-133.
21. Kowalczyk P, Dziuban D, Hulka K, Sot R, Filocha M. Zastosowanie nowych innowacyjnych leków w leczeniu raka piersi. *Borgis. Medycyna Rodzinna* 2012; 1: 15-20.
22. Strąg-Lemanowicz A, Leppert W. Rola onkologicznego leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2014; 8(1): 11-22.
23. Jassem J, Krzakowski M. Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 2018; 14(4): 171-215.
24. Rosenberg SM, O'Neill A, Sepucha K et al. The impact of breast cancer surgery on quality of life: Long term results from E5103. *Materials from San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2018; 12: 4-8, San Antonio, Texas, USA 2019.
25. Ogawa Y, Ikeda K, Watanabe C. Super-elderly patient-specific perioperative complications in breast cancer surgery. *Surg Today* 2019.
26. Bocjan A, Cieśla S, Gordecka-Gazdecka S et al. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja* 2017; 3(3): 95-153.
27. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery

with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(33): 4040-4046.

28. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 266-273.

29. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME. Radiotherapy Orurgery of the axilla after a positive sentinel node in Breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, chase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1303-1310.

30. Izydorczyk B, Kwapniewska A, Lizinczyk S, Sitnik-Warchulska K. Psychological Resilience as a Protective Factor for the Body Image in Post-Mastectomy Women with Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(6): 1181.

31. Jabłoński MJ, Streb J, Mirucka B, Słowik AJ, Jach R. The relationship between surgical treatment (mastectomy vs. breast conserving treatment) and body acceptance, manifesting femininity and experiencing an intimate relation with a partner in breast cancer patients. *Psychiatr Pol* 2018; 52(5): 859-872.

32. Kozak D, Smoczyńska M. Psychofizyczna rehabilitacja pacjentek w wieku podeszłym leczonych operacyjnie z powodu raka piersi. *Hygeia Public Health* 2012; 47(2): 139-144.

33. Chłystek J, Bielejewska M, Dudzik K, Traczyk A, Łakomski M. The use of physiotherapy and the role of physical exercise in cancer. *Journal of Education, Health and Sport* 2018; 8(8): 1088-1098.

34. Śniegowska W, Ziółkowska A, Wojtczak P, Ciecierska D, Wrzesiński B, Piechocka E. Physiotherapy of women after mastectomy. *Journal of Education, Health and Sport* 2018; 8(7): 374-384.

35. Filarecka A, Kuczma M, Kuczma W. Wykorzystanie metody PNF w rehabilitacji kobiet po mastektomii. *Choroby XXI wieku – wyzwania w pracy fizjoterapeuty*. Wydawnictwo Wyższej Szkoły Zarządzania w Gdańsku 2017; 1: 181-206.
36. Ridan T, Zdebska S, Ogrodzka K, Opuchlik A. Ocena poziomu aktywności fizycznej kobiet po zabiegu jednostronnej mastektomii. *Probl. Hig. Epidemiol* 2015; 96(1): 181-186.
37. Szwat B, Słupski W, Krzyżanowski W. Sposoby radzenia sobie z chorobą nowotworową a poczucie depresji i nasilenie bólu u chorych objętych opieką paliatywną. *Piel Zdr Publ* 2011; 1(1): 35-41.
38. Irvin D, Fleming MD, Martin D, Fleming MD. Breast cancer in elderly women. Materials from American Cancer Society, Centres for Disease Control and Prevention, National Conference on Cancer and the Older Person 1994; 02: 10-12; Atlanta, Georgia.
39. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *American Cancer Society* 1989; 63(5): 976-981.
40. Gosain R, Pollock Y, Jain D. (November 2016) Age-related Disparity: Breast Cancer in the Elderly. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(11): 69.
41. Reddy A, Mullapudi NA, Kabeer KK, Nimmagadda R, Radhakrishna S. Treatment of elderly breast cancer patients in a breast center in India. *Indian J Cancer* 2019; 56(1): 45-49.

## Address for correspondence

Paulina Trawka  
64-920 Piła, ul. Bydgoska 10/7  
e-mail: paulina.trawka@gmail.com

prof. dr hab. Kornelia Kędziora-Kornatowska  
Klinika Geriatrii, Katedra Geriatrii  
e-mail: kornelia.kornatowska@cm.umk.pl

## ORCID

Paulina Trawka	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8725-7081">https://orcid.org/0000-0002-8725-7081</a>
Magdalena Lamch	<a href="https://orcid.org/0000-0003-0749-8190">https://orcid.org/0000-0003-0749-8190</a>
Joanna Osiak	<a href="https://orcid.org/0000-0002-6310-9981">https://orcid.org/0000-0002-6310-9981</a>
Aleksandra Fortuna	<a href="https://orcid.org/0000-0001-9574-6160">https://orcid.org/0000-0001-9574-6160</a>
Karolina Kubiak	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4917-1084">https://orcid.org/0000-0002-4917-1084</a>
Pamela Świerczek	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7589-0824">https://orcid.org/0000-0002-7589-0824</a>
Aleksandra Kulczyńska	<a href="https://orcid.org/0000-0002-0168-9028">https://orcid.org/0000-0002-0168-9028</a>
Aleksander Florczak	<a href="https://orcid.org/0000-0001-8729-4424">https://orcid.org/0000-0001-8729-4424</a>
Ewelina Flegie	<a href="https://orcid.org/0000-0003-0481-7176">https://orcid.org/0000-0003-0481-7176</a>
Agata Sochań	<a href="https://orcid.org/0000-0002-3133-0497">https://orcid.org/0000-0002-3133-0497</a>
Jakub Husejko	<a href="https://orcid.org/0000-0002-9217-298X">https://orcid.org/0000-0002-9217-298X</a>
Kornelia Kędziora-Kornatowska	<a href="https://orcid.org/0000-0003-4777-5252">https://orcid.org/0000-0003-4777-5252</a>





## Zastosowanie kodów kreskowych w służbie zdrowia

### The Use of Barcodes in the Healthcare Sector

Jerzy Telak<sup>1</sup>, Daniel Wąsowicz, Oksana Telak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wydział Nauk o Zarządzaniu i Bezpieczeństwie, Społeczna Akademia Nauk, Warszawa

<sup>2</sup>Wydział Inżynierii Bezpieczeństwa Cywilnego,  
Szkoła Główna Służby Pożarniczej, Warszawa

<sup>1</sup>Faculty of Management and Security Sciences, University of Social Sciences, Warsaw

<sup>2</sup>Faculty of Civil Safety Engineering, Main School of Fire Service, Warsaw

#### Streszczenie

Rośnie zapotrzebowanie na przyspieszenie identyfikacji towarów i usług z jednoczesnym ograniczeniem udziału człowieka we wprowadzaniu danych do systemu. Powstało wiele technologii automatyzujących identyfikację osób, najpowszechniejszą są kody kreskowe. Wykorzystanie kodów kreskowych standardu GS1 podnosi bezpieczeństwo pacjenta i efektywność działania służby zdrowia. Technologia RFID jest w służbie zdrowia narzędziem do identyfikacji danych pacjenta. Poprzez system informatyczny zintegrowany z czytnikami kodów kreskowych lub tagów RFID można identyfikować, przypisywać i rejestrować niezbędne elementy badań, diagnozy lub historii choroby pacjenta. Celem artykułu jest przedstawienie możliwości zastosowania kodów kreskowych w służbie zdrowia oraz potrzeby automatyzacji procesów w szpitalach. Narzędziem badań był kwestionariusz ankiety dotyczącej opinii o zastosowaniu kodów kreskowych w służbie zdrowia. Celem badań było uzyskanie opinii o identyfikacji danych służby zdrowia poprzez zastosowanie kodów kreskowych.

#### Słowa kluczowe

kody kreskowe, służba zdrowia, technologia RFID, systemy identyfikacji pacjentów

**Abstract**

*There is a growing need to speed up the identification of goods and services with the limitation of human participation in data entry into the system. Many technologies have been developed to automate the identification of people, the most common are barcodes. The use of GS1 standard barcodes improves patient safety and healthcare efficiency. The RFID technology is a tool in the healthcare sector to identify patient data. Through an IT system integrated with barcode readers or RFID tags it is possible to identify, assign, and record the necessary elements of examination, diagnosis, or medical history of a patient. The aim of this paper is to present the possibility of using barcodes in healthcare and the need for automation of processes in hospitals. The research tool was a survey form concerning the opinion on the use of barcodes in healthcare. The aim of the study was to obtain an opinion on the identification of healthcare data through the use of barcodes.*

**Key words**

*barcodes, healthcare sector, the RFID technology, patient identification systems*

**Wstęp**

Kod kreskowy to określona kombinacja liniowo ułożonych jasnych i ciemnych kresek lub innych znaków o zróżnicowanych szerokościach, odzwierciedlająca w usystematyzowany sposób ciąg ściśle określonych cyfr w celu ich maszynowego odczytu [1].

Wśród symbolik kodów kreskowych GS1 wyróżnia się symboliki liniowe i dwuwymiarowe. Liniowe, jednowymiarowe kody kreskowe utworzone są z pojedynczego rzędu znaków symbolu, ograniczają liczbę zakodowanych danych. Matrycowe kody kreskowe dwuwymiarowe zbudowane są z komórek tworzących dwuwymiarową matrycę znaków danych, umożliwiającą zakodowanie dużej liczby danych na małej powierzchni [2].

KOD ITF-14 powstał w 1972 r., Uniwersalny Kod Produkcji (*Universal Product Code*, UPC) został przyjęty do powszechnego stosowania w sprzedaży detalicznej w USA i w Kanadzie w 1973 r. Kod Europejskiej Numeracji Artykułów (*European Article Numbering*, EAN) wzorowany jest na kodzie UPC [2]. Kod PDF 417 (*Portable Data File*) stanowi podręczną bazę danych do stosowania, w przypadku której niezasadne jest odwoływanie się do zewnętrznej bazy danych, w tym do zapisu treści dokumentów, takich jak: prawo jazdy, dowody tożsamości, deklaracje podatkowe itp. [2].

Kod kreskowy odczytuje się przez czytniki (ręczne, stacjonarne), w tym skanery CCD i laserowe, które współpracują z komputerami, terminalami i kasami [3].

Symbolika kodu jest samosprawdzalna, a w razie wystąpienia błędu drukarskiego lub uszkodzenia symbolu znak kodu nie zostanie odczytany jako inny. Do odczytu spiętrzonych kodów dwuwymiarowych używa się skanerów laserowych, a kody matrycowe odczytuje się za pomocą skanerów wizyjnych [4].

Kod GS1 Data Matrix stosuje się w systemie ochrony zdrowia w Europie do oznaczania i śledzenia leków, materiałów medycznych, narzędzi medycznych itd. Aztec Code stosuje się przy oznaczaniu małych przedmiotów, na których trzeba umieścić wiele informacji. QR Code (*Quick Response*) został opracowany do kodowania znaków kanji (alfabet japoński), które czyta się z dużą prędkością [2].

## 1. Automatyczna identyfikacja w służbie zdrowia

W 1990 r. EAN International zarejestrował jako organizację krajową EAN Poland: Centrum Kodów Kreskowych (CKK) w IGM, obecnym Instytucie Logistyki i Magazynowania. Tym samym CKK uzyskało prawo nadawania krajowym produktom i podmiotom gospodarczym numerów i oznaczenia ich kodami kreskowymi w systemie EAN [5].

System GS1 oferuje narzędzia dla placówek ochrony zdrowia, w tym: globalny identyfikator pacjenta i personelu medycznego, globalny identyfikator leku, zasobu, globalny identyfikator lokalizacji, efektywne nośniki danych, tj. kody kreskowe lub znaczniki radiowe oraz elektroniczne komunikaty do wymiany informacji i danych [5].

Globalne identyfikatory GS1 służą identyfikacji:

- pacjenta i personelu medycznego, Globalny Numer Relacji Usługowej (GSRN),
- produktów leczniczych, wyrobów medycznych i usług / procedur medycznych, Globalny Numer Jednostki Handlowej (GTIN),
- zasobów, sprzętu medycznego wielokrotnego użycia, Globalny Identyfikator Zasobów Indywidualnych (GIAI) i Globalny Identyfikator Zasobów Zwrotnych (GRAI),
- lokalizacji, Globalny Numer Lokalizacyjny (GLN),
- opakowań produktów leczniczych i wyrobów medycznych, Seryjny Numer Jednostki Logistycznej (SSCC) [5].

Identyfikatory są najczęściej kodowane w standardowych symbolikach kodów kreskowych, tj.: EAN-13, GS1-128, GS1 Data Matrix. Do realizacji transakcji handlowych stosuje się standardowe komunikaty ORDERS i INVOICE. W Polsce funkcjonuje elektroniczny rejestr produktów leczniczych i wyrobów medycznych oraz innych produktów, znajdujących się w obrocie aptecznym, tzw. Krajowa Baza Produktów Ochrony Zdrowia [2].

Dobór kodów kreskowych zależy od możliwości i potrzeb wynikających z zakresu ich zastosowania [6]. Globalny Numer Relacji Usługowej (GSRN) może być stosowany do identyfikowania usługobiorcy, będąc kluczem dostępu do informacji przechowywanych w systemach komputerowych lub informacji referencyjnych przesyłanych za pośrednictwem EDI [8]. Globalny Numer Jednostki Handlowej (GTIN) służy identyfikacji opakowania jednostki handlowej w globalnej sieci dostaw [8].

Globalny Identyfikator Zasobów Indywidualnych (GIAI) zapewnia przedsiębiorstwu możliwość identyfikacji, śledzenia i zarządzania zasobami. Globalny Identyfikator Zasobów Zwrotnych (GRAI) może być używany w celu identyfikacji i śledzenia zasobów lub może stanowić część systemu wynajmu i pozwala on przedsiębiorstwom na łatwe wprowadzenie zasobów do ewidencji i ich zdejmowanie z rejestrów [10].

Globalny Numer Lokalizacyjny (GLN) identyfikuje przedsiębiorstwa lub organizacje jako jednostki prawne w skali globalnej. Stosowanie tych numerów jest warunkiem efektywnego działania EDI. Numery GLN mają standardową strukturę numeru GTIN-13, ale oznaczają coś innego niż opakowania. W wielu krajach te same numery identyfikacyjne GTIN-13 są używane do stosowania produktów i lokalizacji. SSCC jest standardowym numerem stosowanym do identyfikacji jednostek logistycznych (transportowych i/lub magazynowych) [8].

Rozwój technologii i złożoność systemu identyfikacji towarów wymusiły doskonalenie procesu automatycznej identyfikacji towarów. Jedną z metod identyfikacji radiowej, wykorzystujących technologię RFID (*Radio Frequency Identification*) o znacznym potencjale rynkowym, dużych możliwościach aplikacyjnych i wielkiej wartości dodanej, do masowych zastosowań, o odpowiednio niskim koszcie i możliwości łatwej integracji w ramach całego systemu nadaje się do zarządzania danymi w służbie zdrowia. RFID oparta na falach radiowych przesyłających dane pomiędzy czytającym a oznakowanym elementem identyfikowanym nie wymaga fizycznego kontaktu [11].

Technologia RFID lub kody kreskowe są w służbie zdrowia narzędziem do identyfikacji danych pacjenta (opaska na rękę z kodem kreskowym), oznaczania próbek, kartotek i kart pacjenta. Poprzez system informatyczny zintegrowany z czytnikami kodów kreskowych lub tagów RFID można identyfikować, przypisywać i rejestrować niezbędne elementy badań, diagnozy lub historii choroby pacjenta [12].

Odczytanie kodu pacjenta pozwala na uzyskanie jego danych, oddziały, na którym przebywa, i historii choroby oraz nazwiska lekarza prowadzącego. System pozwala lekarzowi na zlecenie przeprowadzenia badań lub podawania leków pacjentowi o danym numerze identyfikacyjnym poprzez urządzenie mobilne [13]. Karty identyfikacyjne dla personelu pozwalają na określenie odpowiedzialności za wykonywane czynności na rzecz pacjentów. System automatycznej identyfikacji pozwala sprawnie zarządzać danymi i procesem diagnozowania oraz terapii [14].

Technologia RFID zapewnia większą bezbłądność odczytu, nie wymaga linii wzroku między etykietą a czytnikiem i umożliwia odczyt danych na znaczne odległości [15]. Znaczniki RFID mają wiele zalet [16]. Identyfikacja pacjentów, lokalizowanie urządzeń medycznych, kontrola pościeli, nadzór nad narzędziami chirurgicznymi, kontrola leków mogą być obsługiwane z użyciem RFID w placówce zdrowia, poprawiając zarządzanie i jakość [17].

Przenośne i stacjonarne czytniki kodów kreskowych (diodowe, laserowe) zwane „skanerami” służą do automatyzacji procesu wprowadzania danych do systemu komputerowego, w większości odczytują kod kreskowy i rozpoznają jego standard [18].

Tagi RFID to zaawansowane technologicznie etykiety, które zawierają elektroniczny chip z pamięcią oraz antenę, za której pośrednictwem następuje emisja danych. Etykiety RFID w zależności od rodzaju aplikacji występują w różnych rozmiarach i są wykonywane z różnych materiałów (papieru, tworzywa). Czytnik RFID jest radiowym urządzeniem nadawczo-odbiorczym, którego nadajnik za pośrednictwem anteny emituje energię wykorzystywaną do uaktywniania transponderów, w niektórych systemach również sygnały poleceń sterujących transponderami i/lub modyfikujących dane zapisane w pamięci transponderów. Jego odbiornik demoduluje i dekoduje dane nadawane przez transponder [19].

Zaletą tagów RFID jest możliwość ich programowania i elektronicznej zmiany danych, podczas gdy kod kreskowy musi być drukowany ponownie. Kody kreskowe przechowują ograniczoną i statyczną informację o produkcie i mimo wielu zalet mają również sporo wad, np. uniemożliwiają ponowne zapisanie na nich informacji i są nietrwałe [10].

## **2. Poziom akceptacji zastosowania automatycznej identyfikacji w służbie zdrowia**

Karty ubezpieczenia zdrowotnego (KUZ) potwierdzające prawo do bezpłatnego leczenia posiadają obywatele państw UE, w których – tak jak w Polsce – płaci się składki na opiekę zdrowotną. Po zniesieniu w Polsce wymogu posiadania książeczki ubezpieczeniowej od 1998 roku planuje się wprowadzenie KUZ. Elektroniczne karty z chipem z podstawowymi danymi, takimi jak imię, nazwisko, PESEL i indywidualny kod kreskowy, otwierające dostęp do danych o pacjencie, wprowadzono na Śląsku. Karta włożona do czytnika umożliwia automatyczny druk recept i skierowań, a pacjentowi daje potwierdzenie, że był w placówce służby zdrowia. To uniemożliwia, a przynajmniej znacząco ogranicza sprawozdawanie do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) fikcyjnych świadczeń. W 2007 roku wypracowano koncepcję połączenia KUZ z dowodem osobistym, ale pomimo rozpisanego przetargu pomysłu nie zrealizowano [20].

W roku 2011 wróciła koncepcja osobnej karty zdrowotnej. W opracowanym projekcie nowelizacji ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia szczegółowo opisano funkcje kart:

- potwierdzenie wizyty u lekarza;
- umożliwienie lekarzowi dostępu do zgromadzonych danych o chorobach i leczeniu;
- składanie „podpisu” pacjenta, np. pod wnioskiem do sanatorium.

Zakładano również wprowadzenie kart dla profesjonalistów, czyli rejestratorek, lekarzy, pielęgniarek itd. Tylko przy użyciu dwóch kart – pacjenta i osoby z personelu – możliwy byłby dostęp do wrażliwych danych lub drukowanie recept. NFZ wydał kilkanaście milionów złotych na zakup serwerów i oprogramowania potrzebnych do obsługi kart oraz miał rozpiścić przetarg na druk 40 mln kart za około 360 mln zł, a ich rozdawanie miało się zakończyć w roku 2017. NFZ miałyby dzięki KUZ oszczędzać co najmniej 650 mln zł rocznie (1% budżetu) według szacunków skali oszustw.

Ogłoszenie przetargu wymagało zmiany w przepisach prawnych. 29 czerwca 2011 roku Ministerstwo Zdrowia złożyło projekt zmiany ustawy, po czym 15 lipca 2011 roku postanowiło wykreślić z niego przepisy dotyczące KUZ. Przepisy wprowadzające KUZ zostały wyłączone z projektu ustawy z powodu prac toczących się nad wdrożeniem elektronicznego dowodu osobistego. Połączenie kart i elektronicznych dowodów osobistych to rozwiązanie najbardziej racjonalne z punktu widzenia ekonomiczno-finansowego. Żadna polska firma nie miała jednak odpowiedniej technologii [20].

Wiele szpitali nie stosuje kompleksowych rozwiązań dotyczących gospodarowania lekami. Nieefektywne zarządzanie lekami jest problemem występującym na każdym poziomie systemu opieki zdrowotnej i nie tylko przyczynia się do marnotrawienia pieniędzy przeznaczanych na leki, lecz także pociąga za sobą ryzyko zagrożenia zdrowia, a nawet życia pacjentów [21].

W badaniach przeprowadzonych w roku 2018 w celu uzyskania opinii o rozwoju służby zdrowia z użyciem automatycznej identyfikacji zastosowano ankietę jako metodę badawczą, z techniką ankietowania i autorskim kwestionariuszem ankiety zawierającym 14 pytań. Grupę badawczą stanowiło 50 respondentów (23 kobiety, 27 mężczyzn), mieszkańców Warszawy, którzy zadeklarowali wiek według podziału na cztery grupy, w tym: 31–40 lat (42%), 20–30 lat (30%), 41–50 lat (16%), 51–60 lat (12%) oraz wykształcenie wyższe: 23 (46%), zawodowe: 15 (30%), średnie techniczne: 7 (14%) i ogólne: 5 (10%).

Na pytania respondenci odpowiedzieli następująco:

1. Czy wie pan/pani, co to są kody kreskowe i do czego służą?  
48 (96%) „tak, wiem”, 2 (4%) „nie wiem”;
2. Czy wie pan/pani, co to są tagi radiowe i do czego służą?  
36 (72%) „tak, wiem”, 14 (28%) „nie wiem” (respondenci 41–60-letni);
3. Czy stosować kody kreskowe w służbie zdrowia?  
40 (80%) „tak”, 4 (8%) „nie”, 6 (12%) „nie mam zdania”;
4. Czy potrzebna jest Elektroniczna karta pacjenta?  
35 (70%) „tak”, 5 (10%) „nie”, 10 (20%) „nie mam zdania”;
5. Czy potrzebny jest bezpośredni dostęp do historii leczenia?  
46 (92%) „tak”, 4 (8%) „nie”;
6. Ile będzie trzeba zapłacić za elektroniczną kartę pacjenta?  
26 (54%) „1–50 zł”, 14 (26%) „50–100 zł”, 3 (6%) „101–200 zł”, 7 (14%) „nic”;



7. Wprowadzenie elektronicznej karty...  
7 (14%) „byłoby tylko dodatkowym kosztem”, 41 (82%) „usprawniłoby proces leczenia pacjenta”, 2 (4%) „pogorszyłoby proces leczenia”;
8. Czy w każdym szpitalu powinno się wprowadzić opaski z tagiem radiowym dla pacjenta?  
39 (78%) „tak – zmniejszyłoby to ryzyko wystąpienia błędów medycznych”, 8 (16%) „nie – jest to zbędne”, 3 (6%) „nie mam zdania”;
9. Czy w szpitalach powinno się prowadzić rejestr kontaktu między personelem szpitala a pacjentem?  
45 (90%) „rejestr powinien być prowadzony”; 3 (6%) „nie, jest to zbędne”; 2(4%) „nie mam zdania”;
10. Jakie procesy w służbie zdrowia powinny zostać wzbogacone o kody kreskowe jako pierwsze?  
25 (50%) „rejestracja pacjentów”, 5 (10%) „zarządzanie lekami w szpitalach”, 7 (14%) „identyfikacja wycofanych leków”, 3 (6%) „lokalizacja sprzętu medycznego”, 10 (20%) „opieka szpitalna pacjentów”;
11. Czy w szpitalach są opaski dla pacjentów z kodem kreskowym?  
34 (68%) „tak”, 6 (12%) „nie”, 10 (20%) „tylko w prywatnych klinikach”;
12. Czy opaska z tagiem radiowym rejestrującym czynności personelu polepszy samopoczucie i bezpieczeństwo pacjenta w szpitalu?  
40 (80%) „tak”; 6 (12%) „nie”; 4(8%) „nie mam zdania”;
13. Jaki negatywny wpływ mogłoby wywrzeć wprowadzenie elektronicznej karty pacjenta?  
13 (26%) „brak dostępu do danych przez brak prądu”, 6 (12%) „obawa o utratę danych”, 11 (22%) „wgląd niepożądanych osób do konta z danymi”, 12 (24%) „słabe zabezpieczenie danych”, 8 (16%) „zwiększony problem uzyskania ubezpieczenia”;
14. Na co największy wpływ mogłaby mieć automatyzacja procesów w służbie zdrowia? (proszę wybrać dwie odpowiedzi)  
14 (27%) „zmniejszenie kosztów (mniejsza biurokracja)”, 9 (18%) „zmniejszenie liczby drukowanych dokumentów”, 9 (18%) „zwolnienie miejsca na przechowywanie dokumentów”, 6 (12%) „sprawniejsze umawianie wizyt”, 13 (25%) „polepszony przepływ informacji pacjent-szpital”.

Lekarzom łatwiej byłoby uzyskać od pacjenta informacje dotyczące jego zdrowia, przebytych chorób, procesów leczenia, dzięki czemu sami mogliby sprawniej stawiać diagnozy i przepisywać odpowiednie leki.



### 3. Technologia RFID dla polskiej służby zdrowia

Technologia RFID – poprzez stosowanie technik automatycznej identyfikacji, ustanowienie globalnych standardów, poprawę efektywności oraz obniżenie kosztów wdrażania – należy do najszybciej się rozwijających. System RFID składa się z trzech podstawowych elementów: identyfikatorów, czytników, oprogramowania komunikacyjnego i użytkowego. Identyfikator, nośnik danych „tag” lub „znacznik”, niekiedy określany jako „transponder”, posiada formę etykiety samoprzylepnej, tzw. „smart labels”, lub etykiety RFID.

Pierwotnie identyfikacja za pomocą fal radiowych wykorzystywana była w służbach wojskowych, obecnie RFID dostarcza ogromnych możliwości dla zastosowań komercyjnych, najczęściej w handlu, motoryzacji i logistyce. W logistyce wspomaga zarządzanie, usprawnia działanie organizacji, a przede wszystkim znacznie zmniejsza straty. Dziś miniaturowe elektroniczne urządzenia, które informują i monitorują stan pacjenta, są już używane powszechnie. Mikrochipy przymocowywane są do dowolnego przedmiotu w szpitalu (np. łóżka, narzędzia chirurgicznego, bransoletki noszonej przez pacjenta). Obecnie technologia RFID i inne systemy bezprzewodowej opieki medycznej oparte na łączach radiowych są wykorzystywane w służbie zdrowia [23].

Pager z chipem RFID może przypominać o potrzebie wykonania czynności, np. zażyciu lekarstwa. W połączeniu z systemem monitoringu zdrowia pacjenta (podstawowych czynności życiowych) tag RFID może zaalarmować personel szpitala o niebezpieczeństwie i podać dokładne położenie pacjenta. Opaski z tagiem RFID włożone na rękę pacjenta umożliwiają automatyczny i zdalny zapis przeprowadzonych badań do karty historii choroby. Eliminuje to błędne wpisy danych pacjenta do bazy, skraca czas, redukuje koszty w opiece zdrowia, a ponadto zapewnia lekarzowi ciągły dostęp do karty choroby. Dostępna staje się wiedza o zabiegach, badaniach już przeprowadzonych lub do wykonania, nawet u pacjenta nieprzytomnego, ułatwiony zostaje obieg dokumentów w placówce służby zdrowia. Bransoletki RFID wykorzystuje m.in. szpital Heartlands w Birmingham. Oznakowanie pacjentów oddziałów noworodkowych może zapobiec zamianie dzieci, uruchomi system alarmowy w przypadku zakrztuszenia się przez noworodka, wystąpienia u niego bezdechu, wyjęcia dziecka z łóżeczka przez niepowołaną osobę. Może także ułatwić monitorowanie noworodka poza salą szpitalną [22].

RFID może zapobiegać fałszowaniu leków, w tagu umieszczonym na opakowaniu można zapisywać certyfikat autentyczności danego leku, termin ważności, sprawdzić ścieżki dystrybucji. Ze względu na właściwości (niepodatność na wilgoć, zmiany temperatury, wstrząsy) tagi RFID zostały wykorzystane do znakowania saszetek z krwią. Ułatwia to zarządzanie bankiem krwi, szybkie określenie rezerw, okres przechowywania i dokładną lokalizację. Najczęściej wykorzystywane są znaczniki RFID działające przy częstotliwości 13,56 MHz, odporne na czynniki zewnętrzne. Rozpoczęto badania nad wykorzystaniem technologii RFID w endoskopii. Tag RFID o niskiej częstotliwości w razie niedrożności jelit lub innych powikłań informuje o miejscu położenia kapsuły. RFID można wykorzystać w ocenianiu wewnętrznych lokalizacji rurki [22].

Odmiana znaczników RFID (tzw. implanty RFID) może być umieszczana w postaci miniaturowej ampułki pod skórą, umożliwiając automatyczną identyfikację pacjenta, szybki dostęp do historii choroby i udzielenie natychmiastowej pomocy, która jednak rodzi problemy techniczne, medyczne, prawne i etyczne, w tym dotyczące:

- zabezpieczenia ochrony danych,
- zabezpieczenia przed zawirusowaniem tagów i systemów informatycznych przed atakami z zewnątrz,
- badania wpływu promieniowania elektromagnetycznego na organizm człowieka,
- badania wpływu działania identyfikatorów RFID na urządzenia medyczne (respiratory, kardioimplanty) [23].

Techniki ADC i EDI w służbie zdrowia znajdują praktyczne zastosowanie w:

- weryfikacji tożsamości pacjenta;
- rejestracji numerów seryjnych urządzeń medycznych;
- śledzeniu ruchu i pochodzenia pojedynczych instrumentów chirurgicznych;
- przemieszczaniu się pacjenta;
- identyfikacji papierowych dokumentów pacjenta;
- identyfikacji i lokalizacji próbek laboratoryjnych;
- przepływie leków i materiałów medycznych (skanowanie kodów kreskowych na opakowaniach).

Istota usprawnienia procesów logistycznych w szpitalu opiera się na fakcie automatycznego wprowadzenia do systemu informatycznego danych i elektronicznej ich wymiany pomiędzy stronami łańcucha [2].

O zaletach kodu świadczy jego szybkie rozpowszechnienie się w świecie [24]. Do korzyści z wdrażania systemów automatycznej identyfikacji w służbie zdrowia należą między innymi:

- zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów,
- satysfakcja pacjentów,
- niższe koszty leczenia,
- świadome zarządzanie i kontrola [15].

Pełna zmiana systemu ewidencji działania służby zdrowia w Polsce wydaje się niezbędna i dalsze jej odwołanie nie jest zasadne z punktu widzenia interesu społecznego i samej służby zdrowia.

### **Podsumowanie**

Kody kreskowe usprawniają funkcjonowanie służby zdrowia. Systemy RFID mają ogromny potencjał w usprawnianiu codziennego życia. Elektroniczna karta pacjenta powinna ułatwiać proces leczenia i usprawnić funkcjonowanie służby zdrowia. W przeprowadzonych badaniach większość respondentów miała wiedzę o kodach kreskowych i tagach radiowych oraz uważała, że usprawnienie relacji pacjent–lekarz można osiągnąć przy zastosowaniu elektronicznych narzędzi i nowoczesnych metod zarządzania procesami w służbie zdrowia. Większość respondentów (80%) zadeklarowała opłacanie Karty ubezpieczenia zdrowotnego. Opaski z tagiem radiowym zwiększyłyby bezpieczeństwo pacjenta i zmniejszyły liczbę błędów personelu medycznego. W wielu polskich placówkach służby zdrowia nie ma automatycznych procesów zarządzania.

### **Wnioski**

W służbie zdrowia należy wprowadzić rozwiązania z zastosowaniem nowoczesnych technologii zarządzania.

Dla ułatwienia przepływu informacji pomiędzy pacjentem a placówką służby zdrowia należy wprowadzić elektroniczne karty pacjenta.

W celu usprawnienia procesu leczenia należy automatyzować rejestry w służbie zdrowia.

## Piśmiennictwo

1. Bendkowski J, Kramarz M. Logistyka stosowania metody, techniki, analizy część II, wyd. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej. Gliwice 2006.
2. <https://www.hdf.com.pl/baza-wiedzy/kody-kreskowe> [dostęp 1.04.2019].
3. Hałas E. Kody kreskowe i inne globalne standardy w biznesie. wyd. Instytut Logistyki i Magazynowania. Poznań 2012.
4. Salomon A. Zastosowanie kodów kreskowych w handlu i transporcie. Online: [http://www.akademor.webd.pl/download/kody\\_kreskowe3.pdf](http://www.akademor.webd.pl/download/kody_kreskowe3.pdf) [dostęp 26.07.2019].
5. Kozłowski R, Sikorski A. Podstawowe zagadnienia współczesnej logistyki, wyd. Wolters Kluwer S.A. Warszawa 2013.
6. Hałas E, Janiak T. Kody kreskowe: rodzaje, standardy, sprzęt, zastosowania. wyd. Instytut Logistyki i Magazynowania. Poznań 2000.
7. Majewski J. Informatyka w magazynie. wyd. Instytut Logistyki i Magazynowania. Poznań 2006.
8. Globalny Numer Relacji Usługowej. Online: <https://www.gs1pl.org/globalny-numer-relacji-uslugowej> [dostęp 26.07.2019].
9. Fertsch M. Podstawy logistyki, podręcznik do kształcenia w zawodzie technik logistyk, Instytut Logistyki i Magazynowania. Poznań 2008.
10. Globalny Numer Jednostki Handlowej. Online: <https://www.gs1pl.org/globalny-numer-jednostki-handlowej> [dostęp 26.07.2019].
11. Globalny Identyfikator Zasobów Zwrotnych. Online: <https://www.gs1pl.org/globalny-identyfikator-zasobow-zwrotnych> [dostęp 26.07.2019].
12. Jałowicz T. Towaroznawstwo dla logistyki, wyd. Difin S.A. Warszawa 2011.

13. Automatyczna identyfikacja w służbie zdrowia – nowa oferta Jantar. Online: <https://www.logismarket.pl/jantar/identyfikacja-zdrowia-jantar/1742736330-736384451-nd.html> [dostęp 26.07.2019].
14. Bezpieczny pacjent. Top Logistyk 5/2012. Online: <http://logistyczny.com/wydawnictwa/top-logistyk/top-logistyk-2012/item/276-top-logistyk-5-2012?showItem=1448> [dostęp 26.07.2018].
15. Rozwiązania, Służba zdrowia, Koncept-L S.A. Online: [https://www.koncept-l.pl/rozwiązania/sluzba-zdrowia#id\\_dany](https://www.koncept-l.pl/rozwiązania/sluzba-zdrowia#id_dany) [dostęp 26.07.2019].
16. Kozłowski R, Sikorski A. Nowoczesne rozwiązania w logistyce. wyd. Wolters Kluwer S.A. Kraków 2009.
17. RFID a kody kreskowe – różnice i korzyści. Online: <https://www.evima-ster.pl/rfid-a-kody-kreskowe-roznice-i-korzysci/> [dostęp 26.07.2019].
18. RFID w szpitalu usprawnia procesy, RFIDSolutions. Online: <http://rfid.zone/zastosowania-rfid-w-szpitalu/> [dostęp 26.07.2019].
19. Czytniki (skanery) – rodzaje i zastosowania. Online: [http://www.altarex.com.pl/wszystko\\_o\\_kodach/czytniki\\_skanery\\_rodzaje\\_i\\_zastosowania](http://www.altarex.com.pl/wszystko_o_kodach/czytniki_skanery_rodzaje_i_zastosowania) [dostęp 26.07.2019].
20. Podstawy technologii RFID. Tagi i czytniki, Technologie RFID i EPC. Online: <http://rfid-lab.pl/podstawy-technologiei-rfid-tagii-czytniki> [dostęp 26.07.2019].
21. Nici z elektronicznych kart na zdrowie. Ministerstwo Zdrowia wycofuje się z obawy przed PiS. Wyborcza.pl 26.07.2019. Online: <http://wyborcza.pl/1,75398,18414333,nici-z-elektronicznych-kart-na-zdrowie-ministerstwo-zdrowia.html> [dostęp 26.07.2019].
22. Nadzór leków w szpitalu z użyciem systemu RFID. RFID Solutions. Online: <http://rfid.zone/technologie-rfid-nadzoruje-leki-w-szpitalu/> [dostęp 26.07.2019].

23. Duraj A, Krawczyk A. Zastosowania technologii RFID w medycynie. Online: <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjv8PnizYnZAhUCFiwKHVWcDvYQFghDMAE&url=http%3A%2F%2Fsigma-not.net%2Fdownload.php%3Ftoken%3Dx421d6f91a9d0983b13dd55917da7f13&usg=AOvVa w2TnHCJv8xWgF7PrymPzUqW> [dostęp 26.07.2019].

24. Karpiel Ł, Skrzypek M. Towaroznawstwo ogólne, wyd. Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej w Krakowie. Kraków 2000.

#### Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. Jerzy Telak, prof. SAN  
Wydział Nauk o Zarządzaniu i Bezpieczeństwie  
Społeczna Akademia Nauk  
e-mail: [jtelak@spoleczna.pl](mailto:jtelak@spoleczna.pl)

#### ORCID

Jerzy Telak  
Oksana Telak

<https://orcid.org/0000-0001-6682-2574>

<https://orcid.org/0000-0002-6103-3784>



## Państwowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii – system czy systemy?

### National Health Service in the United Kingdom – a System or Systems?

Dariusz Walkowiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Prawa Medycznego, Organizacji i Zarządzania w Opiece Zdrowotnej,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>1</sup>Department of Medical Law, Organization and Management in Health Care,  
Poznan University of Medical Sciences

#### Streszczenie

Z polskiej perspektywy bardzo często system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii postrzegany jest jako zbiurokratyzowany monolit zapewniający darmową opiekę zdrowotną wszystkim mieszkańcom Zjednoczonego Królestwa. Co do samej koncepcji funkcjonowania, która leży u podstaw powstania *National Health Service*, bez wątplenia tak jest. Takie cele przyświecały twórcom koncepcji powszechnej i bezpłatnej opieki zdrowotnej, dostępnej dla każdego obywatela bez względu na zasobność portfela. Jednak bardzo często pomijany jest fakt występowania różnic w systemie opieki zdrowotnej w krajach wchodzących w skład Wielkiej Brytanii. I nie chodzi tu wyłącznie o kwestie odpłatności za szpitalne parkingi w Anglii, co jest przedmiotem szyderstw nie tylko w brytyjskiej prasie. Pomijane są fundamentalne kwestie, takie jak chociażby fakt, że poszczególne systemy ochrony zdrowia w obrębie Zjednoczonego Królestwa funkcjonują na podstawie odrębnych przepisów, podobnie jak fakt różnego sposobu tworzenia budżetów ochrony zdrowia. W polskim dyskursie nieobecne są również różne rozwiązania formalne i organizacyjne przyjęte w Anglii, Szkocji, Walii i Irlandii Północnej w wyniku kolejnych reform opieki zdrowotnej. Szczególnie warto zwrócić uwagę na skutki

reformy z 1998 roku oraz rozwiązania przyjęte wtedy w poszczególnych krajach. Bardzo często porównuje się nasz NFZ do brytyjskiego NHS, może zatem warto zadać pytanie, do którego konkretnie.

### **Słowa kluczowe**

systemy ochrony zdrowia, NHS, reforma systemu ochrony zdrowia, prywatyzacja

### **Abstract**

*From the Polish perspective, the health care system in Great Britain is very often perceived as a bureaucratic monolith, providing free health care to all residents of the United Kingdom. As for the very concept of functioning that underlies the National Health Service, this is clearly the case. Such goals guided the creators of the concept of universal and free health care, available to every citizen regardless of their wealth. However, it is very often overlooked that there are differences in the healthcare system in the countries that make up the UK. And it is not just about paying for hospital car parks in England, which is the subject of derision not only in the British press. Fundamental issues are overlooked, such as the fact that individual health systems within the United Kingdom operate on the basis of separate provisions, as well as the fact of different ways of creating health budgets. Also various formal and organizational solutions, adopted in England, Scotland, Wales and Northern Ireland as a result of successive health care reforms, tend to be overlooked in the Polish discourse. Especially notable are the effects of the reform of 1998 and the solutions adopted on this occasion in individual countries. Our NFZ is frequently compared to the British NHS, so maybe it is worth asking the question: to which one specifically?*

### **Key words**

health systems, NHS, reform of the health care system, privatization

Bardzo często, kiedy prowadząc zajęcia ze studentami czy lekarzami, omawiam organizację systemu ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii, zdarza mi się mówić o brytyjskim systemie ochrony zdrowia czy brytyjskim NHS. Tylko czy brytyjski system zdrowia rzeczywiście istnieje?

W naszym dyskursie politycznym, publicystycznym, a nawet naukowym funkcjonuje pojęcie brytyjskiego systemu ochrony zdrowia. Analiza dokumentów pozwala jednak na konstatację, że mówiąc o brytyjskim



systemie zdrowia, autorzy zwykle mają na myśli rozwiązania przyjęte w Anglii. Oczywiście już sam system angielski jest nieprawdopodobnie skomplikowany, a kolejne zmiany zachodzą w nim szybciej, niż są to w stanie skorygować autorzy podręczników czy nawet prac z tego zakresu. W związku z tym uproszczenie takie, o ile świadome, ma na celu ułatwienie zrozumienia zmian zachodzących w systemie ochrony zdrowia najludniejszego kraju Zjednoczonego Królestwa. Niestety często uproszczenia takie wynikają również z braku świadomości różnic występujących w czterech krajach wchodzących w skład Wielkiej Brytanii. Pojęcie „brytyjski system ochrony zdrowia” uniemożliwia akcentowanie różnic, które występują w systemie ochrony zdrowia w różnych częściach Wielkiej Brytanii. Takie ujęcie uniemożliwia również dyskusję o kierunkach zmian przyjętych w czterech krajach Zjednoczonego Królestwa. Implikacją tego faktu jest w sposób oczywisty brak możliwości analizy efektywności ekonomicznej przyjętych rozwiązań i porównania ich dla poszczególnych krajów. Funkcjonowanie polskiego systemu ochrony zdrowia na przestrzeni lat się zmieniało, kolejne ekipy rządzące poddawały go mniej lub bardziej przemyślanym reformom. Nie ma oczywiście możliwości przeniesienia do Polski któregoś z funkcjonujących na świecie modeli systemu ochrony zdrowia. Nie ulega natomiast wątpliwości, że każda reforma powinna być poprzedzona analizą rozwiązań funkcjonujących w różnych krajach. Z tego punktu widzenia warto bacznie się przyglądać zmianom zachodzącym w Wielkiej Brytanii, tym bardziej że, jak się wydaje, rozwiązania przyjęte w poszczególnych krajach Zjednoczonego Królestwa idą w różnych kierunkach.

Zorganizowany w 1948 roku przez labourzystowski rząd brytyjski *National Health Service* (NHS) był pierwszym na świecie kompleksowym i bezpłatnym systemem opieki zdrowotnej obejmującym wszystkich obywateli bez wyjątku. Opieka medyczna jest w Wielkiej Brytanii finansowana z budżetu, a źródłem finansowania są bezpośrednio podatki. Jednak zarówno w brytyjskich mediach, jak i w dyskursie naukowym można się spotkać z poglądem, że opieka medyczna jest w zasadzie bezpłatna w wypadku większości świadczeń i że jest świadczona przez NHS bądź w jego imieniu. Brytyjski system opieki zdrowotnej zawsze pochłaniał duże środki. W pierwszym pełnym roku funkcjonowania NHS brytyjski rząd przeznaczył na jego funkcjonowanie 11,4 mld funtów. W roku fiskalnym 2016/2017 kwota ta była nominalnie ponad dwunastokrotnie wyż-

sza i wynosiła 144,3 mld funtów. W roku fiskalnym 1950/1951 wydatki z budżetu przeznaczone na NHS wyniosły 285 funtów na jednego mieszkańca, w roku 2016/2017 – 2200 funtów. Wzrost wydatków na opiekę zdrowotną znacznie przewyższył na przestrzeni tego okresu zarówno wzrost PKB, jak i wzrost całkowitych wydatków publicznych: każde z nich wzrosło w tym okresie tylko niecałe pięć razy. Najwyższy wzrost wydatków obserwowany był w latach 2001–2005, kiedy wynosił 8,6% rocznie [1]. Pieniądze uzyskiwane z budżetu przez poszczególne krajowe NHS stanowią zdecydowaną większość ich dochodów. Poszczególne kraje mogą również decydować o pobieraniu od pacjentów dodatkowych opłat, jednak występują one wyłącznie w Anglii, gdzie w roku 2016/2017 stanowiły zaledwie 0,5% budżetu NHS. Innymi źródłami przychodów NHS mogą być opłaty pobierane za leczenie cudzoziemców czy komercyjne usługi świadczone przez poszczególne szpitale na rzecz obywateli Zjednoczonego Królestwa, lecz podobnie i one nie przekraczają 0,5% całego budżetu tej instytucji [1].

Z punktu widzenia chronologii powstawania podstaw prawnych oraz w konsekwencji instytucji systemu ochrony zdrowia w Zjednoczonym Królestwie w pierwszej kolejności w 1946 roku uchwalono *National Health Service Act*, który ostatecznie wszedł w życie w roku 1948 [2]. Przepisy wprowadzające nowy system ochrony zdrowia uchwalono w Szkocji w 1947 roku, a w Irlandii Północnej – w roku 1948 [3]. System opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii składa się obecnie z czterech odrębnych krajowych systemów opieki zdrowotnej: *National Health Service* (Anglia), *Health, Social Services and Public Safety* w Irlandii Północnej, *NHS Scotland* i *NHS Wales*. Rząd brytyjski za pośrednictwem *UK Treasury* określa całkowity budżet NHS w Anglii, natomiast zapewnia subwencje pozostałym trzem krajom, ich organy ustawodawcze dokonują podziału otrzymanych kwot, tworząc budżety własnych organów koordynujących polityki ochrony zdrowia. Środki przekazywane Szkocji, Walii oraz Irlandii Północnej wyliczane są na podstawie tzw. formuły Barnetta. Wysokość przekazywanych subwencji w kolejnym roku jest zdeterminowana wysokością środków przekazanych w roku poprzednim oraz zmianą wydatków w Anglii w tym okresie. Zgodnie z tą formułą Szkocja otrzymuje 10 funtów, a Walia 5 funtów od każdych 85 funtów przyrostu wydatków publicznych w Anglii. Formuła Barnetta jest zwyczajowym sposobem alokacji funduszy, funkcjonującym bez jakiegokolwiek podstawy prawnej.

Władze lokalne np. w Szkocji otrzymujące subwencję nie są zobowiązane do przeznaczenia jej na ochronę zdrowia, mogą ją przeznaczyć choćby np. na edukację [4, 5]. Odrębne przepisy regulujące kwestie organizacyjne ochrony zdrowia u zarania powstania NHS, ale przede wszystkim przeprowadzona przez rząd brytyjski dewolucja (*devolution*) doprowadziły do różnego ukształtowania czy nazwania ministerstw odpowiedzialnych w różnych krajach Zjednoczonego Królestwa za otrzymywane z budżetu subwencje czy nadania kompetencji. W przypadku Irlandii Północnej jest to *Department of Health, Social Services and Public Safety*, w Walii – *Department of Health and Social Services*, a w Szkocji – *Directorate for Health and Social Care* [6]. Początkowo NHS w Anglii i Walii zorganizowany został jako jedna instytucja, a NHS w Walii wyodrębnił się z angielskiego dopiero w roku 1969, angielski i szkocki NHS powstały równolegle w 1948 roku bez istotnych różnic organizacyjnych, a w wypadku Irlandii Północnej opieka zdrowotna od razu została połączona z opieką społeczną. Prawie do końca XX wieku Wielka Brytania była państwem z niezwykle silnym rządem centralnym, ze wszystkimi kluczowymi decyzjami podejmowanymi w Londynie. Dewolucja rozpoczęła okres głębokich przemian konstytucyjnych, tworząc nowe ośrodki władzy w pozostałych krajach Zjednoczonego Królestwa. Powstały w ten sposób władze ustawodawcze w Szkocji, Walii i Irlandii Północnej (*Scottish Parliament, Welsh Assembly, Northern Ireland Executive*) oraz władze Londynu, jako odrębnej jednostki administracyjnej wewnątrz Anglii (bez bezpośredniej odpowiedzialności za ochronę zdrowia). Instytucje te nie powstawały w identyczny sposób, ponieważ uwzględniono specyfikę poszczególnych krajów. W przypadku Szkocji istniejący *The Scottish Office* przez wiele lat odpowiadał za dostosowywanie prawa uchwalanego przez parlament brytyjski do funkcjonującego niejako równolegle do angielskiego szkockiego systemu prawa oraz systemu edukacji. Decentralizacja w Irlandii Północnej była z kolei zakłócana przez przerwy i załamania negocjacji w irlandzkim procesie pokojowym [7].

Przed dewolucją w 1998 roku oczekiwano jednak, że autonomia Szkocji, Walii i Irlandii Północnej będzie oznaczała wykorzystywanie rozwiązań angielskich, to znaczy, że samodzielne kraje będą w ten czy w inny sposób implementowały brytyjską politykę realizowaną w Anglii. Decentralizacja polityczna dała lokalnym systemom politycznym możliwość wyboru różnych rozwiązań, w tym również w zakresie polityki ochrony zdro-

wia, i szybko się okazało, że decyzje w poszczególnych krajach zaczęły się różnicować, i to zarówno w stosunku do polityki realizowanej w Anglii, jak i w stosunku do innych krajów Zjednoczonego Królestwa [8]. W Walii na przykład już pierwszy rząd powołany po decentralizacji ogłosił, że odchodzi od wąskiego pojmowania przez NHS poprawy systemu opieki zdrowotnej, czego przykładem była angielska „krucjata” przeciwko zbyt długiemu oczekiwaniu na przyjęcie do szpitala na rzecz zwalczania przyczyn złego stanu zdrowia [9]. W Szkocji już w trakcie pierwszej sesji parlamentu po decentralizacji koalicja Partii Pracy i Liberalnych Demokratów rozpoczęła „demontaż” tzw. rynku wewnętrznego w ochronie zdrowia. W Szkocji system zakupu usług zdrowotnych został zlikwidowany w 2004 roku, w Walii nastąpiło to w roku 2009, odstąpiono także od idei konkurowania podmiotów w sferze ochrony zdrowia. W ich miejsce powstały podmioty świadczące usługi zdrowotne lokalnie w z góry zdefiniowanych regionach [10]. Przy zmianach zachodzących we wszystkich krajach, których reformy systemu ochrony zdrowia podążają w różnych kierunkach, być może rację ma Keating, pisząc, że to nie Szkocja zaczyna się różnić od Anglii, ale to Anglia zaczyna się odróżniać od Szkocji [11].

Od 1999 roku lokalne rządy w Walii, Szkocji i Irlandii Północnej otrzymały uprawnienia w zakresie samodzielnego zorganizowania oraz budżetowania NHS działających na ich terenie. We wszystkich czterech krajach wchodzących w skład Wielkiej Brytanii założenia systemu opieki zdrowotnej są takie same: uniwersalny system obejmujący wszystkich mieszkańców, finansowany z budżetu, oparty na podobnych zasadach działania. Jednak od czasu decentralizacji funkcjonują cztery różne, a niekiedy wręcz rozbieżne polityki w zakresie opieki zdrowotnej; co więcej, zmiany systemowe zachodzą w poszczególnych krajach w różnym czasie [10]. Charles Saunders, zastępca przewodniczącego British Medical Association w Szkocji, powiedział: „Działamy w systemie współpracy, a angielskie reformy są w dużej mierze oparte na zasadzie konkurencji. Nie popieramy tego podejścia. Pacjenci nie są produktami, a NHS nie jest biznesem w komercyjnym tego słowa znaczeniu” [12]. W Anglii większy nacisk kładziony jest na umożliwienie pacjentowi dokonania wyboru świadczeniodawcy, konkurencję między dostawcami i wykorzystanie prywatnych świadczeniodawców w celu świadczenia opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych. W przemówieniu na walijskiej konwencji Partii Pracy w 2012 r. pierwszy minister lokalnego rządu, Car-

wyn Jones, z dumą oświadczył, że walijska służba zdrowia jest „wolna od prywatyzacji” [13]. Z kolei system angielski został oparty na systemie cen regulowanych z dopuszczeniem elementów konkurencji oraz nowo utworzonym systemie organów regulacyjnych. Coraz większe znaczenie dla systemu ma udział podmiotów prywatnych. W listopadzie 2016 roku założona przez Richarda Bransona firma Virgin Care mimo protestu części mieszkańców wygrała wart 700 mln funtów przetarg na świadczenie 200 różnych usług medycznych i socjalnych dla Bath i części hrabstwa Somerset [14, 15]. W roku 2017 Virgin Care wygrała przetargi o łącznej wartości 1 mld funtów, a wszyscy prywatni dostawcy usług wygrali aż 70% wszystkich ogłoszonych przez NHS przetargów na świadczenie opieki medycznej [16]. W latach 2013–2018 Virgin Care łącznie wygrało przetargi o wartości 2 mld funtów [17]. Choć Klein uważa jednak, że udział firm prywatnych na tym poziomie, na jakim on się obecnie znajduje, nie stanowi strukturalnego zagrożenia dla spójności budżetu angielskiego NHS [18]. Podstawowe różnice pomiędzy systemami opieki zdrowotnej w poszczególnych krajach Zjednoczonego Królestwa przedstawia tabela 1.

Skutkiem podejmowania decyzji przez różne organy w czterech krajach Zjednoczonego Królestwa są różnice w zakresach świadczeń pomiędzy tymi krajami. W Szkocji, Walii i Irlandii Północnej wszystkie lekarstwa przepisane przez lekarza są bezpłatne, natomiast w Anglii wyłącznie określone grupy społeczne mają dostęp do bezpłatnych lekarstw [20]. Badania przesiewowe na obecność nowotworu jelita grubego prowadzone były przez wiele lat bezpłatnie u osób w wieku od 50 do 74 lat w Szkocji, a w pozostałych krajach Zjednoczonego Królestwa w wieku od 60 do 74 lat [21]. Wizyty kontrolne u dentysty są bezpłatne w Szkocji, a w Walii wyłącznie dla osób powyżej 60. roku życia [22]. Opieka dentystyczna jest oferowana w Wielkiej Brytanii w ramach trzech identycznych w całym kraju koszyków usług. Pierwszy z nich, zawierający usługi najbardziej podstawowe, kosztuje w Anglii 22,7, a w Walii – 14 funtów. Przeprowadzona w bieżącym roku podwyżka cen poszczególnych koszyków usług dotknęła mieszkańców Anglii i Walii, Szkocja i Irlandia Północna opłat nie podniosły. Osoby najuboższe mogą się ubiegać o uczestnictwo w programach dofinansowujących leczenie stomatologiczne. Limit posiadanego majątku umożliwiający uczestnictwo w programie jest w całej Wielkiej Brytanii identyczny z wyjątkiem pensjonariuszy domów pomocy spo-

tecznej, którzy w Anglii i Szkocji nie mogą mieć majątku przekraczającego 23 250 funtów, a w Walii – 24 000 funtów [23, 24]. Szpitalna opieka stomatologiczna jest bezpłatna w Anglii, Walii, Irlandii Północnej, ale nie w Szkocji. Jeśli chodzi o koszty opieki nad osobami wymagającymi takiej opieki, np. w przypadku choroby Alzheimera, to są one różne we wszystkich czterech krajach. Mieszkańcy Anglii mają prawo do 108,70 funtów tygodniowo na pokrycie kosztów opieki, w Irlandii Północnej do 100 funtów tygodniowo, a w Walii – do 120,55 funtów tygodniowo. W Szkocji mieszkańcy mogą otrzymywać 159 funtów tygodniowo na opiekę osobistą i dodatkowo 72 funty tygodniowo na opiekę pielęgniarską [25]. Różnice funkcjonują również w kwestii szczegółowych rozwiązań w ramach procedur medycznych. Decyzją NHS w Anglii i Walii wszystkie osoby powyżej 65. roku życia zostaną zaszczepione w sezonie 2018/2019 nową generacją szczepionek przeciwko grypie. W Szkocji decyzją lokalnych władz ten rodzaj szczepionki otrzymają osoby po 75. roku życia, osoby pomiędzy 65. a 74. rokiem życia zostaną zaszczepione standardową dotychczas używaną szczepionką. W tej kwestii pojawia się jeszcze jedna istotna różnica: w Szkocji zakupy szczepionek odbywają się centralnie, w Anglii i Walii za zakupy szczepionek dla swoich pacjentów odpowiedzialni są lekarze rodzinni [26]. Leki stosowane w leczeniu gwiżdżiaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego występującego u chorych na stwardnienie guzowate, rzadką chorobę genetyczną, nie są refundowane w Anglii, a w pozostałych krajach Zjednoczonego Królestwa – tak [27]. W przypadku zapłodnienia *in vitro*, mimo istniejących rekomendacji, różne Zespoły ds. Kontraktacji Świadczeń Medycznych (Clinical Commissioning Groups, CCGs) na terenie kraju oferują pacjentkom różne liczby cykli zapłodnienia pozaustrojowego, ale tylko 12% (24 CCGs) spełnia zalecenia National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Siedem CCGs nie oferuje swoim pacjentkom ani jednego bezpłatnego cyklu zapłodnienia pozaustrojowego. Zalecenia w pozostałych krajach Zjednoczonego Królestwa są różne. W Szkocji pacjentkom przysługują trzy bezpłatne cykle zapłodnienia, w Walii – dwa, a w Irlandii Północnej – jeden [28]. W Anglii na 100 tys. mieszkańców pracuje 58 lekarzy rodzinnych, w Walii – 63, a w Szkocji – 76 [29]. W tym pozornie jednolitym systemie brytyjska prasa donosi o problemach z realizacją świadczeń obywateli Zjednoczonego Królestwa w kraju innym niż kraj zamieszkania, na przykład obywateli Walii na terenie Anglii [30]. Różnic w organizacji opieki



zdrowotnej, sposobie leczenia czy odpłatności, jak widać, jest wiele. Pojawia się więc uzasadnione pytanie o to, czy takie różnice mogą występować w ramach jednego systemu ochrony zdrowia. Można oczywiście podążyć tokiem rozumowania Forbes et al. [31] i przyjąć, że rozwiązywanie problemów obywateli jest możliwe na poziomie lokalnym, a nie za pomocą rozwiązań o charakterze uniwersalnym. Dewolucja mogłaby pozwolić na taką elastyczność, ponieważ kluczowi interesariusze są znacznie bliżej osób podejmujących decyzję, ale i tak możliwe byłoby to tylko w sytuacji, kiedy będzie można taką elastyczność wykazać.

W analizach aktualnej sytuacji w brytyjskiej służbie zdrowia znajdujemy zarówno opisy czterech równolegle funkcjonujących systemów [32, 33, 34], jak i sugestie, że nadal jest to jeden system [35, 36]. Aktualny stan najlepiej przedstawił chyba A. Street, pisząc o jednym modelu, ale czterech systemach opieki zdrowotnej [37]. Oceny skuteczności funkcjonujących systemów różnią się między sobą. Jak zauważa Holland, ze względu na istniejące różnice w uwarunkowaniach zdrowotnych, środowiskowych i społecznych w poszczególnych krajach Zjednoczonego Królestwa nie ma możliwości porównania efektywności poszczególnych systemów powstałych po dewolucji. Przy uwzględnieniu niektórych czynników opisujących efektywność systemu opieki zdrowotnej lepsze wyniki osiąga jeden z krajów, przy innym zestawie czynników liderem może być inny [38]. Popper z kolei zauważa korzyści z reform wdrożonych w Anglii [39]. Ma się to przejawiać w zainteresowaniu pacjentów wyższą jakością świadczonych usług zdrowotnych. Z kolei w szpitalach wzrosła jakość części świadczonych usług i one przyciągają więcej pacjentów. Rozbieżności ocen aktualnej sytuacji nie są oczywiście zaskakujące, biorąc pod uwagę poglądy prezentowane przez różnych autorów, ale również metodologię stosowaną w przeprowadzanych badaniach, a także ich zakres. Już w 2003 roku w raporcie King's Fund Le Grand przedstawiał argumenty za konkurencją szpitali, takie jak udany eksperyment z elementami konkurencji w przypadku szkolnictwa podstawowego czy możliwość regulacyjnego kształtowania rynku w ochronie zdrowia [40]. W tym samym raporcie Smith pisał o możliwym wpływie konkurencji na etykę i w konsekwencji obniżenie jakości opieki i gorsze wyniki pacjentów [41]. Niezwykle pouczającą lekturą jest artykuł w czasopiśmie „Lancet” i odpowiedź na niego, w którym dwie grupy wybitnych naukowców zajmujących się problematyką ochrony zdrowia w diametralnie różny sposób odczytują

wyniki badań wpływu konkurencji na angielski NHS [42, 43]. Nie sposób oprzeć się wrażeniu, że uzyskanie jednoznacznej odpowiedzi na temat oceny skuteczności reformowania NHS przynajmniej na razie jest mało prawdopodobne.

Tabela 1. Różnice w strukturze organizacyjnej systemu opieki zdrowotnej oraz związanych z nimi opłatach i uprawnieniach pacjentów pomiędzy Anglią, Szkocją, Walią i Irlandią Północną [5, 10, 19]

Table 1. Differences in the organizational structure of the healthcare system and related fees and entitlements of patients between England, Scotland, Wales and Northern Ireland

	Anglia	Szkocja	Walia	Irlandia Płn.
Ludność (mln)	51	5,1	3	1,8
Gęstość zaludnienia (osoby/km <sup>2</sup> )	391,8	65,3	143,5	124,2
Wydatki na ochronę zdrowia w przeliczeniu na mieszkańca 2017/2018 (GBP)	2168	2353	2309	2307
Łączne wydatki na wszystkie usługi realizowane przez rządy krajowe w przeliczeniu na mieszkańca 2017/2018 (GBP) (m.in. edukacja, ochrona środowiska, ochrona społeczna, sport)	9080	10881	10397	11190
<b>Struktura organizacyjna</b>				
Rozdział kupujący–dostawca	Tak	Nie (od 2004)	Nie (od 2009)	Tak
Pieniądze podążają za pacjentem	Tak	Nie	Nie	Nie
Prywatni dostawcy usług	Tak	Nie	Nie	Nie
Zintegrowana opieka zdrowotna i socjalna	Nie	Częściowo	Nie	Tak
<b>Uprawnienia i opłaty</b>				
Bezpłatna opieka dla osób powyżej 65 lat	Nie	Tak	Nie	Nie
Bezpłatne leki	Nie	Tak	Tak	Tak
Bezpłatne parkingi szpitalne	Nie	Tak, z wyjątkami	Tak, z wyjątkami	Nie



## Piśmiennictwo

1. Harker R. NHS Funding and Expenditure, House of Commons Library 2018.
2. Ashton JR. Defending democracy and the National Health Service. *Lancet* 2012; 379: 997-998.
3. Jones DA. A brief history of National Health Service. *British Journal of Healthcare Management* 2015; 21: 77.
4. Ferguson L, Learmonth D, McGregor P, Swales JK, Turner K. The Impact of the Barnett Formula on the Scottish Economy: Endogenous Population and Variable Formula Proportions. *Environment and Planning A*, 2007; 39: 3008-3027.
5. Investigation into devolved funding. Report by the Comptroller and Auditor General. HM Treasury. March 2019.
6. Doheny S. The organisation of the NHS in the UK: comparing structures in the four countries. National Assembly for Wales 2015.
7. Katikireddi SV, Smith KE, Stuckler D, McKee M. Devolution of power, revolution in public health? *J Public Health (Oxf)* 2017; 39: 241-247.
8. Greer SL. Devolution and health in the UK: policy and its lessons since 1998. *British Medical Bulletin* 2016; 118: 17-25.
9. Longley M, Llewellyn M, Beddow T, Cohen D, Carson J, Warner M. A national health inequalities fund for Wales: Concept, design and implementation. *Health Policy* 2011; 103: 141-148.
10. Bevan G, Marina Karanikolos M, Exley J, Nolte E, Connolly S, Mays N. The four health systems of the United Kingdom: how do they compare? The Health Foundation and Nuffield Trust 2014.

11. Keating M. Policy Convergence and Divergence in Scotland under Devolution. *Regional Studies* 2005; 39: 453-463.
12. Hawkes N. How different are NHS systems across the UK since devolution? *BMJ* 2013; 346: f3066.
13. One NHS or many? The National Health Service under devolution. Online: <https://www.psa.ac.uk/insight-plus/one-nhs-or-many-national-health-service-under-devolution> [dostęp 28.07.19].
14. Virgin Care wins £700m contract to run 200 NHS and social care services. Online: <https://www.theguardian.com/society/2016/nov/11/virgin-care-700m-contract-200-nhs-social-care-services-bath-somerset> [dostęp 28.07.19].
15. More than 75,000 sign petition calling for Richard Branson's Virgin Care to hand settlement money back to NHS. Online: <https://www.independent.co.uk/news/health/nhs-virgin-care-healthcare-lawsuit-money-petition-settlement-privatisation-75000-richard-branson-a8106956.html> [dostęp 28.07.19].
16. NHS privatisation soars as private companies win 70% of clinical contracts in England. Online: <https://www.independent.co.uk/news/health/nhs-privatisation-contracts-virgin-care-richard-branson-jeremy-hunt-a8134386.html> [dostęp 28.07.19].
17. Virgin Care must be kept away from the NHS. Online: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2018/aug/07/virgin-care-kept-away-nhs-privatisation-branson> [dostęp 28.07.19].
18. Klein R. England's National Health Service – Broke but Not Broke. *Milbank Q* 2015 93: 455-458.
19. [www.statistics.gov.uk](http://www.statistics.gov.uk) [dostęp 28.07.19].

20. NHS prescription charges are rising – here’s how to keep them down. Online: <https://www.theguardian.com/society/2018/mar/03/nhs-prescription-charges-rise-drugs> [dostęp 28.07.19].

21. We did it! Bowel cancer screening age to be lowered to 50 in England and Wales. Online: <https://www.bowelcanceruk.org.uk/news-and-blogs/news/we-did-it!-bowel-cancer-screening-age-to-be-lowered-to-50-in-england/> [dostęp 28.07.19].

22. Gallagher J. Devolution and diversity: does it make a difference? Faculty Dental Journal 2014; 5: 104-105.

23. NHS dentist charges: are you paying too much? Online: <https://www.money.co.uk/guides/nhs-dentist-charges-are-you-paying-too-much.htm> [dostęp 28.07.19].

24. Cost of NHS dental care to rise next month. Online: <https://www.moneysavingexpert.com/news/2019/03/cost-of-nhs-dental-care-to-rise-next-month/> [dostęp 28.07.19].

25. Long term care: My aunt fell through cracks in the system. Online: <https://www.telegraph.co.uk/finance/personalfinance/insurance/longtermcare/8899717/Long-term-care-My-aunt-fell-through-cracks-in-the-system.html> [dostęp 28.07.19].

26. New flu vaccine only available to over-75s in Scotland. Online: <https://www.bbc.com/news/uk-scotland-45650823> [dostęp 28.07.19].

27. NHS England devastating U-turn on drug treatment for brain tumours. Online: <http://www.tuberous-sclerosis.org/new-tsa-news/nhs-england-devastating-u-turn-on-drug-treatment-for-brain-tumours?A=SearchResult&SearchID=3039306&ObjectID=5210819&ObjectType=35> [dostęp 28.07.19].

28. IVF: Patients face postcode lottery for treatment. Online: <https://www.bbc.com/news/uk-england-41764665> [dostęp 28.07.19].

29. Is the number of GPs falling across the UK? Online: <https://www.nuffieldtrust.org.uk/news-item/is-the-number-of-gps-falling-across-the-uk> [dostęp 28.07.19].

30. English hospital refuses to treat Welsh patients unless an emergency. Online: <https://www.telegraph.co.uk/news/2019/04/05/english-hospital-refuses-treat-welsh-patients-unless-emergency/> [dostęp 28.07.19].

31. Forbes T, Evans D, Scott N. Implementing health and social care policy – England and Scotland compared. *Policy Studies* 2010; 31: 591-611.

32. Kaehne A. One NHS, or many. *The National Health Service under devolution. Political Insight* 2014; 10: 30-33.

33. Greer SL. Devolution and health in the UK: policy and its lessons since. *Br Med Bull* 2016; 118: 16-24.

34. Greer SL. *Four Way Bet: How devolution has led to four different models for the NHS. The Constitution Unit, School of Public Policy UCL. London 2004.*

35. Merrills J, Fisher J. *Pharmacy Law and Practice, 5th Edition. Oxford 2013.*

36. Gilbert BJ, Clarke E, Leaver L. Morality and markets in the NHS. *Int J Health Policy Manag* 2014; 16; 3: 371-6.

37. Street A. Britain's National Health Service: one model, four systems. Online: <https://theconversation.com/britains-national-health-service-one-model-four-systems-81579> [dostęp 11.05.18].

38. Holland WW. Competition or collaboration? A comparison of health services in the UK. *Clin Med* 2010; 10: 431-433.

39. Propper C. Competition in health care: lessons from the English experience. *Health Econ Policy Law* 2018; 13: 492-508.

40. Le Grand J. *The case for the internal market*. In: Dixon J, Le Grand J, Smith P. (eds) *Shaping the New NHS: Can Market Forces be Used for Good?*. London. King's Fund 2003.

41. Smith P. The case against the internal market. In: Dixon J, Le Grand J, Smith P. (eds) *Shaping the New NHS: Can Market Forces be Used for Good?*. London. King's Fund 2003.

42. Pollock A, Macfarlane A, Kirkwood G, Majeed FA, Greener I, Morelli C, Boyle S, Mellett H, Godden S, Price D, Brhlikova P. No evidence that patient choice in the NHS saves lives. *Lancet* 2011; 378: 2057-2060.

43. Bloom N, Cooper Z, Gaynor M, Gibbons S, Jones S, McGuire A, Moreno-Serra R, Propper C, Van Reenen J, Seiler S. In defence of our research on competition in England's National Health Service. *Lancet* 2011; 378: 2064-2065.

#### Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr Dariusz Walkowiak  
Katedra Prawa Medycznego, Organizacji i Zarządzania w Opiece Zdrowotnej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
60-356 Poznań, ul. Przybyszewskiego 39  
e-mail: [dariuszwalkowiak@ump.edu.pl](mailto:dariuszwalkowiak@ump.edu.pl)

#### ORCID

Dariusz Walkowiak

<https://orcid.org/0000-0001-8874-2401>





## Ocena poziomu aktywności fizycznej i zachowań sedenteryjnych u młodzieży w wieku 13–15 lat z nadwagą i otyłością

### Evaluation of the Level of Physical Activity and Sedative Behavior in Adolescents Aged 13–15 with Overweight and Obesity

Angelika Marędziak<sup>1</sup>, Ireneusz Jurczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gabinet Rehabilitacji Vitalis Plus, Sieradz

<sup>2</sup>Instytut Nauk o Zdrowiu, Społeczna Akademia Nauk, Łódź

<sup>1</sup>Rehabilitation Clinic of Vitalis Plus, Sieradz

<sup>2</sup>Institute of Health Sciences, University of Social Sciences, Łódź

#### Streszczenie

**Wstęp:** Z punktu widzenia zdrowia publicznego (konsekwencje ekonomiczne, psychologiczne, medyczne) problem nadwagi i otyłości u młodzieży jest bardzo istotny, dlatego należy monitorować tendencje zmian zachodzących w częstotliwości występowania tych zjawisk.

**Cel:** Celem pracy była analiza poziomu aktywności fizycznej i zachowań sedenteryjnych u młodzieży w wieku 13–15 lat z nadwagą i otyłością.

**Materiał i metody:** Badaniem została objęta 70-osobowa grupa młodzieży z województwa łódzkiego w wieku 13–15 lat. Zastosowano podział na dwie grupy – badaną (gr. 1.) i kontrolną (gr. 2). Obie grupy były jednorodne pod względem płci, gdyż stanowiło je 17 dziewcząt i 18 chłopców. Grupa badana charakteryzowała się zwiększoną masą ciała (>25 w zakresie wskaźnika BMI), natomiast w grupie kontrolnej znajdowały się osoby, których wskaźnik BMI nie przekraczał wartości 25. U badanej młodzieży dokonano pomiaru wskaźnika BMI. Do przeprowadzenia badań wykorzystano również Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ). W analizach statystycznych przyjęto poziom istotności  $p \leq 0,05$ .

**Wyniki:** Średnia waga w badanych grupach wyniosła odpowiednio 81 kg (gr. 1) i 58 kg (gr. 2). Średnia aktywność fizyczna respondentów grupy badanej wyniosła 1802,14 MET – min/tydz., natomiast grupy kontrolnej – 3464,53 MET – min/tydz. Uzyskany wynik był o 52% większy niż w gr. 1. Więcej czasu w pozycji siedzącej, zarówno w dni powszednie, jak i wolne od pracy, spędzali respondenci w grupie badanej. W wypadku dni pracujących różnica ta wyniosła 147,85 min, natomiast w dniach wolnych respondenci w grupie badanej spędzali w pozycji siedzącej więcej czasu niż ankietowani w grupie kontrolnej o 251,71 min.

**Wnioski:** W zakresie wysokiego poziomu aktywności fizycznej dziewczęta z nadwagą lub otyłością wykazują zdecydowanie mniejszy odsetek niż chłopcy. W zakresie umiarkowanego poziomu aktywności fizycznej mniej aktywni są chłopcy. Młodzież borykająca się z nadwagą lub otyłością niezależnie od płci wykazała niemal czterokrotnie mniejszy poziom aktywności fizycznej podczas spędzania czasu wolnego. Chłopcy wykazywali zdecydowanie większą aktywność w podejmowaniu się prac w domu i jego otoczeniu, aniżeli było to zaobserwowane u dziewcząt.

### Słowa kluczowe

otyłość, nadwaga, aktywność fizyczna, młodzież

### Abstract

**Introduction:** From the point of view of public health (economic, psychological and medical consequences), the problem of overweight and obesity in adolescents is a significant problem, therefore monitoring the trends of changes occurring in the frequency of these phenomena is necessary.

**Aim:** The aim of the study was to analyze the level of physical activity and sedative behavior in adolescents aged 13-15 with overweight and obesity.

**Material and methods:** The study covered a group of 70 people from the Lodz region aged 13-15. Division into two groups was used – test (Gr. 1) and control (Gr. 2). Both groups were homogeneous in terms of gender, as they were 17 women and 18 men. The study group was characterized by an increased body weight of > 25 in the BMI (Body Mass Index), while in the control group there were people whose BMI did not exceed 25. The BMI (Body Mass Index) was measured in the study group. The International Physical Activity Questionnaire



ire (IPAQ) was also used to carry out the research. In statistical analyzes, the significance level  $p \leq 0.05$  was assumed.

**Results:** The average weight in the studied groups was 81 kg (gr.1) and 58 kg (gr.2), respectively. The average physical activity of the respondents of the study group was 1802.14 MET-min / week, while the control group - 3464.53 MET-min / week. The result was 52% higher than in the gr. 1. More time spent sitting, both on weekdays and on holidays, was spent by the respondents in the study group. In the case of working days, the difference was 147.85 minutes. In the free days, respondents in the study group spent more than in the control group sitting in the sitting position for 251.71 minutes.

**Conclusions:** In the area of high level of physical activity, girls with overweight or obesity show much smaller percentage than boys. In the moderate level of physical activity, boys showed less activity. Young people struggling with overweight or obesity, regardless of sex, showed almost four times less level of physical activity while spending free time. The boys showed much more activity in home work and activities around him than was observed in girls.

### Key words

obesity, overweight, physical activity, young people

### Wstęp

W dzisiejszych czasach problem nadwagi i otyłości dotyka społeczeństw zarówno bardziej, jak i mniej rozwiniętych, stanowiąc jeden z najpowszechniejszych stanów chorobowych. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zaobserwowano stały wzrost liczby osób otyłych [1].

W zależności od płci, wieku, kraju czy grupy społecznej z problemem tym mierzy się średnio nawet ponad połowa badanej populacji, przy czym liczba ta zwiększa się wraz wiekiem. Zwykle u kobiet zjawisko to jest bardziej widoczne. Nadwaga i otyłość są również uznawane za najczęstsze zaburzenia rozwojowe występujące u dzieci i młodzieży [2].

Z punktu widzenia zdrowia publicznego (konsekwencje ekonomiczne, psychologiczne, medyczne) problem nadwagi i otyłości u młodzieży ma duże znaczenie, dlatego monitorowanie tendencji zmian zachodzących w częstotliwości występowania tych zjawisk jest niezbędne. Aby monitorowanie przebiegało efektywnie, wykonując badania porównawcze, należy używać tych samych narzędzi badawczych. Zwykle badacze stosują wskaźnik BMI (Body Mass Index), który służy do oceny nadmiaru

masy ciała. Wykorzystuje się go zarówno dla potrzeb badań epidemiologicznych, jak i do testów klinicznych. Dla osób dorosłych za nadwagę przyjmuje się wartości 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>, natomiast otyłość stwierdza się powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>. Dla dzieci i młodzieży niestety te granice nie są tak wyraźnie określone [3].

Aby człowiek rozwijał się prawidłowo, potrzebuje aktywności fizycznej. To ona warunkuje prawidłowy rozwój psychiczny i fizyczny dzieci i młodzieży, a także ich zdrowie oraz styl życia w wieku dorosłym. Niewystarczający poziom aktywności fizycznej lub jej całkowity brak są przyczyną powstawania wielu chorób metabolicznych takich jak m.in. otyłość. Z tego powodu niezwykle ważne jest, aby u swych dzieci kształtować prawidłowy styl życia już od ich najmłodszych lat. Wtedy właśnie powstają i utrwalają się nawyki, które następnie zostają wprowadzane w życie [4].

Postępujący rozwój cywilizacji ma niekorzystny wpływ na społeczeństwo, gdyż aktywność fizyczna zostaje stopniowo ograniczana. Zostaje ona zepchnięta na drugi plan na rzecz zachowań sedenteryjnych, czyli oglądania telewizji, siedzenia przed komputerem czy też nieustannego korzystania z telefonu komórkowego. Młodzież coraz częściej wybiera zajęcia niewymagające ruchu, co powoduje osłabienie siły mięśniowej, wydolności oraz wytrzymałości organizmu. Osoby takie stają się ospałe, a co za tym idzie, brakuje im motywacji do działania [4]. Podczas wykonywania czynności sedenteryjnych przyjmują pozycję siedzącą, a czasem nawet i leżącą, co sprzyja wystąpieniu dolegliwości bólowych kręgosłupa. Badania wykazują, że osoby przeznaczające co najmniej 6 godzin na zachowania sedenteryjne skarżą się na dolegliwości bólowe, natomiast osoby, które są aktywne fizycznie, tych dolegliwości nie odczuwają [5].

Poziom aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży w XXI wieku nie jest zadowalający, obserwuje się natomiast zjawisko bierności, które szerzy się nieustannie od kilkunastu lat [4].

Młodzież coraz częściej sięga po gotowe produkty do spożycia, szybkie przekąski czy jedzenie typu fast food, a co za tym idzie, przyjmuje znacznie większą liczbę kalorii, niż wynosi ich zapotrzebowanie dzienne. Na początku przybiera kilka kilogramów, na które nie zwraca się uwagi. Z każdym dniem tkanka tłuszczowa w organizmie zaczyna się odkładać, doprowadzając do rozwoju nadwagi, a w rezultacie do otyłości, a także do chorób takich jak m.in. cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze.

Tłuszcz ma zdolność kierowania czynnościami organizmu za pośrednictwem m.in. leptyny, dzięki czemu komunikuje się zarówno z mózgiem, jak i układem odpornościowym. Ma to pozytywny wpływ w wypadku infekcji czy urazów, takich jak np. zranienia, ponieważ mobilizuje komórki do obrony organizmu. Jednak długotrwała aktywacja immunologiczna może być przyczyną występowania chorób, np. cukrzycy [6].

Celem pracy była analiza poziomu aktywności fizycznej i zachowań sedenteryjnych u młodzieży w wieku 13–15 lat z nadwagą i otyłością. Postawiono następujące pytania badawcze:

1. Jaki jest poziom aktywności fizycznej badanej młodzieży?
2. Czy istnieją różnice między poziomem aktywności młodzieży z prawidłową masą ciała a poziomem aktywności ich rówieśników z nadwagą/otyłością?
3. Czy płeć badanej młodzieży przekłada się na poziom aktywności fizycznej?

### **Materiał i metody**

Badaniem została objęta 70-osobowa grupa młodzieży w wieku 13–15 lat z województwa łódzkiego. Zastosowano podział na dwie grupy – badaną (gr. 1.) i kontrolną (gr. 2). Obie grupy były jednorodne pod względem płci, gdyż stanowiło je 17 dziewcząt i 18 chłopców. Grupa badana charakteryzowała się zwiększoną masą ciała osiągającą wartości  $>25$  BMI, natomiast w grupie kontrolnej znajdowały się osoby, których wskaźnik BMI nie przekraczał wartości 25.

U badanej młodzieży dokonano pomiaru wysokości i masy ciała, a następnie na podstawie zebranych danych obliczono wartość wskaźnika BMI. Nadwagę stwierdzono, gdy wartość wskaźnika mieściła się w granicach 25,0–29,99, natomiast otyłość, gdy wskaźnik przekraczał wartość 30,0. Do przeprowadzenia badań wykorzystano Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ), który uwzględniał cztery obszary aktywności związanych z:

- przemieszczaniem się,
- pracami w domu i wokół niego,
- sportem, rekreacją i aktywnością w czasie wolnym,
- czasem spędzonym w pozycji siedzącej.

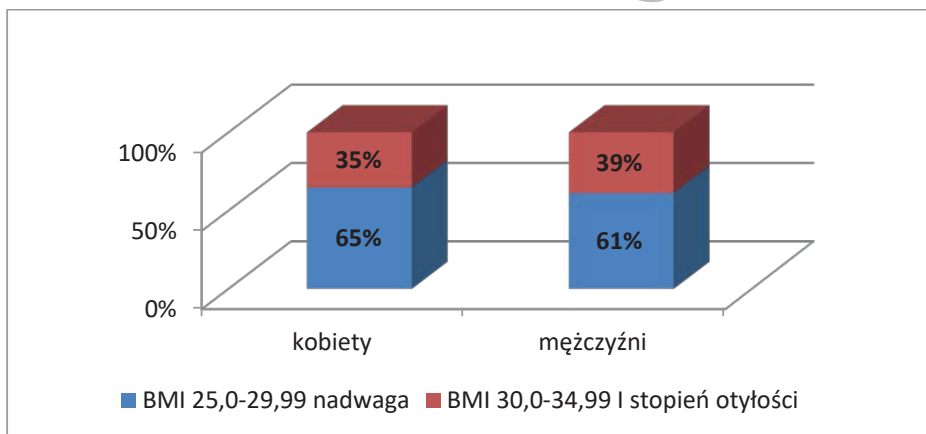
Z wykorzystaniem IPAQ określony został poziom aktywności fizycznej u badanych za pomocą jednostki MET – min/tydz. Wyniki uwzględniono w poszczególnych przedziałach:

- niewystarczający poziom aktywności (poniżej 600),
- dostateczny (600–1500 lub 600–3000)
- wysoki (powyżej 1500 lub 3000 MET – min/tydz.).

W analizach statystycznych przyjęto poziom istotności  $p \leq 0,05$ .

## Wyniki

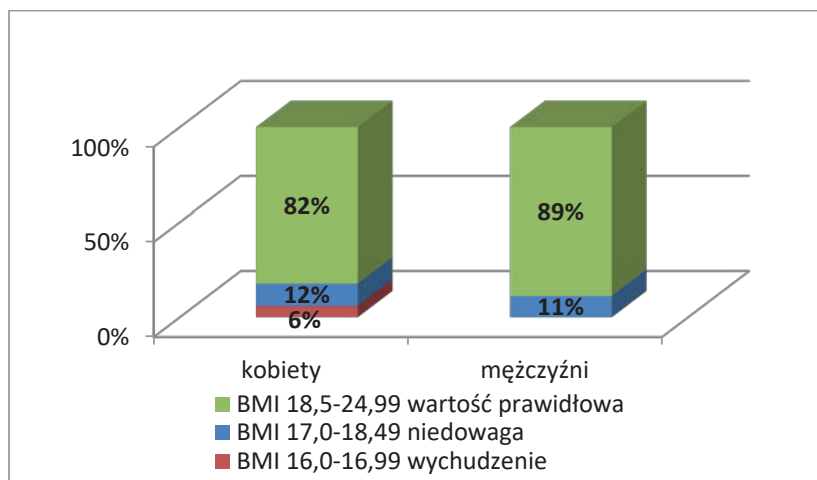
W grupie badanej było o 4% więcej dziewcząt z nadwagą niż chłopców – wskaźnik BMI pomiędzy 25–29,99 (ryc. 1). Adekwatnie wśród ankietowanych, u których stwierdzono I stopień otyłości, przeważali chłopcy (w stosunku 35% do 39%).



Rycina 1. BMI respondentów – grupa badana

Figure 1. BMI of respondents – the study group

W grupie kontrolnej – wyłącznie wśród dziewcząt – były ankietowane, których wysokość wskaźnika masy ciała wskazywała na wychudzenie – 6% [ryc. 2]. Zarówno wśród dziewcząt, jak i chłopców odsetek osób z niedowagą przekroczył 10%. O 7% więcej chłopców niż dziewcząt w grupie 2 miało prawidłową masę ciała.



Rycina 2. BMI respondentów – grupa kontrolna

Figure 2. BMI of respondents – the control group

W tabeli 1 zaprezentowano wyniki uzyskane na podstawie zebranych danych, dotyczące masy ciała poszczególnych respondentów. W pierwszej części tabeli za kryterium porównawcze obrano przynależność do grupy (badanej lub kontrolnej), natomiast w drugiej – płeć. Wyliczono średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe oraz podano wartości maksymalne i minimalne. Poziom istotności przedstawionych zależności obliczono, wykorzystując test t-Studenta dla prób niezależnych. W badaniu przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

Ze względu na charakter przeprowadzonego badania grupa badana miała wyższy wynik średniej masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej – różnica to 22,8 kg. Zatem średnia waga ankietowanego w grupie 1 wyniosła w przybliżeniu 81 kg, a w grupie 2 – 58 kg.

Średnia masa ciała respondentek wyniosła 77,06 kg w grupie 1, a w grupie 2 była niższa o 22,71 kg. W wypadku chłopców średnia masa ciała osiągnęła poziom 84,5 kg w grupie badanej, a w grupie kontrolnej – 61,61 kg. Różnica między podanymi wartościami wyniosła 22,89 kg. Najwyższą odnotowaną masę ciała – 100 kg – dotyczyła trzech respondentów w grupie badanej. Najniższą wagę – 40 kg – miała respondentka w grupie kontrolnej.

Wykazano istotną statystycznie zależność między wagą dziewcząt i wagą chłopców w grupie badanej i kontrolnej oraz między dziewczętami i chłopcami z obu grup.

Tabela 1. Masa ciała respondentów według wybranych kryteriów porównawczych  
Table 1. Body weight of respondents according to selected comparative criteria

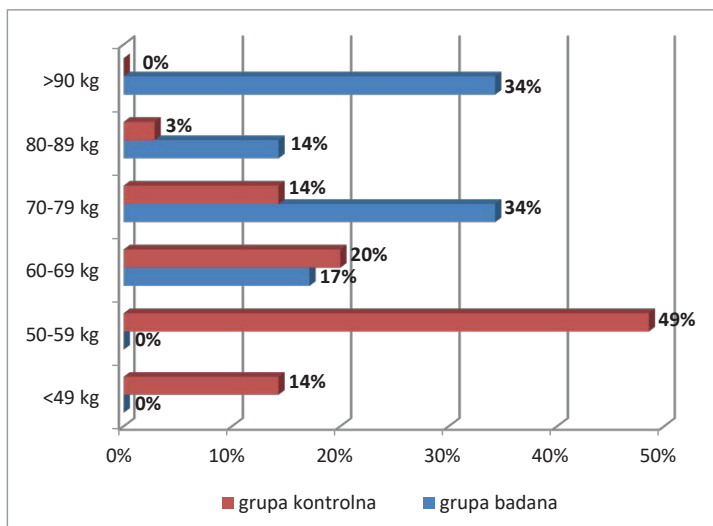
Miary statystyczne	Kryterium porównawcze					
	grupa badana			grupa kontrolna		p
M (kg)	80,89			58,09		0,0001
SD	11,101			9,42		
Max (kg)	100			80		-
Min (kg)	65			42		-
Miary statystyczne	Kryterium porównawcze					
	grupa badana			grupa kontrolna		
	kobiety	mężczyźni	p	kobiety	mężczyźni	p
M (kg)	77,06	84,5	0,022862	54,35	61,61	0,0102
SD	8,735	12,089		6,67	10,416	
Max (kg)	94	100	-	70	80	-
Min (kg)	65	62	-	40	42	-

M – średnia arytmetyczna; SD – odchylenie standardowe; Max – wartość maksymalna, Min – wartość minimalna; p – poziom istotności  $p < 0,05$

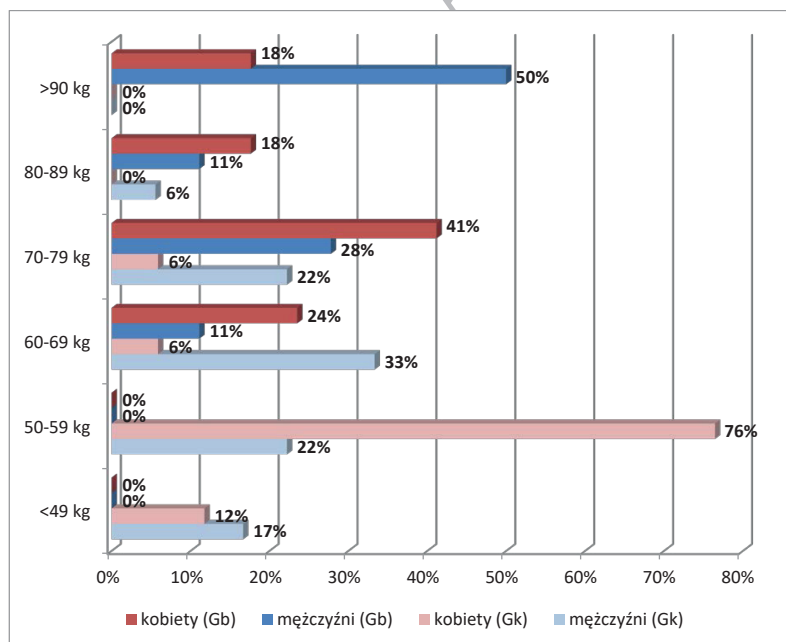
Szczegółowe dane dotyczące masy ciała respondentów przedstawiono na rycinach 3 i 4. Wśród wszystkich dziewcząt biorących udział w badaniu najwięcej było ankietowanych ważących 50–59 kg – 49%, chłopców o wadze powyżej 90 kg oraz ważących od 70 do 79 kg – po 34%. Ze względu na charakter grup badanych w grupie 1 przeważały osoby o masie ciała większej niż 60 kg (i dziewczęta, i chłopcy), natomiast w grupie 2 masa ciała sporej liczby dziewcząt miała niższą wartość.

W grupie badanej więcej dziewcząt niż chłopców należało do trzech kategorii pod względem masy ciała: 60–69 kg i 70–79 kg (o 13% dla każdej kategorii), 80–89 kg (o 7%). Natomiast 50% chłopców ważyło ponad 90 kg.

Średnia wysokość ciała dziewcząt i chłopców w grupie badanej była nieznacznie wyższa w stosunku do parametrów grupy kontrolnej (tab. 2). Najwyższy wzrost odnotowano w grupie 1 wśród chłopców – 1,89 m. Dziewczęta z obu grup badanych miały podobny maksymalny średni wzrost – 1,73. Najniższym z badanych był chłopiec w grupie kontrolnej. W poszczególnych grupach badanych zachodziły istotne zależności. Pomiedzy grupami nie wykazano istotnych statycznie zależności w zakresie wzrostu respondentów. Zachodziły one po uwzględnieniu kryterium płci. Wynika z tego, że w całej próbie badanej istnieje istotna zależność pomiędzy wzrostem respondenta a jego płcią.



Rycina 3. Rozkład masy ciała respondentów (kryterium grupy)  
 Figure 3. Body mass distribution of the respondents (group criterion)



Rycina 4. Rozkład masy ciała respondentów (kryterium płci)  
 Figure 4. Body mass distribution of the respondents (gender criterion)

Tabela 2. Wzrost respondentów według wybranych kryteriów porównawczych  
Table 2. Increase in respondents according to selected comparative criteria

Miary statystyczne	Kryterium porównawcze					
	grupa badana			grupa kontrolna		P
M (cm)	1,67			1,68		0,2334*
SD	0,09			0,093		
Max (cm)	1,89			1,87		-
Min (cm)	1,52			1,5		-
Miary statystyczne	Kryterium porównawcze					
	grupa badana			grupa kontrolna		
	kobiety	mężczyźni	p	kobiety	mężczyźni	P
M (cm)	1,62	1,7	0,00327	1,65	1,71	0,0138
SD	0,052	0,102		0,06	0,108	
Max (cm)	1,73	1,89	-	1,73	1,87	-
Min (cm)	1,55	1,52	-	1,53	1,5	-

\*Wyniki nieistotne statystycznie

## Wyniki

Poziom aktywności fizycznej obliczono, wykonując mnożenie: wartość współczynnika MET pomnożono przez liczbę dni w tygodniu, kiedy wykonuje się daną czynność, i czas trwania w minutach w ciągu dnia. W tabeli 3 pokazano wartości współczynnika MET dla różnych aktywności fizycznych<sup>1</sup>.

Tabela 3. Wartość współczynnika MET  
Table 3. Value of the MET coefficient

Rodzaj wysiłku	Wartość współczynnika MET
Chodzenie	3,3
Aktywność umiarkowana	4,0
Aktywność umiarkowana związana z pracą w domu	3,0
Aktywność intensywna	8,0
Aktywność intensywna związana z pracą wokół domu	5,5
Jazda na rowerze jako środek transportu	6,0

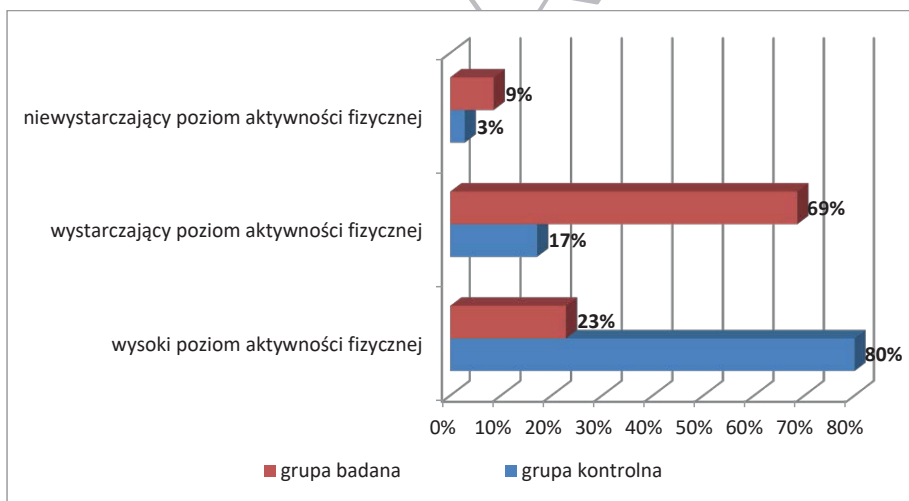
<sup>1</sup>Biernat E., Stupnicki R., Gajewski A., *Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (IPAQ) – wersja polska*, „Wychowanie Fizyczne i Sport”, nr 51 (1), 2007, s. 47–54, online: [https://www.academia.edu/19229070/Mi%C4%99dzynarodowy\\_Kwestionariusz\\_Aktywno%C5%9Bci\\_Fizycznej\\_IPAQ\\_wersja\\_polska](https://www.academia.edu/19229070/Mi%C4%99dzynarodowy_Kwestionariusz_Aktywno%C5%9Bci_Fizycznej_IPAQ_wersja_polska) [dostęp: 28.05.2019].



Oceny poziomu aktywności fizycznej respondentów dokonano na podstawie klasyfikacji<sup>2</sup>:

- niewystarczający poziom aktywności fizycznej (< 600 MET – min/tydz.),
- wystarczający poziom aktywności fizycznej (600–1500 MET – min/tydz. lub 600–3000 MET – min/tydz.),
- wysoki poziom aktywności fizycznej (>1500 lub >3000 MET – min/tydz.).

Niewystarczający poziom aktywności fizycznej cechował przede wszystkim respondentów z grupy badanej – 9% [ryc. 5]. O 6% mniej w omawianej kategorii było ankietowanych w grupie kontrolnej. W grupie 1 względem grupy 2 znacząco więcej osób podejmowało umiarkowaną aktywność fizyczną – stosunek 69% do 17%. Wysoką aktywnością fizyczną odznaczało się ponad 2/3 ankietowanych w grupie kontrolnej, podczas gdy w grupie badanej była to niecała 1/4 wszystkich uczestników badania.



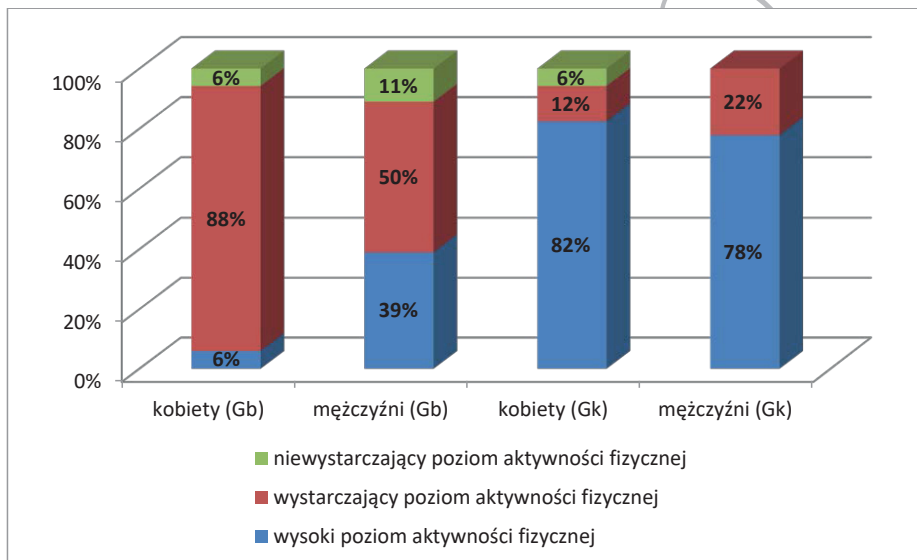
Rycina 5. Poziom aktywności fizycznej respondentów (kryterium grupy)

Figure 5. The level of physical activity of the respondents (group criterion)

W grupie badanej chłopcy byli bardziej aktywni od dziewcząt, jeśli chodzi o wysoki poziom aktywności fizycznej (ryc. 6). Różnica między płciami

<sup>2</sup> Ibid.

wyniosła aż 33%. Znacząco liczniejsza była grupa dziewcząt podejmujących aktywność fizyczną na poziomie wystarczającym. Zdecydowanie zbyt mało ruchu miało więcej chłopców niż dziewcząt. W grupie kontrolnej wysoki poziom aktywności był niemalże porównywalny dla obu płci. Różnice można zauważyć, zestawiając ze sobą wyniki w kategorii umiarkowanej aktywności (o 10% więcej chłopców). W grupie kontrolnej były respondentki, które nie podjęły wystarczającego wysiłku fizycznego w ciągu 7 dni.



Rycina 6. Poziom aktywności fizycznej respondentów (kryterium płci)

Figure 6. The level of physical activity of the respondents (gender criterion)

W pierwszej części kwestionariusza, dotyczącej wysiłku fizycznego związanego z przemieszczaniem się, zdecydowanie lepiej wypadła grupa kontrolna (tab. 4). Średnia aktywność fizyczna respondentów grupy badanej wyniosła 1802,14 MET – min/tydz., natomiast grupy kontrolnej – 3464,53 MET – min/tydz. Uzyskany wynik był o 52% większy niż w grupie 1. Uwzględniając podział na płeć w obu omawianych grupach, lepsze wyniki uzyskiwali chłopcy (tab. 5).

Rower jako środek transportu wykorzystywało ogółem 30 ankietowanych w całej próbie badawczej. W grupie badanej rowerzyści stanowili 40% badanych, a w grupie kontrolnej – 46%.

W ciągu 7 dni różnego rodzaju pojazdami (oprócz roweru) respondenci w grupie badanej przemieszczali się średnio przez 694,71 min. Dla

grupy kontrolnej czas przeznaczony na transport był o ponad połowę mniejszy i wyniósł 330 min.

Tabela 4. Rodzaj aktywności fizycznej (kryterium grupy)

Table 4. Type of physical activity (group criterion)

Rodzaj aktywności fizycznej	M		SD		P
	grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna	
Związana z przemieszczaniem się	1802,14*	3464,53	1072,05	3215,445	0,0025
Związana z pracami domowymi, ogólnymi pracami porządkowymi i opieką nad rodziną	880,07	2733,57	1005,57	3657,13	0,0025
Związana z rekreacją, sportem i aktywnością fizyczną w czasie wolnym	1984,31	3215,44	1281,187	3448,58	0,00003

\*jednostka MET – min/tydz.

Zdecydowanie większą aktywność fizyczną związaną z pracami domowymi, ogólnymi pracami porządkowymi i opieką nad rodziną podejmowali respondenci w grupie kontrolnej. Podczas gdy ankietowani z grupy badanej przeznaczali średnio w ciągu 7 dni 880,07 MET –min/tydz., to w przypadku grupy kontrolnej aż 2733,57 MET – min/tydz., co stanowiło wynik wyższy o 32% w porównaniu z wynikiem grupy 1.

Szczegółowa analiza zebranych danych umożliwiła stwierdzenie, że jeśli chodzi o prace wykonywane w domu i wokół niego to chłopcy wkładali w nie większy wysiłek fizyczny i poświęcali im więcej czasu. Wyniki uzyskane przez respondentów były adekwatnie większe o 30% pomiędzy dziewczętami a chłopcami w grupie badanej oraz o 56% w grupie kontrolnej.

W części trzeciej kwestionariusza, związanej z rekreacją, sportem i aktywnością fizyczną w czasie wolnym, ponownie wyższe wyniki uzyskano w grupie badanej. Podczas gdy respondenci w grupie 1 spędzali na tym średnio 1984,31 MET – min/tydz., ankietowani w grupie 2 na podobne czynności przeznaczali 3215,44 MET – min/tydz., co stanowiło wynik większy o 62%.

Tabela 5. Rodzaj aktywności fizycznej (kryterium płci)  
Table 5. Type of physical activity (gender criterion)

Rodzaj aktywności fizycznej	M					
	grupa badana			p*	grupa kontrolna	
	kobiety	mężczyźni	kobiety		Mężczyźni	P
Związana z przemieszczaniem się	1561,76	2029,17	0,10092	3305,38	3614,83	0,08443
Związana z pracami domowymi, ogólnymi pracami porządkowymi i opieką nad rodziną	402,65	1330,97	0,085	1957,94	3466,11	0,08443
Związana z rekreacją, sportem i aktywnością fizyczną w czasie wolnym	821,71	1179,22	0,20873	3128,94	4155,97	0,19326
Rodzaj aktywności fizycznej	SD					
	grupa badana			kobiety	grupa kontrolna	
	kobiety	mężczyźni	kobiety		mężczyźni	
Związana z przemieszczaniem się	1061,16	1061,32	3485,81	3031,96		
Związana z pracami domowymi, ogólnymi pracami porządkowymi i opieką nad rodziną	345,62	2705,44	2137,11	3899,97		
Związana z rekreacją, sportem i aktywnością fizyczną w czasie wolnym	463,69	1736,31	2988,81	3851,68		

\*W obu grupach wyniki były nieistotne statystycznie.

Najbardziej widoczna różnica pomiędzy poziomami w tym zakresie dotyczy porównania dziewcząt w grupie badanej i kontrolnej i odpowiednio chłopców. Respondentki z grupy 2 chodziły, uprawiały umiarkowaną lub intensywną aktywność fizyczną w czasie wolnym średnio przez 3128,94 MET – min/tydz., podczas gdy przez 7 dni ankietowane z grupy 1 uzyskały wyniki 821,71. Różnica między poziomami aktywności była niemal czterokrotna. Również pomiędzy chłopcami z obu grup widoczne są duże różnice w podejmowaniu wysiłku fizycznego w czasie wolnym.

Więcej czasu w pozycji siedzącej – zarówno w dni powszednie, jak i wolne od pracy – spędzali respondenci w grupie badanej (tab. 6).

W czasie dni pracujących różnica ta wyniosła 147,85 min, natomiast w dniach wolnych respondenci z grupy badanej spędzali w pozycji siedzącej więcej czasu niż ankietowani w grupie kontrolnej o 251,71 min.

Tabela 6. Bierne spędzanie czasu przez respondentów (kryterium grupy)

Table 6. Passive time spent by respondents (group criterion)

Rodzaj aktywności fizycznej	M		P
	grupa badana	grupa kontrolna	
Czas spędzony w sposób bierny w dni powszednie	595,71*	447,86	0,00006
Czas spędzony w sposób bierny w dni wolne od pracy	566,71	315,00	0,00001

\* jednostka minut

## Dyskusja

W Polsce obserwujemy coraz większe zainteresowanie badaniami przeprowadzanymi za pomocą Międzynarodowego Kwestionariusza Aktywności Fizycznej (IPAQ). Wielu badaczy sięga po to narzędzie badawcze w celu określenia poziomu aktywności fizycznej w społeczeństwie. Badania takie przeprowadzali m.in. Garbaciak w 2008 roku, Pańczyk i Sądecka w 2009 roku, w 2010 roku Kijo, w 2011 Biernat, a w 2012 także Bergier.

Otyłość jest wynikiem dodatniego bilansu energetycznego, czyli nadmiaru energii, którą dostarczamy z pożywieniem w stosunku do zbyt małego wydatku energii. W aspekcie zachowań zdrowotnych głównymi przyczynami otyłości są zła dieta oraz niski poziom aktywności fizycznej. Często zmiana nawyków żywieniowych oraz zwiększenie wysiłku fizycz-

nego na co dzień sprzyja uregulowaniu masy ciała, a dobre nawyki wprowadzone w życie utrzymują się przez wiele lat. W przeciwnym wypadku nastolatki, które borykają się z otyłością, staną się dorosłymi nadal cierpiącymi z tego samego powodu. Przeniosą otyłość ze sobą w dorosłe życie, a w konsekwencji będą cierpieć na wiele innych dolegliwości, które są skutkiem otyłości [3].

Według danych epidemiologicznych największy spadek poziomu aktywności podejmowanej przez młodzież następuje między 13 a 18 rokiem życia. W tym okresie obserwowane jest obniżenie zainteresowania ruchem, spada naturalna chęć do aktywności ruchowej, jaką cechują się młodsze dzieci. W 2002 roku w Polsce zostały przeprowadzone badania w grupie 13-latków. Stwierdzono, że bardzo niską aktywnością fizyczną cechuje się co czwarta dziewczynka oraz co piąty chłopiec, a w lat 90. XX wieku zaobserwowano, że odsetek osób mało aktywnych fizycznie znacząco wzrósł [3].

W celu oceny poziomu aktywności fizycznej i predyspozycji do podejmowania zachowań sedenteryjnych młodzieży otyłej należy porównać ich wyniki z wynikami rówieśników mających prawidłowy index BMI. W taki sposób uzyskamy przejrzyste informacje na temat tej zależności. Informacje zebrane na ten temat mogą zostać wykorzystane do przygotowania programów edukacyjnych na temat zdrowego stylu życia, które ukierunkowane będą na profilaktykę otyłości – zarówno pierwotną, jak i wtórną.

W większości badań prowadzonych na temat otyłości u młodzieży badacze wskazują, że otyłość ma związek z niskim poziomem aktywności ruchowej. Oblacińska i wsp. potwierdzają tę zależność [7]. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach niewystarczający poziom aktywności cechował przede wszystkim respondentów otyłych – 9% badanych. O 6% mniej w omawianej kategorii było ankietowanych w grupie z prawidłową masą ciała. W grupie osób z podwyższonym BMI względem grupy z jego wynikiem prawidłowym znacząco przeważały osoby podejmujące umiarkowaną aktywność fizyczną – stosunek 69% do 17%. Wysoką aktywnością fizyczną odznaczało się ponad 2/3 ankietowanych w grupie kontrolnej, podczas gdy w grupie badanej była to niecała 1/4 wszystkich uczestników badania. Widoczna jest również zależność między płcią – w grupie badanej chłopcy byli bardziej aktywni od dziewcząt w zakresie wysokiego poziomu aktywności fizycznej. Różnica między płciami wyniosła aż 33%. Natomiast znacząco liczniejsza była grupa dziewcząt, które podejmowały aktywność fizyczną na wystarczającym poziomie. W grupie kontrolnej wysoki poziom

aktywności był niemalże porównywalny dla obu płci. Różnice można zauważyć, zestawiając ze sobą wyniki w kategorii umiarkowanej aktywności (o 10% więcej mężczyzn). W grupie kontrolnej wyłącznie wśród dziewcząt były respondentki, które nie podjęły wystarczającej aktywności fizycznej w ciągu 7 dni. Podsumowując: średnia aktywność fizyczna respondentów grupy badanej wyniosła 1802,14 MET – min/tydz., natomiast grupy kontrolnej – 3464,53 MET – min/tydz. Uzyskany wynik był o 52% większy niż w grupie 1. Zatem w kwestii podejmowania aktywności o średnim natężeniu osoby otyłe wykazywały znacznie mniejszą aktywność, natomiast w obu grupach – badanej i kontrolnej – to chłopcy wykazywali większą aktywność.

Eksperti zajmujący się aktywnością fizyczną dzieci i młodzieży zalecają im wysiłek w stopniu umiarkowanym i intensywnym. Jako normę określają wysiłek trwający co najmniej godzinę każdego dnia, natomiast minimalny czas, który każdy młody człowiek powinien poświęcić na aktywność, to pół godziny [4, 8].

Spędzanie wolnego czasu w pozycji siedzącej, oglądając telewizję czy wykonując inne czynności w pozycji spoczynkowej, w odniesieniu do otyłości wywołuje wiele kontrowersji. Dietz i wsp. przeprowadzili badania na ponad 6 tys. chłopców i dziewcząt. Stwierdzili, że na przestrzeni tygodnia każda godzina spędzona przed telewizorem lub komputerem zwiększa ryzyko wystąpienia otyłości o 2%. W badaniach prowadzonych przez Andersona i wsp. również zaobserwowano zależność między spędzaniem czasu na oglądaniu telewizji a wartością BMI, gdyż z każdą kolejną godziną poświęcaną na tę czynność wzrasta jego wartość [9].

Robinson i wsp. w swoich badaniach nie stwierdzili zależności między spędzaniem czasu przed telewizorem a obniżeniem wydatku energetycznego u młodzieży [10]. Jodkowska i wsp. w swych badaniach również owej zależności nie wykazali. Ich badania udowodniły za to, że w grupie kontrolnej dziewczęta oglądały telewizję dłużej niż dwie godziny dziennie, czyli więcej niż dziewczęta w grupie badanej – z otyłością [3]. W naszych badaniach zaobserwowano, iż więcej czasu w sposób bierny spędzają osoby z nadwagą lub otyłością. Znacznie mniej czasu poświęcają na te czynności osoby z prawidłową masą ciała. W dni pracujące różnica między tymi grupami wyniosła 147,85 min. W dniach wolnych respondenci z grupy badanej spędzali w pozycji siedzącej więcej czasu niż ankietowani z grupy kontrolnej o 251,71 min.

W przeprowadzonych przez nas badaniach zaobserwowano zależność między otyłością a formą spędzania czasu wolnego. Na podstawie części kwestionariusza poświęconej rekreacji oraz aktywności podejmowanej w czasie wolnym stwierdzono, że respondenci otyli spędzali średnio 1984,32 MET – min/tydz. na wyżej wspomniane czynności, natomiast ankieterowani z grupy kontrolnej uzyskali 3215,44 MET – min/tydz., co stanowiło wynik większy o 62%. Można zatem twierdzić, że osoby otyłe rzadziej podejmują aktywność ruchową, co może wynikać np. z lęku przed wyśmiewaniem się rówieśników. Podobny wniosek w swych badaniach z 2005 roku wysnuli Ćwirlej i wsp., którzy objęli badaniem grupę 10-latków, oceniając ich aktywność fizyczną w ciągu dnia. Stwierdzili, iż zaledwie 33,7% spośród badanych poświęca co najmniej godzinę dziennie na aktywność ruchową, nieco więcej – 39,6% robi to 4–5 razy w tygodniu, 23,3% badanych – 2-3 razy w tygodniu, natomiast najmniej – 3,4% – raz w tygodniu lub rzadziej [11].

Według McMurray i wsp. u dzieci wykazujących niski poziom sprawności fizycznej w życiu dorosłym blisko sześciokrotnie częściej występuje zespół metaboliczny. Podobne stwierdzenie wysnuli u dzieci, które rzadko podejmują aktywność ruchową – ryzyko wystąpienia u nich tego zespołu wzrasta pięciokrotnie [12].

Nie można zatem jednoznacznie stwierdzić, czy otyłość ma ścisły związek z obniżeniem poziomu aktywności fizycznej, ponieważ nie każda osoba otyła jest mało aktywna fizycznie, a także nie każda osoba o prawidłowym wskaźniku BMI jest wystarczająco aktywna. Otyłość wśród dzieci i młodzieży ma jednak tendencję rosnącą, dlatego potrzebna jest ciągła kontrola epidemiologiczna oraz wprowadzanie skutecznych programów skierowanych na profilaktykę otyłości. Społeczeństwu zagraża fakt, że siedzący tryb życia staje się przeważającą formą spędzania czasu przez coraz większą grupę ludzi, co da się zauważyć zwłaszcza u dzieci oraz młodzieży. Należałoby zwrócić uwagę w szczególności na fakt, że niewystarczająca aktywność fizyczna w wieku rozwojowym kształtuje niekorzystne wzory zachowań w życiu dorosłym, co niesie za sobą wiele konsekwencji, zatem warto zająć się zarówno profilaktyką, jak i zwalczaniem tego problemu społecznego.



## Wnioski

1. Młodzież z nadwagą i otyłością jest mniej aktywna fizycznie niż młodzież charakteryzująca się prawidłową masą ciała.
2. Wysoki poziom aktywności fizycznej cechuje zdecydowanie mniej dziewcząt z nadwagą lub otyłością niż chłopców. Umiarkowany poziom aktywności fizycznej częściej cechuje dziewczęta niż chłopców.
3. Młodzież borykająca się z nadwagą lub otyłością wykazuje niemal czterokrotnie mniejszy poziom aktywności fizycznej podczas spędzania czasu wolnego, co jest widoczne u obu płci.
4. Chłopcy wykazywali zdecydowanie większą aktywność w zakresie prac domowych i czynności wykonywanych wokół domu aniżeli dziewczęta.
5. Osoby z grupy badanej spędzały więcej czasu w pozycji siedzącej aniżeli osoby z grupy kontrolnej.

## Piśmiennictwo

1. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008; 263(4), 336-352.
2. Felińczak A, Hama F. Występowanie zjawiska nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży we Wrocławiu. ISSN 20829876, *Piel Zdr Publ* 2011; 1: 11-18.
3. Jodkowska M, Tabak I, Oblacińska A. Ocena częstości występowania nadwagi i otyłości u młodzieży w wieku 13–15 lat w Polsce przy zastosowaniu trzech różnych narzędzi badawczych, *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 585-592.
4. Chabros E, Charzewska J, Rogalska-Niedźwiedź M. Mała aktywność fizyczna młodzieży w wieku pokwitania sprzyja rozwojowi otyłości. *Probl High Epidemiol* 2008; 89(1): 58-61.
5. Kędra A, Czaprowski D. Zachowania sedenteryjne uczniów z bólem i bez bólu kręgosłupa w wieku 10–19 lat. *Probl Hig Epidemiol* 2015, 96(1): 143-148.
6. Tara S. *Sprawa wielkiej wagi – cała prawda o tłuszczu*. wyd. Czarna Owca, Warszawa 2017.
7. Oblacińska A, Wojciechowska A, Wrocławska M. Wstępna analiza zachowań zdrowotnych uczniów otyłych w wybranej grupie młodzieży warszawskiej. *Med Wieku Rozwoj* 1999; 3(2): 303-313.
8. Strong WB, Malina R, Blinks C. Evidence based physical activity for school – age youth. *J Pediatr* 2005; 146: 732-737.
9. Anderson RE, Crespo CJ, Bartlett SJ et al. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children. *JAMA* 1998; 279: 938-942.

10. Robinson T, Hammer L, Killen J et al. Does television viewing increase obesity and reduce physical activity. Cross sectional study and longitudinal analyses among adolescents girls. *Pediatrics* 1993; 91: 273-280.
11. Ćwirlej A, Walicka-Cupryś K, Gregorowicz-Cieślik H. Aktywność ruchowa dzieci 10-letnich w czasie wolnym. *Przeg. Med. Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2005; 3: 262-266.
12. Kubusiak-Słonina A, Grzegorzczak J, Mazur A. Ocena sprawności i aktywności fizycznej dzieci szkolnych z nadmierną i prawidłową masą ciała. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2012. *VIA MEDICA*. 8(1): 16-23, ISSN 1734-3321.

#### **Adres do korespondencji / Address for correspondence**

mgr Angelika Marędziak  
Gabinet Rehabilitacji Vitalis Plus  
98-200 Sieradz, ul. Wojska Polskiego 5  
e-mail: angelika-bobrowska@wp.pl

#### **ORCID**

Ireneusz Jurczak

<https://orcid.org/0000-0001-6169-8690>





**Białka fuzyjne jako specyficzna grupa  
biofarmaceutyków – zastosowanie kliniczne  
oraz niektóre działania niepożądane wybranych leków  
– etanerceptu, afliberceptu i abataceptu.  
Przegląd literatury**

Fusion Proteins as a Specific Group of  
Biopharmaceuticals – Clinical Efficacy and Selected  
Adverse Effects of Etanercept, Aflibercept  
and Abatacept. A literature Review

Alicja Wolska<sup>1</sup>, Justyna Wolska<sup>2</sup>, Agnieszka Wolska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Wydział Lekarski  
Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>1</sup> Studenckie Koło Ultrasonografii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Morfologii i Embriologii, Zakład  
Cytofizjologii, Histologii i Embriologii, Wydział Lekarski  
Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>3</sup> Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra  
Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

<sup>1</sup> Student Research Circle of Radiology and Diagnostic Imaging  
Faculty of Medicine, Medical University of Lodz

<sup>1</sup> Student Research Circle of Ultrasound, Faculty of Medicine,  
Medical University of Lodz

<sup>2</sup> Student Research Circle at the Department of Cytophysiology, Histology  
and Embryology, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz

<sup>3</sup> Department of Pharmacology, Chair of Pharmacology and Clinical  
Pharmacology, Medical University of Lodz, Poland

## Streszczenie

Leczenie biologiczne stanowi nową opcję terapeutyczną dla coraz większej liczby chorób. Do grupy leków biologicznych zaliczamy środki, które powstają z wykorzystaniem metod inżynierii genetycznej, a ich produkcja odbywa się przy użyciu żywych komórek. Są to zwykle cząsteczki naśladujące działanie związków naturalnie występujących w ludzkim organizmie (np. niektóre hormony czy cytokiny). Specyficzną podgrupę leków biologicznych stanowią białka fuzyjne, powstałe w wyniku połączenia dwóch lub więcej białek, kodowanych pierwotnie przez różne geny. Dzięki tej specyficznej budowie możliwe jest ich precyzyjne działanie. Do grupy białek fuzyjnych zaliczamy m.in. takie leki jak stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów etanercept czy wykorzystywany w terapii mokrego zwyrodnienia plamki żółtej aflibercept. Liczne badania pozwalają na ciągłą pracę nad nowymi preparatami. Terapia biologiczna jest jednak obarczona dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, które nie są tak dobrze poznane jak w wypadku leków stosowanych powszechnie. Praca ma na celu usystematyzowanie dotychczas zdobytej wiedzy na temat wybranych trzech białek fuzyjnych – etanerceptu, afliberceptu i abataceptu – ze szczególnym uwzględnieniem ich działań niepożądanych opisanych w literaturze.

## Słowa kluczowe

terapia biologiczna, działania niepożądane, etanercept, aflibercept, abatacept

## Abstract

*Biological therapy is a new treatment option for the increasing number of diseases. Biopharmaceuticals are drugs formed by using methods of genetic recombination. They are isolated from living cells and they typically imitate the function of natural substances in human body (like hormones and cytokines). A specific group of biopharmaceuticals are fusion proteins which are combined from two or more different proteins primary coded by separate genes. Due to this specific structure their highly precise action is possible. Fusion proteins group include drugs such as etanercept which is used in rheumatoid arthritis treatment and aflibercept approved for the treatment of wet age-related macular degeneration. New studies are held working on more substances. However, biological treatment is at the high risk of adverse effects, which have not*

*been well known yet, as it is for common non-biological drugs. In this paper we would like to put an issue to what is currently known about 3 of the fusion proteins- etanercept, aflibercept and abatacept- with the emphasis on adverse effects reported in the literature.*

### **Key words**

*biological therapy, adverse effects, etanercept, aflibercept, abatacept*

### **Wstęp**

Leki biologiczne to stosunkowo nowa grupa farmaceutyków powstała dzięki wykorzystaniu dynamicznie się rozwijających metod biotechnologicznych. W przeciwieństwie do większości pozostałych leków biofarmaceutyki nie powstają na drodze syntezy chemicznej. Są to bowiem zwykle cząsteczki białek, których produkcja odbywa się z zastosowaniem inżynierii genetycznej i żywych komórek bakteryjnych lub zwierzęcych. Ze względu na budowę wyróżniono trzy główne grupy leków biologicznych [1]:

- przeciwciała monoklonalne,
- rekombinowane ludzkie cytokiny,
- białka fuzyjne (chimeryczne).

Do ostatniej grupy należą cząsteczki, które powstały z połączenia dwóch lub większej liczby genów kodujących początkowo odrębne białka. Najczęściej stanowią połączenie dwóch elementów: fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny oraz części rozpoznającej specyficzne białko receptorowe [2]. Do tej grupy możemy zaliczyć leki takie jak etanercept, alefacept (wycofany w 2011 roku), aflibercept, abatacept, belatacept, romiplostim, rilonacept (wycofany z użycia na terenie Unii Europejskiej [3]) i denileukin-diftitox (wycofany w 2014 roku), a także podlegający badaniom ataccept oraz pegsunercept. Białka fuzyjne znalazły zastosowanie w leczeniu chorób takich jak łuszczyca oraz łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, wysiękowa postać zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD) czy przewlekła pierwotna małopłytkowość samoistna. W przypadku leczenia biologicznego ważnym aspektem terapii jest możliwe ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. Na uwagę zasługuje w szczególności immunogenność tego rodzaju leków, która może się pojawić w różnym okresie od początku ich stosowania, a która ma istotny wpływ na bezpieczeństwo pacjenta. Część białek fuzyjnych stanowią leki immunosupresyjne,

które powodują ryzyko wystąpienia zakażeń o ciężkim przebiegu (np. w wypadku stosowania etanerceptu). Badania kliniczne wskazują też na szereg innych efektów ubocznych, m.in. nadciśnienie tętnicze [4], białkomocz [5] czy miejscowe odczyny po podaniu preparatu – leki z grupy białek fuzyjnych podaje się bowiem w iniekcjach dożylnie lub podskórnie (z wyjątkiem afliberceptu, który ze wskazań okulistycznych podaje się w iniekcjach do ciała szklistego). W Polsce dopuszczonych do obrotu jest kilka leków biologicznych będących białkami fuzyjnymi (tabela 1 [6]). Charakterystyka oraz działania niepożądane trzech z nich – etanerceptu, afliberceptu i abataceptu – zostaną przedstawione w dalszej części artykułu.

### Etanercept

Etanercept został zarejestrowany do leczenia przez FDA (Food and Drug Administration) w roku 1998 (USA), natomiast w krajach Unii Europejskiej jest stosowany od roku 2000 za zgodą European Medicines Agency (EMA) [7]. Jest to dimeryczne białko fuzyjne powstałe w wyniku połączenia dwóch podjednostek błonowych receptora p75 czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  [tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ] z domeną Fc ludzkiej IgG1. TNF- $\alpha$  pierwotnie wytwarzany jest głównie przez limfocyty i makrofagi, a także inne komórki, np. komórki tuczne. Aktywacja TNF następuje poprzez odpowiednie receptory komórkowe – p55 lub p75. Jego szerokie działanie sprowadza się głównie do wyzwolenia reakcji zapalnej organizmu. TNF- $\alpha$  zaangażowany jest w szereg procesów i wraz z innymi cytokinami wpływa na wszystkie komórki układu odpornościowego – podnosi cytotoksyczność monocytów i makrofagów, zwiększa właściwości fagocytarne neutrofilów, aktywuje cytotoksyczność eozynofilów oraz wzmacnia proliferację i różnicowanie limfocytów T, limfocytów B, a także komórek NK [8]. Dodatkowo wykazuje bezpośrednie działanie cytotoksyczne na wiele linii komórek nowotworowych. Do pozostałych z jego licznych działań można zaliczyć również wpływ na komórki śródbłonna i adhezję leukocytów w miejscu zapalenia, pobudzenie produkcji białek ostrej fazy przez komórki wątroby, a także indukcję ekspresji cząsteczek MHC I i MHC II [8]. Etanercept kompetycyjnie hamuje przyłączenie się TNF- $\alpha$  do powierzchniowych receptorów, co skutkuje biologiczną dezaktywacją tej cytokiny.

Etanercept zarejestrowany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS),



łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), osiowej spondyloartropatii, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), a także łuszczycy plackowatej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży [9]. W wypadku reumatoidalnego zapalenia stawów według zaleceń European League Against Rheumatism (EULAR) włączany jest w II etapie leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem czy innymi konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby [10]. Również w pozostałych chorobach etanercept nie jest lekiem pierwszego rzutu i stosuje się go w razie niepowodzenia wcześniejszego leczenia lub jego nietolerancji. Badania wskazują, że lek ten wykazuje dobre efekty i jest preparatem względnie bezpiecznym, choć powoduje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o różnym stopniu ciężkości i zagrożenia dla życia pacjenta.

Działania niepożądane etanerceptu możemy podzielić według częstości ich występowania. Do najczęstszych należą reakcje w miejscu iniekcji leku, infekcje (m.in. górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza moczowego, infekcje skórne, a także aktywowanie utajonych zakażeń m.in. HBV czy prątkami gruźlicy), reakcje alergiczne i powstawanie autooprzeciwciał, świąd, wysypka, gorączka i osłabienie [9]. Przed rozpoczęciem terapii preparatami etanerceptu należy wykluczyć u pacjenta zakażenia wirusem HBV i gruźlicę (czynną lub utajoną) w celu uniknięcia powikłań w postaci nawrotu lub zaostrzenia choroby.

Z wymienionych działań niepożądanych zwraca uwagę możliwość powstawania autooprzeciwciał, głównie ANA i anty-dsDNA oraz przeciwciał antykardiolipinowych (aCL). W badaniu Caramaschi P. i wsp. w grupie chorych na RZS w trakcie leczenia etanerceptem u 11% chorych pojawiły się niestwierdzone wcześniej przeciwciała ANA, a u 1,6% chorych zaobserwowano przeciwciała anty-dsDNA. Przeciwciała nie spowodowały jednak wystąpienia objawów tocznia rumieniowatego układuowego (SLE) [11]. Podobne badanie przeprowadzono na grupie chorych leczonych z powodu seronegatywnych spondyloartropatii. W okresie rocznej obserwacji stwierdzono obecność nowych przeciwciał ANA u 15% leczonych etanerceptem [12]. W badaniu Klareskoga i wsp. wykazano również pojawienie się *de novo* przeciwciał aCL u 15% chorych na RZS [13]. Związek etanerceptu z wytwarzaniem autooprzeciwciał jest istotny ze względu na możliwość wystąpienia objawów tocznia rumieniowatego układuowego czy innych chorób autoimmunologicznych u wybranych chorych. W literaturze opisano przypadki wystąpienia objawów tocznia związanych ze

stosowaniem etanerceptu [14, 15]. Związek chorób autoimmunologicznych i stosowania etanerceptu jest jednak niejasny i wciąż słabo poznany.

Coraz częściej w literaturze pojawiają się doniesienia o wpływie etanerceptu na pogorszenie czynności wątroby. J.B. French i wsp. w przeglądowej pracy z 2017 roku zwracają uwagę na związek stosowania antagonistów TNF- $\alpha$  – w tym etanerceptu – z wystąpieniem polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury – DILI*) lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby (*autoimmune hepatitis – AIH*) [16]. Autorzy podkreślają, że może to mieć związek z autoimmunologiczną odpowiedzią organizmu na stosowany lek, choć etiologia procesu musi zostać zbadana dokładniej. Z przeanalizowanych w pracy badań wynika, że DILI wyindukowane stosowaniem antagonistów TNF- $\alpha$  cechuje różny czas od podania pierwszej dawki leku do wystąpienia objawów. Nie ma też ścisłego związku między liczbą podanych dawek a pojawieniem się uszkodzenia wątroby. Zaobserwowano również dobrą odpowiedź na steroidoterapię, chociaż wciąż nie opracowano standardów postępowania w wypadku tego typu uszkodzeń wątroby (z wyjątkiem natychmiastowego odstawienia antagonisty TNF- $\alpha$ ). W pracy przytoczono również wyniki dwóch innych badań, w których stosowanymi lekami były infliximab, adalimumab i etanercept [17, 18]. Spośród tych trzech leków etanercept relatywnie najrzadziej powodował uszkodzenie wątroby. Przytoczono również przypadki ustąpienia DILI spowodowanego stosowaniem infliximabu [19] oraz adalimumabu [20] w wyniku zmiany terapii na etanercept. Stąd uważa się, że uszkodzenia wątroby, choć rzadkie, wciąż jednak wymagają dokładniejszych badań w celu ustalenia przyczyny i związku działania leków z wywołaniem uszkodzenia wątroby. Związek ten wciąż należy uważać za istotny.

W literaturze zwraca się również uwagę na występowanie powikłań hematologicznych, a także nowotworów układu krwiotwórczego (głównie chłoniaków) podczas leczenia etanerceptem i innymi lekami z grupy antagonistów TNF- $\alpha$ . Każdorazowo zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przed podjęciem decyzji o stosowaniu antagonistów TNF- $\alpha$  u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub o kontynuowaniu leczenia u chorych, u których rozwinął się nowotwór złośliwy [9]. W przypadku chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazano, że wystąpienie choroby predysponuje do zachorowania na chłoniaka – zarówno chłoniaka Hodgkina, jak i chłoniaków nieziarniczych [21]. Za-

stanawiano się, czy stosowanie leków z grupy antagonistów TNF- $\alpha$  może istotnie zwiększać ryzyko nowotworu. Starsze prace – m.in. S.L. Brown i wsp. z 2002 roku [22] – skłaniały do przeprowadzenia dokładniejszych badań nad związkiem chorób nowotworowych i leczeniem inhibitorami TNF. Opisywano występowanie chłoniaków w wyniku leczenia lekami takimi jak etanercept oraz samym etanerceptem, choć związek z wystąpieniem choroby nie był jasny. Według pracy z 2017 opartej na badaniu obejmującym osoby z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów i zarejestrowanych w Rejestrze Reumatoidalnego Zapalenia Stawów Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSRBR-RA) [23] nie wykazano jednak związku między stosowaniem leków z grupy inhibitorów TNF a zwiększonym ryzykiem wystąpienia chłoniaka. Autorzy uważają, że jedynym czynnikiem wpływającym na rozwój choroby nowotworowej jest aktywność choroby podstawowej, czyli reumatoidalnego zapalenia stawów. Również [24] nie wykazują związku między stosowaniem inhibitorów TNF a zwiększonym prawdopodobieństwem występowania chłoniaków. Z powodu wpływu aktywności choroby podstawowej (w przypadku RZS), niejasnych danych dotyczących etiologii wystąpienia nowotworu ryzyko bezpośredniego wpływu leku na wystąpienie chłoniaka jest jednak trudne do oszacowania. Wskazane są dalsze dokładniejsze badania.

Na uwagę zasługuje również możliwość wystąpienia poważnych powikłań hematologicznych (innych niż nowotwory) od neutropenii i trombocytopenii [25] po pancytopenię i anemię aplastyczną. Literatura przytacza przypadki pojawienia się neutropenii w wyniku stosowania etanerceptu – w badaniu R. Hastings i wsp. [26] neutropenię ( $<2.0 \times 10^9/l$ ) opisano u 69 z 367 pacjentów poddanych badaniu (etanercept stosowany był u 267 pacjentów; u 49 z nich pojawiła się neutropenia). U czworga chorych rozwinęły się poważne infekcje w związku z neutropenią. Opiszano rzadkie i pojedyncze przypadki anemii aplastycznej czy przejściowej supresji szpiku w wyniku leczenia etanerceptem [27].

Innym rzadkim powikłaniem onkologicznym stosowania etanerceptu są nowotwory skóry. Zaobserwowano większą liczbę przypadków wystąpienia nieczerniakowych raków skóry u chorych leczonych z powodu łuszczycy oraz otrzymujących preparaty etanerceptu w porównaniu z grupą kontrolną [9]. Opiszano przypadki osób, u których w wyniku leczenia etanerceptem rozwinął się rak kolczystokomórkowy [28] – związek

działania leku oraz wystąpienia raka jest jednak niejasny i wymaga dalszych badań.

Do pozostałych działań niepożądanych etanerceptu należą powikłania neurologiczne. Są one niezwykle rzadkie, jednak zwraca uwagę możliwy związek między wystąpieniem stwardnienia rozsianego oraz innych chorób demielinizacyjnych OUN [29]. Zaleca się zachować szczególną ostrożność u osób z zespołami demielinizacyjnymi w wywiadzie lub kiedy ryzyko wystąpienia choroby jest zwiększone [9].

### **Aflibercept**

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) to naturalnie występująca w organizmie glikoproteina, odgrywająca istotną rolę zarówno w fizjologicznej, jak i w patologicznej angiogenezie. Ma to szczególne znaczenie w rozwoju m.in. mokrego zwyrodnienia plamki żółtej, a także stanowi kluczowy punkt w procesie wzrostu nowotworu. Przy udziale VEGF dochodzi do proliferacji komórek śródbłonna naczyń oraz do wzrostu ich przepuszczalności [30]. Zahamowanie aktywności VEGF jest jedną z najskuteczniejszych metod zatrzymywania patologicznej angiogenezy, a także zmniejszania przepuszczalności naczyń krwionośnych [31].

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1 [32]. Blokuje on aktywność VEGFA, VEGFB i łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF), działając jako pułapka ligandów o wysokim powinowactwie. Aflibercept zapobiega wiązaniu endogennych ligandów do ich pokrewnych receptorów, co w konsekwencji blokuje sygnalizację poprzez te receptory i tym samym przyczynia się do zahamowania procesu angiogenezy [33].

W listopadzie 2011 r. FDA, a rok później również EMA zatwierdziły aflibercept do stosowania w terapii mokrego zwyrodnienia plamki żółtej pod nazwą handlową Eylea [34, 35]. Związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej (AMD) dotyka szacunkowo 14 mln ludzi na całym świecie i jest główną przyczyną poważnej, nieodwracalnej utraty wzroku u osób w wieku 50 lat w społeczeństwach zachodnich. Istnieją dwie postaci tego schorzenia: tzw. suche oraz mokre AMD. Neowaskularyzacja naczyńki (ang. *choroidal neovascularization*, CNV) to cecha charakterystyczna postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki żółtej. Wykazano, że czynnik

VEGF odgrywa kluczową rolę w regulacji CNV i przepuszczalności naczyń [36]. Blokada aktywności VEGF jest obecnie najskuteczniejszą strategią zatrzymywania angiogenezy naczyń i zmniejszania przepuszczalności naczyń krwionośnych, która jest często główną przyczyną pogorszenia ostrości widzenia [31]. Aflibercept jest ponadto wykorzystywany w leczeniu chorych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej, obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki, a także z zaburzeniami widzenia spowodowanymi neowaskularyzacją podsiatkówkową [37].

Pomimo pewnych obiecujących danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności afliberceptu w leczeniu różnych typów nowotworów badania kliniczne nie wykazały poprawy przeżywalności chorych stosujących aflibercept w połączeniu z chemioterapią w raku prostaty, niedrobnokomórkowym raku płuca oraz raku trzustki [38–40]. Badanie VELOUR pokazało natomiast, że aflibercept w połączeniu z chemioterapią FOLFIRI (irynotekan, folinian wapnia, 5-fluorouracyl) przyniósł istotną statystycznie korzyść w medianie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), a także w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) w porównaniu ze stosowaniem samej chemioterapii skojarzonej z placebo [41]. W sierpniu 2012 r. FDA zatwierdziła aflibercept pod postacią preparatu Zaltrap do stosowania w połączeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i irynotekaniem w leczeniu raka jelita grubego u osób dorosłych. Leczenie miało obejmować chorych z przerzutami, którzy są oporni na terapię według schematu zawierającego oksaliplatinę lub u których nowotwór postępuje mimo wcześniej wdrożonego leczenia. Na terenie Europy Komisja Europejska wydała podobne pozwolenie w roku 2013. Aktywny składnik preparatu Zaltrap został nazwany ziv-aflibercept [42].

Działania niepożądane afliberceptu związane są przede wszystkim z drogą podania leku do organizmu chorego. Ponadto należy się liczyć z możliwością wystąpienia reakcji alergicznej w odpowiedzi na preparat. Podanie afliberceptu do ciała szklстого powoduje ryzyko pojawienia się krwawienia spojówkowego lub innych możliwych działań niepożądanych związanych z samą procedurą iniekcji. Istnieją doniesienia dotyczące wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych, takich jak udar mózgu czy zawał serca, jednak ich pewna korelacja z doszklstkową podażą afliberceptu wymaga dokładniejszych badań [43, 44]. Mając na uwadze

powyższe rozważania, podanie leku w iniekcji do ciała szklistego wydaje się procedurą stosunkowo bezpieczną i pozbawioną istotnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych [45].

Ziv-aflibercept stosowany jest w połączeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w leczeniu raka jelita grubego. Częsteczka ziv-afliberceptu jest identyczna jak cząsteczka afliberceptu, ma jednak różną osmolarność (ziv-aflibercept, 1000 mOsm/kg; aflibercept, 300 mOsm/kg) [46]. Najczęściej obserwowane działania niepożądane według badania VELOUR [41] (częstość występowania  $\geq 20\%$ ), które zgłaszane były częściej u osób otrzymujących schemat leczenia ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu z grupą leczoną według schematu placebo/FOLFIRI, to: leukopenia, biegunka, neutropenia, białkomocz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała, zmniejszenie łaknienia, krwawienia z nosa, ból brzucha, zaburzenia głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ból głowy. Do najczęściej raportowanych reakcji stopnia 3-4 (częstość występowania  $\geq 5\%$ ), które obserwowane były z przynajmniej 2-proc. większą częstością u chorych stosujących terapię skojarzoną z afliberceptem, należały: neutropenia, biegunka, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, białkomocz i osłabienie. Z kolei najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego odstawienia leku u  $\geq 1\%$  pacjentów leczonych schematem ZALTRAP/FOLFIRI były: zaburzenia naczyniowe, w tym nadciśnienie tętnicze, zakażenia, ogólne osłabienie, biegunka, odwodnienie, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, białkomocz oraz zatorowość płucna. Dane te pokrywają się z doniesieniami Perkins S.L. i wsp., u których do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia afliberceptem należały niedokrwistość, biegunka oraz neutropenia [47].

Na szczególną uwagę zasługuje problem pojawienia się nadciśnienia tętniczego u osób leczonych preparatami afliberceptu. A.F. Montes i wsp. w swojej publikacji zwrócili uwagę na możliwą silną korelację między rozwojem nadciśnienia a skutecznością leczenia [48]. Badanie to oceniało OS, PFS, odpowiedź na leczenie, a także bezpieczeństwo terapii afliberceptem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w grupie 78 chorych z rakiem jelita grubego. Wśród chorych, u których podczas terapii wystąpiło nadciśnienie tętnicze, zauważono 2,7-krotne zmniej-



szenie ryzyka progresji nowotworu w porównaniu z grupą, w której nie wystąpiło nadciśnienie. Takie powiązanie wzrostu ciśnienia tętniczego z podniesieniem skuteczności terapii odnotowano już wcześniej w przypadku niektórych leków antyangiogennych [49, 50]. W porównaniu z innymi lekami aflibercept cechuje się wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego [51]. Wynika to m.in. ze znacznego powinowactwa wiązania afliberceptu do VEGF-A oraz z dłuższego okresu półtrwania frakcji leku, która wiąże się z receptorem. Do tej pory nie istnieją żadne biomarkery skuteczności leczenia dla jakichkolwiek terapii antyangiogennych – możliwe jest zatem, że rozwój nadciśnienia tętniczego będący obecnie jednym z możliwych działań niepożądanych terapii afliberceptem stanowić będzie o skuteczności terapii. Hipoteza ta wymaga jednak dalszych badań.

### **Abatacept**

Abatacept jest ludzkim białkiem fuzyjnym składającym się z zewnątrzkomórkowej domeny antygeny 4 związanego z ludzkim limfocytym T (CTLA-4), połączonego ze zmodyfikowaną częścią Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Selektywnie hamuje aktywację komórek T poprzez konkurencyjne wiązanie z CD80 lub CD86 i zmniejsza poziomy cytokin oraz białek zapalnych w surowicy biorących udział w patogenezie m.in. łuszczycowego zapalenia stawów [52].

Abatacept w Polsce jest zarejestrowany do leczenia reumatoidalnego i łuszczycowego zapalenia stawów oraz wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w zależności od wskazań [53].

Działania niepożądane abataceptu w dużej mierze nie różnią się od działań niepożądanych pozostałych leków z grupy białek fuzyjnych czy innych leków immunosupresyjnych. Co więcej według pracy Gulsen Ozen i wsp. z 2019 roku lek ten uważany jest za dobrze tolerowany i obciążony niższym ryzykiem wystąpienia infekcji wymagających hospitalizacji czy miejscowych reakcji w miejscu podania w porównaniu z innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów (takimi jak adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab and tocilizumab) [54]. Ryzyko wystąpienia nowotworów czy chorób autoimmunologicznych było porównywalne w obu przypadkach.

Do częstych działań niepożądanych opisanych w CHPL jedyne go w Polsce preparatu abataceptu – Orencia – należą zakażenia, nadciśnienie, kaszel, ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, wysypka, bóle głowy, osłabienie i reakcje w miejscu wkłucia. Na uwagę zasługuje opisane zwiększone ryzyko wystąpienia zaostrzenia przewlekłej choroby obturacyjnej płuc, a także zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego [53].

Jednym z badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania abataceptu było badanie ASSURE [55]. Wyróżniono w nim grupę pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z towarzyszącą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Badanie wykazało zwiększoną częstość działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego (m.in. kaszlu, zaostrzenia POChP, infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych) wśród 54 pacjentów z tej grupy. Opisane zwiększone ryzyko wystąpienia zaostrzeń przewlekłej choroby obturacyjnej płuc w wyniku terapii abataceptem i innych działań ze strony układu oddechowego zostało podane w wątpliwość w wynikach badania z 2019 S. Suissa i wsp. [56]. Badanie obejmowało grupę 1807 pacjentów leczonych abataceptem i 3547 przyjmujących inne leki modyfikujące przebieg choroby. Badanie porównywało wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego w postaci hospitalizowanych zaostrzeń POChP, zapalenia oskrzeli oraz hospitalizowanych zapaleń płuc i grypy. Autorzy nie wykazali związku między stosowaniem abataceptu a zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego rodzaju skutków ubocznych w porównaniu z grupą kontrolną.

### **Podsumowanie**

Leki biologiczne z grupy białek fuzyjnych to stosunkowo nowa, choć już dość dobrze poznana grupa biofarmaceutyków. Jak większość leków, w tym tych konwencjonalnych, również ta grupa obarczona jest ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Do wspólnych skutków ubocznych terapii lekami biologicznymi należą zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji (głównie układu oddechowego), bóle głowy i osłabienie czy odczyny w miejscu wkłucia związane z drogą podania leku. W literaturze opisano możliwe poważne skutki terapii białkami fuzyjnymi, takie jak zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów, rozwinięcia chorób autoimmuno-



logicznych czy ciężkich zakażeń wymagających hospitalizacji. Z drugiej strony – w przypadku etanerceptu i abataceptu – nowsze badania zdają się zaprzeczać niektórym starszym doniesieniom – m.in. powiązanie stosowania etanerceptu ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chłoniaków czy wpływu abataceptu na ryzyko wystąpienia zaostrzeń u pacjentów z towarzyszącym POChP. Ponadto, w przypadku terapii afliberceptem, rozwój nadciśnienia tętniczego będący obecnie jednym z jego możliwych działań niepożądanych może się okazać istotnym wyznacznikiem skuteczności terapii. W literaturze podkreślana jest słuszność dodatkowych badań nad bezpieczeństwem tych białek fuzyjnych w celu wyjaśnienia związków przyczynowo-skutkowych niektórych działań niepożądanych do tej pory wciąż niedokładnie poznanych. Niemniej dotychczasowe badania wskazują, że terapia z ich wykorzystaniem jest uznawana za stosunkowo bezpieczną.

## Piśmiennictwo

1. Christophers E. Leki biologiczne. W: Łuszczyca. Eds: H. Wolska, A. Langer. Czelej. Lublin 2006. 227-230.
2. Huryń A, Bielecka-Grzela S, Klimowicz A, Żejmo M. Rola leków biologicznych w dermatologii. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2007; 53, 2, 8-13.
3. Orphanet Report Series – Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. January 2019. Online: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf)
4. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. Clin Drug Investig 2014; 34: 231-240.
5. Peng L, Zhao Q, Ye X, Zhou Y, Hu D, Zheng S. Incidence and risk of proteinuria with aflibercept in cancer patients: a meta-analysis. PLoS One 2014; 9: e111839.
6. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2019/44/journal/5462](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/44/journal/5462) [dostęp 06.08.2019].
7. Hassetta B, Singh E, Mahgoub E, O'Briend J, Vicike SM, Fitzpatrick B. Manufacturing history of etanercept (Enbrel®): Consistency of product quality through major process revisions. MAbs. 2018 Jan; 10(1): 159-165.
8. Lubecka-Macura A, Kohut M. Nadrodzina TNF – mechanizmy działania, funkcje biologiczne i możliwości terapeutyczne. Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5(6): 303–309.
9. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 06.08.2019].

10. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 960–977.
11. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan et al. Anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006; 26: 209-214.
12. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys E.M, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-dsDNA antibodies as main antinuclear reactivity: biological and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2192–2201.
13. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
14. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002 Feb 16; 359(9306): 579-580.
15. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2011 May; 50(5):619-625.
16. French JB, Bonacini M, Ghabril M, Foureau D, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity Associated with the Use of Anti-TNF- $\alpha$  Agents. *Drug Saf* 2016 March; 39(3): 199-208.
17. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C et al. Drug-Induced Liver Injury Network. Liver injury from tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 May; 11(5): 558-564. e3.

18. Björnsson ES, Gunnarsson BI, Gröndal G et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Mar; 13(3): 602-608.
19. Kluger N, Girard C, Guillot B, Bessis D. Efficiency and safety of etanercept after acute hepatitis induced by infliximab for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(3): 332-334.
20. Massarotti M, Marasini B. Successful treatment with etanercept of a patient with psoriatic arthritis after adalimumab-related hepatotoxicity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009 Apr-Jun;22(2):547-549.
21. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2): R45.
22. Lori Brown S, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Miles Braun M. Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy and Lymphoma Development. Twenty-Six Cases Reported to the Food and Drug Administration. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 46(12): 3151-3158.
23. Louise K Mercer, James B Galloway, Mark Lunt et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar; 76(3): 497-503.
24. Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu CQ. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine* 2018 Jan; 101: 78-88.
25. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Aug; 36(4): 312-323.

26. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, Deighton C. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Jun; 62(6): 764-769.
27. Kozak N, Friedman J, Schattner A. Etanercept-Associated Transient Bone Marrow Aplasia: A Review of the Literature and Pathogenetic Mechanisms. *Drugs R D* 2014 Jun; 14(2): 155-158.
28. Brewer JD, Hoverson Schott AR, Roenigk RK. Multiple squamous cell carcinomas in the setting of psoriasis treated with etanercept: a report of four cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2011 Dec; 50(12): 1555-1559.
29. Elissavet Kemanetzoglou, Elisabeth Andreadou. CNS Demyelination with TNF- $\alpha$  Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(4): 36.
30. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF - targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(8): 579-591.
31. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 711-722.
32. Cai S, Yang Q, Li X, Zhang Y. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 3471-3483.
33. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506.
34. <https://www.medpagetoday.com/Ophthalmology/GeneralOphthalmology/29811> [dostęp 06.08.2019].

35. <https://www.amd-fruehdiagnose.de/eylea/eylea-aflibercept-injection-approved-treatment-of-wet-age-related-macular-degeneration-europe.html> [dostęp 06.08.2019].
36. Chappelov AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. *Drugs* 2008; 68(8): 1029-1036.
37. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pl.pdf) (stan na 06.08.2019).
38. Ramlau R et al. Aflibercept and docetaxel versus docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(29): 3640-3647.
39. Rougier P et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(12): 2633-2642.
40. Tannock IF et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(8): 760-768.
41. Van Cutsem E et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3499-3506.
42. Singh SR, Dogra A, Stewart M, Das T, Chhablani J. Intravitreal Ziv-Aflibercept: clinical effects and economic impact. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6: 561-568.
43. Sivaprasad S, Prevost A.T, Vasconcelos J.C. et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks

(CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, n. *Lancet* 2017; 389: 2193-2203.

44. Garcia-Arumi J, Gómez-Ulla F, Amparo N et al. Efficacy and Safety of an Aflibercept Treat-and-Extend Regimen in Treatment-Naïve Patients with Macular Oedema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO): A Prospective 12-Month, Single-Arm, Multicentre Trial. *J Ophthalmol* 2018; 8310350.

45. Bakri S.J, Thorne J.E, Ho A.C, Ehlers J.P, Schoenberger S.D, Yeh S, Kim S.J. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2019; 126(1): 55-63.

46. Mansour A.M, Al-Ghadban S.I, Yunis M.H, El-Sabban M.E. Ziv-aflibercept in macular disease. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(8): 1055-1059.

47. Perkins S.L, Cole S.W. Ziv-aflibercept (Zaltrap) for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (1): 93-98.

48. Fernández Montes A, Martínez Lago N, Covela Rúa M et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers. *Cancer Med* 2019; 8(3): 882-889.

49. Tahover E, Uziely B, Salah A et al. Hypertension as a predictive biomarker in bevacizumab treatment for colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30(1): 327.

50. Khoja L, Kumaran G, Zee YK et al. Evaluation of hypertension and proteinuria as markers of efficacy in antiangiogenic therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(5): 430-434.

51. Qi W-X, Shen Z, Tang L-N, Yao Y. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2014; 34(4): 231-240.

52. Weisman MH, Durez P, Hallegua D et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 2162-2166.

53. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 06.08.2019].

54. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, Simon TA, Michaud K. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jun 7; 21(1): 141.

55. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2807-2816.

56. Suissa S, Hudson M, Dell'Aniello S, Shen S, Simon TA, Ernst P. Comparative safety of abatacept in rheumatoid arthritis with COPD: A real-world population-based observational study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Mar 16.



Tabela 1. Wykaz leków z grupy białek fuzyjnych dopuszczonych do obrotu w Polsce [6]  
 Table 1. The list of fusion proteins biopharmaceuticals with marketing authorisation in Poland [6]

Białko fuzyjne	Nazwa leku	Postać	Dawka	Podmiot odpowiedzialny	
Etanercept	Benepali	Roztwór do wstrzykiwań	50 mg/ml	Samsung Bioepis UK Limited	
		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	25 mg		
	Enbrel	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	25 mg	Pfizer Ltd.	
		Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u dzieci	10 mg		
		Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	25 mg, 50 mg		
		Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	50 mg		
		Roztwór do wstrzykiwań	25 mg		
		Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	50 mg		
	Erelzi	Lifmior	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	50 mg	Sandoz GmbH
			Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	25 mg	
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u dzieci			10 mg		
Roztwór do wstrzykiwań			25 mg, 50 mg		

Aflibercept	Eylea	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bayer AG
	Zaltrap	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	25 mg/ml	Sanofi-Aventis Groupe
Abatacept	Orencia	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	250 mg	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
		Roztwór do wstrzykiwań	125 mg	
Belatacept	Nulojix	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	250 mg	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250 mcg, 500 mcg	
Romiplostim	Nplate	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250 mcg, 500 mcg	Amgen Europe B.V.

3.0PL

## Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. med. Agnieszka Wolska  
Zakład Farmakologii i Toksykologii  
Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej i Klinicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
90-752 Łódź, ul. Żeligowskiego 7/9  
e-mail: agnieszka.wolska@umed.lodz.pl

## ORCID

Alicja Wolska

<https://orcid.org/0000-0002-2094-1612>

Justyna Wolska

<https://orcid.org/0000-0003-0773-6240>

Agnieszka Wolska

<https://orcid.org/0000-0002-9600-3024>





## **Rola przezorności, lęku przed porażką i poczucia własnej skuteczności w zadowoleniu z pracy – badania menadżerów**

Role of Premeditation, Fear of Failure and Sense of Self-efficacy in Job Satisfaction – Managers Research

Lucyna Golińska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spółeczna Akademia Nauk

<sup>1</sup>University of Social Sciences

### **Streszczenie**

Z perspektywy pracodawcy od osób zatrudnianych na stanowisku menadżera wymaga się zestawu zasobów i umiejętności pozwalających na pozytywne poradzenie sobie z odgrywaniem licznych ról, natomiast z perspektywy pracownika czynnikiem współdecydującym o zadowoleniu z pracy są także koszty psychosomatyczne ponoszone w realizacji zobowiązań, co wiąże się z realizacją potrzeb wynikających z biologicznego uwarunkowania jednostki, głównie dotyczących utrzymywania optymalnej stymulacji, odporności na stres, wytrwałości psychicznej. Celem badań było sprawdzenie, czy badani menadżerowie różnią się od innych w zakresie takich predyspozycji jak popędliwość, przezorność, zapotrzebowanie na stymulację i wytrwałość, a także podatność na doświadczanie lęku przed porażką. Badania dotyczyły 50 menadżerów. Wykorzystano skalę lęku przed porażką (PFAI) D. Conroya, skalę do pomiaru impulsywności (UPPS) Whiteside'a i Lynama, a także Skalę Odczuwanego Stresu (PSS – 10) Cohena oraz Skalę Uogólnionego Poczucia Własnej Skuteczności (GSES) według Schwarzera.

Funkcję predyktora w zadowoleniu z pracy w wypadku mężczyzn pełni pozytywna transformacja niepowodzenia, natomiast w wypadku kobiet – subiektywna ocena doświadczanego stresu oraz zapotrzebowanie na stymulację.

**Słowa kluczowe**

lęk przed porażką, przezorność, popędliwość, wytrwałość, potrzeba doznań, poczucie własnej skuteczności

**Abstract**

*When selecting candidates for managerial positions, employers put an emphasis on the set of skills which would allow individuals for successful multi-tasking. However, from an employee perspective, it is also psychosomatic cost paid when fulfilling duties. It is related to the satisfaction of specific needs resulting from biological determinants, mainly related with maintaining optimal stimulation, stress resistance and perseverance.*

*The aim of the research was to check whether managers are different from others in terms of such predispositions as urgency, premeditation, need for stimulation, persistence as well as susceptibility to experience fear of failure.*

*The study involved 50 managers. The research uses the following scales: Fear of failure (PFAI) Conroy'a, Impulsiveness (UPPS) Whiteside'a, Lynama, Stress (PSS - 10) Cohen and Sense of self-efficacy(GSES)*

*In case of men, this is a positive transformation of failure that is the predictor of job satisfaction, while in case of women - subjective assessment of experienced stress and the need for stimulation.*

**Key words**

*fear of failure, premeditation, perseverance, urgency sensation seeking, sense of self-efficacy*

Podstawowym zadaniem menadżera jest realizacja procesu zarządzania, czyli planowanie i podejmowanie decyzji dotyczących funkcjonowania danej firmy, organizowanie pracy ludzi w niej zatrudnionych, motywowanie i kontrolowanie pracowników. Oczekuje się, by menadżer odgrywał rolę decyzyjną (dystrybucja zasobów, rozwiązywanie pojawiających się problemów), interpersonalną (zarządzanie zasobami ludzkimi), informacyjną (zarządzanie wiedzą), a także negocjacyjną [1]. Różnorodność pełnionych funkcji wymaga specyficznych właściwości i umiejętności umożliwiających ich realizację, ale też kreatywnej integracji zadań często sprzecznych, np. ograniczania konfliktów interpersonalnych związanych z realizacją istotnych celów. Zdaniem Druckera

[2] menadżer nie musi posiadać szczególnych umiejętności czy talentów, ponieważ najistotniejsza jest efektywność, której można się nauczyć. Ta opinia jest niewątpliwie zachęcająca i prawdziwa z perspektywy rozwojowych zmian funkcjonowania menadżera, jednakże nie uwzględnia istotnych predyspozycji indywidualnych, związanych z biologicznym wyposażeniem, które sprzyjają bądź utrudniają uczenie się efektywności. Przedstawiane badania dotyczą niektórych z wyżej wymienionych predyspozycji.

Skuteczność w wielofunkcyjnej roli menadżera wiąże się ze sprawnością procesów poznawczych, ale także z właściwościami osobowościowymi [3] i predyspozycjami temperamentalnymi [4]. Te ostatnie rzadko są obiektem rozważań, aczkolwiek decydują o sprawności w osiągnięciu poziomu optymalnej stymulacji [5], radzeniu sobie ze stresem [6], a pośrednio o kosztach emocjonalnych i zdrowotnych ponoszonych w sytuacji nadmiernego obciążenia stymulacją [7]. Skuteczność funkcjonowania menadżera zależy także od motywacji, która priorytetowo wiąże się z tym, w jakim stopniu pełnione funkcje realizują zasadnicze, naczelne potrzeby, a zatem i cele jednostki. Podstawowe pozabiologiczne potrzeby ludzi to dążenie do poczucia bezpieczeństwa, szacunku i uznania, a także samorealizacji. Wskaźnikiem realizacji tych potrzeb jest skuteczność funkcjonowania oraz pozytywne mniemanie na temat własnej osoby pozostające w wyraźnym związku z poczuciem własnej skuteczności. Potwierdzeniem zasygnalizowanej wyżej zależności są m.in. badania A. Pollak [8] dotyczące związku między zaangażowaniem a wynagrodzeniem i wskazujące na brak takiej zależności, co pośrednio świadczy o bardziej osobistych czynnikach motywacyjnych.

Wielofunkcyjność w pełnieniu funkcji menadżera wymaga różnorodnych predyspozycji i możliwości, a jedną z nich jest podejmowanie decyzji w nowych sytuacjach. Nieodłącznym elementem towarzyszącym w takiej sytuacji jest mniej lub bardziej nasilona obawa przed błędem, co dla wielu osób jest równoznaczne z porażką. Predyspozycje te mają istotne uwarunkowania w systemie wrażliwości emocjonalnej, a także we właściwościach osobowościowych (neurotyczność) jednostki [4], jednakże w niniejszych badaniach – pomijając istotne przyczyny pierwotne – skoncentrowano się na poziomie lęku przed porażką, a także uwzględnieniu, które z obaw towarzyszących temu wymiarowi są szczególnie istotne w funkcjonowaniu menadżerów.

Kolejną zmienną, zazwyczaj pomijaną w badaniach menadżerów, jest pytanie o poziom impulsywności. Według Eysencka [9] impulsywność to cecha określająca skłonność do ryzyka, działań niezaplanowanych, szybkiego podejmowania decyzji i realizacji działań bez oceny sytuacji i konsekwencji. W świetle powyższej charakterystyki wysoki poziom impulsywności jest czynnikiem utrudniającym bądź wręcz wykluczającym pełnienie pewnych funkcji. Praca menadżera wymaga przezorności rozumianej jako właśnie przewidywanie następstw podjętych decyzji. Whiteside i Lynam [10], autorzy metody pomiaru impulsywności UPPS, wymieniają cztery czynniki znamienne dla zachowań impulsywnych, są to: popędliwość (*urgency*), niski poziom przezorności (*lack of premeditation*) i wytrwałości (*lack of perseverance*) oraz poszukiwanie doznań (*sensation seeking*).

Pośrednio pomiar tendencji do zachowań impulsywnych umożliwia także pomiar zachowań im przeciwstawnych, to jest przezorności oraz wytrwałości [11]. Wydaje się, że dwie wymienione tendencje są szczególnie istotne w funkcjonowaniu menadżerów. Funkcjonowanie menadżera stawia go często w sytuacji przeciwstawnych wymagań, zwłaszcza w sytuacjach nowych i nietypowych, wymagających szybkiej decyzji przy równoczesnym braku warunków do rzetelnego osądzenia konsekwencji podjętych decyzji czy działań. Zastosowanie w badaniach skali do pomiaru impulsywności daje możliwości porównania wspomnianych czterech czynników odgrywających istotną rolę w funkcjonowaniu menadżera.

Trzecią istotną cechą w funkcjonowaniu menadżerów jest poczucie własnej skuteczności [12]. Bez zaufania do swoich pomysłów i decyzji nie ma szans na korzystne funkcjonowanie. Poczucie własnej skuteczności nie jest wynikiem zapisu genetycznego, buduje się wraz z doświadczaniem pozytywnych efektów własnych trudnych i nowych działań, a także – w znacznym stopniu – w efekcie informacji zwrotnych znaczących osób.

Wreszcie istotną zmienną towarzyszącą pracy menadżera jest subiektywna ocena stresowości doświadczanych zdarzeń. Źródłem stresu mogą być: równoczesne nadzorowanie różnych funkcji, zmuszające do dużej przemienności uwagi, pośpiech w realizacji zadań, trudności interpersonalne. Można przyjąć, że obiektywnie silnie stresogenne sytuacje mogą być – w subiektywnym doznaniu – odbierane jako czynnik mobilizujący, a nie zagrażający. Takie traktowanie stresu wiąże się z zapotrzebowaniem na stymulację, szczególnie wyraźnie jest ono obecne w funkcjonowaniu osób o niskiej reaktywności [5, 6]. Stres staje się wówczas czynni-



kiem optymalizującym stan aktywacji organizmu, co sprzyja skuteczności funkcjonowania.

Wymienione zmienne są traktowane jako zmienne niezależne współdecydujące o zadowoleniu z pracy. Rola menadżera, aczkolwiek nobilitująca w środowisku zawodowym, jest tylko jedną ze składowych poczucia zadowolenia z życia obok takich czynników jak satysfakcja z relacji partnerskich, stanu zdrowia, dochodów, a także poczucia samorealizacji, czyli możliwości funkcjonowania w sposób zgodny z osobistymi predyspozycjami i potrzebami. Celem niniejszych badań jest sprawdzenie:

1. czy zadowolenie z pracy pozostaje w związku z doświadczanym lękiem przed porażką, obecnością przezorności w zestawieniu z popędliwością, poczuciem własnej skuteczności oraz subiektywnej oceny stresu doświadczanego w pracy,
2. które z wymienionych zmiennych pełnią funkcję predyktorów zadowolenia z pracy?

### **Osoby badane (materiał badawczy został zebrany przez Katarzynę Tybinkowską)**

Udział w prezentowanych badaniach brała losowo wyłoniona grupa menadżerów licząca 32 kobiety (średnia wieku 42,2) i 18 mężczyzn (średnia wieku 40,1). Celem badań jest charakterystyka tej grupy ze względu na wybrane predyspozycje osobowościowe, traktowane jako zmienne niezależne współodpowiedzialne za zadowolenie z pracy.

### **Metody badań**

1. Inwentarz do Oceny Porażki (The Performance Failure Appraisal Inventory (PFAI) Davida Conroya w polskiej adaptacji L. Golińskiej. Zawiera 35 stwierdzeń z pięciowymiarową skalą ustosunkowania do nich od A – „zdecydowanie się z tym nie zgadzam” do E – „całkowicie się z tym zgadzam”. Wyniki testu umożliwiają ustalenie czterech czynników. Są to: czynnik 1) Lęk przed dewaluacją własnej wartości, czynnik 2) Lęk przed utratą zainteresowania innych, czynnik 3) Lęk przed obwinianiem siebie, czynnik 4) Ochrona siebie mimo porażki (Dewaluacja wpływu porażki). Zsumowanie poszczególnych czynników, po rekodowaniu czynnika 4, wyznacza globalną ocenę doświadczanego lęku. Skalę charakteryzują zadawalające parametry psychometryczne;

2. Skala Impulsywności (UPPS) Whiteside'a i Lynama (2001) w polskiej adaptacji L. Golińskiej. Skala zawiera 45 stwierdzeń i służy do pomiaru czterech aspektów impulsywności: popędliwości, przezorności, wytrwałości oraz poszukiwania doznań. Polską adaptację przeprowadzono na podstawie badania grupy 322-osobowej, składającej się ze 157 mężczyzn i 165 kobiet w wieku od 22 do 63 lat. Analiza czynnikowa pozwoliła wyodrębnić cztery czynniki – jak w wersji oryginalnej narzędzia UPPS. Badanie rzetelności skali wykazało wysoką stabilność pomiaru;

3. Skala Uogólnionego Poczucia Własnej Skuteczności (GSES) według Schwarzera, Jerusalem i Juczyńskiego. Zawiera 10 stwierdzeń w czterostopniowej skali (od 1 – oznaczającego „nie”, poprzez 2 – „raczej nie” i 3 – „raczej tak”, do 4 – „tak”) sprawdzających ogólne przekonanie na temat swojej skuteczności w działaniu w sytuacjach stresowych, problemowych, nieoczekiwanych;

4. Skala Odczuwanego Stresu (PSS – 10) Cohena, Kamarcka i Mermelsteina w polskiej adaptacji Juczyńskiego i Ogińskiej-Bulik. Zawiera 10 stwierdzeń dotyczących subiektywnych odczuć związanych z sytuacjami trudnymi i sposobami radzenia sobie z nimi. Służy do oceny napięcia stresu związanego z własną sytuacją życiową na przestrzeni ostatniego miesiąca. Badany, odpowiadając na pytania dotyczące swoich myśli i odczuć związanych z doświadczeniami, wybiera w 5-stopniowej skali stosowną cyfrę, gdzie: 0 oznacza „nigdy”, 1 – „prawie nigdy”, 2 – „czasem”, 3 – „dość często”, 4 – „bardzo często”;

5. Kwestionariusz Zadowolenia z Życia Fahrenberga, w polskiej adaptacji J. Chodkiewicza (2009). Składa się on z 10 podskal mierzących zadowolenie z takich obszarów życia, jak: praca i zawód, sytuacja finansowa, zdrowie, czas wolny, małżeństwo lub związek partnerski, relacje z dziećmi, własna osoba, przyjaciele/znajomi, mieszkanie, seksualność. Odpowiedzi oceniane są w skali siedmiostopniowej, od 1 – „bardzo niezadowolony” do 7 – „bardzo zadowolony”. W prezentowanych badaniach wykorzystano wyłącznie zadowolenie z pracy i z własnej osoby.

## **Analiza materiału**

### **Lęk przed porażką w odczuciach menadżerów**

Lęk przed porażką może mieć źródło w przekonaniu, że porażka oznacza dewaluację wartości własnej, budzi obawę przed utratą zainteresowania

innych, jest zapowiedzią pojawienia się poczucia winy i obwiniania siebie. To także pewien zasób przekonań na temat wartości poniesionej porażki jako cennej informacji sprzyjającej odniesieniu sukcesu w kolejnej podobnej sytuacji bądź też deprecjonowaniu negatywnych efektów zgodnie z założeniem, że nie ma sukcesów bez porażek.

W prezentowanych badaniach brano pod uwagę:

- czy płeć menadżerów odgrywa istotną rolę w doświadczaniu lęku przed porażką,
- czy nasilenie i kategorie lęku przed porażką charakteryzujące menadżerki różnią je od innych kobiet.

Grupę kontrolną stanowiło 47 kobiet. Kobiety w obu grupach miały wykształcenie wyższe i były w podobnym wieku.

Lęk przed porażką w grupie menadżerów nie zależy od płci, jest podobny we wszystkich czterech obszarach. Wynik ten jest niespecyficzny, ponieważ w badaniach adaptacyjnych prowadzonych na grupie 322 osób zróżnicowanych wiekowo stwierdzono istotne różnice między kobietami i mężczyznami, jeśli chodzi o doświadczany lęk, natomiast porównanie poziomu lęku doświadczanego przez menadżerki z wynikami kobiet z grupy porównawczej wskazuje na istotną zmianę w funkcjonowaniu menadżerek, przejawiającą się znacznym nasileniem czynnika 4, to znaczy deprecjacji doznanej porażki, a także zmniejszeniem tendencji do obwiniania siebie (cz3). Zatem doświadczane przez nie napięcie wynikające z możliwości porażki jest traktowane jako zapowiedź pewnego zysku w postaci zwiększenia wiedzy czy umiejętności skorygowania błędu aniżeli jako negatywna informacja połączona z poczuciem winy.

Poczucie własnej skuteczności pozostaje w ujemnym związku z lękiem przed dewaluacją własnej wartości i utratą zainteresowania innych, natomiast w istotnym pozytywnym związku z deprecjacją porażki i ochroną siebie. Poczucie odczuwanego stresu pozostaje w dodatnim związku z lękiem przed dewaluacją siebie oraz lękiem przed obwinianiem siebie. Zatem minimalizacja doświadczanego stresu i konsolidacja poczucia własnej skuteczności są istotnymi czynnikami redukującymi lęk przed porażką.

Tabela 1. Lęk przed porażką – porównania wewnątrzgrupowe i z grupą porównawczą  
 Table 1. Fear of failure in a group of managers and in comparison with another group

	Lcz1	Lcz2	Lcz3	Lcz4	Lcz4_r	Lęk glob
Grupa menadżerów – kobiety (32)	28,81	24,39	15,76	22,42	13,58	82,742
Grupa menadżerów – mężczyźni (19)	27,21	24,21	14,94	21,94	14,04	80,420
Wyniki analizy porównawczej F	,346 n.i.	,006 n.i.	2,154 n.i.	,465 n.i.		173 n.i.
Kobiety menadżerki (32)	28,80	24,38	15,76	22,42	13,58	82,52
Kobiety z grupy porównawczej (23)	28,82	23,7	14,47	17,33	16,38	91,03
wyniki analizy porównawczej F	,023 n.i.	,696 n.i.	6,630 .012	28,79 .000	11,398** 0,000	1,554 n.i.

Tabela 2. Związki między lękiem przed porażką a poczuciem własnej skuteczności (GSES) oraz poziomem doświadczanego stresu (PSS).  
 Współczynnik korelacji Spearmana

Table 2. Relationship between fear of failure and self-efficacy (GSES) as well as experienced stress (PSS).

Spearman correlation coefficient

	Lcz1	Lcz2	Lcz3	Lcz4	L_glob
GSES	-,386**	-,306*	-,149	,401**	-,394**
	,003	,015	,151	,002	,002
PSS	,297*	,104	,363**	-,140	,285*
	,018	,237	,005	,166	,022

### **Impulsywność**

Błaszczynski i Nower [13] traktują impulsywność jako cechę osobowości, której wyrazem są: przesadna wrażliwość na pozytywne cele i potrzeba natychmiastowej gratyfikacji, obniżenie wrażliwości na negatywne konsekwencje zachowania, gwałtowne i nieplanowane reakcje na bodźce przed skompletowaniem informacji, a także brak baczenia na długoterminowe konsekwencje. Whiteside i Lynam [10], autorzy metody do pomiaru impulsywności, wymieniają cztery czynniki znamienne dla zachowań impulsywnych. Są to: popędliwość, poziom przezorności i wytrwałości oraz poszukiwanie doznań. Popędliwość to tendencja do doświadczania silnych impulsów, często w warunkach negatywnego afektu, co prowadzi do szybkich i gwałtownych zachowań. Przejawem popędliwości jest trudność w zapanowaniu nad popędami, w samokontroli i w utrzymaniu podjętych postanowień, a także podejmowanie pewnych działań mimo ich negatywnych następstw. Przezorność oznacza skłonność do myślenia i refleksji nad konsekwencjami aktywności przed jej podjęciem. W impulsywności znamieny jest niski poziom przezorności, co świadczy o niskiej refleksyjności i sprzyja podejmowaniu działań bez zastanawiania się nad konsekwencjami. Wytrwałość wyraża się indywidualną zdolnością do koncentracji na zadaniu, nawet gdy jest ono nudne lub trudne. Osoby o niskich wynikach (brak wytrwałości) nie są wytrzymałe w zadaniach monotonicznych bądź wymagających odporności na dystraktory. Poszukiwanie doznań to dążenie do form aktywności, które są odbierane jako ekscytujące, oraz otwartość na nowe doświadczenia, nawet jeżeli niosą ze sobą pewne ryzyko. Wskaźnikami wysokiej impulsywności są popędliwość oraz potrzeba doznań, a także niski poziom przezorności oraz brak wytrwałości.

Praca menadżera wymaga podejmowania szybkiej decyzji w sytuacji nowych wymagań. Często powoduje to konieczność podjęcia decyzji w krótkim czasie, co pozostaje w pewnej sprzeczności z przezornością, a zatem uwzględnieniem pozytywnych, ale przede wszystkim negatywnych konsekwencji takiej decyzji. Równocześnie wielorakość nadzorowanych zadań sprawia, że praca menadżera może być źródłem wysokiej stymulacji, co dla niektórych osób (nisko reaktywnych) bywa istotnym elementem atrakcyjności tej pracy. W badaniach związanych z adaptacją testu korzystano z wyników 322 osób zróżnicowanych wiekowo i zawodowo. Okazało się, że płeć jest czynnikiem, który istotnie różnicuje im-

pulsywność: popędliwość i potrzeba doznań są wyraźnie wyższe wśród mężczyzn, natomiast kobiety charakteryzuje wyższa przezorność oraz wytrwałość.

Impulsywność menadżerów była rozpatrywana z perspektywy zróżnicowania wewnątrzgrupowego (płeć), ale także w odniesieniu do grupy porównawczej. W celu upodobnienia grupy porównawczej do grupy menadżerów wybrano z puli 322 osób 20 kobiet oraz 20 mężczyzn, tak by średnia wieku w porównywanych grupach była zbliżona.

Impulsywność kobiet i mężczyzn pełniących funkcje menadżerów jest podobna, a porównanie ich wyników z wynikami populacji ogólnej wskazuje, że menadżerów, niezależnie od płci, charakteryzuje niższy poziom popędliwości, natomiast wyższy – przezorności. Zapotrzebowanie na stymulację jest zbliżone. Wytrwałość menadżerów mężczyzn jest niższa w porównaniu z grupą kontrolną, ale wśród kobiet jest odwrotnie: menadżerki cechuje wyższa wytrwałość.

Najsilniejsze związki to dodatnia korelacja między popędliwością a wszystkimi formami lęku, co należy rozumieć tak, że wraz ze wzrostem popędliwości rośnie predyspozycja do doświadczania wszystkich trzech kategorii lęku. Przezorność pozostaje w ujemnym związku z lękiem przed dewaluacją własnej wartości, zatem wzrost przezorności wiąże się z redukcją tej formy lęku. Pozostaje też w dodatnim związku z nasileniem dewaluacji wpływu porażki. Podobnie dodatni związek istnieje między ochroną siebie a wytrwałością. Brak jakichkolwiek związków między formami lęku a zapotrzebowaniem na doznania. Lęk przed dewaluacją własnej wartości pozostaje w istotnym dodatnim związku z popędliwością.

Tabela 3. Porównanie pobudliwości, przezorności, zapotrzebowania na doznania i wytrwałości badanej grupy menadżerów w porównaniu z grupami porównawczymi oraz z normami ustalonymi na dużej populacji  
 Table 3. Comparisons level of urgency, premeditation, perseverance and sensation seeking in the group managers with the results of other groups and standards set for a large population

	Popędliwość	Przezorność	Potrzeba doznań	Wytrwałość
Menadżerowie kobiety	32,16	33,30	31,36	25,69
Menadżerowie mężczyźni	27,94	34,38	35,26	19,21
	3,245 n.i.	.727 n.i.	1,151 n.i.	1,033 n.i.
Porównanie mężczyzn menadżerów i mężczyzn z grupy porównawczej n=39	26.13*** M < gr P	5.55 * M > gr P	2.41	14.08** M < gr P
Porównanie kobiet menadżerek i kobiet z grupy porównawczej n=58	19.41*** M < gr P	4.36* M > gr P	.146 n.i.	4.11 * M > gr P
Duża grupa (221) – kobiety	33,64	31,87	30,00	25,07
Duża grupa (147) – mężczyźni	36,38	33,35	32,72	24,24
F	11,631***	6,271*	11,415**	4,590**

3.0PL

Tabela 4. Związki między formami lęku przed porażką a popędlivością, wytrwalością przezornością, wytrwalością i zapotrzebowaniem na doznania

Table 4. Relations between fear of failure factors and urgency, premeditation, perseverance and sensation seeking

Kategorie lęku przed porażką	IM_Pop	IM_przez	IM_pdoz	IM_wytr
L1. Lęk przed dewaluacją własnej wartości	,467**	-,351**	,032	-,305*
L2. Lęk przed utratą zainteresowania innych	,000	,006	,412	,016
L3. Lęk przed obwinianiem siebie	,356**	-,206	,014	-,148
L4. Dewaluacja wpływu porażki	,006	,075	,462	,152
	,368**	-,218	,065	-,159
	,004	,065	,326	,135
	-,254*	,236*	,091	,395**
	,038	,050	,265	,002



## Zadowolenie z pracy i zadowolenie z własnej osoby

Wiodący aspekt rozpatrywany w prezentowanych badaniach to zadowolenie z pracy, jak również opis „moja osoba”, czyli samoocena („Ja”).

Tabela 5. Zadowolenie z pracy i z własnej osoby w autopercepcji kobiet i mężczyzn z grupy menadżerów

Table 5. Satisfaction from work and from my own person in the self-acceptance of men and women from the managers group

	Kobiety	Mężczyźni	F
Zadowolenie z pracy	26,94	31,50	4,819*
Zadowolenie z własnej osoby	35,5	39,6	.148

Zadowolenie z pracy u kobiet jest istotnie niższe niż u mężczyzn. Kształtuje się na poziomie 4,48 (ani zadowolona, ani niezadowolona), u mężczyzn zaś – na poziomie 5,25 (raczej zadowolony).

Najwyżej ocenianym aspektem zadowolenia z pracy jest zadowolenie ze swojego stanowiska (5,52 na możliwe 7) oraz ze swoich sukcesów zawodowych. Oba te aspekty mieszczą się w kategorii między „raczej zadowolony” a „zadowolony”. Najmniejsze zadowolenie dotyczy stopnia wymagań i obciążeń zawodowych (3,96) i mieści się w kategorii „raczej niezadowolony”.

Kobiety i mężczyźni oceniają siebie podobnie, zadowolenie kobiet z własnej osoby jest na poziomie „raczej zadowolona” (5,07 w skali 7-stopniowej), ocena mężczyzn jest nieco wyższa – 5,7. W ocenie własnej osoby najwyżej wartościowana jest ocena dokonanych wyborów życiowych, a także relacji z ludźmi oraz własnej witalności.

## Predyktory zadowolenia z pracy oraz oceny własnej osoby

Celem analizy było sprawdzenie, które ze zmiennych osobowościowych uwzględnione w tym badaniu pełnią funkcje predyktorów zadowolenia z pracy.

Przeprowadzono regresję liniową, gdzie zmienną zależną było zadowolenie z pracy, natomiast zmienne wprowadzane niezależnie to cztery czynniki lęku przed porażką, cztery czynniki składowe impulsywności oraz zgeneralizowane poczucie własnej skuteczności i poczucie odczuwanego stresu.

Tabela 6. Predyktory zadowolenia z pracy wśród menadżerów. Regresja wieloczynnikowa liniowa  
 Tabela 6. Predictors of job satisfaction in a group of managers – Multi-factor linear regression

płeć	R	R-kwadrat	Skorygowany R-kwadrat	Błąd stand.	B	Błąd stand.	Beta	t	p
M	,622	,387	,349	4,532	1,201	,378	,622	3,181	,006
K	,563	,317	,294	6,492	-,969	,297	,479	-3,258	,003
IMP stym.	,645	,416	,376	6,105	,323	,145	,326	2,220	,034

Regresja liniowa przeprowadzona osobno dla kobiet i mężczyzn wskazuje, że w badaniu mężczyzn predyktorem zadowolenia jest czynnik ochrony siebie przed lękiem, czyli dewaluacja porażki (Lcz4), natomiast predyktorami zadowolenia z pracy wśród kobiet są siła odczuwanego stresu (PSS-10) oraz zapotrzebowanie na stymulację. Zależność zadowolenia z pracy pozostaje w negatywnym związku z poczuciem odczuwanego stresu, natomiast w pozytywnym – z zapotrzebowaniem na stymulację.

### Dyskusja

Przedstawione badania potwierdzają pewną odmienność, specyfikę badanych menadżerów w porównaniu z normami uzyskanymi na szerszej populacji. Dotyczy ona zróżnicowania wyników przy porównaniu kobiet i mężczyzn. Z badań na różnorodnej populacji wynikała istotnie wyższa skłonność kobiet do doświadczania lęku przed porażką, skoncentrowana głównie na obawie przed utratą lub pogorszeniem relacji społecznych jako następstwa poniesionej porażki. W grupie menadżerek, w porównaniu z innymi kobietami, pojawia się nieznacznie większa skłonność do poczucia winy w obawie przed porażką. Być może jest to rezultat wzmożonej odpowiedzialności z racji pełnionej funkcji, to jest odpowiedzialności za funkcjonowanie całego zespołu. Wyraźna różnica to istotnie silniejsza wśród menadżerów, w porównaniu z grupą kontrolną, tendencja do deprecjonowania porażki bądź też odnajdywania w niej zysków dla siebie w postaci rozpoznania możliwego błędu. Można przypuszczać, że jest to indywidualna predyspozycja, która pomogła w odniesieniu sukcesu zawodowego, ale również może to być efekt szkoleń, które nie tylko rozwijają talenty interpersonalne, lecz także wnoszą zmiany w indywidualne interpretacje zdarzeń i funkcjonowanie.

Ze względu na wysoce negatywne konsekwencje, jakie może dawać silny lęk przed porażką, blokując podjęcie pewnych decyzji, warto podkreślić potwierdzony w tym badaniu negatywny związek między zgeneralizowanym poczuciem własnej skuteczności a lękiem przed porażką. Wzmacnianie poczucia własnej skuteczności stanowi istotny element pomocny przy korekcie ograniczeń menadżera.

Menadżerów charakteryzuje także odmienny profil w zakresie impulsywności, to znaczy niższy niż w ogólnej populacji poziom popędliwości, a wyższy poziom przezorności. Te wyniki są spójne z intuicyjnym rozpo-

znaniem właściwości korzystnych dla osób pełniących funkcje menadżera. Zaskakuje natomiast brak zróżnicowania w tych zmiennych w grupie menadżerów przy porównaniu kobiet i mężczyzn, aczkolwiek jest on wyraźny i powtarzalny w innych badaniach. Być może to efekt pierwotnej selekcji osób startujących na ścieżce zawodowej.

Głównym celem przedstawionych badań było sprawdzenie osobowościowych predyktorów zadowolenia z pracy w badanej grupie. Istotnym elementem współdecydującym o satysfakcji z pracy jest to, w jakim stopniu jej charakter pozostaje spójny ze specyfiką indywidualnych potrzeb. I tak dla osób o wysokiej reaktywności temperamentalnej, równoznacznej z szybkim przekraczaniem poziomu optymalnej stymulacji, praca z dużą dynamiką funkcjonowania, mimo dodatkowych walorów prestiżowych czy materialnych, będzie zbyt kosztowna emocjonalnie i energetycznie, by mogła być oceniana jednoznacznie pozytywnie. W badanej grupie mężczyzn predyktorem zadowolenia z pracy była umiejętność minimalizacji konsekwencji porażki poprzez swoisty system przekonań, który dewaluuował jej negatywne następstwa. W grupie kobiet predyktorami był poziom doświadczanego stresu – zależność negatywna oraz poziom doświadczanej stymulacji w ich odczuciach wzmacniający zadowolenie z pracy.

Praktyczny walor przedstawionej analizy to potwierdzenie znanej prawdy, że efektywne zasoby ludzkie mogą być intensyfikowane lub zredukowane poprzez dopasowanie lub jego brak między indywidualnym zapotrzebowaniem a wymaganiami pełnionej funkcji zawodowej.

Prezentowane badania mają charakter sondażowy, co z jednej strony usprawiedliwia niską liczebność badanej grupy, ale z drugiej strony osłabia jednoznaczność uzyskanych rezultatów. Wyniki zachęcają do bardziej pogłębionego drążenia celu, to jest spojrzenia na rolę menadżera z perspektywy sprawdzenia indywidualnych predyspozycji, które służą zapewnieniu większej efektywności i dają szanse na wyższą satysfakcję indywidualną i zawodową.

## Piśmiennictwo

1. Krajenta-Kopeć A. Kompetencje menedżera współczesnej organizacji. *Przedsiębiorczość i Zarządzanie* 2013; 14: 9: 75-90.
2. Drucker PF. Menedżer skuteczny. Akademia Ekonomiczna. Kraków 1994.
3. Wilsz J. Model osobowości zawodowej menedżerów w kontekście koncepcji stałych indywidualnych cech osobowości. *Problemy Profesjologii* 2014; 2: 25-34.
4. Zalewska A. Podstawowe cechy osobowości, lęk związany z pracą i satysfakcja z pracy. W: *Lęk. Geneza, mechanizmy, funkcje*. Red. M Fajkowska, B Szymura, Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR. Warszawa 2009; 373-408.
5. Elias A. Temperament a system regulacji stymulacji. Państwowe Wydawnictwo Naukowe. Warszawa 1981.
6. Strelau J, Psychologia temperamentu. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 1990.
7. Elias A, Wrześniewski K. Ryzyko chorób psychosomatycznych. Środowisko i temperament a wzór zachowania A. Zakład Narodowy im. Ossolińskich. Wrocław 1988.
8. Polak A, Chrupała-Pniak M. Czy zaangażowani pracownicy zarabiają więcej. Moderująca rola wymagań w pracy w relacji zaangażowania do wynagrodzenia. *Zarządzanie Zasobami Ludzkimi* 2019; 3-4: 149-162.
9. Eysenck SB, Eysenck HJ. Impulsiveness and venturesomeness: their position in a dimensional system of personality description. *Psychological Report* 1978; 43: 1247-1255.
10. Whiteside SP, Lynam DR. The Five Factor Model and Impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences* 2001; 30: 669-689.

11. Golińska L. Rola impulsywności, lęku oraz poczucia własnej skuteczności u osób uprawiających hazard problemowo. *Alkoholizm i Narkomania* 2014; 27: 325-331.

12. Juczyński Z. Poczucie własnej skuteczności jako wyznacznik zachowań zdrowotnych. *Promocja Zdrowia. Nauki Społeczne i Medycyna* 1998; 14: 54-63.

13. Blaszczynski A, Nower L. Gambling and impulse disorders W: *Comprehensive Handbook of Personality and Psychopathology*. Red. R Andrasik, John Wiley& Sons, New Jersey 2006; 370-388.

#### Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. Lucyna Golińska  
Społeczna Akademia Nauk  
Instytut Psychologii Stosowanej  
91-842 Łódź, ul. Tokarzewskiego 1  
e-mail: lgolinska@spoleczna.pl

#### ORCID

Lucyna Golińska

<https://orcid.org/0000-0002-2119-7805>