

3-4
2019/158

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Menopauzální genitourinární syndrom:
těžký komunikační problém, snadná léčba
Fait T.

Sedavé chování a adipozita u žen starších 55 let
Pechová J. et al.

Reprodukční stárnutí v Česku v kontextu Evropy
Štastná A. et al.

Odkládání rodičovství do pozdějšího věku
a jeho možné důsledky
Šulová L.

Význam vitamínu D v gynekologii Slíva J.

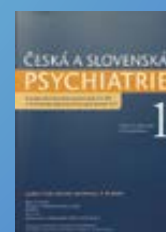
Doporučený příjem tekutin
a evidence-based medicine Šafka V. et al.

Vyhodnocení adresného zvaní českých občanů
do screeningových programů Ngo O. et al.

Jak omezovat stigmatizaci lidí s duševním
onemocněním při výuce lékařství:
intervence READ Janoušková M. et al.

NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
SOKOLSKÁ 31, 120 26, PRAHA 2, TEL: 296 181 805, nto@cls.cz



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

OBSAH

Editorial

Faït T.99

Původní práce

Pechová J. et al. Sedavé chování a adipozita u žen starších 55 let112

Kocourková J. et al. Vliv věku matky na porodní hmotnost novorozenců118

Šťastná A. et al. Reprodukční stárnutí v Česku v kontextu Evropy126

Ngo O. et al. Vyhodnocení adresného zvaní českých občanů do screeningových programů147

Janoušková M. et al. Jak omezovat stigmatizaci lidí s duševním onemocněním při výuce lékařství: intervence READ151

Přehledové články

Faït T. Menopauzální genitourinární syndrom: těžký komunikační problém, snadná léčba101

Faït T. Tibolon – jediný zástupce skupiny STEAR107

Šulová L. Odkládání rodičovství do pozdějšího věku a jeho možné důsledky133

Slíva J. Význam vitamínu D v gynekologii138

Šafka V. et al. Doporučený příjem tekutin a evidence-based medicine141

Kongresové zpravodajství

Kinkorová J. Mezinárodní konference o biobankách, Dauhá, 25.–27. března 2019156

Dějiny lékařství

Čech P. Michael Stuart Brown (1941–) a Joseph Leonard Goldstein (1940–)159

Osobní zprávy163

CONTENTS

Editorial

Faït T.99

Original articles

Pechová J. et al. Sedentary behaviour and adiposity in community-dwelling women aged 55 and older112

Kocourková J. et al. Impact of the mother's age at childbirth on the birth weight of new-born children118

Šťastná A. et al. Reproduction ageing in Czechia in the European context126

Ngo O. et al. Evaluation of the personalized invitation of Czech citizens to screening programs147

Janoušková M. et al. How to reduce stigmatization of people with mental illness in medical education: READ intervention151

Review articles

Faït T. Genitourinary syndrome of menopause: hard to communicate, easy to treat101

Faït T. Tibolon – the only one member of STEAR's group107

Šulová L. Postponing parenthood to advanced age and its possible consequences133

Slíva J. Importance of vitamin D in gynecology138

Šafka V. et al. Recommended fluid intake and evidence-based medicine141

Conference news

Kinkorová J. The International Biobanking Conference Quatar, Doha, 25–27 March 2019156

History of medicine

Čech P. Michael Stuart Brown (1941–) and Joseph Leonard Goldstein (1940–)159

Personal news163

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2018

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

On-line verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Redaktoři:

Mgr. Martin Čermák, Mgr. Kristýna Poulová

Vydává: Česká lékařská společnost

Jana Evangelisty Purkyně, z. s.

Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk: Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

tel.: +420 224 266 223

e-mail: nto@cls.cz; czma@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.

Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.

Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA

Infolinka: 0800188826, www.ipredplatne.sk

e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8× ročně

Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,

SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

Informace o předplatném podává

a objednávky předplatitelů přijímá:

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

tel.: 296181805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 5. 8. 2019.

Zaslané příspěvky se nevracejí.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých

procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles published in the Journal of Czech

Physicians are subject to double review.

Vydavatel získává otištěním příspěvku

vylučné nakladatelské právo k jeho užití.

Vydavatel a redakční rada upozorňují,

že za obsah a jazykové zpracování inzerátů

a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být

kopírována za účelem dalšího rozšiřování

v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem,

ať již mechanickým nebo elektronickým,

včetně pořizování fotokopii, nahrávek,

informačních databází na mechanických

nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských

práve a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:

www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Časopis je vydáván s finanční podporou MZ ČR.

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
 medicínský obor, který se věnuje věkem podmíněným změnám, se někdy označuje jako *aging medicine*. Obor má od roku 2018 i svůj stejnojmenný mezinárodní časopis, jehož články jsou ale do značné míry zaměřeny geriatricky. V pojetí, ze kterého vycházejí příspěvky v tomto dvojčísle *Časopisu lékařů českých*, studuje *aging medicine* obdobný úsek lidského života jako *anti-aging medicine*. Ta je však více zaměřena na mírnění či odstranění zevních projevů stárnutí, zatímco *aging medicine* mnohem více popisuje procesy vedoucí k vyšší nemocnosti od středního věku.

Zatímco menopauzální problematika nejspíš napadne každého, odkládání rodičovství (reprodukční stárnutí) je

tématem dosud málo prozkoumaným. Jsme rádi, že k němu můžeme přinést původní poznatky.

Velmi mne potěšil článek hradeckých kolegů bořící mýty o rizicích nedostatečné hydratace a nutnosti téměř kontinuálního přísunu tekutin. Studenti medicíny bez fonendoskopu a poznámkového bloku, zato s „petkou“ v kapse bílého pláště, budí u nás zkušenějších útrpné pohledy, ale jak se dozvídáme, otrava vodou nemusí hrozit jen v postupech intenzivní medicíny.

28. července uplynulo 150 let od úmrtí Jana Evangelisty Purkyně. Velikánovi české fyziologie jsme věnovali poslední vydání ročníku 2017, ale v příštím čísle se k němu vrátíme.

Petr Sucharda

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
 předseda redakční rady
 3. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.
 Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
 Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
 Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
 Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
 Ústav biofyziky 1. LF UK
 Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
 Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) 2. LF UK a FNM a IPVZ
 V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
 Ordinance praktického lékaře pro dospělé
 Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
 2. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
 1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.
 3. chirurgická klinika 1. LF UK a FNM
 V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
 Osteocentrum LF UK a FNHK
 Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
 3. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
 Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
 Kateřinská 30, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Štefllová, Ph.D., MPH
 Ministerstvo zdravotnictví ČR
 Palackého nám. 4, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
 Farmakologický ústav 2. LF UK
 Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
 Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Česká menopauzální a andropauzální společnost ČLS JEP (ČMAS) je koncipována jako fórum pro mezioborové setkávání se nad otázkami stárnutí populace. Původně byla založena na bázi klimakterické medicíny, a v českých podmínkách tak byla doménou gynekologů. Ještě před dvaceti lety šlo vlastně jen o to, komu předepsat jakou hormonální substituční terapii (HRT). Po racionalizaci přístupu k HRT je v posledních deseti letech naplněna snahou o komplexní přístup k stárnoucímu organismu s individuálním zvážení všech přínosů a rizik terapie, užíváním nehormonální terapie, režimových opatření a důrazem na preventivní programy (týkající se karcinomu hrdla děložního, karcinomu prsu, kolorektálního karcinomu, osteoporózy, aterosklerózy...).

Obecné stárnutí populace a současné socioekonomické změny jsou spojeny i s odkladem reprodukce, a jak se rodičovské povinnosti přesouvají do věku, který býval dominantou pomocné role prarodičů, klimakterická medicína je stavěna před naléhavější úkol prodloužení kvalitního života.

Počátkem hormonální substituční terapie bylo uvedení konjugovaných equinních estrogenů na kanadský trh ve 40. letech 20. století. Výsledky četných observačních studií (zejména Nurse's Health Study) ukazovaly HRT skoro jako panaceu. Nejen že úspěšně redukovala projevy akutního klimakterického syndromu, čímž neoddiskutovatelně zlepšovala kvalitu života, ale byla i vhodnou prevencí a léčbou osteoporózy a urogenitální atrofie. V observačních studiích měly její uživatelky nižší výskyt ischemické choroby srdeční, demence, senilní makulární degenerace i kolorektálního karcinomu.

Zejména prevence ischemické choroby srdeční (ICHS) byla velmi lákavým tématem z pohledu medicínského (ženy po menopauze dle Framinghamské studie rychle dohánějí muže v incidenci i mortalitě na ICHS, v seniu je dokonce předhánějí) i farmakoeconomického (její případné plošné podávání by bylo velkým obchodním úspěchem).

Účinek HRT v sekundární prevenci ICHS měla ověřit randomizovaná dvojité slepá prospektivní studie HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*). Během 4,1 roku jejího trvání se ovšem u žen s průměrným věkem 67 let s anamnézou ICHS nesnížil výskyt koronárních příhod. V prvním roce trvání studie bylo v léčené skupině pozorováno více koronárních příhod než ve skupině placebové. Navíc došlo ke zvýšení relativního rizika tromboembolické nemoci (TEN) na 2,89, onemocnění žlučníku na 1,38 a karcinomu prsu na 1,3.

Na vliv HRT na primární prevenci ICHS se zaměřila studie WHI (*Women's Health Initiative*), do níž byly v letech 1993–1998 zařazovány ženy ve věku 50–79 let (jejich průměrný věk činil 63,2 roku) minimálně 6 měsíců po menopauze. Studie probíhala ve dvou základních liniích: čistě estrogení léčba pro ženy po hysterektomii a kombinovaná estrogen-gestagení terapie pro ženy s dělohou. Po celkově 8102 kontrolách souboru 8506 uživatelek estrogen-gestagení substituce bylo

zjištěno zvýšení rizika karcinomu prsu, ICHS, cévní mozkové příhody a tromboembolie. K vyvážení negativních výsledků nepostačil ani preventivní vliv HRT na zlomeniny krčku kosti stehenní, karcinom endometria a kolorektální karcinom. Jiné faktory spojené s estrogenním deficitem (urogenitální trofika, kvalita života pacientky, subjektivní spokojenost) nebyly ve studii sledovány.

Základním rozdílem mezi studiemi HERS a WHI a dřívejšími studiemi byla skutečnost, že jejich vstupním kritériem nebyla přítomnost akutního klimakterického syndromu. Přitom v klinické praxi je právě ten absolutní dominantní indikací k HRT. Cílem HERS a WHI také nebylo znovu prokazovat vysokou účinnost HRT na příznaky akutního klimakterického syndromu, ale ozřejmit, zda by bylo vhodné plošně provádět prevenci ICHS aplikací estrogenů u žen po menopauze. Odpověď zněla ne.

Odborná veřejnost očekávala data ze studií primárně hodnotících skupinu žen, kterou obvykle léčíme HRT, tedy s akutním klimakterickým syndromem a časným zahájením HRT. První byla publikována data studie KEEPS (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*). Jednalo se o 4letou randomizovanou dvojité slepou a placebem kontrolovanou klinickou studii na zdravých ženách do 3 let od menopauzy, s průměrným věkem 52 let (42–58 let). Do tří větví studie bylo zařazeno 727 žen: první větvi byly podávány perorální konjugované equinní estrogeny (CEE) v dávce 0,45 mg denně, druhé bylo transdermálně aplikováno 50 mikrogramů estradiolu denně a třetí bylo podáváno placebo. V obou hormonálních větvích bylo proti placebu zaznamenáno zlepšení návalů, nočního pocení, nálady, sexuality a kostní denzity. Perorální CEE na rozdíl od transdermálních estrogenů zvyšovaly HDL cholesterol, snižovaly LDL cholesterol, ale současně zvyšovaly hladinu triglyceridů. Transdermální estradiol byl k lipidovému spektru neutrální, ale zlepšoval citlivost na inzulin.

Do *Danish Osteoporosis Prevention Study* bylo zařazeno 1006 zdravých časné postmenopauzálních žen nebo žen s akutním klimakterickým syndromem ve věku 45–58 let. 10leté užívání bylo spojeno s 52% poklesem úmrtí na kardiovaskulární příhody, aniž by došlo ke zvýšení výskytu nádorových onemocnění. Počet tromboembolických příhod byl příliš malý, aby mohl být hodnocen. Bylo prokázáno snížení psychických obtíží spojených s akutním klimakterickým syndromem (anxiety, deprese, napětí).

V oblasti **akutního klimakterického syndromu** panuje shoda, že HRT je v tomto případě lékem volby, zmírňuje návaly, pocení, nespavost i palpitace. Příznivě ovlivněny jí mohou být také únava, podrážděnost, nervozita, sexuální dysfunkce a depresivní nálada, čímž dochází k prokazatelnému zlepšení kvality života.

Rozdíly stále trvají v názorech na primární prevenci chronických nemocí. Doporučení *International Menopause*

Society (IMS) stále považuje užívání HRT za součást životního stylu vedle diety, cvičení, omezení alkoholu a nekouření. Zdůrazňuje nutnost individuálního přístupu, významný rozdíl v poměru přínosu a rizika v závislosti na věku ženy a nutnosti indikovaného podávání. Teorie plošného preventivního podávání HRT je zcela opuštěna. Není důvod k atributivnímu omezení délky užívání HRT ani k častějšímu provádění mamografie či cervikální cytologie. Progestiny musí být přidány u žen s dělohou. Nízkodávkovaný vaginální estrogen nemusí být oponován. Pro předčasnou menopauzu je přínosem v oblasti prevence osteoporózy a snad i kardiovaskulární prevence. HRT je nejlepší terapie pro vazomotorické příznaky a urogenitální atrofii. Zlepšit se díky ní mohou také svalové bolesti, poruchy nálady, poruchy spánku a sexuální dysfunkce.

K otázce prevence postmenopauzální osteoporózy se uvádí, že HRT prokazatelně brání odbourávání kostní hmoty a snižuje incidenci osteoporotických zlomenin. Měla by být lékem volby pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy u žen do 60 let věku. Zahajování této léčby po 60. roce života jen z indikace prevence osteoporózy není doporučováno.

V oblasti kardiovaskulárního rizika je základem prevence – vedle nekouření a dietetických zvyklostí – redukce hmotnosti, kontrola krevního tlaku, pravidelné cvičení, kontrola cukrovky a dyslipidémie. HRT má při časném startu pozitivní vliv na vaskulární funkce, hladiny cholesterolu, krevní tlak i glykémii. Kombinovaná HRT dále snižuje riziko výskytu karcinomu kolorekta a při časném startu snižuje rovněž riziko rozvoje Alzheimerovy choroby.

Americká The United States Prevention Services Task Force (USPTF) se zabývá pouze možnostmi prevence chronických nemocí, v jejímž rámci užívání HRT nedoporučuje. Uvádí, že HRT sice snižuje riziko osteoporotických zlomenin, ale současně zvyšuje riziko cévní mozkové příhody, tromboembolické nemoci, onemocnění žlučníku a inkontinence moči. Zjevně se opírá výhradně o výsledky studie WHI, když uvádí, že kombinovaná HRT zvyšuje a čistě estrogeni snižuje riziko karcinomu prsu. Uvádí také, že doporučení není určeno pro ženy mladší 50 let.

V roce 2012 se k HRT vrátila také Cochrane Library. Do hodnocení bylo zahrnuto 23 studií sledujících 42830 žen, nicméně 70 % dat bylo vyvozováno ze studií WHI a HERS. Většinu žen tvořily Američanky s určitou mírou komorbidit a zpravidla ve věku nad 60 let. Nebyly zařazeny studie u žen perimenopauzálních. U relativně zdravých postmenopauzálních žen kombinovaná HRT zvyšovala po 1 roce riziko srdečních příhod, tromboembolické nemoci, po 3 letech riziko cévní mozkové příhody, po 5,6 roku riziko karcinomu prsu, cholecystopatii a po 8 letech úmrtí na karcinom plic. Obdobně čistě estrogeni HRT zvyšovala po 2 letech výskyt tromboembolické nemoci, po 7 letech incidenci cévní mozkové příhody a cholecystopatie, ale nezvyšovala riziko

ischemické choroby srdeční ani karcinomu prsu. Jediným přínosem postmenopauzálního užívání HRT s konzistentními a silnými daty je prevence postmenopauzálních zlomenin. Při užívání kombinované HRT data prokazují snížení jejich incidence po 5,6 roku, u čistě estrogeni po 7,1 roku. Z těchto dat autoři vyvozují, že HRT není indikovaná v prevenci ICHS ani ztráty kognitivních funkcí. Ačkoliv je HRT účinná v prevenci postmenopauzální osteoporózy, měla by být užívána jen u žen ve zvýšeném riziku, pro které není jiná léčba vhodná.

Všechna existující doporučení uvádějí HRT jako lék volby pro akutní klimakterický syndrom a vaginální nízkodávkovanou estrogeni terapii jako lék volby pro léčbu a prevenci urogenitální atrofie s jejími důsledky. Potvrzuje se, že časný start HRT je spojen s neutrálním až ochranným vlivem z hlediska ICHS i neurologických deficitů. HRT je jednoznačně účinnou prevencí i léčbou postmenopauzální osteoporózy, nicméně její dlouhodobé podávání vyžaduje individuální hodnocení poměru přínosu a rizika s rozdíly v závislosti na složení HRT; proto je v současnosti jen jednou z modalit péče o stárnoucí ženu.

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

předseda České menopauzální
a andropauzální společnosti ČLS JEP

Literatura

1. Grodstein F, Meir J, Stampfer MJ et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335(7): 453–461.
2. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288, 3: 321–333.
4. Archer DF, Baber RJ, Barlow D et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–320.
5. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic medication: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012; 157: 104–111.
6. Fait T. Teorie terapeutického okna pro hormonální terapii a ischemickou chorobu srdeční potvrzena. *Klimakterická medicína* 2012; 17(4): 7–9.
7. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD004143.
8. Manson JE. The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Womens Health (Lond Engl)* 2013; 9(1): 9–11.
9. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of HRT on cardiovascular events in recently postmenopausal women. *BMJ* 2012; 345: e6409.

Menopauzální genitourinární syndrom: těžký komunikační problém, snadná léčba

Tomáš Fait

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 101–106

SOUHRN

Vulvovaginální atrofie trápí zhruba 40 % žen po menopauze. Na její projevy je vhodné se cíleně ptát. Pro ženy je snazší na takovou otázku odpovědět než o problému začít hovořit spontánně, což dělá problém 70 % postižených. V léčbě a prevenci urogenitální atrofie je lékem volby vaginálně aplikovaný estriol nebo estradiol v nízkých dávkách, které jsou vysoce účinné a bezpečné.

KLÍČOVÁ SLOVA

menopauzální genitourinární syndrom, vulvovaginální atrofie, vaginální aplikace, estriol, estradiol, ospemifen, prasteron

SUMMARY

Fait T. Genitourinary syndrome of menopause: hard to communicate, easy to treat

About 40 % of women suffer from vulvovaginal atrophy after menopause. It is very important to put question on this problem, because about 70 % of them are not able to start discussion on it. Regarding treatment, vaginal low doses of estriol and estradiol are drugs of first choice with high efficacy and safety.

KEYWORDS

genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, vaginal application, estriol, estradiol, ospemifene, prasteron

ÚVOD

Menopauzální genitourinární syndrom (GSM) je v literatuře uváděn od roku 2014. Zastřešuje dříve užívané výrazy jako např. urogenitální atrofie či vulvární a vaginální atrofie (VVA) (1).

Podkladem obrazu atrofické vulvovaginitidy spojené s dyspareunií, pruritem a chronickou vaginitidou je nedostatkem estrogenů způsobená atrofie kůže a kožních adnex vulvy a sliznice poševní. Nedostatečná stimulace estrogenních receptorů v buňkách sliznice poševní vede k poklesu vaskularizace a snížení obsahu glykogenu v epitelu, což má za následek snížení počtu laktobacilů, pokles pH poševního prostředí a následně dysmikrobiu spojenou se zánětem a fluorem.

Nižší prokrvení urogenitálního traktu a degenerace sliznice ve svém důsledku snižují uzávěrový uretrální tlak i odolnost vůči uroinfekci. Z toho vyplývající nykturie, dysurie a urgentní inkontinence jsou výraznými projevy estrogenního deficitu. Tyto potíže mohou být přítomné bez objektivně zjištěných změn (uretrální syndrom) či s jasnými známkami atrofie urogenitálního traktu (atrofickou senilní uretritidou, hypoestrinní cystopatií).

U pacientek s urogynéologickými obtížemi v postmenopauze je indikované lokální podávání estrogenů. Estrogeny pozitivně ovlivňují trofiku epitelu pochvy, uretry i močového měchýře (2), zlepšují vaskularizaci tkání a plnění cév, zejména submukózního venózního plexu v uretře (3), zvyšují tkáňový turgor, vedou k zesílení svaloviny a pojivové tkáně v oblasti pochvy, uretry a pánevního dna (4). Tyto změny způsobují nárůst hodnot transmise a uzávěrového uretrálního tlaku (5).

Dříve propagované systémové podávání estrogenů (6) překvapivě nemá tak dobré klinické výsledky, v některých

studiích je dokonce spojováno se zhoršováním příznaků inkontinence (7).

KOMUNIKACE O GSM

Studie ukazují, že problematika urogenitální atrofie je lékaři málo diskutována a možná i v důsledku toho se část žen stále chybně domnívá, že jde o přirozený projev stárnutí organismu, který nemá žádné řešení.

Podle metaanalýzy studií na toto téma z roku 1998 (8) trpí příznaky vaginální atrofie 10–40 % žen po menopauze, ale jen zhruba 25 % z nich hledá lékařskou pomoc. Pro ženy je obtížné hovořit se zdravotníky o svém sexuálním životě, a tedy i o poševním zdraví.

Výzkum *International Vagina Dialogue Survey* probíhající ve 13 zemích zjistil i u mladých žen (18–44 let) ve více jak polovině případů neschopnost bez potíží hovořit se zdravotníky o problematice spojené s pochvou (9). Tím spíše lze tento komunikační problém očekávat u žen starších.

Hodnocením této problematiky se v roce 2009 zabývala studie zahrnující 4246 žen ve věku 55–65 let ze Švédska, Finska, Velké Británie, Spojených států amerických a Kanady (10). V souboru bylo 98 % žen (4178) po menopauze a 71 % déle než 5 let od poslední menstruace. Z postmenopauzálních žen 39 % (1622) udávalo příznaky vaginálního dyskomfortu spojeného s menopauzou a 52 % z nich uvádělo, že tyto potíže ovlivnily kvalitu jejich života (tab. 1). Při diskusi o poševním dyskomfortu spojeném s menopauzou se necítí dobře 77 % dotázaných. Nepřekvapí tedy, že 71 % žen s potížemi se nesvěří svému praktickému lékaři a 70 % svému gynekologovi – podle toho, kdo v dané zemi řeší gynekologické problémy. Nicméně 30 % pacientek se nesvěří žádnému odborníkovi. U čtvrtiny

Tab. 1 Četnost projevů urogenitální atrofie

Země	Finsko	Švédsko	USA	Kanada	Velká Británie
Počet respondentek	606	604	1012	1016	1008
Podíl žen s příznaky urogenitální atrofie (%)	43	35	43	34	38
<i>Další údaje se vztahují k ženám se subjektivními příznaky atrofie poševní, které uvádějí (%)</i>					
Ovlivnění kvality života	62	60	49	48	50
Potíže vyvolávají pocit stárnutí	23	21	36	38	32
Stydí se o problému hovořit	50	47	66	64	65
Problém nediskutují s praktickým lékařem	77	91	78	53	66
Problém nesdělí svému gynekologovi	33	50	66	85	96
Nehledají odbornou pomoc	11	22	33	34	39
Chtějí, aby diskusi zahájil lékař	50	38	33	30	13

léčených žen trvaly potíže před zahájením léčby déle než 1 rok, u 8 % více než 3 roky. Existenci edukačního materiálu, který vysvětlí, s čím se na lékaře obracet a s čím ne, by uvítalo 49 % žen, zahájení diskuse o problému ze strany lékaře 31 %.

Studie **VIVA** (*Vaginal Health: Insights Views & Attitudes*) analyzovala soubor 3250 žen ve věku 55–65 let minimálně 1 rok po menopauze s prevalencí příznaků poševní atrofie 45 %. Více než polovina (51 %) postižených měla potíže se s problémem svěřit a 55 % z nich byla možná i kvůli tomu déle než 3 roky bez léčby. Negativní vliv na sexuální život uvedlo 65 %, negativní vliv na partnerský vztah 40 %. Hlavním zdrojem informací o menopauze byl pro 77 % zúčastněných lékař, přesto polovina žen nikdy neřekl nic o vaginálním zdraví po menopauze. Jen 33 % žen uvádí, že je matky varovaly před příznaky menopauzy. Průměrně ženy váhají se sdělením problémů spojených s vaginální atrofií 6 měsíců. 8 z 10 žen zkusilo léčbu, ale 49 % zvolilo symptomatickou terapii lubrikanty, 22 % systémovou hormonální terapii a jen 12 % se vydalo správnou cestou vaginální estrogenní léčby (11).

Studie **CLOSER** sledovala vliv poševní atrofie na vztahy mezi ženami ve věku 55–65 let a jejich partnery. Vstupním kritériem byl odstup minimálně 1 rok od menopauzy, existence sexuálního partnera a příznaky poševní atrofie. Zařazeno bylo 1600 žen ze severní (Dánska, Norska, Finska, Švédsko) a 1000 žen z jižní Evropy (Francie, Itálie). 28 % z nich v severní a 38 % z nich v jižní Evropě vyjádřilo obavy, že se již příznaků vaginální atrofie nezbaví a 21 %, resp. 27 % se obávalo, že vaginální dyskomfort zničí jejich budoucí sexuální život. Jižní Evropa tedy tento problém vnímá jako významnější ($p < 0,05$). Překvapivě dvě třetiny z 86 % partnerů, se kterými se chtějí ženy o problému bavit, s tím neměly problém. 15 %, resp. 11 % mužů se obává, že diskuse o vaginálním dyskomfortu zničí jejich intimní život, zatímco 29 %, resp. 19 % věří, že samotný problém je větším rizikem. Základním problémem se pak ukazuje obava z bolestivého styku. Ženy z jihu Evropy

mají větší obavy o dlouhodobý vliv na jejich vztahy a udávají větší zlepšení po léčbě.

Nejčastějším příznakem menopauzy v severní i jižní Evropě byla vaginální suchost v 74 %, resp. 73 % případů, dále návaly horka v 67 %, resp. 70 % případů. V severní Evropě následuje noční pocení v 61 % případů, poruchy spánku v 52 % případů, bolestivý styk v 42 % případů a nárůst hmotnosti v 41 % případů. V jižní Evropě následuje přírůstek hmotnosti v 57 % případů, noční pocení v 52 % případů, poruchy nálady v 48 % případů a poruchy spánku ve 46 % případů (12).

HODNOCENÍ UROGENITÁLNÍ ATROFIE

Vaginální atrofie jako důsledek estrogenního deficitu významně ovlivňuje kvalitu života a je také jedním z kritérií hodnocení klimakterického syndromu a jeho případné léčby.

Objektivní hodnocení trofiky poševní se opírá o hormonální cytologii: maturační index, karyopyknotický index a měření poševního pH.

Existují také dotazníky používané k hodnocení urogenitální atrofie jako takové. Nejčastěji se používá *Vaginal Health Index* (VHI, tab. 2), *Vulvo-Vaginal Health Index* (VVHI), *DIVA* či *Vulvovaginal Symptoms Questionnaire* (VSQ, tab. 3) (13, 14).

LÉČBA GSM

Pro genitourinární menopauzální syndrom nereagující na volně prodejné přípravky při neexistenci indikace k systémové hormonální terapii je doporučována nízkodávkovaná vaginální estrogenní terapie.

Estrogenní léčba je nejúčinnějším řešením GSM (vulvovaginální atrofie, poševní suchosti, pálení a podráždění, bolesti při styku a snížené lubrikace, urgentní inkontinence, dysurie a opakovaných zánětů močových cest). Nízkodávkované vaginální přípravky jsou účinné a bezpečné

Tab. 2 *Vaginal Health Index* – je dán součtem hodnot, celkový součet menší než 15 je hodnocen jako VVA

Hodnota	1	2	3	4	5
Elastičita	žádná	špatná	dostačující	dobrá	vynikající
Vlhkost	žádné	nedostatečné	snížené	průměrné	normální
pH	$\geq 6,1$	5,6–6,0	5,1–5,5	4,7–5,0	$\leq 4,6$
Kvalita sliznice	krvácí bez kontaktu	krvácí po lehkém kontaktu	krvácí při poškrábání	ztenčená sliznice	normální
Schopnost lubrikace	žádná, známky zánětu	žádná, bez známek zánětu	minimální	snížená	dobrá

Tab. 3 Vulvovaginal Symptoms Questionnaire

1.	Cítíte svědění zevních rodidel?	ano	ne	
2.	Cítíte pálení a svědění zevních rodidel?			příznaky
3.	Cítíte bolest zevních rodidel?			
4.	Jsou vaše zevní rodidla podrážděná?			
5.	Je vaše vulva suchá?			
6.	Máte výtok z pochvy?			
7.	Cítíte zápach svého genitálu?			
8.	Znepokojují Vás výše uvedené potíže?			emoce
9.	Nelíbí se Vám Vaše vulva?			
10.	Jste frustrována stavem svých rodidel?			
11.	Cítíte rozpaky ze stavu svých rodidel?			vliv na životní styl
12.	Má stav Vašeho genitálu vliv na vztahy s okolím?			
13.	Bojíte se díky těmto potížím být s ostatními lidmi?			
14.	Brání Vám tyto potíže projevovat Vaše city?			
15.	Ovlivňují tyto potíže Vaše denní aktivity?			
16.	Omezují Vaše potíže intimní život?			
17.	Máte v současnosti partnerský vztah? NE – děkujeme za vyplnění dotazníku. ANO – prosím pokračujte v dalších 4 otázkách.			vliv na sexualitu
18.	Mají Vaše potíže vliv na pohlavní život?			
19.	Cítíte v průběhu pohlavního styku bolest?			
20.	Máte pocit suchosti v průběhu styku?			
21.	Krvácíte při sexuálních aktivitách?			

díky minimálnímu systémovému účinku. Ve spolupráci s onkologem je lze užít i u pacientek s anamnézou karcinomu prsu na terapii tamoxifenem či inhibitory aromatázy. Není nutná opozice lokálních estrogenů progestiny.

Léčbu vždy zahajujeme desetidenní aplikací 1× denně, dále pokračujeme podáváním 2× týdně (tab. 4).

Prevence rekurentní uroinfekce je prokázána pouze pro vaginální a nikoli pro systémové podání estrogenů. Vaginální estrogeny zlepšují prokrvení periuretrálně a oblasti krčku močového měchýře, zlepšují trofiku sliznice močového měchýře, kvalitu kolagenu a snižují detruzorovou aktivitu (15).

Schopnost estrogenů snížit výskyt recidivujících infekcí dolního močového traktu u postmenopauzálních žen díky navození původního poševního prostředí byla opakovaně prokázána (tab. 5). Již po měsíci léčby je dosaženo původní kolonizace laktobacilem. Efektivitu této léčby potvrzuje komise HUT (*Hormones and Urogenital Therapy*) (16).

ÚČINNOST VELMI NÍZKO DÁVKOVANÉ VAGINÁLNÍ TABLETY S 10 µg ESTRADIOLU

Studie prokázaly vyšší *compliance* pacientek s tabletovou formou terapie proti krémům, zejména díky přesnému

Tab. 4 Přehled nejčastěji užívaných vaginálních estrogenů užívaných pro léčbu GSM v České republice

Forma	Výrobní název (účinná látka)	Dávkování
Vaginální tableta	Vagifem tbl vag (estradiol 10 µg)	10–14 dní 1 tableta denně dále 2× týdně
Vaginální globule	Ovestin supp vag (estriol 0,5 mg)	14–21 dní denně dále 2–3× týdně
Vaginální krém	Ovestin crm vag (estriol 0,5 mg v 0,5 g krému)	14–21 dní denně dále 2–3× týdně
	Orthogynest crm vag (estriol 0,5 mg v 0,5 g krému)	7–21 dní denně dále 1–3× týdně

Tab. 5 Placebem kontrolované studie potvrzující protektivní vliv estrogenů pro poševní infekce

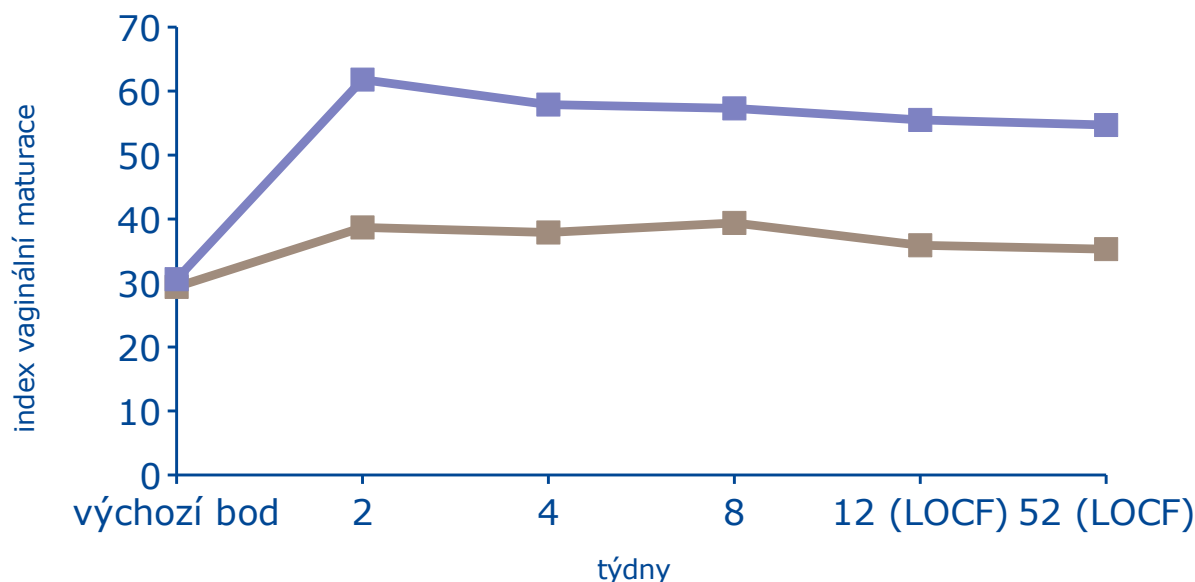
Studie	Počet žen (léčené/placebo)	Terapie	Výsledek – léčené/placebo
Eriksen (33)	108 (53/55)	estradiol vag 7,5 µg/24 hod 36 týdnů	45 %/20 % bez obtíží
Raz (34)	93 (50/43)	estriol crm vag 8 měsíců	0,5/5,9 infekcí na pacientku
Kirkengen (35)	40 (20/20)	estriol per os 12 týdnů	významně větší snížení incidence

dávkování a jednoduchosti aplikace (17). Stejně jako v systémové hormonální terapii i ve vaginální se snažíme pracovat s minimální dávkou estrogeneru.

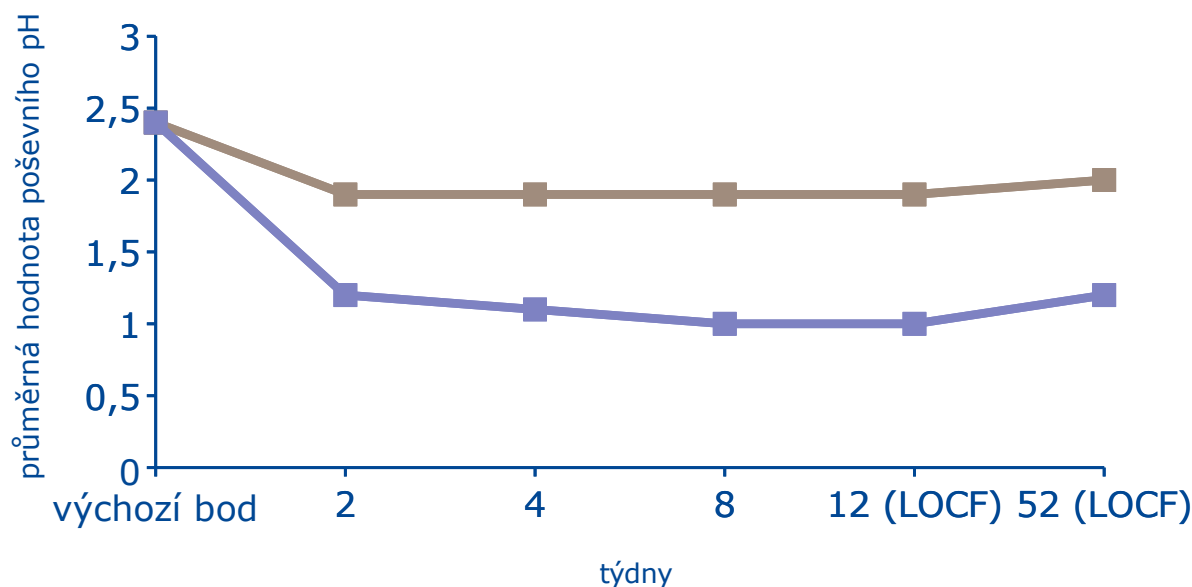
V roční studii bylo léčeno 205 žen a 104 ženám bylo podáváno placebo. Ženy byly starší 45 let, minimálně 2 roky po menopauze (FSH > 40 mIU/ml, estradiol < 20 pg/ml) a měly alespoň 3 z 6 subjektivních příznaků poševní atrofie (vaginální suchost, pálení, bolest, dysurii, dyspareunii, krvácení po styku). Na počátku léčby měly ve vaginální cytologii ≤ 5 % povrchových buněk a ultrazvuková tloušťka endometria nepřesahovala 4 mm. Z objektivních známek byl sledován maturační index, který se významně zlepšil

od konce druhého týdne léčby a zlepšení trvalo i v jejím 52. týdnu (obr. 1). V léčené skupině narostl počet povrchových buněk na 13 % ($p < 0,001$), stejně významně pokleslo poševní pH (obr. 2). Výzkumníci byli dle makroskopického obrazu poševní sliznice schopni určit, která žena užívá účinnou léčbu, a to od konce druhého týdne. K subjektivnímu zlepšení příznaků poševní atrofie došlo od 4. týdne léčby a statisticky významného zlepšení ($p = 0,003$) bylo dosaženo v 8. týdnu léčby (18).

V bezpečnostní studii reakce endometria na léčbu bylo sledováno 336 žen. Po ročním sledování byl v 0,7 % případů nalezen polyp endometria a v 0,3 % slabá proliferace.



Obr. 1 Ovlivnění poševní trofiky (16)
Pozn.: LOCF = poslední dostupné sledování.



Obr. 2 Ovlivnění poševního pH (16)
Pozn.: LOCF = poslední dostupné sledování.

Ultrazvuková tloušťka endometria se v léčené skupině nezměnila (2,04 mm na počátku, 1,94 mm po roce léčby) (19). S celkovou dávkou 1,14 mg estradiolu ročně lze tedy bezpečně a účinně léčit příznaky GSM.

Tato studie byla rozšířena přidáním 205 aktivních uživatelů a 103 uživatelů placeba a bylo potvrzeno, že roční užívání vaginálních tablet s 10 µg estradiolu nezvyšuje incidenci endometriální hyperplazie ani karcinomu endometria, která se v běžné populaci pohybuje pod 1 % (20).

PRASTERON

Zatímco produkce estradiolu v ovariích s menopauzou prakticky skokově skončí, produkce dehydroepiandrosteronu (DHEA, prasteronu) v nadledvinách poklesne o 50 % a poté zvolna klesá. Díky konverzi v cílových tkáních se pak DHEA stává jediným zdrojem estrogenů i androgenů pro postmenopauzální organismus. Jejich tvorba i degradace jsou v cílové tkáni převážně intracelulární. Pokles DHEA je spojen se snížením lokální estrogenní produkce v buňkách pochvy a vede k rozvoji vulvovaginální atrofie, jež trápí ve věku 50–60 let polovinu, a ve věku 70 let dokonce tři čtvrtiny postmenopauzálních žen, což je vysvětlitelné více poklesem DHEA než jen poklesem hladiny samotného estradiolu.

V léčbě střední a těžké dyspareunie na podkladě postmenopauzální urogenitální atrofie je recentně registrován přípravek s 6,5 mg prasteronu ve vaginální tabletě s aplikací denně. Lokální produkce estrogenu a testosteronu bez změn systémových hladin je typická pouze pro minimální vaginálně aplikovanou denní dávku.

Údaje o účinnosti byly získány ze dvou randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných multicentrických studií na postmenopauzálních ženách s atrofickou vulvovaginitidou ve věku 40–80 let (jejich průměrný věk činil 58,6, resp. 59,5 roku). Na počátku měly ženy ve vaginálním stěru ≤ 5 % superficiálních buněk, vaginální pH ≥ 5 a udávaly středně těžkou až těžkou dyspareunii. Po 12 týdnech léčby (n = 81, resp. n = 325) došlo ve srovnání s placebem (n = 77, resp. n = 157) ke zvýšení poměru superficiálních buněk, snížení poměru parabazálních buněk (p > 0,0001) a poklesu vaginálního pH (p < 0,0001) (21, 22).

OSPEMIFEN

Ospemifen je SERM (selektivní modulátor estrogenních receptorů) určený v dávce 60 mg perorálně k léčbě dyspareunie spojené s GSM. Chemicky je ospemifen trifenylethylen podobný chemickou strukturou tamoxifenu a toremifenu. Nejedná se tedy o steroidní hormon. Ospemifen účinkuje na poševní sliznici jako estrogenní agonista. Má příznivý vliv na kost a lipidové spektrum, neutrální vliv na endometrium a antiestrogenní vliv na prsní tkáň (23–25).

Do pilotní studie III. fáze bylo zařazeno 826 postmenopauzálních žen trpících GSM. Vstupní kritéria zahrnovala < 5 % povrchových buněk v poševním stěru, poševní pH > 5 a minimálně jeden obtěžující příznak VVA (poševní suchost, pálení, dysurie, krvácení, dyspareunie). Srovnáváno bylo placebo s 30 a 60 mg ospemifenu užívanými po dobu 12 týdnů. Snášenlivost byla ve všech skupinách srovnatelná, laboratorní parametry se neměnily, nebyla zachycena žádná hyperplazie endometria. Statisticky významný rozdíl proti placebu byl zjištěn v nárůstu procenta superficiálních buněk (2 % pro placebo, 8 % pro 30 mg, 11 % pro 60 mg) i poklesu parabazálních buněk (4 %, 22 %, 30 %). Také pH u obou léčebných dávek pokleslo významně proti placebu. Zlepšení symptomů (dyspareunie, poševní suchosti) bylo statisticky významné pro dávku 60 mg (26).

V další studii III. fáze byla již během 12 týdnů trvající léčby srovnávána jen dávka 60 mg s placebem v souboru 605 žen s dyspareunií. Opět byl prokázán významný vliv na nárůst procenta povrchových buněk, pokles procenta parabazálních buněk, pokles poševního pH a pokles závažnosti dyspareunie. Byly potvrzeny vysoká snášenlivost a bezpečnost ve vztahu k endometriu (27).

V roční studii bezpečnosti pro endometrium byl v souboru 294 žen na ospemifenu 60 mg a 55 žen užívajících placebo zjištěn u 1 % žen na ospemifenu nárůst tloušťky sliznice nad 8 mm proti 0 % u placeba, ale nebyl zjištěn žádný případ hyperplazie či karcinomu. Nejčastějším vedlejším nežádoucím účinkem léčby jsou návaly horka (7,5 % vs. 2,6 % u placeba), vaginální výtok (3,8 vs. 0,3 %) a svalové křeče (3,2 vs. 0,9 %). Nebylo prokázáno zvýšení kardiiovaskulárních příhod, proliferační vliv na endometrium ani negativní vliv na prsní tkáň (28).

LASER

Využitím CO₂ laserové technologie lze remodelovat a stimulovat produkci kolagenu, obnovit strukturu matrixu pojivové tkáně a tím navrátit sliznici správný stupeň hydratace. Speciální typ emise s přerušovanými pulzů (*chopped sequence*) zaručuje kontrolovanou distribuci energie do tkáně s homogení tepelnou difuzí do sliznice a do dermis, až do hloubky 200–300 µm, zaručující bezpečnou stimulaci fibroblastů, která spustí hojivý a regenerační proces v tkáni s reorganizací matrixu a syntézou nového kolagenu.

Pomocí aplikátorů se v 10 úrovních aplikuje cirkulárně na 8 míst, následně se ošetřuje oblast stydkých pysků. Léčba se nedoporučuje u žen s aktivní genitální infekcí, sklonem k tvorbě keloidních jizev, obezitou s BMI > 40 a při užívání fotosenzitivních látek. Některé zdroje nedoporučují tuto léčbu u žen po páskových operacích a technikách MESH.

Dle informace, která zazněla na 16. světovém kongresu IMS, je v současnosti publikováno 34 odborných sdělení s poznatky celkem na 1600 pacientkách, které sledují účinnost laserterapie. Nicméně žádná z nich nemá kontrolní placebovou skupinu (29, 30).

Nejvíce studií publikovala skupina výzkumníků z Milána, kteří nejprve prokázali účinnost frakcionovaného CO₂ laseru na tkáních pochvy mimo organismus (31). Siliquini et al. (32) sledovali po dobu 15 měsíců soubor 91 pacientek s projevem vulvovaginální atrofie (VVA) v menopauze. Průměrný věk žen činil 59 let, BMI 21,9; 35 % z nich dříve zkusilo lokální terapii estrogenu, 13 z nich mělo anamnézu karcinomu prsu. 1 žena nedokončila léčbu pro pocit horka, 2 z osobních důvodů a 1 pro užívání amitriptylinu. S odstupem 4 týdnů byly provedeny 3 aplikace (SmartXide MonaLisa Touch, DEKA, Florencie), které absolvovalo 87 žen. Nicméně na kontrolu po 15 měsících se dostavilo jen 11 žen. Pálivý pocit udávalo při první aplikaci 50 % žen, při třetí již jen 10 %. Počet sexuálně neaktivních žen z důvodů VVA se snížil z 35 na 13 %, u všech žen došlo ke statisticky významnému zlepšení. Lze tedy vyvozovat, že masivní úbytek žen mezi kontrolou po 6 a 12 měsících odpovídá ústupu efektu.

ZÁVĚR

Na projev urogenitální atrofie je vhodné se žen cíleně ptát. Studie ukazují, že pro ženy je snazší na takovou otázku odpovědět než o problému začít hovořit spontánně.

Přes záplavu informací mnohé ženy netuší, jak snadno, účinně a bezpečně můžeme pouhou vaginální aplikací

estrogenů tyto potíže zmírnit či odstranit a zvýšit tak jejich kvalitu života.

V léčbě a prevenci urogenitální atrofie je lékem volby vaginálně aplikovaný estriol nebo estradiol v nízké dávce. Další klinickou možností bude ospemifin či lokálně aplikovaný prasteron.

Literatura

1. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2014; 1: 557–556.
2. Bhatia NN, Bergman A, Karlamangla MM. Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. *AJOG* 1989; 16: 176–181.
3. Versi E, Cardozo L. Urethral vascular pulsation. *Proc Int Cont Soc* 198; 503–594.
4. Ulmsten U, Ekman G, Giertz G, Malmstrom A. Different biochemical composition of connective tissue in continents and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 6: 147–152.
5. Rud T. The effect of estrogens and gestagens on the urethral pressure profile in urinary continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gyn Scand* 1980; 5: 265–270.
6. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994; 8: 12–18.
7. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012; 15: 267–274.
8. Cardozo L, Bachmann G, McClish D et al. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 9: 722–727.
9. Nappi RE, Liekens G, Brandenburg U. Attitudes, perceptions and knowledge about vagina. the International Vagina Dialogue Survey. *Contraception* 2006; 7: 493–500.
10. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause. Results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010; 6: 233–238.
11. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health. Insights Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012; 1: 36–44.
12. Nappi RE, Mattsson LA, Lachowsky M et al. The CLOSER survey. Impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas* 2013; 75: 373–379.
13. Erekson EA, Yip SO, Wedderburn TS et al. The VSQ: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2013; 20: 973–979.
14. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M et al. Day-to-day impact of vaginal aging questionnaire. *Menopause* 2014; 2: 144–154.
15. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 2: 728–753.
16. Cardozo L. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections. *Int Urogynecol J* 1999; 10(Suppl. 1), S32.
17. Rioux JE, Demlin C, Gelfand EE et al. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000; 7: 156–161.
18. Simon J, Nachtigall L, Gut R et al. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1053–1060.
19. Ulrich LSG, Naessen T, Elia D et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 1: 228–237.
20. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 876–883.
21. Labrie F, Martel C, Bélanger A, Pelletier G. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 16: 9–18.
22. Labrie F, Derogatis L, Archer DF et al. Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med* 2015; 12: 2401–2412.
23. DeGregorio MW, Zerbe RL, Wurz GT. Ospemifene. a first-in-class, non-hormonal selective estrogen receptor modulator approved for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy. *Steroids* 2014; 9: 82–93.
24. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-estrogen selective estrogen receptor regulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Maturitas* 2014; 7: 91–98.
25. Constatine G, Graham S, Portman DJ et al. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014; 1: 1–7.
26. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 1: 480–486.
27. Portman DJ, Bachman GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulva and vaginal atrophy. *Menopause* 2013; 2: 623–30.
28. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013; 2: 418–27.
29. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 21: 39–44.
30. Perino A, Cucinelle G, Gugliotta G et al. Is vaginal fractional CO2 laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in postmenopausal patients. Preliminary results. *Eur Rev Med Pharm Sci* 2016; 20: 1: 2491–2497.
31. Salvatore S, Leone RMU, Athanasiou S et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue. an ex vivo study. *Menopause* 2015; 22: 845–849.
32. Siliquini GP, Tuninetti V, Bournous VE et al. Fractional CO2 laser therapy. a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric* 2017; 20: 379–384.
33. Eriksen B. A randomized, open, parallel group-study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072–1079.
34. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl J Med* 1993; 32: 753–756.
35. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E et al. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scan J Prim Health Care* 1992; 1: 139–142.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Tel.: 224 434 258
e-mail: tomas.fait@fnmotol.cz

Tibolon – jediný zástupce skupiny STEAR

Tomáš Fait

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 107–111

SOUHRN

Tibolon je zatím jediná terapeutická modalita plně srovnatelná s hormonální substituční terapií. Lepších výsledků dosahuje v oblasti ovlivnění psychiky a sexuality postmenopauzální ženy. Snižuje mamografickou denzitu. Z hlediska karcinomu prsu je srovnatelně bezpečný s estrogenní terapií a pravděpodobně bezpečnější než estrogen-gestagenní léčba. Tibolon by měl být primárně volen u postmenopauzálních žen s poruchami sexuality a nálady, s mastalgiemi a vysokou prsní denzitou.

KLÍČOVÁ SLOVA

tibolon, klimakterium, osteoporóza, mamografická denzita, karcinom prsu

SUMMARY

Fait T. Tibolon – the only one member of STEAR's group

Tibolon is the only therapeutic approach to climacteric symptoms, prevention of osteoporosis and urogenital atrophy with the same efficacy as hormone replacement therapy. Tibolon has more positive effects on sexuality and mood changes in menopausal women. It decreases the mammographic density. Its safety for breast cancer is the same as for only estrogen therapy and better than for estrogen-gestagen therapy. Tibolon is the first choice for postmenopausal women with mood and sexuality disorders, women with mastodynia and high mammographic density.

KEYWORDS

tibolon, climacteric syndrome, osteoporosis, mammographic density, breast cancer

ÚVOD

Tibolon je syntetický progestin původně vyvíjený pro léčbu a prevenci osteoporózy. V klinických zkouškách prokázal srovnatelnou účinnost s hormonální substituční terapií (HRT – *hormone replacement therapy*) v léčbě akutního klimakterického syndromu i v prevenci osteoporózy při nulové stimulaci endometria. Lze jej tedy užít u postmenopauzálních žen bez ohledu na přítomnost dělohy či anamnézu endometriózy. V klinických studiích nezvyšoval mamografickou denzitu, a v preklinických zkouškách dokonce stimuloval diferenciaci a podporoval apoptózu normálních buněk prsní žlázy, proto byl zkoušen jako vhodná alternativa pro terapii akutního klimakterického syndromu u žen s anamnézou karcinomu prsu. V tomto extrémně rizikovém souboru však předpokládanou neutralitu neprokázal.

STEAR

Vedou se diskuse o tom, zda jsou selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity (STEAR – *selective tissue estrogenic activity regulators*) typem HRT, nebo její alternativou zařazenou do samostatné skupiny označované ve starší literatuře jako gonadomimetika či tkáňově specifická HRT.

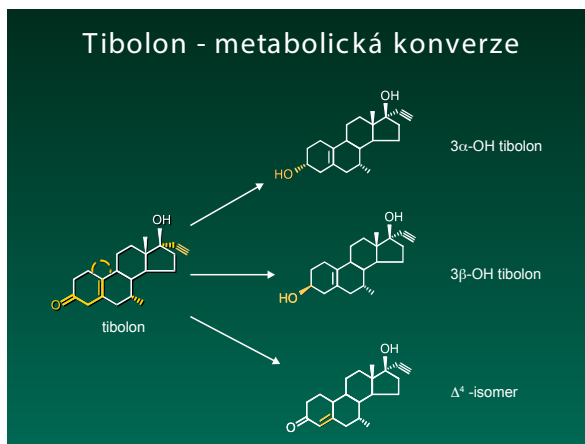
Tibolon je strukturálně příbuzný progestinům odvozeným od 19-nortestosteronu, jež se používají jako perorální antikoncepce. Jeho aktivní metabolity 3 α -hydroxytibolon a 3 β -hydroxytibolon mají estrogenní účinek, Δ^4 -isomer má progestagenní a androgenní efekt (obr. 1). Působí přímo na hormonální receptory a ovlivňují aktivitu enzymatických procesů, které v cílových tkáních určují hladiny vlastních aktivních estrogenů.

Tyto procesy jsou selektivní – to znamená, že v každé tkáni je upřednostňována tvorba jiného metabolitu. Také

jejich účinek na enzymatické procesy je rozdílný. Inhibice sulfatázy je silná v prsu, střední v endometriu (přispívající k antiestrogennímu účinku) a nulová v kosti (umožňující silný estrogenní vliv). Hydroxymetabolity působí na cévní systém, poševní systém a kost stejně jako estrogen.

TIBOLON A KLIMAKTERICKÝ SYNDROM

Vysokou účinnost tibolonu v dávce 2,5 mg denně v léčbě akutního klimakterického syndromu potvrzuje 30 let klinických zkušeností (v Evropě byl na trh uveden v roce 1987). V prospektivní dvojité zaslepené randomizované studii 775 pacientek byl pro dávku 2,5 a 5 mg prokázán oproti placebu



Obr. 1 Metabolismus tibolonu

významný vliv na návaly a pocení již po 4 týdnech, zatímco pro dávku 1,25 mg bylo snížení návalů pozorováno až po 8 týdnech (1).

Srovnávací studie nenalezly rozdíl mezi účinkem tibolonu a HRT, ať již čistě estrogenní s 17 β -estradiolem, estradiol valerátem či konjugovanými equinními estrogeny (CEE – *conjugated equine estrogens*) nebo sekvenčně či kontinuálně gestagenně oponované (EPT – *estrogen progesterone/progestin hormone therapy*) (2–5). Podkladem psychických změn v klimakteriu je pravděpodobně zjištěný pokles hladin β -endorfinu. Podávání tibolonu ve 30leté skupině vedlo na rozdíl od placeba k návratu premenopauzálních hodnot β -endorfinu (6). V oblasti psychiky se účinnost opírá i o androgenní aktivitu Δ^4 -isomeru tibolonu.

V rozsáhlejší dvojité zaslepené prospektivní randomizované studii na 256 postmenopauzálních ženách prokázal tibolon účinnost na náladu hodnocenou ve škále 16 parametrů (7). Tibolon je účinný rovněž v léčbě výpadových jevů způsobených podáváním agonistů gonadoliberinů (8, 9), tedy v pozici *add-back* terapie při léčbě endometriózy. Podkladem dobré snášenlivosti tibolonu je minimální výskyt nežádoucích účinků. Nejčastější příčinou přerušení HRT je nepravidelné krvácení. Tibolon má ovšem významně nižší výskyt této komplikace.

V souboru 1189 žen bylo dosaženo po 4měsíční léčbě tibolonom nejen významného ($p < 0,001$) snížení příznaků menopauzy z hodnoty 37,5 na 18,3 na škále MRS (*menopause rating scale*), ale současně i významného ($p < 0,001$) snížení podílu žen s nepravidelným krvácením z 15,9 na 6,8. Incidence nežádoucích účinků dosáhla pouhých 3,1 %, přičemž v 1,2 % případů se stavy jako např. akné, padání vlasů, zvýšení tlaku krve, otoky nohou či žilní obtíže vyskytovaly již před začátkem léčby (10). Také podle konsenzu panelu expertů (11) je tibolon v léčbě příznaků akutního klimakterického syndromu prokazatelně stejně účinný jako HRT (tab. 1). Díky spojení vysoké účinnosti s bezpečností je jeho podávání spojeno se zlepšením kvality života (tab. 2).

TIBOLON A JEHO VLIV NA PRS

Byly vedeny rozsáhlé diskuse o tom, zda je mamografická denzita rizikovým faktorem pro karcinom prsu, či nikoli. Nicméně oba tábory se shodnou na tom, že získaná mamografická denzita při užívání HRT může snížit záchytnou schopnost mamografie (13).

V prospektivní roční srovnávací studii – na rozdíl od kombinace CEE + medroxyprogesteron acetát (MPA) – tibolon vyvolal snížení mamografické denzity díky redukcí proliferace a stimulaci apoptózy. Po roce léčby tibolonom bylo dosaženo významného rozdílu ($p = 0,007$) v mamografické denzitě i její změně ($p = 0,00053$), expresi markeru proliferace Ki-67 i apoptózy Bcl-2 (14).

V prospektivní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii s EPT v kombinaci 2 mg estradiol (E2) + 1 mg norethisteron acetát prokázal tibolon významně ($p < 0,001$) nižší negativní vliv na mamografickou denzitu, *de facto* srovnatelný s placebem. Riziko zvýšení mamografické denzity při užívání tibolonu v této studii činilo 0,12 (0,04–0,37) (15).

Průkazem dlouhodobé bezpečnosti tibolonu z pohledu mamografické denzity jsou výsledky 10letého sledování 22 žen užívajících tibolon a 10 žen bez léčby, přičemž nebyl zaznamenán rozdíl v mamografické denzitě mezi skupinami před léčbou a po ní (16).

V roční studii na 260 ženách s fibrocystickou mastopatií (kterým byly podávány placebo, tibolon, CEE, CEE + MPA, E2 transdermální + MPA, E2 transdermální) došlo pouze ve skupině s tibolonom k významné změně, a to ke zmenšení průměrné velikosti cyst ze $7,29 \pm 2,48$ mm na $2,0 \pm 3,68$ mm ($p < 0,001$) (17).

Ve výše citované studii, kterou publikovali Lundström et al. (15) byl prokázán i významně ($p < 0,001$) nižší výskyt mastodynii po tibolonu (3,6 %) oproti E2 + NETA (33 %). Toto zjištění odpovídá dřívějším nálezům srovnávacím tibolon s CEE+ MPA, jež publikovali Hammar et al. (18) na souboru 437 žen (20 % vs. 54 %; $p < 0,0001$), Huber et al. (19) na souboru 501 žen (2,4 % vs. 17,1 %; $p < 0,0001$) a další.

Tab. 1 Účinnost tibolonu

Indikace	Konsenzus panelu expertů	Stupeň EBM
Akutní klimakterický syndrom	stejně účinný jako HRT	prokázáno
Urogenitální příznaky	léčí atrofii a zmírňuje příznaky	prokázáno
Libido a sexualita	pozitivní vliv na kvalitu sexuality vyšší než perorální HRT; chybějí randomizované studie	možné, biologicky vysvětlitelné
Nálada a deprese	pozitivně ovlivňuje náladu	názor expertů, biologicky vysvětlitelné
Kvalita života	klinické zkušenosti ukazují zlepšení	názor expertů
Prevence osteoporózy	stejně účinný jako HRT	prokázáno

Tab. 2 Bezpečnost tibolonu

Zkoumaný parametr/oblast	Konsenzus panelu expertů	Stupeň EBM
Mastalgie a napětí prsů	nižší výskyt ve srovnání s EPT	prokázáno
Prsní denzita	nezvyšuje prsní denzitu	prokázáno
Bezpečnost pro prs	bez výsledků nelze otázku uzavřít	neuzavřeno
Endometrium	nestimuluje endometrium; není nutno přidávat gestagen; nižší výskyt krvácení než při EPT	prokázáno
Kardiovaskulární systém	výsledky randomizovaných studií zatím nejsou k dispozici	neuzavřeno
Celková snášenlivost	je dobře snášen; nemá klinický vliv na tělesnou váhu	prokázáno

Jediná významná studie ukazující zvýšení rizika karcinomu prsu u žen užívajících tibolon byla *Million Women Study* (MWS) (20). V souboru 1 084 110 žen sledovaných po dobu 2,6 roku bylo zachyceno 9364 případů karcinomu prsu, incidence tedy v této studii činila 3,3 případu na 1000 žen a rok. Z údajů pacientek pak vyšlo neobvykle vysoké relativní riziko (RR) pro uživatelské tibolonu 1,44 (95% interval spolehlivosti [CI] 1,25–1,65) při RR pro čistě estrogenní substituci 1,3 a estrogen-gestagenní kombinaci 2,0.

Nicméně jiná – rovněž britská – studie (GPRD) na populaci 500 tisíc žen za 7 let zaznamenala pouze 6347 případů karcinomu prsu, tedy incidence 1,8 případu na 1000 žen a rok. Obdobná incidence 2,0 byla zaznamenána i ve skupině žen, jež odmítly účast ve studii MWS, která původně oslovila kolem 3 milionů žen. V MWS užívalo HRT 52 % žen, v GPRD jen 32 %.

Zcela nezvyklý a biologicky obtížně vysvětlitelný je také prudký nárůst relativního rizika na 1,45 pro všechny uživatelské HRT v MWS již v prvním roce užívání (95% CI 1,14–1,78). Ve studii bylo jen 6 % žen užívajících tibolon a hodnocení zcela opomíjí fakt, že tibolon byl v té době předepisován právě ženám ve vyšším riziku karcinomu prsu.

VELKÉ RANDOMIZOVANÉ STUDIE

V prvním desetiletí 21. století proběhlo s tibolonom několik rozsáhlých, a tedy i nákladných multicentrických randomizovaných studií (tab. 3). Byly vedeny snahou o rozšíření užívání tibolonu ve Spojených státech amerických a prokázání jeho absolutní bezpečnosti ve vztahu ke karcinomu prsu. Selhání těchto snah a současné ukončení ochrany patentu tibolonu před generickými firmami znamenalo na jistou dobu konec jeho odborné propagace.

Studie **LISA** (*Livial International study in Sexual Arousal disorders*) srovnávala sexualitu, krvácení a mastodynie v souboru 403 žen průměrného věku 56 let randomizovaných na 24 týdnů k užívání 2,5 mg tibolonu nebo transdermální kombinaci 0,05 mg estradiolu + 0,14 mg norethisteron acetátu. Zlepšení sexuality podle *Female Sexual Function Index* (FSFI) bylo stejné pro obě skupiny ve 12. týdnu, ale významně ($p = 0,025$) vyšší po 24 týdnech užívání tibolonu. V obou skupinách došlo k významnému poklesu skóre *Female Sexual Distress Scale* ($p < 0,001$). V případě tibolonu byla lepší kontrola krvácení (24 vs. 76 % žen s krvácením; $p < 0,001$) jak ve formě špinění (v týdnu 1–12 16 vs. 56 %; $p < 0,001$, v týdnu 13–24 12 vs. 51 %; $p < 0,001$), tak ve formě silnějšího krvácení (0 vs. 11 %; $p < 0,001$).

Při užívání tibolonu byl rovněž nižší (4 vs. 11 %; $p = 0,015$) výskyt bolesti prsů (21, 22).

STEP (*Study of Tibolone's Effect on osteopenia*) je dvojité zaslepené srovnávací studie s podáváním 1,25 mg tibolonu a 60 mg raloxifenu postmenopauzálním osteopenickým ženám ve věku 60–69 let. V souboru 308 žen oba léky významně zvyšovaly kostní denzitu (BMD – *bone mineral density*). Tibolon prokázal oproti raloxifenu vyšší zvýšení BMD v bederní páteři (v prvním roce 2,2 vs. 1,2 %, $p < 0,01$; ve 2. roce 3,8 vs. 2,1 %; $p < 0,001$) i v krčku kosti stehenní ($p < 0,005$). Snížení hodnot C-telopeptidu, kolagenu I i osteokalcinu bylo významné při obou modalitách (23).

Studie **LIFT** (*Long term Intervention on Fractures with Tibolone*) sledovala vznik nových osteoporotických zlomenin u 4538 postmenopauzálních žen ve věku 60–85 let s osteoporózou (T-skóre $\leq -2,5$ nebo $\geq -2,0$ při současné zlomenině obratlí) při podávání 1,25 mg tibolonu nebo placeba současně s vitamínem D a kalcie. 3leté sledování bylo ukončeno v roce 2006 s prodloužením o další 2 roky, které však bylo zastaveno pro nárůst incidence cévních mozkových příhod. Studie LIFT prokázala zlepšení kostní minerální denzity v obou lokalitách (bederní páteři, krčku kosti stehenní), snížení zlomenin obratlí s RR 0,55 (95% CI 0,41–0,74; $p < 0,001$) a mimoobratlových zlomenin s RR 0,74 (95% CI 0,58–0,93; $p = 0,01$) s vyšším účinkem u žen s anamnézou zlomeniny. Skupina s tibolonom měla i nižší výskyt karcinomu prsu s RR 0,32 (95% CI 0,13–0,82; $p = 0,02$) a kolorektálního karcinomu s RR 0,31 (95% CI 0,1–0,96; $p = 0,04$). Přes neutrální vliv na kardiovaskulární a tromboembolické nemoci došlo k nárůstu cévních mozkových příhod s RR 2,19 (95% CI 1,14–4,23; 1,2 % vs. 0,6 %; $p = 0,02$) (24).

Studie **LIBERATE** (*Livial Intervention following Breast Cancer Efficacy, Recurrence and Tolerability, Endpoint*) byla postavena na 5leté aplikaci 2,5 mg tibolonu nebo placeba u 2600 symptomatických žen s anamnézou karcinomu prsu. V letech 2002–2004 bylo v 245 centrech 31 zemí randomizováno 3148 žen s anamnézou operačního řešení karcinomu prsu ve stadiu T1–3 N0–2 M0 s vazomotorickými příznaky akutního klimakterického syndromu: 1556 žen užívalo tibolon, 1542 placebo, jejich průměrný věk činil $52,7 \pm 7,3$ roku, odstup od operace $2,1 \pm 1,3$ roku, 58 % zařazených pacientek mělo při operaci metastázy v uzlinách, 71 % bylo ER-pozitivních, 67 % užívalo tamoxifen a 6,5 % inhibitory aromatáz. Příznaky akutního klimakterického syndromu poklesly o více než 55 % při užívání tibolonu a přibližně o 30 % při užívání placeba. Také kostní minerální denzita byla významně vyšší ve srovnání

Tab. 3 Multicentrické randomizované studie s tibolonom

Studie	Počet účastnic	Věk	Dávka (mg)	Srovnáno s
LISA	403	48–68	2,5	transdermálně E2/NETA
STEP	308	60–79 osteoporóza	1,25	raloxifen 60 mg
LIBERATE	3098	45–60 ca prsu	2,5	placebo
OPAL	866	45–79	2,5	CEE/MPA placebo
TOTAL	572	45–65	2,5	E2/NETA
THEBES	3224	50–58	1,25 2,5	CEE/MPA
LIFT	4538	60–85 osteoporóza	1,25	placebo

s placebem. Studie byla předčasně ukončena průměrně po 3,1 roku léčby. V této extrémně rizikové skupině vedl tibolon ke zvýšení RR recidivy karcinomu prsu na 1,4 (95% CI 1,14–1,7; $p = 0,001$) s 237 (15,2 %) případy po tibolonu a 165 (10,7 %) případy po placebu (25).

THEBES (*Tibolone Histology on the Endometrium and Breast Endpoints Study*) je multicentrická randomizovaná dvojité zaslepená studie, která pomocí biopsie endometria hodnotila bezpečnost 2letého podávání tibolonu v dávce 1,25 mg nebo 2,5 mg oproti CEE 0,625 mg/MPA 2,5 mg (v poměru 1 : 1 : 2) v souboru zdravých postmenopauzálních žen. Screening podstoupilo 5185 žen, randomizováno bylo 4446 žen, zařazeny byly pouze ženy s atrofickým (87,29 %) a inaktivním endometriem (0,25 %). Výsledný soubor tedy zahrnoval 3240 žen průměrného věku $54,4 \pm 4,4$ roku s odstupem od menopauzy $4,5 \pm 3,6$ roku. Studie potvrdila bezpečnost obou dávek tibolonu pro endometrium (0 případů hyperplazie endometria vs. 2 případy pro CEE/MPA). Amenorea byla referována v 78,7 % případů pro 1,25 mg tibolonu, 71,4 % pro 2,5 mg tibolonu a 44,9 % pro CEE/MPA. Výskyt bolesti prsů byl oproti HRT nižší pro obě dávkování tibolonu (4 % vs. 13 %; $p < 0,001$) (26, 27).

TOTAL (*Trial to Compare the Effects of Tibolone and Continuous Combined Low-Dose Estradiol/Noresterone*) je multicentrická studie randomizující 572 symptomatických postmenopauzálních žen ve věku 45–65 let pro 2,5 mg tibolonu, nebo 1 mg estradiolu/0,5 mg norethisteron acetátu. Studie prokázala identické snížení návalů a příznivý účinek na poševní sliznici ve srovnání s HRT při významně lepším profilu vaginálního špinění a krvácení po 3 měsících (18,3 vs. 33,1 %; $p < 0,001$) i 9 měsících (11 vs. 19 %; $p < 0,05$). Tibolon byl spojen s nižší prevalencí bolestí prsů oproti nízkodávkované HRT (3,2 vs. 9,8 %; $p < 0,001$) (28).

Studie **OPAL** (*Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone*) sledovala 3 roky soubor 866 žen ve věku 45–79 let randomizovaných k tibolonu 2,5 mg a CEE 0,625 mg/MPA 2,5 mg nebo k placebu s primárními cíli: stavem cévní stěny *arteria carotis* měřením tloušťky intima-media a kostní denzita bederní páteře a krčku kosti stehenní u zdravých postmenopauzálních žen. Tibolon snížil koncentraci triglyceridů i cholesterolu a obou jeho frakcí, zatímco HRT příznivě zvýšila koncentraci HDL cholesterolu při stejném nárůstu tloušťky komplexu intima-media karotid (TIM). Roční nárůst TIM při užívání tibolonu činil 0,0077 mm (95% CI 0,0051–0,0103), při CEE/MPA 0,0074 mm (95% CI 0,0048–0,0099), v placebové

skupině 0,0035 mm (0,0009–0,0061), tedy u obou léčebných skupin významně vyšší než při podávání placeba. Obtížnost interpretace studie ukazuje fakt, že v placebové skupině se v Evropě TIM snižuje a v USA zvyšuje (29, 30).

ZÁVĚR

V léčbě akutního klimakterického syndromu je tibolon plně srovnatelný s dostupnými modalitami HRT. Lepších výsledků dosahuje v oblasti ovlivnění psychiky a sexuality postmenopauzálních žen. Z hlediska bezpečnosti je zcela prokázán jeho příznivý vliv na mamografickou denzitu. Tibolon je tak srovnatelně bezpečný s estrogenní terapií a pravděpodobně bezpečnější než estrogen-gestagenní léčba.

Tibolon by měl být primárně volen u postmenopauzálních žen s poruchami sexuality a nálady, s mastalgiemi a vysokou prsní denzitou. Také ženy již užívající HRT se stejnými problémy nebo s nepravidelným krvácením bez histologického podkladu by měly být převedeny z HRT na tibolon.

Literatura

1. Landgren MB, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA et al. Dose response analysis of effect of tibolone on climacteric symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1109–1114.
2. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J et al. A double blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904–911.
3. Huber J, Palacios S, Berglund L et al. The effect of tibolone compared with CEE continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 886–893.
4. Mendoza N, Pison JA, Fernandez M et al. Prospective, randomised study with three HRT regimens in postmenopausal women with an intact uterus. *Maturitas* 2002; 41: 289–298.
5. Barakat EC, Barbosa IC, Giordano MG et al. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *Climacteric* 2002; 5: 60–69.
6. Davis SR. The effect of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 9: 162–170.
7. Tax L, Goorissen EM, Kucovic PM. Clinical profile Org OD14. *Maturitas* 1987 (Suppl 1): 3–13.
8. Lindsay PC, Shaw RW, Coeling Benning HJ et al. The effect of add back treatment with tibolone on patients treated with the GnRH agonist triptorelin. *Fertil Steril* 1996; 65: 342–348.

Tab. 4 Guidelines – kde dát přednost tibolonu před HRT

Postmenopauzální ženy s akutním klimakterickým syndromem
• se snížením sexuální apetence či sexuální dysfunkcí
• s poruchami nálady
• s anamnézou premenopauzálních mastalgií a napětí v prsech
• s vysokou prsní denzitou
Převod z HRT na tibolon
• při mastalgiích či napětí v prsech
• při zvyšování prsní denzity s nutností opakování či nečitelností mamogramu
• při poruchách nálady
• při poruchách sexuální apetence
• při nepravidelném krvácení bez histopatologického podkladu
Možnost využití u mladších žen
• při předčasném ovariálním selhání – u sexuální dysfunkce a poruch nálady
• při dlouhodobé add-back terapii agonisty GnRH

9. Palomba S, Affinito P, Di Carlo C et al. Long-term administration of tibolone plus GnRH agonist for the treatment of uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 1999; 72: 889–895.
10. Egarter C, Sator M, Berghammer P et al. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 64: 281–286.
11. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. *Maturitas* 2005; 51: 21–28.
12. Meeuwse IB, Samson MM, Duursma SA et al. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41: 35–43.
13. Fait T, Žižka Z. Mammographic density – a risk factor for breast cancer. *Prague Medical Report* 2007; 108: 205–214.
14. Valdivia I, Campodónico I, Capia A et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81: 617–623.
15. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *AJOG* 2002; 186: 717–722.
16. Bruce D, Robinson J, McWilliams S et al. Long-term effects of tibolone on mammographic density. *Fertil Steril* 2004; 82: 1343–1347.
17. Yen MC, Dede M, Goktolga U et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with benign fibrocystic mastopathy. *Climacteric* 2003; 6: 146–150.
18. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J et al. A double blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *BJOG* 1998; 105: 904–911.
19. Huber J, Palacios S, Berglund L et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109: 886–893.
20. Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas* 2003; 46: 1–6.
21. Nijland EA, Nathorst-Boos J, Palacios S et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 2009; 12: 114–121.

22. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boos J et al. Tibolone and E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women. *J Sex Med* 2008; 5: 646–656.
23. Delmas PD, Davis SR, Hensen J et al. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1153–1160.
24. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effect of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697–708.
25. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–146.
26. Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A et al. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study. *Fertil Steril* 2007; 88: 866–878.
27. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 911–918.
28. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007; 114: 1522–1529.
29. Bots ML, Evans GW, Riley W et al. The effect of tibolone and continuous combined CEE plus MPA on progression of CIM thickness. *Eur Heart J* 2006; 27: 746–755.
30. Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA. Effects of tibolone and continuous CEE/MPA on the endometrium and vaginal bleeding. *AJOG* 2006; 195: 1320–1327.

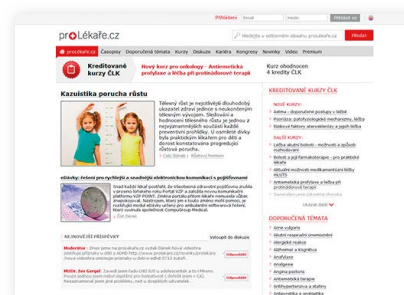
ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Tel.: 224 434 258
e-mail: tomas.fait@fnmotol.cz

pr+ Lékaře.cz

- + on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- + kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- + kurzy napříč specializacemi
- + absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekare.cz
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Sedavé chování a adipozita u žen starších 55 let

¹Jana Pechová, ¹Jana Pelclová, ²Aleš Gába, ³Izabela Zajac-Gawlak, ⁴Lenka Tlučáková, ¹Jan Dygrýn, ¹Zuzana Svozilová, ⁵Hana Lepková

¹Institut aktivního životního stylu, Fakulta tělesné kultury UP v Olomouci

²Katedra přírodních věd v kinantropologii, Fakulta tělesné kultury UP v Olomouci

³Katedra teorií i metody výchovy fyzického, Akademia wychowania fizycznego, Katowice, Polsko

⁴Katedra športovej edukológie a humanistiky, Fakulta športu Prešovskej univerzity, Slovensko

⁵Centrum sportovních aktivit, Vysoké učení technické v Brně

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 112–117

SOUHRN

Cílem studie bylo podrobně popsat sedavé chování ve skupině starších žen a prozkoumat jeho souvislost s adipozitou. Analyzovali jsme data 314 starších žen (66,6 ± 6,5 roku) z Česka, Slovenska a Polska. Ukazatelem adipozity bylo procentuální zastoupení tělesného tuku, které bylo měřeno bioelektrickou impedanční analýzou. Strukturu sedavého chování jsme monitorovali pomocí akcelerometru a analyzovali jsme dílčí epizody sezení v rozsahu 1–9, 10–29 a ≥ 30 minut. Souvislosti jsme zjišťovali pomocí vícenásobné lineární regrese. Našli jsme statisticky významnou souvislost mezi procentuálním zastoupením tělesného tuku a dobou strávenou v epizodách trvajících 10–29 minut ($\beta = 0,03$, $p < 0,01$) a frekvencí všech analyzovaných epizod sezení (rozmezí $\beta -0,08$ až $0,6$; $p < 0,05$), které byly nezávislé na věku, pohybové aktivitě, demografických, socioekonomických a zdravotních faktorech. Struktura sedavého chování se u starších žen prokázala jako významný faktor ovlivňující adipozitu. Při plánování preventivních programů či intervencí by proto neměla být opomíjena redukce sedavého chování.

KLÍČOVÁ SLOVA

adipozita, tuková tkáň, obezita, starší ženy, pohybové chování, epizody sedavého chování

SUMMARY

Pechová J., Pelclová J., Gába A., Zajac-Gawlak I., Tlučáková L., Dygrýn J., Svozilová Z., Lepková H. Sedentary behaviour and adiposity in community-dwelling women aged 55 and older

This study aimed to describe sedentary behaviour in detail and assess its association with adiposity in older adult women. Data from 314 community-dwelling women (mean age 66.6 ± 6.5 years) from Czech Republic, Poland, and Slovakia were analyzed.

Fat mass percentage was used as an indicator of adiposity, measured by bioelectrical impedance analysis. The patterns of sedentary behaviour were monitored using an accelerometer, and 1–9, 10–29 and ≥ 30 min. bouts were analyzed. We performed a multiple linear regression analysis to assess the association between variables.

There was a significant association of fat mass percentage with time spent in bouts with a duration 10–29 min. ($\beta = 0,03$, $p < 0,01$) and the frequency of all analyzed bouts (β ranging $-0,08$ to $0,6$; $p < 0,05$) which was independent of age, physical activity, demographic, socio-economic and health factors. Our results suggest that the sedentary behaviour patterns are significantly associated with adiposity. Reducing of sedentary time should be considered when planning a prevention programs or interventions.

KEYWORDS

adiposity, adipose tissue, obesity, older adult women, physical behavior, sedentary bouts

ÚVOD

Sedavé chování (*sedentary behaviour*), definované jako jakékoli bdělé chování o energetickém výdeji $\leq 1,5$ metabolického ekvivalentu (1), má celosvětově vysokou prevalenci (2, 3). Z definice vyplývá, že jde nejen o sezení u počítače a sledování televize, ale o jakékoli činnosti v sedu, pololehu, lehu a řadí se sem i stoj. Toto chování je spojeno se zdravotními riziky, rozvojem a zhoršováním chronických nemocí (4–6) a zvýšeným rizikem úmrtí (7). U starších osob, které tráví většinu dne sedavými aktivitami (8), byl doložen negativní vliv sedavého chování na zdraví bez ohledu na úroveň jejich pohybové aktivity (9). Proto je nezbytné zaměřit se na výzkum sedavého chování v souvislosti s geriatricky relevantními zdravotními ukazateli. Jedná se o informace, které jsou nezbytné pro rozvoj efektivních strategií na podporu zdraví starších osob.

Sedavé chování lze posuzovat různými metodami, za velmi spolehlivé se přitom považuje přístrojové monitorování za pomoci akcelerometru. Na rozdíl od subjektivních metod si probandí nemusejí pamatovat aktivity z celého dne,

což bývá pro starší osoby náročnější (10, 11). Akcelerometr umožňuje kromě zaznamenání celkového času stráveného sedavým a pohybovým chováním také zjištění jeho specifické struktury. Identifikace detailní distribuce sedavého chování v průběhu dne se jeví jako důležitá při pátrání po vlivech na zdravotní ukazatele související se stárnutím (12, 13).

Čas strávený sedavým chováním lze vyjádřit v epizodách sezení, tzv. *sedentary bouts*, což jsou několikaminutové úseky o různé délce trvání (čas za den či týden) a počtu (frekvenci). Studie, které blíže zkoumaly epizody sedavého chování u starších osob, prokázaly, že většina sedavého chování se odehrává v kratších epizodách, tj. v délce < 30 min u mužů (13) a < 20 min u žen (14). Nicméně tyto studie se blíže zabývaly pouze dobou strávenou v epizodách různé délky, ale nezhledňovaly skutečný počet jejich výskytu. Frekvence epizod sezení rovněž vykazuje významné souvislosti s kardiometabolickými zdravotními indikátory, které jsou nezávislé na celkovém čase stráveném sedavým chováním (15, 16).

U starší populace dochází k involučním změnám ve složení tělesných tkání podmíněných stárnutím. S věkem klesá objem vody v těle, ubývá svalové hmoty, zatímco objem tukové hmoty narůstá (17–20). Prokázala se souvislost mezi malým množstvím pohybové aktivity (18, 21) a přemírou času stráveného sedavými činnostmi (22–26) se zvýšeným rizikem adipozity. Nicméně ve většině zmíněných studií byly použity subjektivní hodnotící metody. Novější studie potvrzují, že přístrojový monitoring ukazuje ještě silnější souvislost s adipozitou (27).

Podrobnější prozkoumání a pochopení struktury sedavého chování je žádoucí, pokud chceme zjistit jeho dopady na zdraví. Prospěšné může být nejen omezení samotného času stráveného sedavými činnostmi, ale i změna jejich struktury. Proto je třeba zvažovat nejenom celkový čas strávený sedavým chováním, ale také charakteristiky sedavého chování jako epizody různého trvání a četnosti. Cílem této studie proto bylo prozkoumat sedavé chování probíhající v krátkých i dlouhých úsecích a jeho vztah k adipozitě. Popsali jsme rovněž frekvenci a trvání epizod sedavého chování a jejich průřezové asociace s adipozitou ve skupině starších žen ze tří středoevropských zemí.

SOUBOR A METODIKA

ÚČASTNÍCI A DESIGN STUDIE

K účasti na výzkumném měření byly přizvány ženy navštěvující seniorkluby nebo účastníci se programů univerzit třetího věku v Česku, na Slovensku a v Polsku. 409 žen starších 55 let podstoupilo analýzu tělesného složení a monitorování pohybové aktivity (PA) a sedavého chování akcelerometrem. Do studie nebyly zařazeny ženy, které v posledních 12 měsících podstoupily operaci kyčelního či kolenního kloubu nebo se potýkaly s jiným fyzickým omezením, jež by mohlo ovlivnit analýzu tělesného složení a monitorování sedavého a pohybového chování (např. motorickou dysfunkcí, amputací, parézou...). Rovněž byly vyřazeny ženy, které v posledních 12 měsících pravidelně užívaly diuretika (28).

Měření probíhalo v jarních (koncem března až začátkem června) a podzimních (v říjnu až začátkem prosince) měsících, aby chom se vyhnuli horkému či naopak mrazivému počasí a měnícím se sezónním podmínkám. Účastnice pocházely ze tří zemí střední Evropy, které jsou si velmi podobné sociokulturně i z pohledu urbanistického.

Výzkum byl schválen etickou komisí Fakulty tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci (č. 20/2016) v souladu s etickými standardy Helsinské deklarace Světové lékařské asociace. Před vlastní realizací výzkumu účastnice podepsaly tištěný informovaný souhlas.

HODNOCENÍ ADIPOZITY

A ANTROPOMETRICKÝCH PARAMETRŮ

Tělesná výška byla stanovena s přesností na 0,1 cm pomocí přenosného antropometru P-375 (Trystom, Olomouc, ČR) a tělesná hmotnost s přesností na 0,1 kg. Vypočítali jsme index tělesné hmotnosti (BMI) jako podíl hmotnosti účastnic a druhé mocniny jejich tělesné výšky. Podváha byla definována jako BMI < 18,5 kg/m², nadváha jako BMI ≥ 25 kg/m² a obezita jako BMI ≥ 30 kg/m² podle mezinárodního dělení (29).

Tělesná adipozita hodnocená multifrekvenční bioelektrickou impedanční analýzou (přístrojem InBody 720, Biospace

Co. Ltd., Soul, Jižní Korea) byla vyjádřena jako procentuální zastoupení tělesného tuku (FM% - *fat mass percentage*). Metoda multifrekvenční bioelektrické impedanční analýzy je dostatečně přesná pro stanovení adipozity u starších žen s rozdílnou hmotností a úrovní fyzické aktivity (PA) (30). Všechna vyšetření proběhla vestoje, účastnice byly lehce oblečeny a naboso.

VYŠETŘENÍ SEDAVÉHO CHOVÁNÍ A POHYBOVÉ AKTIVITY

Všechny účastnice byly požádány, aby po dobu 1 týdne nosily akcelerometr ActiGraph GT1M (Manufacturing Technology Inc., Florida, USA) upevněný na oblečení nad pravou přední spinou kosti kyčelní. Účastnice obdržely akcelerometr ihned po vyšetření tělesného složení a byly instruovány, aby přístroj sundávaly před vodními aktivitami a na dobu spánku. Validní záznam musel zahrnovat alespoň 4 dny monitorování trvající nejméně 10 hodin denně, včetně jednoho víkendového dne (31).

K nastavení přístroje i exportu dat byl použit software ActiLife v6. 13. 1 (Pensacola, Florida, USA). Interval sběru dat byl nastaven na minutový interval. Data byla z ActiGraphu exportována jako úhrnný součet surových dat (cpm - *counts per minute*). *Non-wear time*, kterým rozumíme interval rozpoznaní, kdy přístroj nebyl nošen, byl definován jako interval 60 po sobě následujících minut nulových cpm tolerující dvě nenulové hodnoty.

Protože bylo již dříve zjištěno (32–35), že starší ženy ze střední Evropy jsou více pohybově aktivní, rozmezí cpm definované pro různé pohybové chování bylo určeno podle kategorií dle Freedsonové et al. (36). Sedavé chování bylo definováno jako součet všech minut obsahujících 0–99 cpm, lehce intenzivní PA v rozmezí 100–1951 cpm a středně zatěžující PA (MVPA - *moderate-to-vigorous physical activity*) ≥ 1952 cpm. Dále jsme definovali tři časové úseky (epizody) pro zhodnocení struktury sedavého chování: 1–9, 10–29, ≥ 30 min. Pro každou délku epizody sezení jsme vypočítali celkové trvání (součet všech minut strávených v epizodě definované délky za den či týden) a frekvenci (celkový počet epizod této délky za den či týden).

KOVARIÁTY

Několik proměnných bylo v analýze adjustováno, aby byl odstraněn jejich vliv na zkoumaný vztah. Kvůli vysoké variabilitě hodnot napříč souborem byla zohledněna doba nošení přístroje. Dále jsme do modelů analýz přidali několik doplňujících proměnných, které byly již dříve popsány jako prediktory sedavého chování (37). Tyto informace jsme získali z dotazníku, který účastnice vyplňovaly v den zahájení monitoringu akcelerometry. Dotazník zjišťoval údaje demografické (věk a zaměstnanecký status), socioekonomické (vzdělání), zdravotní (subjektivně vnímané zdraví), behaviorální (PA a kuřáctví) a faktory prostředí (bydlení v bytě, velkém městě). Současný zaměstnanecký stav byl zjišťován otázkou „Máte v současnosti zaměstnání?“; bytové podmínky otázkou „V jakém typu obydli žijete?“ s možností odpovědět byt nebo rodinný dům; vzdělání otázkou „Jaké je vaše nejvyšší dosažené vzdělání?“. Subjektivně vnímané zdraví hodnotily účastnice v obecné rovině na škále „výborný“, „velmi dobrý“, „dobrý“, „přijatelný“ nebo „špatný“. Dále jsme odlišili majitelky psů a ženy žijící ve velkých městech (≥ 100 000 obyvatel), neboť tyto proměnné ukázaly silnou souvislost s PA a sedavým chováním ve starší populaci (38, 39). Proměnné byly následně převedeny do binárního formátu.

STATISTICKÁ ANALÝZA

Pro nynější analýzu jsme vyřadili 95 žen s nevalidními daty, konečný soubor tvořilo 314 žen. Všechny analýzy byly provedeny v softwaru SPSS v.22 (IBM SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Deskriptivní statistika je prezentována jako průměr, směrodatná odchylka (SD) a 95% interval spolehlivosti (CI), pokud není uvedeno jinak.

80% účastnic mělo data z akcelerometrů ze 7 validních dní. Data z akcelerometrů všech účastnic byla upravena podle doby nošení přístroje. Vícenásobnou lineární regresí jsme analyzovali vztahy mezi adipozitou (závislá proměnná) a trváním a frekvencí epizod sedavého chování (nezávislé proměnné). Z dostupných proměnných jsme určili také faktory potenciálně ovlivňující vztah (37), jež jsme zahrnuli do analýzy jako kovariáty v jednotlivých modelech.

Model 1 zohledňuje věk účastnic a dobu nošení přístroje. Případné ovlivnění vztahu MVPA bylo dodatečně zohledněno v modelu 2. Lehce intenzivní PA nebyla zařazena mezi ovlivňující faktory kvůli vysoké kolinearitě. Korelační koefi-

cient mezi dobou strávenou lehce intenzivní PA a sedavým chováním byl $< -0,7$. Model 3 byl dodatečně adjustován pro zaměstnanecký status, vzdělání, subjektivně vnímané zdraví, kuřáctví a environmentální faktory (bydlení v bytě a velkém městě) v binární podobě.

VÝSLEDKY

DESKRIPTIVNÍ ANALÝZA

Do analýzy byla zařazena data od 314 starších žen (tab. 1). Takřka dvě třetiny žen byly na základě BMI klasifikovány do kategorií s nadváhou (42 %) nebo s obezitou (23 %). Ženy nosily akcelerometr v průměru 13,9 hodiny denně. Průměrně strávily 7,8 hodiny denně sedavým chováním, 5,4 hodiny denně lehce intenzivní PA a 38 minut denně MVPA. Pohybová doporučení dle Světové zdravotnické organizace (40) dosáhnout v alespoň 10minutových epizodách 150 minut MVPA týdně plnilo 117 žen (37 %). V jakkoli dlouhých (tj. alespoň minutových) epizodách dosáhlo 150 min MVPA týdně 192 žen (60 %).

Struktura sedavého chování je vyjádřena v epizodách různé délky (1–9, 10–29, ≥ 30 min). Ženy trávily nejvíce času v epizodách v trvání < 10 min (tab. 1, obr. 1).

Obr. 1 znázorňuje trvání a frekvenci epizod sedavého chování napříč kvartily FM%. Starší ženy s nejnižším zastoupením FM% trávily více času v nejkratších epizodách (1–9 min), kterých také nasbíraly nejvíce. Frekvence těchto krátkých epizod zároveň vypovídá o množství přestávek vyplněných PA (15), což znamená, že ženy sice seděly více, ale kratce, a sedavé činnosti častěji přerušovaly. Oproti tomu ženy s nejvyšším zastoupením FM% nasbíraly více epizod v délce ≥ 10 min a zároveň ve středně dlouhých a dlouhých epizodách trávily nejvíce času.

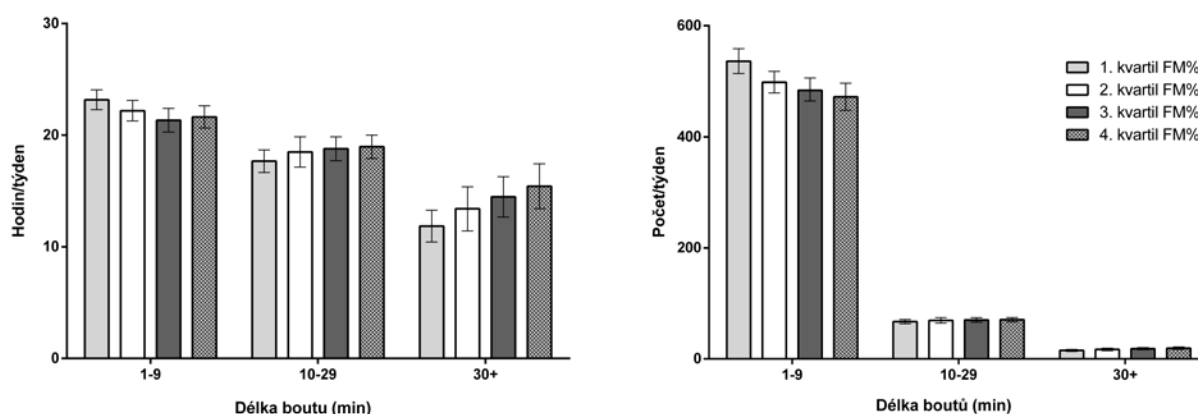
TRVÁNÍ EPIZOD SEDAVÉHO CHOVÁNÍ

Doba strávená v epizodách sezení byla signifikantně asociovaná s FM% (tab. 2). Vícenásobná lineární regrese odhalila pozitivní asociaci s FM% u epizod sezení trvajících 10–29 min, která přetrvala také po adjustaci všech proměnných v modelu 3 ($\beta = 0,03$; $p < 0,01$). Vliv sedavého chování je v tomto případě nezávislý na MVPA a dalších zohledněných kovariátech. Hodina denně navíc strávená sedavou činností alespoň v délce 10–29 min je tak asociovaná s nárůstem tělesného tuku o 1,8 %. V případě déletrvajících epizod sezení (≥ 30 min) se pozitivní asociace po adjustaci neukázala významná.

Tab. 1 Deskriptivní charakteristiky participantek (n = 314)

Parametr	Průměr	SD	95% CI
Věk a antropometrické charakteristiky			
Věk (roky)	66,6	6,5	65,9–67,3
Tělesná výška (cm)	160,9	6,5	160,2–161,7
Tělesná hmotnost (kg)	70,2	12	68,8–71,5
Index tělesné hmotnosti (kg/m ²)	27,1	4,4	26,6–27,6
Procentuální zastoupení tělesného tuku (%)	36,1	7,1	35,3–36,9
Pohybová aktivita			
Lehce intenzivní pohybová aktivita (min/den)	325,6	83,5	316,3–334,9
Středně zatěžující pohybová aktivita (min/den)	38,6	23,7	35,9–41,1
Doba nošení přístroje (min/den)	831,4	69,9	823,7–839,2
Sedavé chování			
Čas strávený sedavým chováním (min/den)	465,9	87,6	456,1–475,6
Trvání epizod sedavého chování (min/den)			
1–9 min	189,1	37,4	184,9–193,2
10–29 min	158,4	43	153,7–163,2
≥ 30 min	118,4	70	110,6–126,2
Frekvence epizod sedavého chování (počet/den)			
1–9 min	71	14,5	69,4–72,6
10–29 min	9,9	2,6	9,6–10,2
≥ 30 min	2,5	1,3	2,4–2,7
Hmotnostní status (n; % n)			
Podváha	2 (0,6)		
Normální hmotnost	108 (34,4)		
Nadváha	133 (42,4)		
Obezita	71 (22,6)		
Osobní údaje (n; % n)			
Vyšší vzdělání (> 13 let)	153 (49)		
Zaměstnání (ano)	56 (18)		
Bydlení v bytě (ne v domě)	199 (63)		
Lokalita $\geq 100\,000$ obyvatel	173 (55)		
Vlastnictví psa (ano)	60 (19)		
Současný kuřák (ano)	14 (4,5)		

Pozn.: n = počet participantek; SD = směrodatná odchylka; CI = interval spolehlivosti.



Obr. 1 Trvání (hod/týden) a frekvence (počet/týden) epizod sedavého chování v souboru starších žen napříč kvartily procentuálního zastoupení tělesného tuku (FM%)

FREKVENCE EPIZOD SEDAVÉHO CHOVÁNÍ

Jak ukazuje tab. 2, frekvence velmi krátkých epizod sedavého chování byla negativně asociovaná s FM% (rozmezí β $-0,003$ až $-0,01$). Na rozdíl od krátkých epizod byla frekvence delších úseků sezení s indikátorem FM% asociovaná pozitivně. Významné asociace přetrvaly i ve třetím adjustovaném modelu. Vyšší frekvence ≥ 30 minutových epizod sezení je spojena s nejvíce nepříznivým vlivem na adipozitu. Navýšení o 1 epizodu denně v délce ≥ 30 min je spojeno s téměř dvojnásobným nárůstem FM% ve srovnání s navýšením o 1 epizodu v délce 10–29 minut denně.

DISKUSE

V této průřezové studii jsme zjistili významné souvislosti mezi objektivně zjištěnou adipozitou a strukturou sedavého chování u starších žen. Regresní analýza odhalila pozitivní asociace mezi adipozitou a frekvencí epizod sedavého chování i jejich trváním. Tyto asociace se ukázaly nezávislé na kovariátech, věku, PA, demografických, socioekonomických, zdravotních a environmentálních faktorech. Naše práce doplňuje dosavadní důkazy o významu přístrojového monitorování u starších osob ve středoevropském regionu.

Po menopauze vykazují starší ženy vyšší riziko rozvoje adipozity. Metabolické změny mohou zásadně ovlivnit fyzickou kondici ženy, což může omezit možnost pravidelně vykonávat PA (41), proto je zásadní popsat rizikové faktory, např. vztah sedavého chování k adipozitě, aby mohla být zavedena opatření pro prevenci chronických onemocnění ve vyšším věku.

V průměru strávily ženy v našem souboru sezením necelých 8 hodin denně. Navzdory vysoké hodnotě se jedná o příznivý výsledek, protože dosavadní šetření ve starší populaci uvádělo delší průměrný čas sezení, a to 8 hod/den (42), 8,5 hod/den (43), nebo dokonce 9,4 hod/den (8) a 9,7 hod/den (14).

Studie, ve kterých se autoři zabývali epizodami sedavého chování, rovněž dokládají převahu epizod v kratším trvání (< 30 min), v nichž se následně uskutečnila většina sedavých činností (13, 14, 44). Naopak velké množství sedavého chování v epizodách dlouhých ≥ 30 min udávala na reprezentativním souboru americká studie REGARDS (45), kde bylo u starších osob zjištěno, že téměř 50 % denní doby stráví sedavým chováním. Ve studii REGARDS však autoři použili nižší hranice pro definování sedavého chování (0–49 cpm) a také odlišný akcelerometr, což mohlo přispět k tak rozdílným výsledkům. Závěry zmíněných prací potvrzují,

Tab. 2 Vztah mezi FM% a trváním a frekvencí epizod sedavého chování

Délka epizody (min)	Model 1 FM%				Model 2 FM%				Model 3 FM%		
	β	95% CI	p		β	95% CI	p		β	95% CI	p
Trvání epizod sedavého chování (min/den)											
1–9	–0,003	–0,02 až 0,02	0,82		–0,01	–0,03 až 0,01	0,35		–0,01	–0,03 až 0,01	0,32
10–29	0,03 ⁺	0,01–0,05	0,002		0,02*	0,01–0,04	0,01		0,03 ⁺	0,01–0,04	0,005
30+	0,02 ⁺	0,01–0,03	0,004		0,01	–0,001 až 0,02	0,06		0,01	0,000–0,02	0,052
Frekvence epizod sedavého chování (počet/den)											
1–9	–0,06	–0,12 až 0,000	0,05		–0,07*	–0,13 až –0,02	0,01		–0,08*	–0,13 až –0,02	0,005
10–29	0,44 ⁺	0,13–0,74	0,005		0,32*	0,03–0,61	0,03		0,35*	0,06–0,64	0,02
30+	0,92 ⁺	0,30–1,54	0,004		0,57	–0,01 až 1,16	0,054		0,60*	0,02–1,17	0,04

Pozn.: FM% = procentuální zastoupení tělesného tuku; β = regresní koeficient; **CI** = interval spolehlivosti; **p** = hladina statistické významnosti. Model 1 byl adjustován pro věk a dobu nošení přístroje.

Model 2 byl adjustován pro Model 1 a středně zatěžující pohybovou aktivitu.

Model 3 byl adjustován pro Model 2 a demografické, socioekonomické, environmentální a zdravotní kovariáty (vzdělání, bydlení, lokaci, zdravotní stav, kouření a zaměstnání).

* $p < 0,05$; $^+p < 0,01$; $^{\ddagger}p < 0,001$.

že starší osoby tráví sedavým chováním téměř dvě třetiny bdělého dne (2).

Ačkoli dosavadní výzkumy potvrzují škodlivý vliv dlouhodobého trávení času sedavým chováním na metabolické ukazatele (46), celková doba strávená v epizodách ≥ 30 min nebyla v naší studii významně asociovaná s procentuálním zastoupením tělesného tuku. Epizody sezení delší než 30 minut vykazovaly pozitivní vztah s FM%, ale po odstranění zavádějících vlivů adjustací se vztah hranici významnosti pouze blížil. Signifikantní vztah přetrval výlučně u epizod v délce 10–29 minut. V práci Jefferisové et al. (13) našli statisticky významnou negativní asociaci krátkých epizod 1–15 minut s BMI a obvodem pasu ve skupině starších mužů, ale nikoli u delších epizod sezení. Naopak Honda et al. (46) prokázali ve tříletém prospektivním šetření na souboru pracujících osob středního věku (40–64 let), že právě dlouhodobé sezení v délce ≥ 30 min je rizikovým faktorem pro rozvoj metabolického syndromu.

Jak ukazuje tab. 2, v naší studii jsme našli významné asociace pro všechny délky epizod u parametru frekvence. Přestože ženy seděly v dlouhých epizodách spíše zřídka, ukázalo se, že vyšší frekvence ≥ 30 minutových epizod je pozitivně asociovaná s FM%, a to téměř dvojnásobně oproti středně dlouhým epizodám v délce 10–29 minut. Zato krátké epizody (1–9 min.) byly s FM% asociovány negativně. To znamená, že s větší frekvencí epizod se indikátor FM% u žen snižoval. Frekvence totiž zároveň vypovídá o množství přestávek vyplněných PA o určité intenzitě, což znamená, že ženy sice seděly více, ale krátce a sedavé činnosti častěji přerušovaly. Přerušované sezení je příznivě asociováno s nižším BMI, obvodem pasu, nižšími hodnotami systolického tlaku a hodnotami koncentrace glukózy (15).

Tato studie rozšiřuje dosavadní poznatky o struktuře sedavého chování a jeho vztahu k adipozitě u starších žen. Potvrdili jsme významný pozitivní vztah adipozity k dlouhému sezení. Struktura sedavého chování se jeví jako důležitý faktor ovlivňující adipozitu u starších žen a měla by být zohledňována při dalším zkoumání.

PŘÍNOSY A LIMITY STUDIE

Přínos studie spočívá v přístrojovém monitorování sedavého chování a PA. Množství prací doposud využívalo pouze subjektivně nahlášený čas strávený sezením nebo třeba jen sledováním televize (8, 43). Díky monitorování akcelerometry bylo možné posuzovat strukturu sedavého chování v podobě charakteristik celkového trvání a frekvence epizod. Tato práce představuje první detailní zkoumání přístrojově měřeného sedavého chování ve vztahu k adipozitě u starších žen z území střední Evropy.

Limity studie vyplývají z následujících charakteristik: Šlo o nerandomizovanou průřezovou studii, proto z našich výsledků nelze vyvozovat kauzální vztahy. Do studie byly zařazeny pouze zdravé ženy účastníci se programů univerzit třetího věku nebo navštěvující senior kluby. Tyto ženy mohou být sociálně i fyzicky aktivnější než jejich vrstevnice. Použitý dvouosý akcelerometr byl upevňován na pas účastnic, což mohlo vést k nedostatečnému rozlišování při pohybech jako sezení a stání (47). Také jsme nezískali informace o jízdě na kole, plavání či spánku. Ve studii jsme dále nezohledňovali stravování žen, ačkoli byly zjištěny souvislosti mezi adipozitou a stravovacími návyky (48).

ZÁVĚR

Tato studie prokazuje, že vztah mezi adipozitou a sedavým chováním vyjádřeným jako doba strávená v epizodách určité délky a frekvence je nezávislý na věku, pohybové aktivitě, demografických, socioekonomických, environmentálních a zdravotních faktorech. Z výsledků je patrné, že dlouhé úseky sedavého chování mohou mít u starších žen nežádoucí dopady na adipozitu. Naše zjištění upozorňují na přínosy prevence adipozity a její léčby omezením dlouhodobého sezení, což může vést k aktivnějšímu a zdravějšímu stárnutí. Pro ověření zjištěných vztahů je třeba uskutečnit longitudinální šetření.

Poděkování

Tato publikace vznikla za podpory výzkumného projektu „Vliv obezity na změny v dlouhodobé pohybové aktivitě starších žen v kontextu zastavěného prostředí: prospektivní studie“ (18-16423S) financovaného Grantovou agenturou České republiky a interního grantového projektu Univerzity Palackého IGA_FTK_2017_004 „Objektivně měřené sedavé chování u starších žen v kontextu somatických ukazatelů a kvality života“.

Prohlášení o střetu zájmů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů.

Seznam zkratk

BMI	index tělesné hmotnosti
cpm	jednotky countů za minutu
FM%	procentuální zastoupení tělesného tuku
MVPA	středně zatěžující pohybová aktivita
PA	pohybová aktivita

Literatura

1. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology consensus project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017; 14(1): 75.
2. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC et al. Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012; 380(9838): 247–257.
3. Loyen A, Van Der Ploeg HP, Bauman A et al. European sitting championship: prevalence and correlates of self-reported sitting time in the 28 European Union Member States. *PLoS One* 2016; 11(3): 1–17.
4. Chau JY, Grunseit AC, Chey T et al. Daily sitting time and all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(11): 1–14.
5. Hirmerová J. Dlouhé sezení – nový a podceňovaný rizikový faktor žilního tromboembolizmu. *Interní medicína* 2015; 17(3): 111–113.
6. Belletiere J, Winkler EAH, Chastin SFM et al. Associations of sitting accumulation patterns with cardio-metabolic risk biomarkers in Australian adults. *PLoS One* 2017; 12(6): 1–17.
7. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016; 388(10051): 1302–1310.
8. Harvey JA, Chastin SFM, Skelton DA. How sedentary are older people? A systematic review of the amount of sedentary behavior. *J Aging Phys Act* 2015; 23(3): 471–487.
9. de Rezende LFM, Rey-López JP, Matsudo VKR et al. Sedentary behavior and health outcomes among older adults: A systematic review. *BMC Public Health* 2014; 14(1): 333.
10. Copeland JL, Ashe MC, Biddle SJ et al. Sedentary time in older adults: a critical review of measurement, associations with health, and interventions. *Br J Sports Med* 2017; 51(21): 1–8.
11. Van Cauwenberg J, Van Holle V, De Bourdeaudhuij I et al. Older adults' reporting of specific sedentary behaviors: Validity and reliability. *BMC Public Health* 2014; 14(1): 1–10.

12. Foong YC, Aitken D, Winzenberg T et al. The association between physical activity and reduced body fat lessens with age – results from a cross-sectional study in community-dwelling older adults. *Exp Gerontol* 2014; 55: 107–112.
13. Jefferis BJ, Parsons TJ, Sartini C et al. Does duration of physical activity bouts matter for adiposity and metabolic syndrome? A cross-sectional study of older British men. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016; 13(1): 36–46.
14. Shiroma EJ, Freedson PS, Trost SG, Lee I-M. Patterns of accelerometer-assessed sedentary behavior in older women. *JAMA J Am Med Assoc* 2013; 310(23): 2562–2573.
15. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J et al. Breaks in sedentary time: Beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care* 2008; 31(4): 661–666.
16. Hawari NSA, Al-Shayji I, Wilson J, Gill JMR. Frequency of breaks in sedentary time and postprandial metabolic responses. *Med Sci Sport Exerc* 2016; 48(12): 2495–2502.
17. Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr* 1993; 123(2 Suppl): 465–468.
18. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R et al. Longitudinal changes in body composition in older men and women: Role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(2): 473–481.
19. Shimokata H, Andres R, Coon PJ et al. Studies in the distribution of body fat. II. Longitudinal effects of change in weight. *Int J Obes* 1989; 13(4): 455–464.
20. Gába A, Přidalová M. Age-related changes in body composition in a sample of Czech women aged 18 to 89 years: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2014; 53(1): 167–176.
21. Kim Y, White T, Wijndaele K et al. Adiposity and grip strength as long-term predictors of objectively measured physical activity in 93 015 adults: The UK Biobank study. *Int J Obes* 2017; 41(9): 1361–1368.
22. Recio-Rodríguez JI, Sanchez-Aguadero N, Rodríguez-Sánchez E et al. Physical activity and adiposity among the older adults of the EVIDENT study. *J Aging Phys Act* 2017; 25(2): 254–260.
23. Pulsford RM, Stamatakis E, Britton AR et al. Sitting behavior and obesity: evidence from the Whitehall II study. *Am J Prev Med* 2013; 44(2): 132–138.
24. Stamatakis E, Davis M, Stathi A, Hamer M. Associations between multiple indicators of objectively-measured and self-reported sedentary behaviour and cardiometabolic risk in older adults. *Prev Med (Baltim)* 2012; 54(1): 82–87.
25. Gennuso KP, Gangnon RE, Matthews CE et al. Sedentary behavior, physical activity, and markers of health in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45(8): 1493–1500.
26. Gardiner PA, Healy GN, Eakin EG et al. Associations between television viewing time and overall sitting time with the metabolic syndrome in older men and women: the Australian diabetes obesity and lifestyle study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(5): 788–796.
27. Sabia S, Cogranne P, van Hees VT et al. Physical activity and adiposity markers at older ages: Accelerometer Vs questionnaire data. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(5): 7–13.
28. Heyward V, Wagner D. Applied body composition assessment (2nd ed.). *Human Kinetics*, Champaign, Illinois, 2004.
29. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization*, Geneva, 1998.
30. Gába A, Kapuš O, Cuberek R, Botek M. Comparison of multi- and single-frequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in post-menopausal women: Effects of body mass index and accelerometer-determined physical activity. *J Hum Nutr Diet* 2015; 28(4): 390–400.
31. Hart TL, Swartz AM, Cashin SE, Strath SJ. How many days of monitoring predict physical activity and sedentary behaviour in older adults? *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011; 8(1): 62.
32. Pelclová J, Gába A, Tlučáková L, Pošpiech D. Association between physical activity (PA) guidelines and body composition variables in middle-aged and older women. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55(2): e14–20.
33. Gába A, Kapuš O, Pelclová J, Riegerová J. The relationship between accelerometer-determined physical activity (PA) and body composition and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54(3): e315–21.
34. Zajáč-Gawlak I, Pošpiech D, Kroemeke A et al. Physical activity, body composition and general health status of physically active students of the University of the Third Age (U3A). *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 64: 66–74.
35. Zajáč-Gawlak I, Klapcińska B, Kroemeke A et al. Associations of visceral fat area and physical activity levels with the risk of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Biogerontology* 2017; 18(3): 357–366.
36. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the computer science and applications, inc. accelerometer. *Med Sci Sport Exerc* 1998; 30(5): 777–781.
37. Chastin SFM, Buck C, Freiburger E et al. Systematic literature review of determinants of sedentary behaviour in older adults: A DEDIPAC study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2015; 12(1): 127.
38. Pelclová J, Vašíčková J, Frömel K, Djordjevic I. Leisure time, occupational, domestic, and commuting physical activity of inhabitants of the Czech Republic aged 55–69: Influence of socio-demographic and environmental factors. *Acta Univ Palacki Olomuc Gymnica* 2009; 39(3): 13–20.
39. Pelclová J, Vašíčková J, Frömel K et al. Vliv demografických faktorů na pohybovou aktivitu a sezení u obyvatel České republiky ve věku 55–69 let. *Tělesná kultura* 2008; 31(2): 109–119.
40. Global recommendations on physical activity for health. *World Health Organization*, Geneva, 2010.
41. Lovejoy J, Champagne C, de Jonge L et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes* 2008; 32(6): 949–958.
42. Liao Y, Hsu H-H, Shibata A et al. Associations of total amount and patterns of objectively measured sedentary behavior with performance-based physical function. *Prev Med Reports* 2018; 12: 128–134.
43. Harvey J, Chastin S, Skelton D. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(12): 6645–6661.
44. Jefferis BJ, Sartini C, Shiroma E et al. Duration and breaks in sedentary behaviour: accelerometer data from 1566 community-dwelling older men (British Regional Heart Study). *Br J Sports Med* 2015; 49(24): 1591–1594.
45. Diaz KM, Howard VJ, Hutto B et al. Patterns of sedentary behavior in US middle-age and older adults: the REGARDS study. *Med Sci Sport Exerc* 2016; 48(3): 430–438.
46. Honda T, Chen S, Yonemoto K et al. Sedentary bout durations and metabolic syndrome among working adults: A prospective cohort study. *BMC Public Health* 2016; 16(1): 888–896.
47. van Nassau F, Chau JY, Lakerveld J et al. Validity and responsiveness of four measures of occupational sitting and standing. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2015; 12(1): 1–9.
48. Howarth NC, Huang TTC, Roberts SB et al. Eating patterns and dietary composition in relation to BMI in younger and older adults. *Int J Obes* 2007; 31: 675–684.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Jana Pechová

Institut aktivního životního stylu FTK UP

tř. Míru 671/117, 771 11 Olomouc

Tel.: 585 636 739

e-mail: jana.pechova@upol.cz

Vliv věku matky na porodní hmotnost novorozenců

¹Jiřina Kocourková, ¹Luděk Šídlo, ¹Anna Šťastná, ²Tomáš Fait

¹Katedra demografie a geodemografie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

²Gyneologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 118–125

SOUHRN

Mezi zdravotní rizika spojená s rostoucím věkem rodiček patří nízká porodní hmotnost novorozence. Cílem článku je ověřit souvislost mezi porodní hmotností novorozenců a věkem matky při porodu s využitím dat o novorozencích prostřednictvím vykazované zdravotní péče evidované Všeobecnou zdravotní pojišťovnou ČR. Data umožňují zohlednit i další charakteristiky, jako je pohlaví dítěte, četnost porodu, komplikace při hospitalizaci a typ početí, tj. narození na základě spontánního početí nebo po IVF.

Bylo zjištěno, že zastoupení novorozenců s porodní hmotností ≥ 2500 g přesahuje 93 % u žen ve věku 25–39 let. U žen ve věku 40 a více let je pouze mírně nižší. Signifikantně nejnižší podíl (< 88 %) byl zjištěn u nejmladších žen do 20 let a ve věku 20–24 let (92 %). Souvislost mezi vyšším podílem dětí narozených s nízkou hmotností a vyšším věkem matky se neprokázala ani při rozlišení jednočetných a vícečetných porodů. Zajímavým zjištěním je signifikantně vyšší podíl dětí s nižší porodní hmotností u novorozenců z jednočetných porodů počatých pravděpodobně po IVF. Dalším zjištěním je, že s rostoucím věkem matky při porodu se zvyšuje podíl novorozenců hospitalizovaných s jakýmkoli komplikací, a to u dětí jak s normální, tak nízkou porodní hmotností.

KLÍČOVÁ SLOVA

věk matky při narození dítěte, novorozenec, porodní hmotnost, IVF, Česko

SUMMARY

Kocourková J., Šídlo L., Šťastná A., Fait T. Impact of the mother's age at childbirth on the birth weight of new-born children

The various health risks associated with the increasing age of mothers at childbirth include the low birth weight of new-born children. The aim of the article is to verify the relationship between the birth weight of new-born children and the age of mothers at childbirth employing data on new-born children from the General Health Insurance Company of the Czech Republic. The data also allow take into consideration other characteristics such as the gender of the child, the frequency of childbirth, complications during hospitalisation and the type of conception (spontaneous or following IVF treatment).

It was found that the proportion of new-born children with birthweights of 2500+ g exceeded 93% for women aged 25–39 and that the proportion is only slightly lower for women aged 40 and over. The lowest proportion (less than 88 %) was determined for women below the age of 20, while the proportion for women aged 20–24 years stood at 92 %. No relationship was proved between a higher proportion of children born with low weights and the higher age of women with respect either to single or multiple births. However, the research did reveal the significantly higher proportion of children from single births with lower birth weights most likely born following IVF treatment. Moreover, the proportion of new-born children hospitalised due to health complications increases with the increasing age of mothers at childbirth with respect to both normal and lower birth weights.

KEYWORDS

mother's age at childbirth, new-born child, birth weight, IVF, Czechia

ÚVOD

Posun prvního mateřství do vyššího věku se stal klíčovým reprodukčním trendem v Česku podobně jako v ostatních vyspělých státech. České ženy dnes začínají rodit v průměru až ve věku 28 let. Skutečnost, že se ženy rozhodují mít první dítě ve stále vyšším věku, s sebou nese zdravotní rizika pro matku i dítě, která mohou být závažná. Studium zdravotních rizik spojených se stoupajícím věkem rodiček je v odborné literatuře věnována stále větší pozornost (1). Mezi tato zdravotní rizika patří nízká porodní hmotnost novorozence (2), která může být způsobena předčasným porodem nebo se jedná o SGA (*small for gestational age fetus*) či IUGR (*intrauterine growth retardation*) (3). Novorozenci s nižší porodní hmotností nejen vyžadují zvýšenou zdravotní péči, ale jsou též ohroženi rizikem zdravotního postižení či onemocnění. Nízká porodní hmotnost je také jednou z příčin úmrtí novorozenců.

Existuje řada faktorů, které mohou ovlivnit porodní hmotnost novorozenců. Z českých odborníků se vlivem fak-

torů na porodní hmotnost zabývali např. Kukla et al. (4). Poukázali na důležitost pohlaví novorozence, rodinného stavu nebo vzdělání matky jako diferenčních znaků. Na změnu trendu ve vývoji průměrné porodní hmotnosti v ČR upozornila Ščuřková (5). Zatímco do roku 1999 průměrná porodní hmotnost rostla a dosáhla hodnoty 3339 g, od roku 2000 mírně klesá. Tento pokles je vysvětlován častějším využíváním metod asistované reprodukce a častějšími vícečetnými porody (5). Souvislosti věku matky s porodní hmotností novorozenců však zatím byla věnována malá pozornost.

Za vyšší věk žen při narození dítěte je považován věk od 35 let (6). Řada studií se shoduje, že právě po 35. roce života ženy dochází k prudkému nárůstu zdravotních rizik spojených s častějším výskytem některých onemocnění u žen, která pak mohou být příčinou narození dítěte s nižší porodní hmotností (7, 8). V Česku se mezi roky 1990 a 2014 zvýšil podíl dětí narozených ženám ve věku 35 a více let ze 4 na 21 %, tedy více než pětina (9, 10). Zároveň se v daném období

zvýšil podíl živě narozených dětí s nízkou porodní hmotností (< 2500 g) z 5,5 na 7,7 % (11). Regresní analýza vztahu mezi nízkou porodní hmotností novorozence a věkem matky, která vycházela z dat o živě narozených dětech poskyto- vaných Českým statistickým úřadem, prokázala přímou souvislost zvyšování podílu živě narozených dětí s nízkou porodní hmotností s růstem podílu žen ve věku ≥ 35 let, kterým se narodilo živé dítě (11). Ačkoli se na zvyšování podílu novorozenců s nízkou porodní hmotností podílejí i další faktory, zmíněná zjištění poukazují na vyšší věk matky jako na významný negativní faktor.

Cílem prezentované práce bylo ověřit souvislost mezi porodní hmotností novorozenců a věkem matky při porodu, tedy zda se rostoucí věk matek promítá do vyššího podílu dětí s nižší porodní hmotností, a to s využitím dat o novoro- zencích ve vykazované zdravotní péči evidované Všeobecnou zdravotní pojišťovnou ČR (VZP ČR). Tato data umožňují zohlednit i další charakteristiky, např. pohlaví dítěte, čet- nost porodu, komplikace při hospitalizaci a typ početí, tj. narození na základě spontánního početí nebo po IVF.

ZDRAVOTNÍ RIZIKA NOVOROZENCE SOUVISEJÍCÍ S NÍZKOU PORODNÍ HMOTNOSTÍ

Nízká porodní hmotnost novorozence je dle Světové zdravotnické organizace definována jako hmotnost při na- rození nižší než 2500 g. Tato hodnota stanovená pomocí epidemiologických studií vychází ze zjištění, že děti narozené s hmotností < 2500 g mají 20× vyšší šanci úmrtí než děti s vyšší hmotností (12). Rozlišuje se také velmi nízká porodní hmotnost (do 1500 g) a extrémně nízká porodní hmotnost (do 1000 g).

Jak již bylo uvedeno, nízká porodní hmotnost může nastat v případě předčasného porodu před 37. týdnem těho- tenství nebo se může jednat o následek nitroděložní růstové restrikce. Nitroděložní růstová restrikce se dělí na symet- rickou (časnou), při které má plod nízkou hmotnost, délku i malý obvod hlavy, a asymetrickou (pozdní), kdy má novo- rozenec nízkou hmotnost, ale délka a obvod hlavy odpovídají gestačnímu věku (2). Asymetrická restrikce tvoří většinu případů, rozvíjí se po 30. týdně těhotenství a její příčinou je nedostatečná výživa plodu na podkladě uteroplacentární insuficience (13).

Na vzniku nízké porodní hmotnosti se podílejí jak faktory zdravotní, především genetické, tak faktory související s pro- středím, kvalitou zdravotní péče, životním stylem, faktory spojené s porodem a těhotenstvím a také sociodemografické a psychosociální charakteristiky matky (14). Ze zdravotního hlediska se jedná o vliv konstituce matky či genetická one- mocnění plodu, například ageneze ledvin nebo chromoso-ové aberace (Downův, Edwardsův či Turnerův syndrom) (13). Z hlediska životního stylu byla větší pravděpodobnost nízké porodní hmotnosti zjištěna u žen, které v době těhotenství kouřily nebo užívaly alkohol (15). Důležitá je také hmotnost matky v době těhotenství a její výživa (16). Dalšími faktory spojenými s porodem a těhotenstvím jsou například pořadí narození, meziporodní interval či vícečetné porody (17). Porodní hmotnost novorozenců se sice zvyšuje s pořadím narození, ale pravděpodobně jen u starších žen. U mladších spíše platí, že čím vyšší pořadí jedince, tím nižší je jeho po- rodní hmotnost. Věk matky se řadí mezi sociodemografické rizikové faktory spolu s rodinným stavem, etnicitou, vzdělá- ním a socioekonomickým statusem. Z onemocnění matky,

která mohou souviset s vyšším věkem žen, se na vzniku nízké porodní hmotnosti dítěte podílí autoimunitní onemocnění, těhotenský diabetes a hypertenze, preeklampsie, abruptce placenty, včasně lůžko a řada dalších (12, 18). Tato onemoc- nění snižují uteroplacentární průtok, což způsobuje změny funkce placenty a její předčasné stárnutí (19). Rizikový ale není jen vyšší věk matky (≥ 35 let), ale zejména nízký věk matky (mezi 15 a 19 lety) (14, 20).

Nízká porodní hmotnost novorozence je asociovaná s řa- dou krátkodobých i dlouhodobých následků, které mohou dítě ovlivňovat i v dospělosti. Hmotnost novorozence mezi 1500 a 2500 g je spojena s významně vyšší perinatální mor- talitou a morbiditou v porovnání s novorozenci s normální hmotností (12) a dále s rizikem předčasného porodu a císař- ského řezu. Nízká porodní hmotnost se dále považuje za příčinu až 50 % nevysvětlených případů mrtvě narozených dětí a za nejsilnější rizikový faktor pro mrtvorozenost (21, 22). Po porodu je novorozenec ohrožen hematologickými a meta- bologickými poruchami, které vedou k hypoglykémii (21), a také hypotermií způsobenou redukcí svalové tkáně a chybějícím podkožním tukem (13). Mezi další vážné komplikace patří nekrotizující enterokolitida, infekce, retinopatie nedonoše- ných dětí, která může vést až ke slepotě, a syndrom dechové tísně novorozence způsobený nezralostí plic. Dochází také k poškození mozku následkem nitrolebního krvácení nebo hypoxie, k záchvatovitým onemocněním a dětské mozkové obrně. Všechny tyto komplikace ohrožují plod na životě a jsou příčinou až 60 % novorozeneckých úmrtí (21).

Dlouhodobé následky nízké porodní hmotnosti z důvodů nitroděložní růstové restrikce zasahují zejména neuropsy- chologickou oblast a kognitivní funkce. Při porovnání 10le- tých dětí dochází u dítěte s nízkou porodní hmotností k mír- němu snížení IQ, k problémům v exekutivních funkcích, s kreativním myšlením, pozorností a jazykovými schopnost- mi, což pramení z pozmeněného vývoje frontálního laloku (12, 21). Děti s nízkou porodní hmotností mají v dospělosti vyšší incidenci rozvoje metabolického syndromu, obezity, diabetu mellitu 2. typu (2), hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění (21). Mezi další zjištění patří také zvýšené riziko výskytu endometriózy u žen v reprodukčním věku (23–25).

DATA A METODOLOGIE

Analýza vychází z dat Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR (26), která byla zřízena samostatným zákonem (27) a která zastřešuje péči o přibližně 56 % pojištěnců (28). Zároveň se jedná o zdravotní pojišťovnu, která má uzavřen smluvní vztah s naprostou většinou zdravotnických zařízení na území Česka (28). Lze tak usuzovat, že získaná data jsou dostatečně reprezentativní.

Získané datové soubory obsahují anonymizovaná indi- viduální data z roku 2014 týkající se novorozenců a jejich matek, které byly v té době pojištěné u VZP ČR. Kromě zá- kladních zjišťovaných charakteristik matky (primárně věku) a novorozence (kategoriálně porodní hmotnosti a pohlaví) byly získány podrobné informace, které přinášejí unikátní zjištění o průběhu zdravotní péče o matku i novorozence. Po vyřízení vstupních dat, což způsobilo určitou redukci počtu záznamů (celkově se jednalo o vyřazení údajů o cca 9 % no- vorozenců, a to z důvodu např. nemožnosti vytvoření vazby mezi matkou a novorozencem), byl získán finální datový soubor obsahující údaje o 50 401 dětech, což odpovídá 46 % živě narozených dětí v Česku v roce 2014 (10).

Z jednotlivých datových vět bylo možné získat informace o hrazené zdravotní péči jak dle jednotlivých segmentů zdravotních služeb (u žen s větším detailem na segment gynekologie a porodnictví), tak podrobné údaje za hospitalizace dle jednotlivých DRGází, jež odpovídají léčebné modalitě přípustné pro řešení klinického stavu definovaného hlavními kategoriemi DRG. Díky zápisu pomocí pětímístného číselného kódu lze určit, mj. pomocí koncového čísla, míru komplikovanosti daného typu hospitalizačního případu (viz dále).

Samotná analýza je pak deskriptivní povahy a má za cíl poukázat především na změny struktury počtu novorozenců v hlavní sledované linii tohoto článku, tj. věk matky a porodní hmotnost dítěte. Věk matky je brán jako dokončený věk matky v době porodu. I přes jeho dostupnost po jednotkách věku jej pro potřeby této analýzy kategorizujeme do pětiletých věkových skupin od první věkové skupiny 15–19 let po poslední, která je omezena 40 a více let. Porodní hmotnost byla v získaném datovém souboru již kategorizována do 6 kategorií: < 750 g, 750–999 g, 1000–1499 g, 1500–1999 g, 2000–2499 g, ≥ 2500 g. Pro účely testování závislosti porodní hmotnosti novorozence na věku matky pomocí chí-kvadrát testu byly kategorie sloučeny do 3 kategorií: velmi nízká (< 1500 g), nízká (1500–2499 g) a normální (≥ 2500 g).

V dílčích popisných analýzách je pak pracováno také s dalšími proměnnými, např. s pohlavím dítěte, četností porodu (jednočetné vs. vícečetné porody, přičemž četnost porodu byla určena na základě výskytu počtu novorozenců se stejným ID matky v daném období; nejedná se tak o primárně vykazovaný údaj) nebo ukazatelem komplikace při hospitalizaci novorozence, které jsou zdravotnickým personálem porodnic kódovány pomocí pětímístných kódů DRG skupin do 3 základních kategorií: bez komplikací (kód končí hodnotou 1), s komplikacemi (hodnota 2) a s velkými komplikacemi (hodnota 3). Tyto 3 základní kategorie odráží

tzv. relativní váhu případu (29), která u základní diagnózy závisí např. na nutnosti monitorování vitálních funkcí na oddělení intenzivní péče, zajištění žilního vstupu, nutnosti plicní ventilace, době strávené na operačním sále, vykázaných položkách zvláště účtovatelných léčiv.

Poskytnutá data umožňují zahrnout také unikátní proměnnou rozlišující, zda se dítě pravděpodobně narodilo na základě spontánního početí, nebo po mimotělním oplodnění (IVF). K určení toho, že se dítě pravděpodobně narodilo po IVF, bylo zapotřebí stanovit předpoklad, který vychází ze spojení údajů vykazání příslušného zdravotního výkonu u matky dítěte a data o porodu dítěte. Sledovanými výkony jsou kódy 63903 (IVF cyklus s přenosem embryí 3× za život) či 63908 (kompletní IVF cyklus s transferem pouze 1 embrya) vykázané na pracovišti asistované reprodukce (odbornost 613). Na základě sledování rozložení počtu porodů podle počtu dnů mezi provedením výše definovaného zdravotního výkonu a porodem bylo stanoveno, že jako rozhodná hranice pro předpoklad, že se dítě narodilo po IVF, bude bráno období vykazání kódu až 280 dní před porodem. V tomto období pak bylo evidováno celkem 1214 matek, které dohromady s vysokou pravděpodobností porodily po jednom z vydefinovaných kódů IVF celkem 1317 novorozenců. Do finálního vyčištěného souboru pro naše analýzy se pak dostalo 1293 novorozenců, což je 2,6 % z celkového počtu sledovaných novorozenců. Zároveň se jedná o téměř polovinu všech dětí (z celkového počtu 2607 dětí), které byly v Česku v roce 2014 narozené po IVF celkem (30).

Jistou nepřesnost přináší fakt, že od 39. narozenin ženy již IVF nehradí zdravotní pojišťovna – v této věkové kategorii tedy tento model nedovoluje určit procento dětí po IVF. Z fyziologického hlediska lze ve věku nad 40 let očekávat vysoké (nadpoloviční) procento dětí počatých metodou IVF, po 43. roce života se pak s donošenou graviditou po spontánní

Tab. 1 Sledování novorozenci narození v roce 2014 v datech VZP ČR podle hmotnosti, četnosti porodu, typu početí, pohlaví a věku matky při porodu (zdroj: 26; vlastní výpočty)

Počet či struktura sledovaných novorozenců	Věk matky při porodu						
	–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40+	celkem
Celkem	1248	6126	15 243	17 884	8551	1349	50 401
Struktura dle porodní hmotnosti (v %)							
–749 g	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
750–999 g	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
1000–1499 g	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,9	0,6
1500–1999 g	2,6	1,7	1,5	1,6	1,5	2,6	1,6
2000–2499 g	9,0	5,6	4,6	3,9	4,2	4,8	4,5
2500+ g	87,6	91,8	93,1	93,8	93,6	91,5	93,1
Celkem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Novorozenci z jednočetných porodů	1234	5998	14 890	17 310	8247	1278	48 957
Novorozenci z dvoučetných porodů	14	126	350	565	298	71	1424
Novorozenci z trojčetných porodů	–	2	3	9	6	–	20
– podíl vicerčat celkem (v %)	1,1	2,1	2,3	3,2	3,6	5,6	2,9
Novorozenci počati pravděpodobně po IVF	–	20	226	564	412	71	1 293
– podíl novorozenců po IVF (v %)	–	0,3	1,5	3,2	4,8	5,5	2,6
Novorozenci s hospitalizací bez komplikací	1024	5070	12 460	14 389	6805	1023	40 771
Novorozenci s hospitalizací s komplikacemi	186	860	2282	2863	1364	255	7810
Novorozenci s hospitalizací s velkými komplikacemi	38	196	501	632	382	71	1820
– podíl novorozenců s jakýmkoliv komplikacemi (v %)	17,9	17,2	18,3	19,5	20,4	24,2	19,1

koncepti setkáváme výjimečně. Nicméně ani u dětí narozených ženám do věku 40 let nelze vyloučit, že se narodily po IVF, které si žena hradila sama. Předpokládáme však, že se jedná o zanedbatelné počty.

ANALÝZA

Z celkového počtu 50 401 sledovaných novorozenců se necelých 36 % narodilo matkám ve věku 30–34 let a více než 30 % matkám ve věku 25–29 let, přičemž výrazné zastoupení mají také matky ve věku 35–39 let, kterým se narodilo téměř každé šesté dítě (17 %). Průměrný věk matek pojištěných u VZP ČR při porodu v roce 2014 činil 30,5 roku, modální věk matky pak 30 let, což jsou obdobné hodnoty jako za všechny živě narozené děti v Česku ve sledovaném roce 2014 (10). Rozložení počtu narozených dětí v jednotlivých věkových kategoriích matek dle sledovaných hmotnostních kategorií dětí je na první pohled velmi podobné (tab. 1), avšak při bližším pohledu lze sledovat rozdíly. Zastoupení novorozenců s porodní hmotností ≥ 2500 g je nejvyšší ve věku matky, kdy dochází k naprosté většině těchto událostí (25–39 let) a přesahuje 93 % podíl všech porodů, zatímco v okrajových věkových kategoriích tento podíl statisticky významně klesá pod hranici 92 %, resp. u nejmladších rodiček (do 20 let) i pod 88 %. Tedy nejvyšší podíl dětí s nízkou porodní hmotností (12 %) nebyl zjištěn u starších věkových kategorií žen, ale u nejmladších žen, ve věku do 20 let.

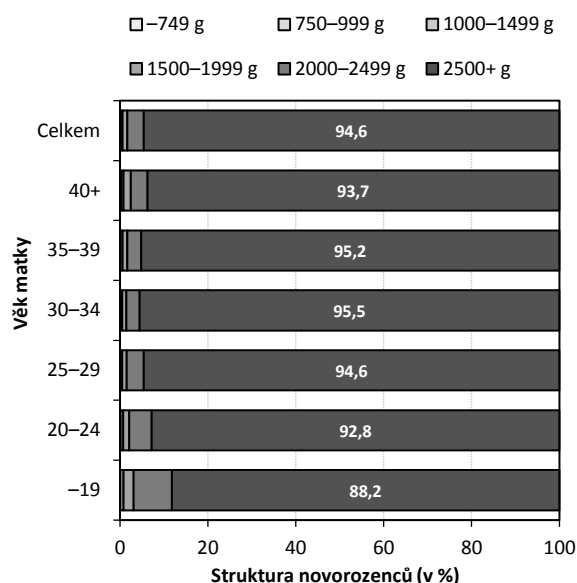
Děti narozené z vícečetných porodů tvořily 2,9 % z celkového počtu novorozenců, přičemž podíl porodů vícčrat s věkem matky narůstal – zatímco ve věkové kategorii 25–29 let se jednalo o 2,3 % novorozenců, ve věku 35–39 let to bylo 3,6 % a ve věku ≥ 40 let již 5,6 % novorozenců. Na zvyšování podílu vícečetných porodů s věkem matky se však také podílí častější využívání metod asistované reprodukce ve vyšším věku matky. Poměrně značné rozdíly jsou v tomto diferenčním ukazateli v rozdělení novorozenců podle porodní hmotnosti. U jednočetných porodů struktura dle jednotlivých věkových kategorií matky více méně kopíruje výše uvedenou strukturu

za narozené celkem, která je uvedena v tab. 1. Nicméně chí-kvadrát test závislosti porodní hmotnosti novorozence na věku matky ukázal, že nejstarší věková kategorie matek (40+) se významně neliší od věkových kategorií matek 25–39 let. Naopak rozdíly v podílu dětí s nízkou porodní hmotností zůstaly významné u mladších matek do 25 let.

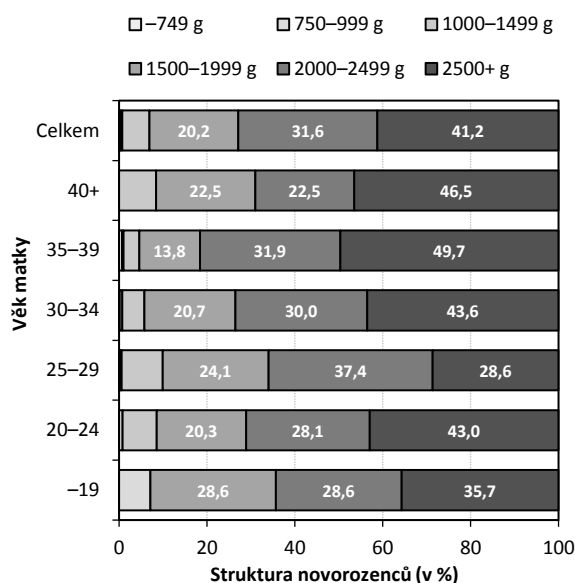
Jak je patrné z obr. 1 a 2, zatímco novorozenci z jednočetných porodů byli v naprosté většině v kategorii 2500+ g, u novorozenců z vícečetných porodů lze sledovat výrazně odlišnou strukturu dle porodní hmotnosti, a to i mezi jednotlivými věkovými kategoriemi matek. Novorozenci s porodní hmotností ≥ 2500 g zaujímají u vícčrat pouze 41 % podíl (nejvíce ve věku 35–39 let – necelých 50 %, nejméně ve věku 25–29 let – necelých 29 %), necelá třetina těchto novorozenců má porodní hmotnost 2000–2499 g, každý pátý novorozenec z vícčrat pak má porodní hmotnost 1500–1999 g. Nižší porodní hmotnost novorozenců z vícečetných porodů je především sledována u mladších věkových kategorií matek, např. ve věku 25–29 let matky má každé desáté dítě porodní hmotnost < 1500 g. Souvislost vyššího podílu dětí narozených s nízkou hmotností s vyšším věkem matky se tedy neprokázala ani při rozlišení jednočetných a vícečetných porodů.

Zajímavý pohled nám umožňuje sledování porodní hmotnosti dětí v závislosti na jejich pohlaví. Z výsledků vyplývá, že téměř ve všech věkových kategoriích (kromě věku ≥ 40 let) je vyšší podíl dívek s porodní hmotností do 2500 g než chlapců (obr. 3).

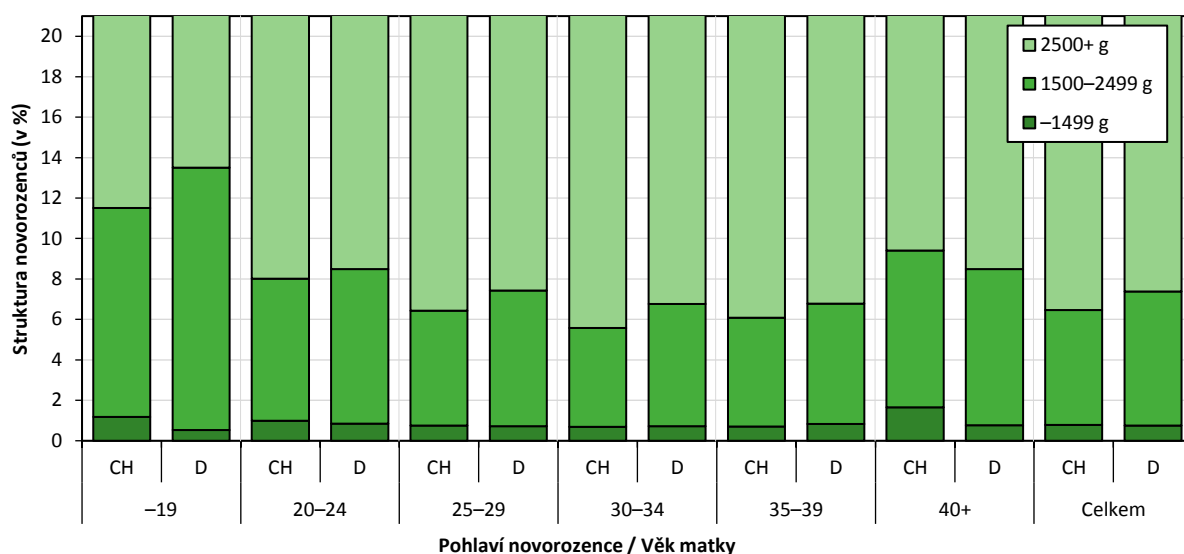
Jak již bylo uvedeno v metodické části, data nám umožňují určit novorozence, kteří se pravděpodobně narodili za pomoci asistované reprodukce (IVF). Podíl takto počatých dětí činil 2,6 % ze sledovaných novorozenců a platí úměra, že s věkem se zvyšuje podíl novorozenců narozených po IVF – zatímco ve věkové kategorii 25–29 let se jednalo pouze o 1,5 % novorozenců, ve věku 35–39 let to byl více než trojnásobek tohoto podílu (tab. 1). Také v tomto pohledu se liší struktura porodní hmotnosti novorozenců, a to nejen celkem, ale i podle věkových kategorií matek. Pro bližší analýzu však byli bráni novorozenci, kteří pocházejí z jednočetných



Obr. 1 Struktura novorozenců z jednočetných porodů dle porodní hmotnosti a věku matky (zdroj: 26; vlastní výpočty)



Obr. 2 Struktura novorozenců vícečetných porodů dle porodní hmotnosti a věku matky (zdroj: 26; vlastní výpočty)

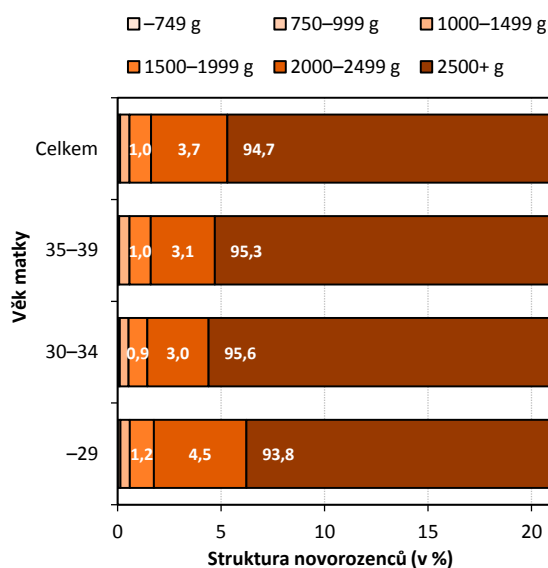


Obr. 3 Struktura novorozenců dle porodní hmotnosti, pohlaví a věku matky (zdroj: 26; vlastní výpočty)

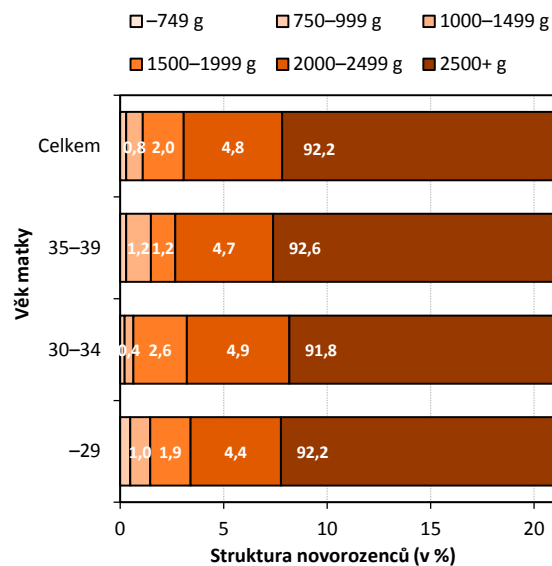
porodů, a to z důvodu eliminace vlivu vyššího zastoupení novorozenců z vícečetných porodů mezi dětmi, které byly pravděpodobně počaty po IVF (pro novorozence po IVF činí tento podíl 21,1 %, zatímco u spontánně počatých dětí pouze 2,5 %). Jak je patrné z obr. 4 a 5, podíl novorozenců z jednočetných porodů počatých pravděpodobně spontánně s porodní hmotností ≥ 2500 g převyšuje téměř ve všech věkových kategoriích hranici 94 % a novorozenci s porodní hmotností 2000–2499 g zaujímají přibližně 3–4 % podíl. Naopak u novorozenců z jednočetných porodů počatých pravděpodobně po IVF je podíl s porodní hmotností ≥ 2500 g ve všech věkových kategoriích matek mírně nižší, kolem 92 %, avšak u porodní hmotnosti 2000–2499 g dosahuje přibližně o třetinu vyššího čísla (než u dětí po spontánním početí), a u novorozenců

s nižší porodní hmotností (1000–1499 g a 1500–1999 g) dokonce téměř dvojnásobku.

Poslední diferenční ukazatel sledování vztahu porodní hmotnosti novorozenců a věku matek je charakteristika novorozenců podle toho, zda byla jejich hospitalizace spjatá s narozením hodnocena jako hospitalizace bez komplikací, s komplikacemi, či dokonce velkými komplikacemi. Jak ukazuje tab. 1, bez komplikací bylo hodnoceno přibližně 81 % novorozenců, necelých 16 % s komplikacemi a s velkými komplikacemi 3,2 % novorozenců. Z tabulky je také patrné, že s rostoucím věkem matky při porodu se zvyšuje podíl novorozenců hospitalizovaných s jakýmkoli komplikací (zatímco podíl hospitalizovaných novorozenců s komplikacemi narozených matkám do věku 25 let tvořil < 18 %, ve věku 40 a více let již 24 %).



Obr. 4 Struktura novorozenců po jednočetných porodech pravděpodobně ze spontánního početí dle porodní hmotnosti a věku matky (zdroj: 26; vlastní výpočty)



Obr. 5 Struktura novorozenců po jednočetných porodech počatých pravděpodobně po IVF dle porodní hmotnosti a věku matky (zdroj: 26; vlastní výpočty)

Tab. 2 Struktura novorozenců podle míry komplikovanosti jejich hospitalizace, porodní hmotností a věku matky (zdroj: 26; vlastní výpočty)

Porodní hmotnost		Věk matky					Celkem
		-24	25-29	30-34	35-39	40+	
-999 g	Počet novorozenců	14	22	24	10	4	74
	Struktura dle komplikací v %						
	- bez komplikací	21,4	0,0	20,8	20,0	0,0	13,5
	- s komplikacemi	0,0	4,5	0,0	0,0	0,0	1,4
	- s velkými komplikacemi	78,6	95,5	79,2	80,0	100,0	85,1
1000-1499 g	Počet novorozenců	53	91	102	55	12	313
	Struktura dle komplikací v %						
	- bez komplikací	7,5	12,1	7,8	14,5	0,0	9,9
	- s komplikacemi	15,1	15,4	9,8	10,9	16,7	12,8
	- s velkými komplikacemi	77,4	72,5	82,4	74,5	83,3	77,3
1500-1999 g	Počet novorozenců	139	234	282	127	37	819
	Struktura dle komplikací v %						
	- bez komplikací	30,9	25,2	22,0	23,6	18,9	24,5
	- s komplikacemi	30,2	29,9	37,9	36,2	43,2	34,3
	- s velkými komplikacemi	38,8	44,9	40,1	40,2	37,8	41,1
2000-2499 g	Počet novorozenců	454	707	694	357	65	2277
	Struktura dle komplikací v %						
	- bez komplikací	58,6	50,2	45,7	45,7	35,4	49,4
	- s komplikacemi	32,6	37,5	40,2	39,5	52,3	38,1
	- s velkými komplikacemi	8,8	12,3	14,1	14,8	12,3	12,6
2500+ g	Počet novorozenců	6714	14 189	16 782	8002	1231	46 918
	Struktura dle komplikací v %						
	- bez komplikací	86,1	84,8	83,4	82,5	80,7	84,0
	- s komplikacemi	12,6	13,6	14,7	14,6	16,5	14,1
	- s velkými komplikacemi	1,3	1,6	1,9	2,9	2,8	1,9

Pokud sledujeme strukturu novorozenců podle míry komplikovanosti jejich hospitalizace dle věku matek v rámci jednotlivých hmotnostních kategorií dětí (tab. 2), zůstává závislost na věku matky stejná, tj. míra komplikovanosti při hospitalizaci novorozenců roste s věkem matky – jak v kategorii normální a vyšší porodní hmotnosti (≥ 2500 g), tak v kategoriích nízké porodní hmotnosti (1500–2499 g). Mění se však zastoupení hospitalizací novorozenců bez komplikací. V kategorii normální porodní hmotnosti (≥ 2500 g) ji tvoří 84 % dětí, ale již v kategorii s mírně nízkou porodní hmotností (2000–2499 g) bylo pouze necelých 50 % novorozenců hospitalizováno bez komplikací (pro matky ve věku ≥ 40 let byl podíl dokonce jen 35 %). V kategorii s velmi nízkou a extrémně nízkou hmotností (< 1500 g) byli všichni novorozenci narození matkám ve věku ≥ 40 let hospitalizováni s nějakými komplikacemi. Nicméně strukturu v rámci kategorií s velmi nízkou a extrémně nízkou hmotností je obtížné hodnotit vzhledem k nízkým četnostem těchto případů.

DISKUSE

Zatímco studie využívající data Českého statistického úřadu prokázala souvislost mezi růstem podílu dětí narozených s nízkou porodní hmotností a zvyšujícím se věkem matek při porodu (11), naše zjištění založená na deskriptivní analýze struktury novorozenců dle dat o zdravotní péči Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR jednoznačnou souvislost neprokázala. Podíl dětí s nižší porodní hmotností byl signifi-

kantně vyšší pouze u věkové kategorie žen ≥ 40 let, u kterých lze přepokládat vliv využití metod asistované reprodukce. Pokud však byly testovány podíly dětí dle hmotnostních kategorií pouze z jednočetných porodů, ukázaly se rozdíly mezi věkovými kategoriemi do 40 a nad 40 let jako nevýznamné.

Naopak byl potvrzen negativní vliv nízkého věku matek. Ukázalo se, že nejvyšší podíl dětí s nízkou porodní hmotností byl zjištěn nejen u nejmladších žen do 20 let; vysoký podíl byl zjištěn také ve věkové kategorii 20–24 let. Potvrdily se tak sice výsledky zahraničních studií, které poukazují především na nejmladší ženy jako na rizikové rodičky (20, 21), ale zároveň se ukazuje, že věková kategorie rizikových rodiček se pravděpodobně rozšířila o věkovou kategorii 20–24 let. Dosavadní studie to zatím nenaznačovaly, například Ščučková (5) uvádí, že nejvyšší podíl dětí s nízkou porodní hmotností byl pozorován u matek ve věku do 20 let a nad 40 let, což ale zdůvodňuje nižším počtem rodiček v tomto věku. Starší česká studie Syrovátka a Šípka (31) poukázala na dřívejší vyšší podíl dětí s nízkou porodní hmotností u žen ve věku nejen do 20 let, ale také nad 30 let.

Nízký věk matky ovšem není rizikovým faktorem sám o sobě, je spojen s dalšími aspekty, které výsledně vedou k nízké porodní váze novorozence. Mladé matky často nemají dokončené vzdělání, jsou zpravidla svobodné a mohou tak být v nepříznivé sociální situaci. Naše zjištění se shodují s výsledky Ščučkové (5), která ukázala, že se stále relativně nejvíce dětí s nízkou porodní hmotností rodí matkám svobodným, co souvisí s jejich častějším nižším věkem a nižším

vzděláním. Další analýzy českých dat potvrzují nepříznivou partnerskou situaci matek v nízkém věku, neboť téměř polovina matek ve věku do 20 let a téměř každá pátá ve věku 20–24 let neuvádí při narození dítěte údaje o jeho otci (32). Jejich těhotenství je často neplánované a prenatalní péči odborníků vyhledávají se zpožděním (33). Také jsou více ohroženy rizikovým chováním, jež se vyskytuje častěji především u adolescentů, např. kouřením, užíváním alkoholu a návykových látek (14). Starší ženy jsou naopak častěji vzdělanější a s vyšší socioekonomickým statutem, což se odráží v zajištění dostatečné výživy v těhotenství (16, 34), lepších podmínkách bydlení nebo přístupu ke kvalitnější zdravotní péči (20).

Jako pozitivní faktor spojený s věkem může být vnímáno, že ženy ve vyšším věku jsou více zodpovědné z hlediska dodržování požadavků zdravotní péče, zejména týkajících se prenatalních vyšetření (35). Příznivým důsledkem odkladu se ukazuje být, že ženy ve vyšším věku jsou lépe připravené na těhotenství, lépe socioekonomicky zajištěné a více o sebe dbají, například více dodržují zásady správné výživy (16, 34). Zároveň lze očekávat, že i ze strany lékařů je starším ženám věnována zvýšená péče, která vyplývá právě ze snahy včas předejít zvýšeným zdravotním rizikům spojeným s vyšším věkem matky. Nabízí se také vysvětlení pomocí přirozené selekce v podobě vyšší samovolné potratovosti ve vyšším věku žen. Lze přepokládat, že mladší matky mohou donosit i plody, které by starší matky spontánně potratily.

Zajímavým zjištěním je dále významně vyšší podíl dětí s nižší porodní hmotností u novorozenců z jednočetných porodů počatých pravděpodobně po IVF. Lze to vysvětlit tím, že IVF umožňuje těhotenství ženám s četnými rizikovými faktory, zejména pro kardiovaskulární komplikace (věk, metabolický syndrom, obezitu, hypertenzi, diabetes mellitus) a jejich základní nemoc pak častěji vede k rozvoji IUGR nebo nutnosti předčasného porodu (36). Vliv asistované reprodukce na porodní hmotnost novorozence potvrdila rovněž studie Schieveové et al. (37), podle které je pravděpodobnost nízké porodní hmotnosti u dětí, jež se narodí za využití metod asistované reprodukce, vyšší než u dětí, které byly počaty spontánně.

Nové zjištění se týkalo souvislosti mezi porodní hmotností novorozenců a komplikacemi při hospitalizaci s přihlédnutím k věku matky. S rostoucím věkem matky při porodu se zvyšuje podíl novorozenců hospitalizovaných s jakýmkoli komplikacemi, a to u dětí jak s normální, tak i nízkou porodní hmotností.

ZÁVĚR

Statistická data poukazují na zvyšující se relativní zastoupení starších matek a mírně rostoucí podíl živě narozených dětí s nízkou porodní hmotností v ČR. Naše zjištění založená na deskriptivní analýze struktury novorozenců dle dat o zdravotní péči vykázané VZP ČR jednoznačnou souvislost neprokázala. Podíl dětí s nižší porodní hmotností byl mírně (ale významně) vyšší pouze u věkové kategorie žen ≥ 40 let, u kterých lze přepokládat souvislost s využitím metod asistované reprodukce. Na zvyšování podílu novorozenců s nízkou porodní hmotností se pravděpodobně významněji podílejí jiné faktory než rostoucí věk matek. Jako rizikový faktor z hlediska porodní hmotnosti novorozence se potvrdil nízký věk matky. Vzhledem k deskriptivnímu charakteru naší

analýzy je však potřeba uvést, že se naše závěry mohou lišit od analýz založených na statistických modelech.

Nicméně důležitým zjištěním je, že s rostoucím věkem matky při porodu se zvyšuje podíl novorozenců hospitalizovaných s jakýmkoli komplikacemi, a to u dětí jak s normální, tak i nízkou porodní hmotností. Význam věku matek ještě více roste s klesající porodní hmotností novorozence. Neboli děti narozené s nízkou porodní hmotností starším matkám jsou častěji hospitalizované s komplikacemi v porovnání s dětmi narozenými také s nízkou porodní hmotností, ale mladším matkám.

Poděkování

Příspěvek vznikl za podpory GAČR č. 18-08013S „Posun rodičovství do vyššího věku: individuální perspektivy versus společenské náklady“.

Seznam zkratk

ČSÚ	Český statistický úřad
DRG	diagnosis related group
IUGR	intrauterine growth retardation
IVF	in vitro fertilizace
SGA	small for gestational age
VZP ČR	Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR

Literatura

1. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12: 10: e0186287.
2. Wardlaw TM. Low birthweight: country, regional and global estimates. *UNICEF*, New York, 2004.
3. Lubušský M, Krofta, L. Péče o těhotenství s intrauterinní růstovou retardací plodu – doporučený postup. *Česká Gynekologie* 2013; 78: 48.
4. Kukla L, Bouchalová M, Čoupek P. Porodní hmotnost a délka těhotenství ve vztahu k rizikovým faktorům sociální a zdravotní povahy. *Časopis lékařů českých* 2002; 141: 189–194.
5. Ščuřková D. Změny porodnosti se zaměřením na porodní hmotnost. Bakalářská práce. *PfF UK*, Praha, 2015.
6. Shan D, Qiu PY, Wu YX et al. Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age: a retrospective cohort study from China. *Sci Rep* 2018; 16: 12239.
7. Cleary-Goldman CJ, Malone D, Vidader J et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2015; 105: 983–999.
8. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstetrics* 2004; 104(4): 727–733.
9. Český statistický úřad. Pohyb obyvatelstva v Československé republice 1990. Dostupné na: www.czso.cz/csu/czso/casova_rada_demografie
10. Český statistický úřad. Demografická ročenka České republiky – 2014. Dostupné na: <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-rocenka-ceske-republiky-2014>
11. Vlachová T, Kocourková J, Fait T. Vyšší věk matky – rizikový faktor pro nízkou porodní váhu. *Česká gynekologie* 2018; 83: 337–340.
12. de Bernabé VJ, Soriano T, Aldalaberjo R et al. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 3–15.
13. Hájek Z. Rizikové a patologické těhotenství. *Grada*, Praha, 2004.
14. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of WHO* 1987; 65: 663–737.
15. Crha I, Janků P. Faktory životního stylu ovlivňující porodní hmotnost novorozenců. *Gynekolog* 2000; 9: 271–276.
16. Žmolíková P. Vliv výživy v těhotenství na porodní hmotnost novorozence. Bakalářská práce. *Univerzita Tomáše Bati*, Zlín, 2012.
17. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birth weight: an international study. *Am J Pub Health* 2002; 92: 1323–1330.
18. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S et al. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 41–46.
19. Zmrhalová B, Heřman H, Vojtěch J et al. Intrauterinní růstová restrikce plodu. *Postgraduální medicína* 2012; 14: 290–295.

- 20. Millar WJ, Chen J.** Maternal education and risk factors for small-for-gestational-age births. *Health Rep* 1998; 10: 43–51.
- 21. Salam RA, Das JK, Bhutta ZA.** Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 249–254.
- 22. Zhang X, Joseph KS, Cnattingius S, Kramer MS.** Birth weight differences between preterm stillbirths and live births: analysis of population-based studies from the U.S. and Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 119.
- 23. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D et al.** In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 1501–1508.
- 24. Borghese B, Sibiude J, Santulli P et al.** Low birthweight is strongly associated with the risk of deep infiltrating endometriosis: results of a 743 case-control study. *Plos One* 2015; 10: e0117387.
- 25. Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C et al.** Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis. *Fertil Steril* 2016; 105: 997–1002.
- 26. VZP ČR.** Vytříděná anonymizovaná individuální data poskytnutá na základě žádosti za účelem řešení grantového projektu. 2017.
- 27. Zákon České národní rady č. 551/1991 Sb., o Všeobecné zdravotní pojišťovně České republiky.** Dostupné na: www.zakonyprolidi.cz/cs/1991-551
- 28. VZP ČR.** Ročenka VZP ČR za rok 2017. *VZP ČR*, Praha, 2018. Dostupné na: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/rocenky/rocenka_vzp_2017.pdf
- 29. Pavlík T, Bartůňková M, Bortlíček Z et al.** Metodika výpočtu relativních vah v systému CZ-DRG. Metodický materiál projektu DRG Restart. Verze 2. *ÚZIS ČR*, Praha, 2018.
- 30. ÚZIS ČR.** Asistovaná reprodukce v České republice 2014. *ÚZIS a NRAR*, Praha, 2016. Dostupné na: www.uzis.cz/system/files/asistreprodukce2014.pdf
- 31. Syrovátka A, Šípek A.** Struktura živě narozených novorozenců podle porodní hmotnosti a jejich novorozenecká a kojenecká úmrtnost ve druhé polovině 20. století v České republice. *Česko-slovenská pediatrie* 2001; 56: 167–173.
- 32. Němečková M, Šťastná A.** Determinanty nevyplnění údajů o otci do hlášení o narození. *Demografie* 2016; 58: 249–262.
- 33. Kyzlinková R.** Okolnosti prvního pohlavního styku a antikoncepční chování těhotných žen a matek ve věku do dvaceti let. *Demografie* 2008; 50: 99–108.
- 34. Gottvaldová R.** Životní styl těhotných žen a tělesná hmotnost novorozenců. Diplomová práce. *Masarykova univerzita*, Brno, 2010.
- 35. Loke AY, Poon CF.** The health concerns and behaviours of primigravida: comparing advanced age pregnant women with their younger counterparts. *J Clin Nurs* 2011; 20: 1141–1150.
- 36. Castillo CM, Horne G, Fitzgerald CT.** The impact of IVF on birthweight from 1991 to 2015: a cross-sectional study. *Hum Reprod* 2019; 34: 920–931.
- 37. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C et al.** Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731–737.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. RNDr. Jiřina Kocourková, Ph.D.
 Katedra demografie a geodemografie PřF UK
 Albertov 6, 128 49 Praha 2
 Tel.: 221 951 419
 e-mail: jirina.kocourkova@natur.cuni.cz

Reprodukční stárnutí v Česku v kontextu Evropy

Anna Šťastná, Jiřina Kocourková, Luděk Šídlo

Katedra demografie a geodemografie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 126–132

SOUHRN

Posun plodnosti do vyššího věku patří k nejvýraznějším rysům reprodukčního chování posledních desetiletí v Česku. Cílem práce je podat přehled o procesu odkladu plodnosti v rámci evropských zemí a zhodnotit z tohoto hlediska postavení Česka. Posun rození dětí do vyššího věku je univerzálním trendem v rámci vyspělých zemí, mezi evropskými zeměmi však v současnosti nalézáme výrazné rozdíly co do počátku a rychlosti odkladu, ale také z hlediska průměrného věku matek při narození prvního dítěte.

Dále diskutujeme hlavní faktory odkladu plodnosti. Zatímco na počátku 90. let 20. století patřily české prvorodičky k jedné z nejmladších v rámci vyspělých zemí, v průběhu 90. let se zařadily k těm s nejrychlejším nárůstem průměrného věku. V současnosti patří Česko v rámci Evropy k zemím se spíše nižším průměrným věkem prvorodiček (28,2 roku v roce 2016, tj. o 0,8 roku méně než průměr zemí EU).

Ukazuje se také, že v současné době neexistuje přímá souvislost mezi průměrným věkem matek při zakládání rodiny a celkovou úrovní plodnosti. Řada zemí, ve kterých je průměrný věk při narození prvního dítěte nadprůměrný vzhledem k EU28, nevykazuje nižší úroveň plodnosti. Naopak existují země, kde jsou prvorodičky stále relativně mladé, ovšem úroveň plodnosti je zde nízká.

KLÍČOVÁ SLOVA

odklad plodnosti, věk prvorodiček, Česko, Evropa

SUMMARY

Šťastná A., Kocourková J., Šídlo L.

Reproduction ageing in Czechia in the European context

The shift in fertility to higher ages over the last few decades represents one of the most distinctive features of reproductive behaviour in Czechia. The aim of this article is to provide an overview of the process of fertility postponement in the European context and assessment of the Czech situation. While the fertility postponement is a universal trend in developed countries, significant differences are evident between European countries in terms of both the commencement and speed of postponement concerning the mean age of mothers at first birth.

The article also discusses the main factors that influence the fertility postponement. While at the beginning of the 1990s Czech first-time mothers were among the youngest in the world's developed countries, during the 1990s Czech women experienced one of the most rapid increases in the mean age of first birth. Nevertheless, in the European context Czechia continues to have slightly younger first-time mothers (28.2 years in 2016, 0.8 years younger than the EU average).

It also appears that currently no direct correlation is evident with concern to the mean age of mothers at first birth and the total fertility rate.

KEYWORDS

fertility postponement, mother's age at first birth, Czechia, Europe

ÚVOD

Jedním z nejvýraznějších reprodukčních trendů, který od 90. let 20. století v Česku pozorujeme, je růst průměrného věku matek při porodu prvního dítěte a také při porodech vyššího pořadí. Zatímco na počátku 90. let bylo možné české prvorodičky řadit k jedné z nejmladších v rámci vyspělých zemí, v průběhu 90. let české ženy patřily k těm, které odkládaly nejrychleji založení rodiny do pozdějšího věku. V této souvislosti lze hovořit o tzv. reprodukčním stárnutí, kdy stále více žen rodí své první dítě až po dosažení věku 30 let, či dokonce 35 let (1). Posun k modelu pozdní plodnosti však nebyl v té době v rámci vyspělých zemí ničím ojedinělým.

Od 70. let 20. století se růst průměrného věku žen při narození prvního dítěte stal dominantním znakem vývoje plodnosti ve vyspělých zemích. Trend formování rodiny ve stále vyšším věku započal v západní a severní Evropě, ale také v USA a Japonsku (2) počátkem 70. let minulého století a do konce 90. let se rozšířil do všech průmyslově vyspělých zemí. Tento trend byl a je ovlivňován především kombinací zvyšujících se celoživotní ekonomické aktivity žen, rostoucí úrovní jejich vzdělání, především terciárního (3), měnících se forem a podob partnerství a sexuálního chování spolu

s rychlým šířením metod spolehlivé antikoncepce, ale také uvolňováním legislativy ve vztahu k přístupu k umělému přerušení těhotenství (2, 4, 5).

Posun rození dětí z nižšího věku žen do vyššího bývá označován jako odklad plodnosti, Kohler et al. (6) zavedli termín *postponement transition*. Ač někteří autoři (např. 7) argumentují, že odklad plodnosti je charakteristickým rysem hlubokých přeměn demografického chování, které vzešlo ve známost pod označením „druhý demografický přechod“, Kohler et al. (6) považují odklad plodnosti za tak významný rys reprodukčního chování, že sám o sobě představuje samostatný proces. Odkladu plodnosti je koneckonců věnována výrazná pozornost nejen na poli demografie a sociologie, především vzhledem k obavám spojeným s výrazným a přetrvávajícím poklesem plodnosti ve vyspělých zemích (6, 8–11), ale také s ohledem na související zdravotní rizika, pokles plodivosti s rostoucím věkem a její možné důsledky pro těhotenství a porod (12–14) či rozvoj metod asistované reprodukce (15, 16).

Tento článek přináší přehled o procesu odkladu plodnosti v rámci evropských zemí s cílem zhodnotit postavení Česka. Posun rození dětí do vyššího věku je jakýmsi univerzálním

trendem v rámci vyspělých zemí a zasáhl celý starý kontinent. Mezi evropskými zeměmi lze však nalézt výrazné rozdíly co do počátku a rychlosti odkladu, ale také vzhledem k současné úrovni načasování rodičovství, tedy z hlediska průměrného věku matek při narození prvního dítěte. Představeny budou rovněž hlavní faktory odkladu plodnosti do vyššího věku a jeho souvislosti vzhledem k úrovni plodnosti a podobě rodin v současné evropské společnosti.

ROZDÍLY V ČASOVÁNÍ NAROZENÍ PRVNÍHO DÍTĚTE V EVROPSKÝCH ZEMÍCH

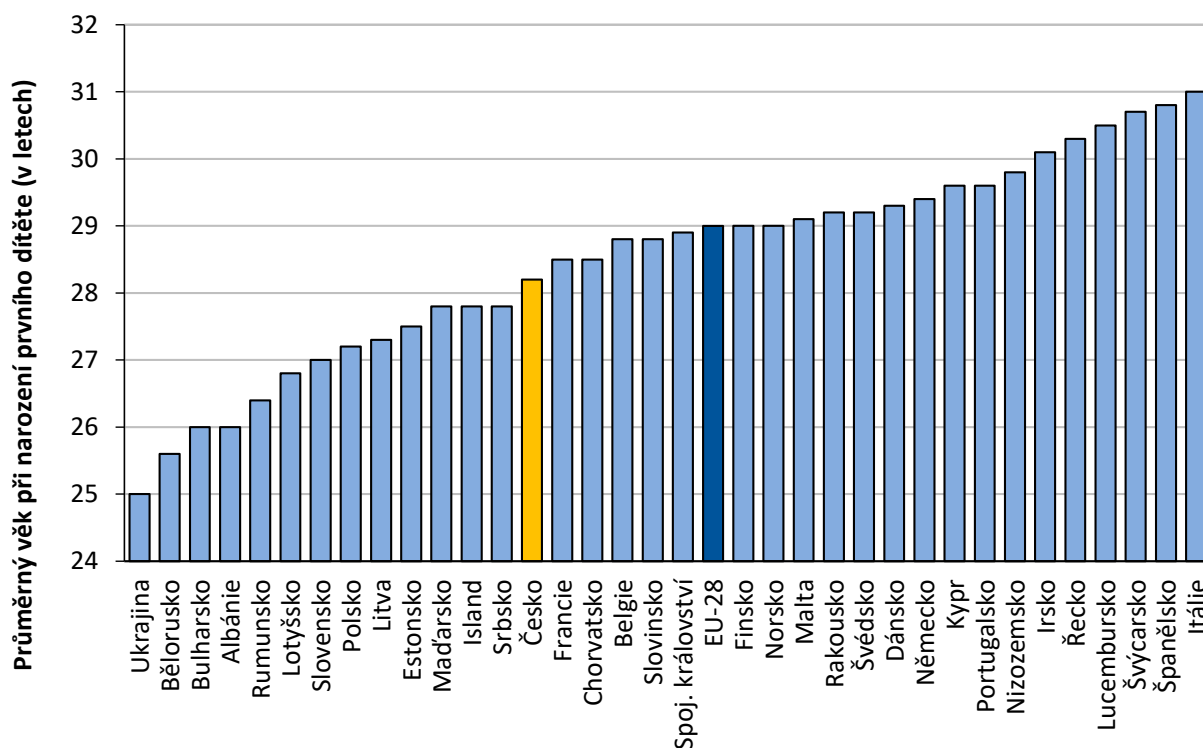
V načasování narození prvního dítěte existuje v Evropě poměrně velká variabilita (17). V současné době nalezneme nejstarší prvorodičky v jižní Evropě. Průměrný věk matek při narození prvního dítěte přesahuje v řadě zemí jižní Evropy věk 30 let (obr. 1), v Itálii dosáhl v roce 2016 již 31 let. V rámci Evropy pozorujeme nadprůměrný věk při zakládání rodiny také u žen ze států severní a západní Evropy, kde průměrný věk při narození prvního dítěte většinou přesahuje 29 let. Naopak ženy ve východní a jihovýchodní Evropě se stávají matkami v mladším věku, typicky ve věku mezi 25–27,5 roku (obr. 1).

Česko zatím patří k zemím, v nichž je průměrný věk prvorodiček v rámci Evropy spíše nižší – v roce 2016 dosahoval 28,2 roku, tedy o 0,8 roku méně, než je průměr zemí EU, a o téměř 3 roky méně než v Itálii, tedy zemi, která má v současnosti nejstarší prvorodičky. Srovnatelné co do načasování zakládání rodiny jsou například Francie, Chorvatsko, Srbsko či Maďarsko, kde se průměrný věk žen při narození prvního dítěte pohybuje také okolo 28 let.

PROCES ODKLADU PLODNOSTI – V EVROPĚ PŘÍTOMNÝ OD 70. LET 20. STOLETÍ

Přestože se v současnosti země Evropy výrazně liší z hlediska průměrného věku matek při narození prvního dítěte, jejich společným rysem z hlediska reprodukčního chování je směřování k zakládání rodiny ve vyšším věku žen. Proces odkladu plodnosti začal na začátku 70. let 20. století nejprve v západní a severní Evropě. Jak je patrné z obr. 2, pozoruhodné na tomto procesu je jeho dlouhé trvání a stabilita, protože v řadě severo- a západoevropských zemí plynule postupuje bez výrazných dynamických změn již více než čtyři desetiletí. Na počátku 70. let ženy v rozvinutých západních zemích zakládaly rodinu v průměru ve věku 23–25 let. V současné době se průměrný věk při narození prvního dítěte pohybuje okolo 29 let, přičemž například v Irsku již v roce 2016 překročil hranici 30 let (obr. 2), což představuje nárůst v průměru o 4–6 let v průběhu 40 let.

V zemích jižní Evropy začal odklad plodnosti o dekádu později, o to výraznější se však nárůst věku prvorodiček jeví, neboť v současné době dosahuje nejvyšších hodnot právě v jižní Evropě. Odklad rodičovství zde byl velmi výrazně ovlivňován obtížemi, jimž mladí lidé čelili v období vstupu do dospělosti, především jejich vysokou mírou nezaměstnanosti. Kohler et al. (6) uvádějí, že v roce 1999 měly tři země s nejnižší úrovní plodnosti v rámci regionu jižní Evropy (Itálie, Řecko, Španělsko) zároveň nejvyšší míru nezaměstnanosti mladých lidí v rámci zemí Evropské unie. Nezaměstnanost přitom setrvala na vysokých hodnotách již od konce 80. let a dosahovala u žen výrazně vyšších hodnot než u mužů (6). Tato dlouhodobě nepříznivá situace na pracovním trhu

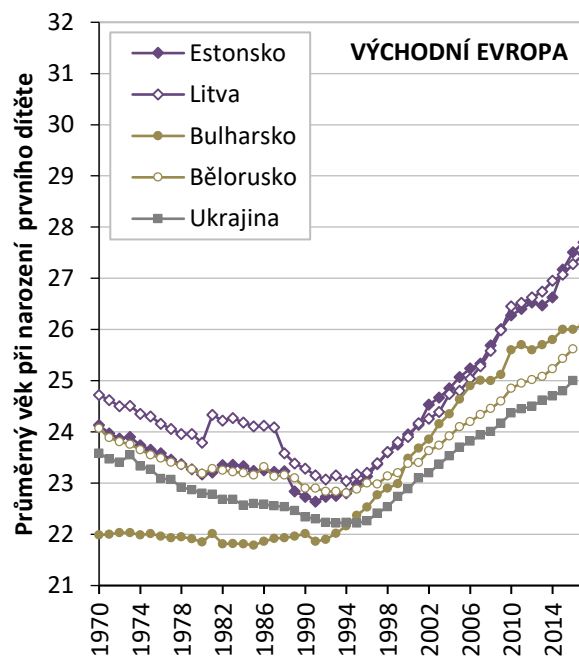
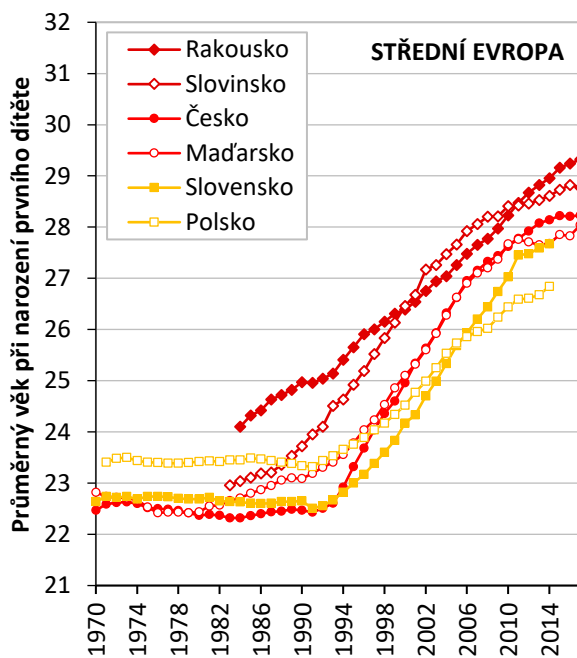
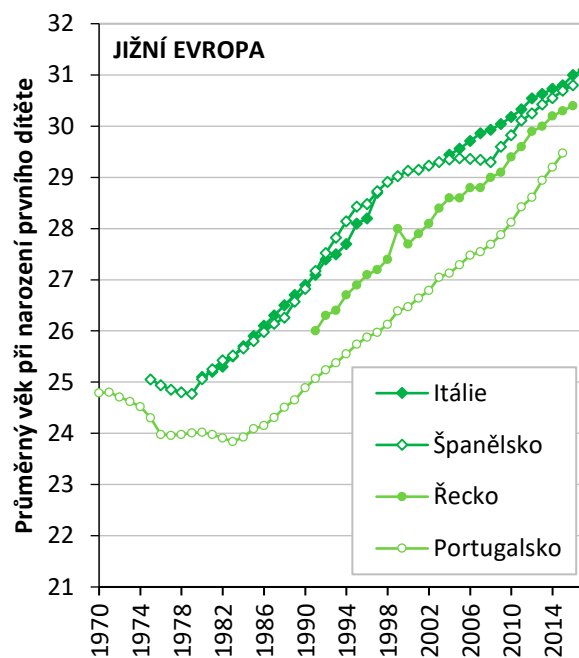
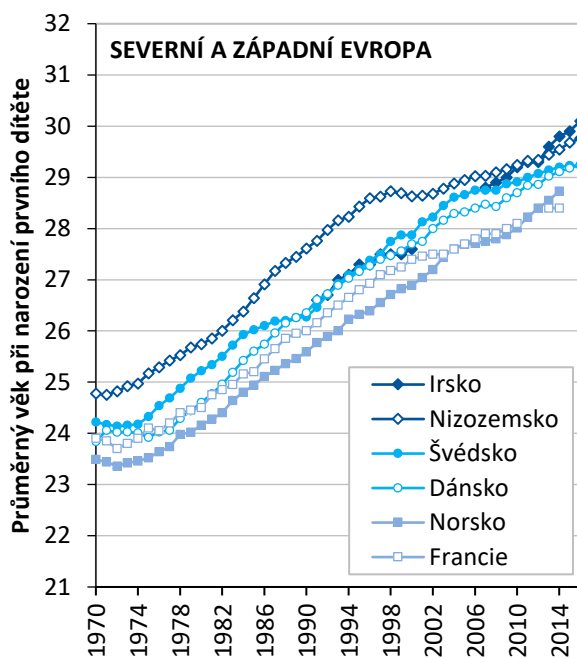


Obr. 1 Průměrný věk matek při narození prvního dítěte v evropských zemích v roce 2016 (zdroj: 18; vlastní zpracování)

přiměla mladé lidi k setrvávání v domovech rodičů až do poměrně pozdního věku a odrazila se také v prodlužování období studia, protože dosažení vyššího vzdělání bylo pro mladé lidi hlavní strategií ke zvýšení šancí na stabilní zaměstnání s dostatečným pracovním příjmem (např. 19).

V zemích střední Evropy patřících k zemím bývalého Východního bloku se nízký průměrný věk prvorodiček udržoval až do konce 80. let. Zatímco v sousedním Rakousku se v roce 1989 ženy stávaly poprvé matkami v průměru v téměř

25 letech, v Česku a na Slovensku to bylo průměrně ve věku 22,5 roku. Po roce 1990 se pak v těchto zemích, zejména v Česku a ve Slovinsku, rozšířil odklad plodnosti s vysokou intenzitou (obr. 2, 21), což se v důsledku projevilo nebývale rychlým a výrazným poklesem transversálních ukazatelů úrovně plodnosti a úhrnná plodnost ve všech sledovaných zemích na řadu let klesla nad či pod hranici tzv. nejnižší nízké plodnosti, tj. pod 1,3 dítěte na ženu (9, 22). Nárůst průměrného věku matek při prvním porodu v nich začal



Obr. 2 Vývoj průměrného věku matek při narození prvního dítěte ve vybraných státech Evropy, 1970–2016
(zdroje: 18, 20; vlastní zpracování)

v první polovině 90. let a například v Česku vzrostl za čtvrt století téměř o 6 let (z 22,4 roku v roce 1991 na 28,2 roku v roce 2016). Je tedy patrné, že nárůst průměrného věku matek byl výrazně rychlejší než v zemích západní a severní Evropy, kde se podobná změna odehrála v průběhu více než 40 let.

V zemích východní Evropy se naopak průměrný věk matek při zakládání rodiny udržoval na nízké úrovni ještě v první polovině 90. let, v některých zemích dokonce v tomto období dále klesal. Jeho vzestup začal až po roce 1995 a zatím zůstává v řadě zemí tohoto regionu výrazně nižší (např. na Ukrajině). Do roku 2016 nedosáhl ani srovnatelné úrovně se středoevropskými státy patřícími k bývalému „východnímu bloku“.

Jak je patrné z obr. 2, odklad plodnosti prvního pořadí a růst průměrného věku prvorodiček v řadě evropských zemí stále pokračuje v nezměněné míře již čtyři desetiletí a stal se jednou z nejvýraznějších charakteristik vývoje reprodukčního chování ve vyspělých zemích. Pouze v zemích, kde byl v posledních dvou desetiletích nejintenzivnější (v Česku a Slovinsku), se zpomaluje. Naopak intenzivněji probíhá tam, kde začal nejpozději, například v pobaltských zemích.

VZTAH NAČASOVÁNÍ ZAKLÁDÁNÍ RODINY A ÚROVNĚ PLODNOSTI

S nástupem odkladu plodnosti do vyššího věku žen došlo k poklesu úrovně plodnosti, který byl ale pouze dočasný. V některých státech byl pokles plodnosti mladých žen postupně rychle vykompenzován růstem plodnosti starších žen, zatímco v některých státech byla kompenzace nízká nebo ještě nezačala, proto se v současnosti státy odlišují, jak z hlediska časování zakládání rodiny, tak úrovně plodnosti. Obr. 3 zobrazuje průměrný věk žen při narození prvního dítěte oproti úrovni úhrnné plodnosti pozorované v roce 2016 pro 36 evropských zemí (a průměr za země EU28). Z obrázku je patrné, že mezi sledovanými proměnnými není zřejmá souvislost. Země, ve kterých je průměrný věk při narození

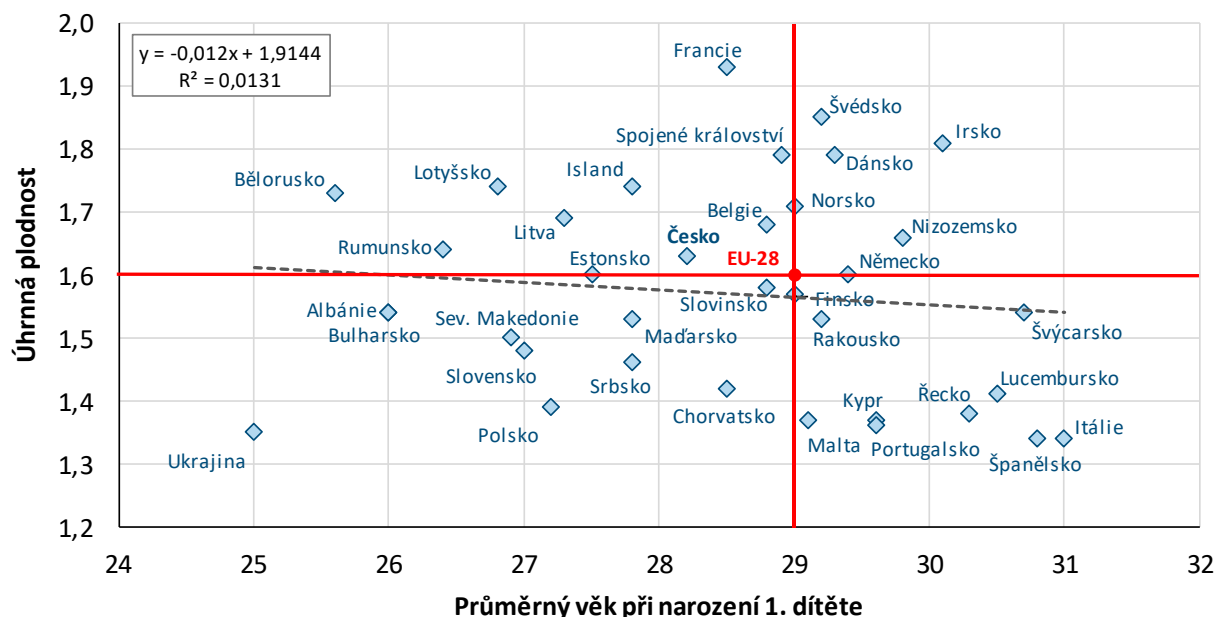
prvního dítěte vysoký nebo nadprůměrný vzhledem k průměru EU28, nemusí nutně vykazovat nižší úroveň plodnosti. Jedná se především o severské země, které si primárně díky komplexní rodinné politice, relativně dobrým podmínkám pro kombinaci pracovních a rodinných povinností a vysoké úrovni genderové rovnosti (23) udržovaly jednu z nejvyšších úrovní plodnosti v Evropě, a to při vysokém průměrném věku prvorodiček.

Naopak řada zemí, kde jsou matky při narození dětí mladé v porovnání s ostatními částmi Evropy, vykazuje z transverzálního pohledu velmi nízkou úroveň plodnosti. Primárně se to týká zemí východní a jihovýchodní Evropy, kde může za nízkou úroveň plodnosti kromě ekonomických problémů stát také to, že zde proces odkladu plodnosti začal nejpozději, a ukazatele úrovně plodnosti jsou tak v současnosti tlačeny dolů vlivem intenzivnějšího posunu reprodukce do vyššího věku žen. Nízkou úroveň plodnosti při relativně nižším průměrném věku matek však vykazuje například také Slovensko, kde se dle analýz ve vyšším věku žen příliš nedaří realizovat odložené porody druhého a vyššího pořadí (24).

Česko se v roce 2016 řadilo z hlediska úrovně plodnosti k průměru zemí Evropské unie, a to při nižším průměrném věku prvorodiček.

VĚKOVÉ VZORCE POZDNÍ PLODNOSTI

Rozložení plodnosti podle věku matky (obr. 4) ukazuje, že v současné době se rození prvního dítěte výrazně koncentruje okolo věku 29 let, a to jak v Česku, které je v rámci evropských zemí z hlediska průměrného věku prvorodiček zatím mírně podprůměrné, tak v Nizozemsku, které naopak patří k zemím s nadprůměrně starými prvorodičkami. Rozdíl v průměrném věku mezi těmito dvěma zeměmi je tak způsoben primárně vyšší plodností českých žen v mladším věku a vyšší plodností nizozemských žen po 30. roce věku. Naopak v Bělorusku, aktuálně jedné ze zemí s nejmladšími prvorodičkami v Evropě, je plodnost prvního pořadí nejvyšší stále ve věku 23–25 let.



Obr. 3 Průměrný věk při narození prvního dítěte a úhrnná plodnost – vybrané evropské státy a průměr EU28, 2016
(zdroj: 18; vlastní zpracování)

Plodnost prvního pořadí se tak v Česku stále většinově realizuje do věku 30 let, narůstají však podíly vyšších věkových skupin na celkové plodnosti prvního pořadí (tab. 1) – matky ve věku 30–34 let se na ní podílejí 28 % a matky ve věku 35 a více let již téměř desetinou. V Nizozemsku jsou tyto podíly vyšší a na matky do 30 let tak připadá pouze zhruba poloviční podíl na úhrnné plodnosti prvního pořadí. Naopak mladý věkový profil prvorodiček v Bělorusku v souhrnu znamená, že plodnost prvního pořadí zde ženy z 84 % realizují před 30. narozeninami.

Z hlediska celkové plodnosti však podíl matek ve věku do 30 let poklesl v Česku již pod polovinu, a to v důsledku nárůstu podílu dětí druhého pořadí, případně též vyšších pořadí narozených po 30. roce věku. V současné době se ženy ve věku 30–34 let na celkové plodnosti podílejí již ze třetiny a ženy ve věku ≥ 35 let z 18 %. Lze očekávat, že podobně jako v Nizozemsku se podíl žen ve věku 30–34 let na celkové plodnosti může zvýšit a dosáhnout až 40 %, v případě žen ještě starších pak překročit 20 % podíl.

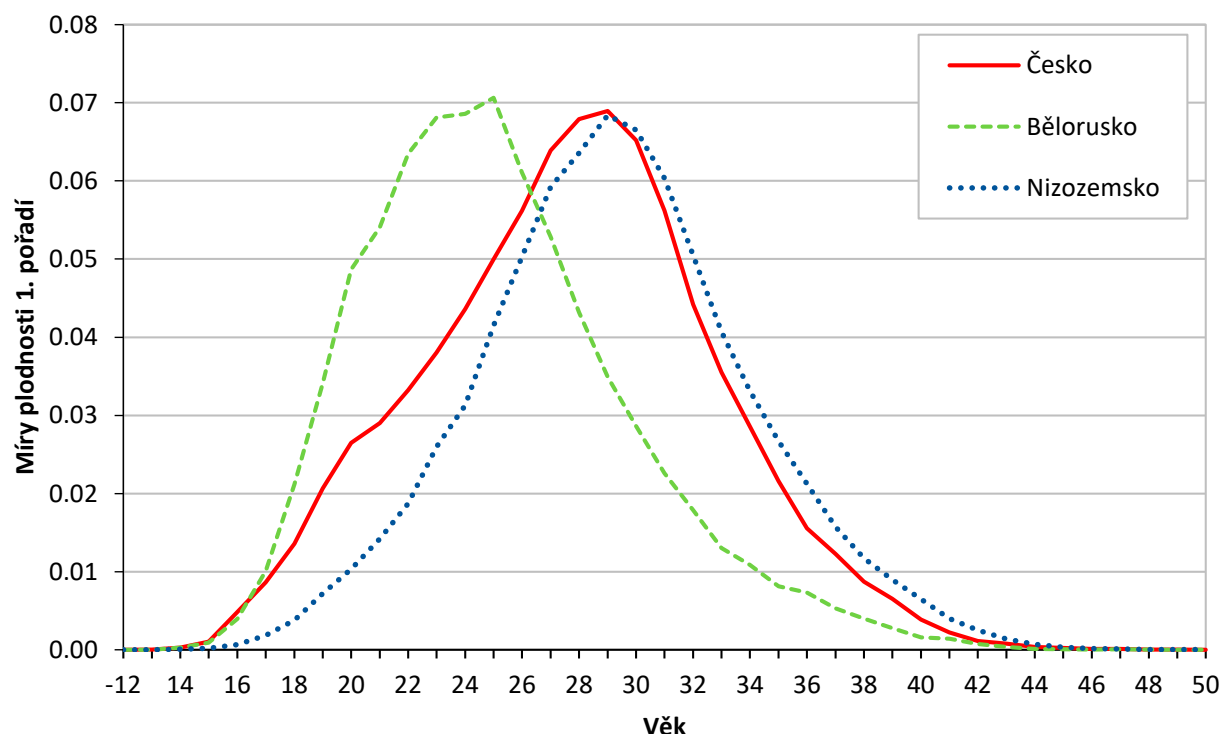
V roce 1990 se přitom v Česku plodnost prvního pořadí realizovala téměř výhradně před dosažením 30. roku věku ženy. Matky do 30 let se na úhrnné plodnosti prvního pořadí podílely z 96 %, na vyšší věkové skupiny pak připadala pouze 3 % prvních porodů pro ženy ve věku 30–34 let a < 1 % pro ženy ve věku ≥ 35 let. Z hlediska podílů věkových skupin na celkové plodnosti byla situace velmi podobná, celková plodnost byla z 86 % realizována do 30 let věku, naopak na matky ve věku ≥ 35 let připadala pouze 3 % z celkové plodnosti. Obdobná situace panovala v řadě zemí střední a východní Evropy; na příkladu Běloruska vidíme velmi podobné podíly jednotlivých věkových skupin na celkové plodnosti. Naopak v Nizozemsku v té době již dvě desetiletí probíhal proces odkladu plodnosti. V roce 1990 se proto ženy starší 30 let

podílely na celkové plodnosti z více než 40 % a na plodnosti prvního pořadí téměř 30 %.

DISKUSE

Jak ukazuje tato práce i řada dalších analýz (např. 6, 22), posun plodnosti do vyššího věku žen představuje jednu z nejvýraznějších změn posledních desetiletí v reprodukčním chování obyvatelstva ekonomicky vyspělých zemí. Ženy v těchto zemích stále častěji snižují plodnost v období mezi 20. a 30. rokem svého života a následně pak kompenzují část nebo většinu své reprodukce později (21).

Odklad rodičovství ovlivňuje také další reprodukční plány a logicky se rychle zvyšuje věk žen při narození dětí druhého a vyššího pořadí. Pokračování růstu věku prvorodiček však přináší rostoucí riziko nenaplnění reprodukčních plánů týkajících se dětí vyššího pořadí. Sobotka et al. (21) v generačním pohledu ukazují, že v řadě zemí, ve kterých probíhá odklad plodnosti již třetí nebo čtvrté desetiletí, jsou porody prvních dětí odložené do vyššího věku později většinou opravdu zrealizovány. V případě porodů vyššího pořadí však dochází k tomu, že nezanedbatelná část z odložených druhých, především však třetích dětí se ve vyšším věku žen již nenarodí. K obdobnému závěru došel Šprocha (24) při analýze odkladu reprodukce u českých a slovenských žen. Sledujeme-li odklad a jeho následnou kompenzaci u žen narozených v 1. polovině 70. let 20. století, tedy těch, které byly u nás nejvýraznějším motorem procesu odkladu rodičovství do vyššího věku, je patrné, že odklad prvních porodů byl ve vyšším věku z více než 80 % vykompenzován. V případě dětí druhého pořadí byl však jejich odklad následně vykompenzován již jen ze 70 % v Česku, a na Slovensku dokonce pouze ze 40 % (24). To bude mít samozřejmě dopad na prohloubení poklesu generační plodnosti žen v obou zemích.



Obr. 4 Věkové specifické míry plodnosti prvního pořadí, Česko, Bělorusko a Nizozemsko, 2016 (zdroj: 20; vlastní zpracování)

Tab. 1 Podíl věkových skupin na úhrnné plodnosti prvního pořadí a na úhrnné plodnosti celkem, Česko, Bělorusko, Nizozemsko 1990 a 2016 (v %) (zdroj: 20; vlastní zpracování)

Stát		1990			2016		
		věk matky			věk matky		
		do 30	30–34	35+	do 30	30–34	35+
Podíl na úhrnné plodnosti prvního pořadí	Česko	95,9	3,3	0,8	63,4	27,7	8,9
	Bělorusko	93,7	4,5	1,8	83,6	12,2	4,2
	Nizozemsko	71,4	23,0	5,6	53,1	33,6	13,4
Podíl na úhrnné plodnosti celkem	Česko	86,4	10,1	3,4	48,8	33,6	17,7
	Bělorusko	83,3	11,7	5,0	62,9	24,3	12,8
	Nizozemsko	56,4	32,8	10,9	39,3	39,0	21,8

Nejzřetelnější dopadem odkládání rodičovství je vedle propadu počtu narozených dětí růst bezdětnosti, a to jak bezdětnosti dočasné ve věku do 30 nebo do 35 let, tak bezdětnosti trvalé, která byla v případě českých žen po řadu generací na velmi nízké úrovni, neboť pro generace narozené od počátku 40. let až do 1. poloviny 60. let 20. století (tedy generace realizující svoji reprodukci v období socialismu) dosahovala konečná bezdětnost úrovně 5–6 % (25). Podle prognózy vývoje bezdětnosti by do generace žen narozených v roce 1985 mohla úroveň konečné bezdětnosti narůst v závislosti na scénáři předpokládaného vývoje plodnosti až na 15–20 % (26), čímž by se však Česko řadilo v rámci evropských zemí ke skupině zemí se stále pouze průměrnou úrovní konečné bezdětnosti.

Ačkoli roste podíl žen, které si celoživotní bezdětnost volí vědomě a obecně také stoupá tolerance české společnosti k dobrovolné bezdětnosti (27), je pravděpodobné, že odklad rodičovství je spojen také s nárůstem nedobrovolné bezdětnosti. Zahraniční studie ukazují, že ženy často podceňují vztah mezi rostoucím věkem a zvyšujícím se rizikem nedobrovolné bezdětnosti nebo neschopnosti naplnit své reprodukční plány (28).

Hlavním faktorem ovlivňujícím posun reprodukce do vyššího věku je výrazné rozšíření vysokoškolského vzdělání, a to hlavně u žen. Zatímco v minulosti získávali vyšší vzdělání častěji muži, v generacích, které v Evropě dospívají od přelomu tisíciletí, jsou ženy poprvé v historii vzdělanější než muži (29). Tento výrazný posun je dobře viditelný také na případě Česka. Zatímco na přelomu 60. a 70. let 20. století tvořily ženy 38 % z celkového počtu vysokoškolských studentů, v akademickém roce 1989/1990 to bylo již téměř 45 % (30) a v současnosti je to 57 % žen zapsaných k prezenčnímu studiu (mezi absolventy dokonce téměř 60 %) (31). Rapidně přitom vzrostl podíl vysokoškolských studentů v dané věkové skupině: v Česku na přelomu 60. a 70. let 20. století tvořili vysokoškolští studenti pouze necelých 6 % z věkové kategorie 18–23 let, na přelomu 80. a 90. let již 11 % z příslušné věkové skupiny. Po přijetí zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách, umožňujícího vznik neuniverzitních a soukromých vysokých škol, se jejich podíl rychle zvyšoval – v roce 2000 studoval na vysokých školách každý pátý ve věku 19–24 let, v roce 2008 již 40 % osob z dané věkové skupiny (30).

Podle některých studií přispívá výrazné rozšíření vysokoškolského vzdělání v populaci k pozorovanému nárůstu věku při narození prvního dítěte zhruba z poloviny (32), a to primárně z důvodu obtížné slučitelnosti péče o dítě se studiem a rostoucím věku při ukončení studia (3, 33). Ekonomové však upozorňují na to, že k odkladu zakládání rodiny přispívá v mnoha zemích také relativní zhoršení ekonomického posta-

vení mladých lidí a jejich vysoká nezaměstnanost a rostoucí nestabilita jejich zaměstnání, a to zejména v zemích jižní Evropy (34).

Diskutována je však také řada dalších faktorů, které v rozvinutých zemích přispívají k odkladu rodičovství. Jedná se například o omezenou dostupnost bydlení pro mladé lidi (35), ale rovněž o výrazné proměny podob partnerství a obtíže mnoha žen s nalezením vhodného partnera (5). Hojně je diskutován také rostoucí důraz na genderovou rovnost (36), rostoucí ekonomická samostatnost žen (37) i možnosti a podmínky harmonizace rodinného a pracovního života (23). Domácí analýzy pak poukazují na zdravotní komplikace (zdravotní stav ženy a/nebo jejího partnera, problémy s otěhotněním, které trvalo déle, než ženy předpokládaly) jako na jeden z důležitých faktorů neplánovaného odkladu prvního těhotenství (38).

ZÁVĚR

Odklad plodnosti do vyššího věku žen je dominantní charakteristikou reprodukčního chování vyspělých populací a v Česku probíhá již téměř tři desetiletí. V 90. letech 20. století a prvním desetiletí 21. století byl v ČR zaznamenán jeden z nejintenzivnějších nárůstů průměrného věku prvorodiček. V posledních letech došlo k jeho zpomalení, proto v současnosti Česko nepatří k zemím s nejstaršími prvorodičkami. V roce 2016 dosahoval průměrný věk prvorodiček v Česku 28,2 roku, tedy o 0,8 roku méně, než je průměr zemí EU a o téměř 3 roky méně než v Itálii, kde byl nejvyšší. Lze očekávat, že průměrný věk prvorodiček v ČR dále mírně poroste k hodnotě 30 let.

Poděkování

Príspevek vznikl za podpory GAČR č. 18-08013S „Posun rodičovství do vyššího věku: individuální perspektivy versus společenské náklady“.

Literatura

1. Kocourková J. Reprodukční stárnutí české populace. *Gynekologie a porodnictví* 2018; 2: 4–7.
2. Sobotka T. Shifting parenthood to advanced reproductive ages: Trends, causes and consequences. *Intergenerational Justice Review* 2009; 9: 56–61.
3. Ni Bhrolcháin M, Beaujouan E. Fertility postponement is largely due to rising educational enrolment. *Population Studies* 2012; 66: 311–27.
4. Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, te Velde E. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 848–860.
5. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Andersen AN. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 29–43.

6. Kohler HP, Billari FC, Ortega JA. The emergence of lowest-low fertility in Europe during the 1990s. *Population and Development Review* 2002; 28: 641–680.
7. Lesthaeghe RJ. The unfolding story of the second demographic transition. *Population and Development Review* 2010; 36; 2: 211–251.
8. Billari CF, Kohler HP. Patterns of low and very low fertility in Europe. *Population Studies* 2004; 58: 161–176.
9. Sobotka T. Is lowest-low fertility explained by the postponement of childbearing? *Population and Development Review* 2004; 30; 2: 195–220.
10. Frejka T. The Role of contemporary childbearing postponement and recuperation in shaping period fertility trends. *Comparative Population Studies* 2011; 36: 927–958.
11. Bratti M, Tatsiramos K. The effect of delaying motherhood on the second childbirth in Europe. *Journal of Population Economics* 2012; 25; 1: 291–321.
12. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004; 103; 1: 51–56.
13. Collins J, Crosignani PG. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 2005; 11; 3: 261–276.
14. Grundy E, Foverskov E. Age at first birth and later life health in Western and Eastern Europe. *Population and Development Review* 2016; 42; 2: 245–269.
15. Kocourková J, Burcin B, Kučera T. Demographic relevancy of increased use of assisted reproduction in European countries. *Reprod Health* 2014; 11: 1.
16. Maheshwari A, Scotland G, Bell J et al. Direct health services costs of providing assisted reproduction services in older women. *Fertil Steril* 2010; 93: 527–536.
17. Philipov D. Rising dispersion in age at first birth in Europe: Is it related to fertility postponement? *Vienna Institute of Demography Working Paper* 2017/11.
18. Eurostat. Fertility indicators. Dostupné na: <https://ec.europa.eu/eurostat/data/database>
19. Lassibille G, Gómez LN, Ramos IA, Sánchez CD. Youth transition from school to work in Spain. *Economics of Education Review* 2001; 20: 139–149.
20. Human Fertility Database. Max Planck Institute for Demographic Research (Germany) and Vienna Institute of Demography (Austria). Dostupné na: www.humanfertility.org
21. Sobotka T, Zeman K, Lesthaeghe R, Frejka T. Postponement and recuperation in cohort fertility: new analytical and projection methods and their application. *European Demographic Research Papers* 2011/2. Vienna Institute of Demography, Austrian Academy of Sciences, Vienna, 2011.
22. Goldstein JR, Sobotka T, Jasilioniene A. The end of lowest-low fertility? *Population and Development Review* 2009; 35: 663–699.
23. Luci-Greulich A, Thevenon O. The impact of family policies on fertility trends in developed countries. *European Journal of Population* 2013; 29: 387–416.
24. Šprocha B. Odkladanie a rekuperácie plodnosti v kohortnej perspektíve v Českej republike a na Slovensku. *Demografie* 2013; 56: 219–233.
25. Rychtaříková J. Pokles porodnosti – hlavní faktor demografické změny. In: Burcin B et al. Demografická situace České republiky. Proměny a kontexty 1993–2008. *SLON*, Praha, 2010: 47–64.
26. Šprocha B, Štátná A, Šídlo L. Bezdetnost žien na Slovensku a v Česku vo výsledkoch sčítaní 1991–2011 (a jej možný vývoj do budúcnosti). In: Transformácia slovenskej spoločnosti vo svetle výsledkov posledných troch populačných cenzov – Zborník príspevkov z 15. Slovenskej demografickej konferencie. *SSDS*, 2015: 152–160.
27. Hašková H. Fenomén bezdetnosti. *SLON*, Praha, 2009.
28. Schmidt L. Should men and women be encouraged to start childbearing at a younger age? Expert review. *Obstet Gynecol* 2010; 5: 145–147.
29. UNESCO. eAtlas of Gender Inequality in Education. Dostupné na: <https://tellmaps.com/uis/gender/#/tellmap/79054752/2>
30. ČSÚ. Historie a vývoj vysokého školství – 1919–2008. Dostupné na: www.czso.cz/csu/czso/historie-a-vyvoj-vysokeho-skolstvi-n-i46po3jigu
31. MŠMT. Data o studentech, poprvé zapsaných a absolventech vysokých škol. Dostupné na: www.msmt.cz/vzdelavani/skolstvi-v-cr/statistika-skolstvi/data-o-studentech-poprve-zapsanych-a-absolventech-vysokych
32. Beets G, Dourleijn E, Liefbroer AC, Henkens K. De timing van het eerste kind in Nederland en Europa. *Rapport No. 59. NIDI*, Haag, 2001.
33. Blossfeld HP, Huinink J. Human capital investments or norms of role transition? How women's schooling and career affect the process of family formation. *Am J Sociol* 1991; 97: 143–168.
34. Adsera A. Vanishing children: from high unemployment to low fertility in developed countries. *American Economic Review, Papers and Proceedings* 2005; 95: 189–193.
35. Rindfuss RR, Brauner-Otto SR. Institutions and the transition to adulthood: implications for fertility tempo in low-fertility settings. *Vienna Yearbook of Population Research* 2008: 57–87.
36. McDonald P. Gender Equity in Theories of Fertility Transition. *Population and Development Review* 2000; 26: 427–439.
37. Goldin C. The Quiet revolution that transformed women's employment, education, and family. *American Economic Review* 2006; 96: 1–21.
38. Štátná A, Slabá J, Kocourková J. Plánování, načasování a důvody odkladu narození prvního dítěte v České republice. *Demografie* 2017; 59: 207–223.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PhDr. Mgr. Anna Štátná, Ph.D.

Katedra demografie a geodemografie PŘF UK

Albertov 6, 128 49 Praha 2

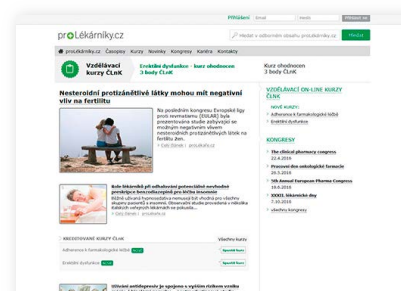
Tel.: 221 951 451

e-mail: anna.statna@natur.cuni.cz

pr+Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová

info@prolekarniky.cz

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Odkládání rodičovství do pozdějšího věku a jeho možné důsledky

Lenka Šulová

Katedra psychologie, Filozofická fakulta UK

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 133–137

SOUHRN

Odkládání rodičovství do pozdějšího věku je nový společenský fenomén, který se v Česku začal projevovat po roce 1989. S tímto jevem souvisejí určité charakteristické znaky současného rodičovství projevující se ve vztazích rodičů s dětmi různého věku. Za významné u starších rodičů lze považovat především jejich nastavení na vlastní profesní kariéru a určitý akcent na výkon a úspěch, a tedy i na výkon dítěte či dospívajícího. Současná situace je ještě zkomplikována masivním nástupem multimediální komunikace, která s sebou přináší jakési zredukování přímé komunikace a mezilidských kontaktů. Pozornost si zaslouží rané vztahy dítěte s rodiči, neboť význam individuální péče o dítě v raném věku se jeví pro jeho další psychický vývoj jako velmi podstatný, ačkoli dnešní společenské nastavení, včetně rodičovského věku ho relativizuje. V mezigeneračním kontextu dochází ke změnám v rodičovských rolích.

KLÍČOVÁ SLOVA

odkládání rodičovství, raný vývoj dítěte, rodičovské role, individuální péče o dítě

SUMMARY

Šulová L. Postponing parenthood to advanced age and its possible consequences

The article deals with a new social phenomenon that began to emerge after 1989 – postponing parenthood to later age. Attention in text is paid to the characteristic features of contemporary parenting with an emphasis on the higher age of parents. Selected psychological contexts related to higher age of parents, especially psychological development of preschool children is outlined. The importance of individual parental care for a small child and the common time of children with their parents and changes in parental roles in the intergenerational context and the current problems of parental influence on the child are mentioned as well.

KEYWORDS

postponed parenthood, early children's development, parental role, individual parental care

CO CHARAKTERIZUJE SOUČASNÉ RODIČOVSTVÍ?

- Rodičovství ve starším věku (jeho klady i zápory – zralost i přezralost).
- Rané vztahy „příliš zralého“ rodiče s dítětem (v senzitivním a protosociálním období).
- Význam individuální péče o dítě v raném věku (a současná společenská diskuse o ní, především ze strany české politické reprezentace).
- Málo společně tráveného času dnešních rodičů s dětmi (chybějící modely chování potřebné pro observační učení dítěte, nerealizace mezigeneračního poselství).
- Změny v rodičovských rolích a jejich specifita (mezigenerační rozdíly).
- Růst paternalismu státu (stát vstupuje do mnoha funkcí – materiální, výchovné, reprodukční – dříve zajišťovaných rodinou).

RODIČOVSTVÍ VE STARŠÍM VĚKU

V ČR se aktuálně výrazně projevuje tendence odsouvat rodičovství do pozdějšího věku. Sociologové, demografové i psychologové se shodují v tom, že se jedná o celoevropský trend, o důsledek materiálního dostatku a že pravděpodobnými významnými faktory, které k němu vedou, jsou různé možnosti životních alternativ, které bohaté kultury svým dospělým a dospívajícím jedincům umožňují, a dále dostatek materiální i jiný uspokojující jejich potřeby.

Mezi „jiný dostatek“ patří jev zvaný mamahotel, kterému ve svých výzkumech věnuje velkou pozornost příkladně Japonsko a který plíživě proniká i do některých zemí Evropy. Jedná se o nepřiměřeně dlouhé soužití dospělých dětí v jedné domácnosti se svými rodiči. Důvodem pro toto soužití mohou být vzájemné výhody (společné placení nákladů za byt, vzájemná pomoc, boj proti osamělosti, pohodlí, zvyk, úzkostnost rodičů či dospělých dětí, pocit bezpečí, malá sebedůvěra, možnost stále kontroly svých dětí, maminčina svíčkova). Do této kategorie dostatku patří také množství sociálních vztahů dospívajících, být na sociálních sítích, a tedy virtuálních, které uspokojují jejich sociální potřeby, aniž by opustili vlastní „dětský“ pokoj u rodičů. Obecně lze snad říci, že významný vliv mají široké možnosti multimediální komunikace.

Otázky reprodukce tedy přicházejí na pořad dne až v okamžiku, kdy by reprodukce již mohla být ohrožena a kdy ženě tzv. tikají biologické hodiny. Obvyklý věk matky při narození prvního dítěte je nyní v ČR 29–32 let, zatímco ještě na počátku 90. let to bylo 18–21 let. Na toto téma existuje řada prací publikovaných gynekology, genetiky, biochemiky, ale též demografy, kteří upozorňují na různá rizika spojená s jevem odkládání reprodukce do vyššího věku. V tomto krátkém textu se zamyslíme spíše nad psychickými aspekty dopadu tohoto jevu na dítě.

Častá nechtěná – nebo možná lépe řečeno překvapivá či neplánovaná – těhotenství 70. let jsou vystřídána pečlivě zvažovaným a připravovaným těhotenstvím, promyšlenou reprodukcí se zvoleným časem (kdy přesně se má dítě narodit,

aby to bylo vhodné vzhledem k ročnímu období, věku sourozence, sociálním dávkám a též možná vzhledem ke kariérním plánům a vyhlídkám rodičů), místem (zda počít dítě na dovolené v Paříži, či na Šumavě) a vzhledem k potížím s otěhotněním též často spojeným s volbou reprodukční kliniky.

Jevem, se kterým se psychologové opakovaně setkávají, jsou obavy matek z toho, jak bude těhotenství probíhat, zda ho zvládnou, zda dokážou porodit, zda dokážou zvládnout porodní bolesti, zda si dobře poradí s rodičovstvím, jak zvládnou rodičovskou roli. Všechny tyto otázky jsou vázány na věk, ve kterém rodiče nyní přivádějí děti na svět. Zatímco dvacetileté matky byly plně sice možná neopodstatněně sebedůvěry až lehkomyšlnosti, která je paradoxně nesvazovala přílišnou úzkostností a obavami o budoucí vývoj mateřství a rodičovství, současné matky, zralé a dospělé, vyžadují od sebe i od okolí maximum. Odpovídá to vývojové etapě plně zralosti a dospělosti (věku mezi 30 a 50 lety), době, kdy se člověk plně realizuje ve světě a má na to dost fyzických sil i jiného potenciálu. Odpovídá to samozřejmě také celkovému společenskému kontextu, který je velice zaměřen na výkon, úspěch, rychlost, efektivnost a kvantitu.

Věk rodičů jistě hraje roli v péči o dítě. U starších rodičů se projevuje větší zodpovědnost, osobnostní zralost a snad lepší materiální podmínky rodiny, na druhou stranu rodiče už v této věkové etapě projevují mnohem více pracovních či kariérních ambicí a dítě považují za součást svého sociálního statusu. Očekávají jeho optimální vývoj a jakoukoli odchylku od tohoto optima vnímají dosti úzkostně, velmi akcentují výkonovou složku osobnosti dítěte, poměřují ho s ostatními více než v předchozích letech mladší a snad méně zodpovědní rodiče. Dítě je součástí jejich životního stylu, včetně sebe prezentace na sociálních sítích, a tedy též jeho prezentace tamtéž.

Děti jsou dnešními rodiči více „chráněny“ před vnějším nebezpečím, čímž je ovšem značně ovlivňována jejich samostatnost a sebedůvěra. Velmi často jsou dováženy či doprovázeny dospělými do školy, a to i ve věku, který už takovému dohledu skutečně nepřísluší. Rodiče za ně také často řeší jejich těžkosti, příkladně jim hledají kamarády a dohlížejí na to, zda jsou na sebe děti hodné. Ty se nesmějí přát, nesmějí si konflikty mezi sebou vyřizovat, a tedy jsou i v dospělosti často bezradné, setkají-li se s fyzickou agresí. Rodiče mají často snahu jim „umetat cestičku“ a odstraňovat z jejich života vše negativní. Nedovolí svému dítěti příkladně jít na pohřeb blízké osoby, aby nebylo smutné, nebo dokonce traumatizované, a často mu pravdu o smrti zatajují, ukrývají před ním vlastní starosti a strasti, neumožňují mu vidět mrtvé zvíře. Při prvním neúspěchu či konfliktní situaci ve škole ho převádějí na školu jinou. Neumožňují tím dítěti naučit se čelit nepřízni, aktivně se s ní vypořádat, osvojovat si pro život důležité strategie chování. Vyvolávají v něm pocit, že za vše negativní může někdo jiný nebo nějaký zdroj zvnějšku. Jen málokdy je dostatek času na skutečnou analýzu příčin selhávání a konfliktních situací.

Děti jsou mnohem méně zapojovány do pracovních aktivit rodiny, mají méně povinností spojených s chodem domácnosti. Sami rodiče už jsou v situaci, kdy si mohou na řadu pracovních aktivit někoho najmout a zaplatit, avšak společné pracovní aktivity v rodině posilují vztahy a rodinnou soudržnost a i dle králíků Boba a Bobka „práce šlechtí“. Ne nadarmo existuje úspěšná pracovní terapie, která pomohla mnohým. Děti málo pracují, zato jsou velmi často přetěžovány různými „zájmovými“ aktivitami, bilingvní výchovou

od předškolního věku, uměleckým využitím pod odborným dohledem skutečného umělce, tréninkem různých sportovních aktivit s trenérem. Rodiče někdy svým dětem hledají odborníky, i když aktivitu sami dobře ovládají, aby se děti nekazily jen obyčejnými dovednostmi spolu s rodiči, ale byly připravovány na možnost vrcholového výkonu. Otázkou zůstává, zda je důvodem skutečně profesionální příprava dítěte, nebo uvolnění časových možností pro rodiče samotné.

Současné děti mají velmi málo času, o kterém by samy rozhodovaly a který by si strukturovaly dle svých skutečných přání, což negativně ovlivňuje jejich proces autoregulace, mentální hygienu, schopnost relaxovat a soustředit se, kognitivní zrání, autonomní chování a kreativitu.

Děti jsou málokdy samy a často vyžadují od rodičů, aby jim vymýšleli aktivity a zábavu, protože to už samy neumějí. Od dětství jsou zvyklé, že to jsou jejich rodiče, kdo je nositelem zábavy a kdo pro děti vymýšlí program. Často pak dokážou svůj volný čas věnovat jen pasivnímu sledování pohyblivých obrázků. V jejich životě může lehce převládnout pasivní participace na zábavě a aktivitách v neživých médiích nad vlastními aktivitami, které je formují (viz počty hodin strávených dětmi u počítače, na sociálních sítích nebo jako pasivní diváci a fanoušci) (13).

Výchovné rodičovské přístupy jsou nyní komplikovány masivně se šířícími laickými poradnami na webových stránkách, nepřetržitou možností matek být on-line a radit se s jinými matkami o svých postupech (14). Otázkou však zůstává, zda jsou náhradou dříve existujících pospolitostí matek, útočištěm před jistou izolací matek na rodičovské dovolené, nebo spontánním chováním, které umožňují nové technologie. S tím souvisí i blogerství rodičů na rodičovských dovolených, jejich zveřejňované deníky, fotografie dětí na sociálních sítích. Můžeme se ale ptát, jestli jim tato téměř permanentní aktivita s neživými médii neubírá potřebný čas pro důležitý přímý kontakt s jejich dítětem. Dnes není výjimkou vidět matku malého dítěte pohrouženou do komunikace na mobilním telefonu a malé dítě, které si samo obsluhuje promítání pohádek na tabletu, ačkoli se nacházejí v přírodě s mnoha přirozenými podněty, které k nim však nedoléhají.

RANÉ VZTAHY „PŘÍLIŠ ZRALÉHO“ RODIČE S DÍTĚTEM

(SENZITIVNÍ A PROTOSOCIÁLNÍ OBDOBÍ)

Poslední roky výzkumné výstupy stále více zdůrazňují význam raného vývoje dítěte v síti rodinných vztahů a především jeho pouto (ve smyslu attachmentu) k matce. Ukazuje se, že už v prenatálním období vývoje dítě s matkou komunikuje, a to na několika úrovních (biochemické, neurohumorální, behaviorální a emocionální) (8). Vazba dítěte s matkou v raných fázích jeho vývoje tvoří základ pro následný socioemocionální vývoj i pro další stránky jeho vývoje, např. kognitivní či motivačně volní.

Ačkoli je vztah dítěte s matkou jakoby předprogramovaný a je to jeden z nejdůležitějších vztahů v přírodě zajišťující reprodukční linii druhu, ukazuje se, že různé aktuální „civilizační“ vlivy ho mohou narušit či modifikovat. Rané období života dítěte lze vnímat též jako jeho vlastní přípravu na rodičovství, jak popisuje Donald Winnicott a další (12, 3). Významnou úlohu zde hraje především haptický kontakt mezi matkou a dítětem, který je jedinečný a nikým nezastupitelný. Je-li tedy narušováno toto mezigenerační poselství nepřímě- řeně časným umísťováním kojence do institucionální péče,

což je častým jevem v mnoha evropských zemích, formuje toto opatření z dlouhodobého hlediska rodičovské chování příštích generací.

Lze se oprávněně domnívat, že starší rodič bude mít v reprodukčním věku silnější motivaci se vrátit rychle do zaměstnání, protože kolem 35. roku už je plně pohroužen do svého karierního růstu, jedná se pro něj o důležité téma, zvykl si na určitý materiální standard, který chce zase rychle nastolit po narození dítěte, a občas i pociťuje touhu být raději v klidném prostředí svého pracoviště než obklopen žvatláním a hračkami. Je však třeba zmínit některé objektivní důvody pro to, aby se dítě do instituce neumísťovalo předčasně.

VÝZNAM INDIVIDUÁLNÍ PÉČE O DÍTĚ V RANÉM VĚKU

(SOUČASNÁ SPOLEČENSKÁ DISKUSE O NĚM, PŘEDEVŠÍM ZE STRANY ČESKÉ POLITICKÉ REPREZENTACE)

Mnoho zemí řeší otázku, zda je kolektivní institucionální péče stejně vhodná jako individuální péče v rodině pro vývoj dítěte raného věku, či nikoli (5, 9). V EU existují země, kde matka ze zákona končí mateřskou dovolenou v 6 měsících věku dítěte, tedy ještě v době, kdy je dítě obvykle kojeno. I z jiných důvodů, nejen z důvodu nutričního, považují individuální péči o dítě raného věku za významnou pro jeho další zdravý psychický vývoj.

Individuální péče je důležitá pro rozvoj mateřského jazyka, protože matka poměrně dlouho působí jako permanentní „tlumočník“ z úrovně předpokladů do řeči znakové a také v etapě zvané pojmenovávání (*naming explosion*) mezi 15. a 24. měsícem ji nemůže nahradit profesionálka v kolektivním zařízení, protože není schopná saturovat potřeby pojmenovávání několika dětí současně, takže méně iniciativní dítě nakonec rezignuje a potřebných odpovědí (tedy označení předmětů, které ho obklopují) se mu nedostane. Dítě si samozřejmě mateřštinu osvojí, ale na jiné kvalitativní úrovni než v případě péče individuální.

Dále se domnívám, že pro vývoj autonomie v batolecím období je vhodné, je-li dítě v přátelském a tolerantním prostředí vlastní rodiny, které mu postupně umožňuje konat aktivity autonomně bez možných pocitů selhávání a nedokonalosti. V případě instituce jistě vychovatelé musí upřednostnit ochranu dětí před zraněními, disciplínu před posilováním jejich sebevědomí a před individuálním experimentováním, potřeby skupiny před aktuálními potřebami jednoho dítěte.

Dalším důvodem upřednostňování individuální péče je fáze negativismu probíhající u dětí ve věku mezi 2 a 3 roky, která je velmi snadno zvládnutelná milujícími rodiči projíkájícími sebe sama i do negativních projevů dítěte a jejich láskyplný postoj je činí trpělivějšími než vychovatele v předškolním zařízení, kde musí být tyto individuální projevy dítěte podřízeny zájmu a fungování celé skupiny.

Pochopení pozitivní i negativní stránky chování matky (matka mazlíčí, krmí, usmívá, ale i matka zakazující, hubující, přísná) dítětem je základem pro jeho následné chápání společnosti v celé její pestrosti a časté ambivalentnosti, umožní také pouze klidné a dlouhodobé soužití matky s dítětem v různých kontextech, kdy má dítě možnost plně rozvinout observační učení na základě vzájemného pozitivního pouta. Do budoucna je toto pochopení ambivalentnosti chování u nejbližšího člověka pro dítě klíčové. Dítě je lépe připraveno na pochopení společnosti a mezilidských vztahů. Nebude mít tendenci být ve svých úsudcích „černobílý“.

Instituce má jen velmi omezené možnosti toto dětem zprostředkovat.

Mezi důvody, proč upřednostnit individuální péči v raném věku dítěte, bychom mohli zařadit také významnou rovinu počátku chápání vlastní identity a v dalších souvislostech chápání pohlavní odlišnosti. Už 3leté děti dokáží velmi dobře odlišit chování otce a matky v různých rolích, tedy je vhodné, mají-li dostatek času se s ním seznámit v různých situacích doma. Vnímání mužské role je v ČR navíc oslabováno výraznou feminizací výchovných a vzdělávacích institucí. Osobně se tedy domnívám, že by dítě nemělo opustit individuální péči rodiny před dosažením třetího roku života.

MÁLO SPOLEČNĚ TRÁVENÉHO ČASU RODIČŮ S DĚTI

(CHYBĚJÍCÍ MODEL CHOVÁNÍ POTŘEBNÉ PRO OBSERVAČNÍ UČENÍ)

Rodina je jakýmsi nejuniverzálnějším socializačním činitelem, který poskytuje jedinci identifikační vzory, seznamuje ho s předpokládaným chováním pro mužskou a ženskou roli. Učí jedince reagovat žádoucím způsobem v procesu interakce a umožňuje mu i praktické ověření získaných dovedností v rámci rodiny. Uplatňuje se jako regulátor chování jedince a poskytuje mu společensky žádoucí normy. Pod vlivem rodinného působení se vytvářejí postoje k personálnímu okolí, sobě samému i společnosti obecně (4).

Rodiče poskytují svému dítěti v průběhu přirozených společných aktivit ničím nezastupitelný komplementární model chování dvou pohlavních polů zastoupených v přírodě. Jakékoli nahrazování rodičů v jeho prvních letech života do značné míry komplikuje dítěti chápání signálů, které mu okolní svět vysílá, nejsou-li mu předem zprostředkovány v přirozené interakci s rodiči (6).

Lze tedy zjednodušeně říci, že rodiče nemusejí nijak aktivně dítě vychovávat, pokud jsou mu v dostatečné časové míře k dispozici a ono je může v přirozených situacích pozorovat (využívat své vrozené dispozice pro observační učení) jako vhodné modely pro své následné chování.

ZMĚNY V RODIČOVSKÝCH ROLÍCH A JEJICH SPECIFICITA

(VÝZNAMNÉ MEZIGENERAČNÍ ROZDÍLY)

Aktuální změnou v oblasti výchovy je větší spolupráce obou rodičů v péči o malé dítě. Řada zemí EU dokonce umožňuje čerpání rodičovské dovolené oběma rodiči dle jejich rozhodnutí. Tuto možnost lze vnímat veskrze pozitivně oproti době, kdy byl otec od dítěte vzhledem ke svým pracovním povinnostem jako živitel rodiny téměř oddělen. Je jen otázkou, mají-li děti dostatek času, který tráví s jedním, případně oběma svými rodiči, či zda se tato rodičovská spolupráce projevuje jen dokonalým logistickým harmonogramem, kdy je dítě převáženo jedním či druhým z jedné zájmové instituce do druhé.

Obecně je třeba zdůraznit specifický význam obou rodičovských postav pro vývoj dítěte a především jejich vzájemnou komplementaritu. Oba rodiče plní vůči dítěti specifický úkol, obě rodičovské postavy jsou pro dítě nezastupitelné. Vzhledem k tomu, že jejich význam se během vývoje dítěte přesouvá a mění, nelze rozhodnout, kdo je pro dítě a jeho zdravý vývoj významnější osobou – zda otec, nebo matka.

Gleasonova teorie mostu popisuje specifickou chování obou rodičů, přičemž matka dle této teorie dítěti poskytuje stabilitu a zázemí, je spolehlivá, nabízí vyváženost a harmonii, uspokojuje mu základní potřeby, usnadňuje mu situace, snaží se nevystavovat ho stresu, při stále stimulaci dítěte posiluje vyhýbání se destabilizaci již získaných dovedností. Otec dítěti poskytuje nové podněty, rozvíjí jeho dovednosti a nic mu neusnadňuje, povzbuzuje dítě k dosažení úspěchu vlastními silami i za cenu jeho přechodného selhání a destabilizace, porušuje klidové stavy a porušuje harmonii, více od dítěte očekává, více vyžaduje, je zábavný (2, 1). Autor se domnívá, že otcovo menší vyladění na aktuální zralost dítěte nutí dítě k větší snaze a odolnosti a tím mu následně usnadňuje vstup do společnosti a adaptaci na vyšší nároky, než s jakými se dítě setkává v rodinném chráněném prostředí. Otec je tedy pro dítě jakýmsi mostem do společnosti. Je snad třeba dodat, že v dnešní době bychom měli zvážit, zda dosud platí takto vymezené role ve vztahu k pohlavní identitě rodičů, nebo pouze ve vztahu ke dvěma pečujícími rodičovským osobám, jež tento přístup mohou reprezentovat i opačně (tedy otec stabilizující a matka porušující harmonii a provokující).

Základní vývojový problém pro dítě však jistě přináší úplné chybění nebo problémové chování jedné, či dokonce obou rodičovských postav. Mnoho dětí žije v rodinách neúplných nebo znovu složených. Jsou zasaženy rozpadem rodičovské dyády, musejí čelit různým formám porozvodové péče, např. střídavé péči. Pro mnohé z nich, zvláště pak ve vývojových etapách, kdy je pro ně dosud zcela nezbytná stabilita rodinného prostředí (tedy cca do 6 let věku), je vyrovnání se s těmito nároky skutečně velmi náročné a traumatizující. Společnost by se měla nad porozvodovým uspořádáváním rodin skutečně vážně zamýšlet a řešit jej vždy s důrazem na vývojový zájem dítěte vzhledem k jeho věkové zranitelnosti, nikoli upřednostňovat zájem dospělých. Rodiče by se mohli v péči o dítě například střídat v témže domácím prostředí, vodit ho do téhož předškolního zařízení, chovat se k sobě navzájem za přítomnosti dítěte přátelským nebo alespoň obecně slušným způsobem, aby mu nezpůsobovali zmatek v akceptování dvou nejvýznamnějších životních autorit. Rodiče sami by měli nést největší zodpovědnost za dopady rozpadu rodiny na dítě a neschovávat se alibisticky za rozhodnutí soudu, který ani při veškeré pozitivní snaze nemůže postihnout významné intrafamiliární aspekty celé situace, tak jako rodiče sami. Společnost jako celek může naopak vykonat mnohé v rovině prevence. Má možnost různými opatřeními posilovat soudržnost rodiny, sociální status rodičovství či vhodné výchovné přístupy.

Znakem současné doby je menší podíl prarodičů na výchově dětí, a to zvláště ve městech, ve kterých v Česku žije asi 70 % české populace. Vliv prarodičovské dyády jako alternativy té rodičovské je pro vývoj dítěte velmi významný. Prarodiče jsou ve výchově povětšinou tolerantnější, mají na ní více času, jsou trpělivější, mají větší nadhled, kontakt s nimi umožňuje dítěti lepší pochopení životní kontinuity, mezigeneračního předávání, rozvíjí jeho empatii pro potřeby jiných. Obecně v současné době ubývá přímé komunikace mezi dětmi a prarodiči, ale i mezi dětmi a rodiči. Důvodem je množství času, který je trávený neproduktivně různým dojížděním ve velkých městských aglomeracích a také pracovním vytížením obou rodičů a někdy i prarodičů, způsobeným obecně vysokým životním tempem a zaměřením společnosti na výkon

a materiální hodnoty. Klíčovou hodnotou společnosti a její budoucnosti je však dle mého soudu především přiměřená péče o výchovu a zdravý vývoj našich dětí.

JAKÉ JSOU AKTUÁLNÍ PROBLÉMY V OBLASTI RODIČOVSKÉHO PŮSOBNÍ?

- Životní tempo a převládající spěch.
- Přemíra podnětů, kterými je dítě zahrnuto.
- Nepřiměřené ochraňování dětí a dospívajících.
- Paradoxy v zatěžování dítěte – „umětání cestiček“ (odstraňování negativních jevů z jeho života), jeho nezapojování do pracovních aktivit, příliš strukturovaný čas dítěte ze strany rodičů, děti jsou velmi málo samy, aby o sobě mohly rozhodovat a aby posilovaly svou samostatnost a sebevědomí, autoregulaci...
- Nepřiměřený kontakt s neživými médii dětí i rodičů oslabující přímé mezilidské kontakty.

ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že rozhodnutí, kdy mít dítě, je zcela individuální a je samozřejmě ovlivněno širším sociálním kontextem každého jednotlivce a mnoha zde nezmíněnými faktory. Pokud bych přesto mohla zdůraznit zájem zdravého psychického vývoje dítěte, přiklání bych se k tomu, aby si rodičovství současní mladí lidé plánovali poněkud dříve, a to z důvodu svého psychosomatického zdraví. Mladší rodiče (nikoli osobnostně nezralí) své dítě s menšími obtížemi integrují do svého života, jsou méně úzkostní, méně perfekcionistařtí a ambiciózní, méně spěchají, mají méně ambivalentních pocitů týkajících se rozhodování mezi probíhající profesní kariérou a zájmem dítěte, jsou možná méně materiálně zajištěni, ale více přirozeně kreativní a empatičtí.

Literatura

1. Gleason JB. Fathers and other strangers: men's speech to young children. In: Dato DP (ed.). *Developmental Psycholinguistics: Theory and Applications*. Georgetown University Press, Washington D. C., 1975: 171-222.
2. Lamb EM. The Role of Father in Child Development. *John Wiley & Sons*, New York, 1996.
3. Mahler M et al. The Psychological Birth of the Human Infant. Symbiosis and Individuation. *Basic Books*, New York, 1975.
4. Odehnal J. Socializace. In: Janoušek J a kol. Úvod do sociální psychologie. *UK*, Praha, 1981.
5. Zauouche-Gaudron Ch, Šulová L, Espiau G. Day care nurses' perceptions of their educational practice in France and in the Czech Republic. *Int J Child Fam Welfare* 2005; 8: 88-98.
6. Šulová L. Raný psychický vývoj dítěte. *Karolinum*, Praha, 2004.
7. Šulová L. Position de l'enfant en République Tchèque et problématique des crèches. In: Bergonnier-Dupuy G. L'enfant, acteur et/ou sujet au sein de la famille. *Érés*, Ramonville-Saint-Agne, 2005: 169-182.
8. Šulová L. Prevence psychosociálních patologií – Prevence začíná v raném dětství. In: Fait T, Vrablík M, Česka R a kol. Preventivní medicína. *Maxdorf*, Praha, 2008: 467-495.
9. Šulová L. Institution ou famille: quel milieu pour l'enfant avant 3 ans? In: Zauouche-Gaudron Ch, Safont-Mottay C, Troupel-Cremel O, Rouyer V, de Léonardis M. Précarités et éducation familiale. *Érés*, Toulouse, 2011: 231-240.
10. Šulová L, Fait T, Weiss P (eds.). *Výchova k sexuální reprodukčnímu zdraví*. *Maxdorf*, Praha, 2011.
11. Šulová L. La qualité de vie de l'enfant. In: Šulová L, Pourtois JP, Desmet H, Kalubi JC. (eds.). *La qualité de vie de l'enfant aujourd'hui/Children's quality of life today*. *Czech-in*, Praha, 2018: 10-20.
12. Winnicott DW. The theory of the parent-infant relationship. In: *The maturational Processes and the Facilitating Environment*. *Mogarth*, London, 1965.

13. Bocan M, Maříková H, Spálenský A. Hodnotové orientace dětí ve věku 6–15 let. *Národní institut dětí a mládeže MŠMT*, Praha, 2011. Dostupné na: www.vyzkum-mladez.cz/zprava/1310479648.pdf

14. XVII. international congress of AIFREF. Children's quality of life today. Karolinum, Praha, květen 2017. Dostupné na: <http://pastprojects.czech-in.cz/aifref2017prague.cz>

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. PhDr. Lenka Šulová, CSc.

Katedra psychologie FF UK

nám. Jana Palacha 2, 116 38 Praha 1

Tel.: 221 619 666

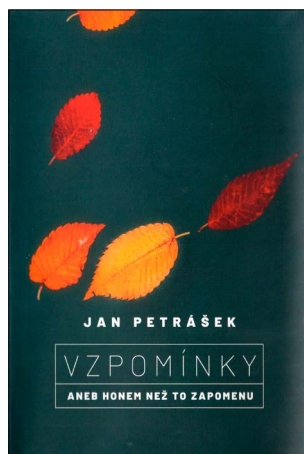
e-mail: lenka.sulova@secar.cz; Lenka.Sulova@ff.cuni.cz

RECENZE

Vzpomínky aneb honem, než to zapomenou

Jan Petrášek

Galén, Praha, 2018, 340 stran, ISBN 978-80-7492-383-8.



Bývá dobrým zvykem, že významní čeští profesori lékařství jsou vyzváni, aby v závěru svých profesních kariér napsali vzpomínky na dobu, ve které se plně angažovali ve výzkumu nebo v praktické medicíně, většinou v obojím. Důvodem je očekávání, že dramatický vývoj vědecké medicíny 20. století, který v tzv. tvrdých datech zaznamenávají historici, doplní a ozvláštní svým příběhem plným každodenních reálií v osobním i profesním životě, který výrazně ovlivňovaly i politické události daného období.

Profesor vnitřního lékařství Jan Petrášek (1929) dlouho váhal, ale nakonec se přece jen chopil pera. Výsledkem je kniha, která právě vychází k jeho významnému narozeninám a je psána „vytříbeným a poutavým stylem a krásnou češtinou“, jak ji výstižně charakterizoval v předmluvě profesor Štěpán Svačina, přednosta 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, tedy pracoviště, na kterém profesor Petrášek pilně pracoval plných 60 let.

Právě tam se nejprve specializoval na endokrinologii, poté se věnoval kardiologii. A tam také vybudoval jednu z prvních jednotek intenzivní péče u nás a zavedl metodu echokardiografie. Na 3. interní klinice nejen léčil, ale také učil a ovlivnil celé generace mediků. Ti, stejně jako spolupracovníci, znají profesora Petráška jako vysoce erudovaného a zkušeného lékaře i jako velmi přísného examinatora. Možná právě je – a nejen je – okouzlivě citlivě popsán láskyplný vztah k prarodičům a rodičům, k rodnému Třeboňsku, ale také ke spolužákům. Jan Petrášek prozradil i své první lásky

a krásná slova věnoval své manželce Drahušce a synovi. Milým překvapením je, že v době středoškolských studií psal básně a hrál na housle. Rád psal i kompozice z literatury, vždy hodnocené stupněm „výtečně“, což lze zpětně označit za dobrý trénink k pozdější vlastní písemné odborné tvorbě i k redaktorské činnosti v *Časopisu lékařů českých* stejně jako k pečlivé a záslužné redakční práci na značném množství lékařských monografií.

Nemalou část vzpomínkového textu profesor Petrášek logicky věnoval tehdejšímu studiu medicíny a materiálně skromným poměrům té doby. Začátky jeho lékařské praxe zaujmou neobyčejnou šíří výkonů, které tehdy musel ovládat každý praktikující lékař. Na štaci v Horní Plané zvládl i porod koncem pánevním v domácím prostředí. Zajímavé jsou také informace o tehdejších žalostných platcích lékařů, neochvějně doprovázené vysokým zaujetím pro medicínu.

Od roku 1956 je profesní život Jana Petráška spjatý s 3. interní klinikou, která byla i laikům známá jako klinika Charvátova. Akademiku Josefu Charvátovi zvlášť a ostatním spolupracovníkům věnoval autor vzpomínek značnou pozornost, když odborné angažmá všech uvedených doplnil některými jejich osobními charakteristikami.

I když vzpomínky profesora Petráška rámuje jednotlivá charakteristická politická období (od doby předválečné až po tu po roce 1989), přece je jen škoda, že se problematice spojené s politikou avizovaně vyhnul. Potěšitelné ovšem je, že při křtu recenzované knihy, který se konal 21. května 2019 v pražském Faustově domě, přislíbil, že vzpomínkový dodatek tohoto typu napíše. Ovšem s podmínkou, že bude publikován až 20 let po jeho smrti. Škoda, že už si ho já ani mnozí pamětníci oněch dramatických a problematických dob nepřetčeme, ale pro poučení mladších generací bude jistě přínosný, právě tak jako jeho aktuálně vydaný vzpomínkový text.

prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc.

Fakulta humanitních studií UK v Praze

Význam vitaminu D v gynekologii

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty UK v Praze

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 138–140

SOUHRN

Vitamin D je lipofilní vitamin, který v lidském těle zastává řadu fyziologických funkcí, včetně funkce hormonální. Podílí se na udržování stabilní plazmatické koncentrace kalcia, přes účinek na genom ovlivňuje diferenciaci buněk. V kontextu bohatého výzkumu zaměřeného na zmapování jeho fyziologických účinků v lidském těle je zřejmé, že významně zasahuje do celé plejády fyziologických i patologických stavů. Předkládaný text stručně pojednává o jeho přínosu v gynekologii.

KLÍČOVÁ SLOVA

vitamin D, cholekalciferol, gynekologie

SUMMARY

Slíva J. Importance of vitamin D in gynecology

Vitamin D is a lipophilic vitamin possessing a myriad of physiologic functions, including hormonal, in human body. It participates in calcium homeostasis and influences cell's differentiation via genome. In the context of the broad research aimed at mapping its physiological effects in the human body it is obvious that it significantly interferes with the whole range of physiological and pathological conditions. This text briefly discusses its contribution to gynecology.

KEYWORDS

vitamin D, cholecalciferol, gynaecology

ÚVOD

Vitamin D je vzhledem ke svým fyziologickým účinkům i schopnosti našeho těla si jej syntetizovat *de novo* z molekuly cholesterolu považován za hormon. Obecně jde o lipofilní látku, která se dominantně podílí na udržování homeostázy kalcia. Prostřednictvím ovlivnění genomu však rovněž ovlivňuje diferenciaci buněk a významnou měrou i imunitní procesy.

Třebaže pod označením vitamin D máme nejčastěji na mysli cholekalciferol, tedy vitamin D₃, exaktně řečeno jde o název skupiny látek s chemicky si vzájemně velmi blízkou strukturou (vitaminy D₁ až D₅). Vedle vitaminu D₃, cholekalciferolu, se v klinické praxi používá i vitamin D₂, ergokalciferol, odvozený od ergosterolu v rostlinách, bakteriích či houbách; cholekalciferol je však z pohledu dosahování optimálních hladin 25(OH)D efektivnější (1). V posledních letech se zvyšuje rovněž povědomí o možném terapeutickém využití aktivních analogů vitaminu D, a sice alfa-kalcidolu a kalcitriolu.

STRUČNĚ Z FYZIOLOGIE VITAMINU D

Vitamin D₃, jenž vzniká v kůži ze 7-dehydrocholesterolu působením ultrafialového záření B (UVB), je stejný jako D₂ v játrech konvertován na 25-hydroxycholecalciferol (kalcifediol, kalcidiol), jehož hladina pak vypovídá o zásobení vitaminem D. Zásadní je vznik 1,25-dihydroxycholecalciferolu (kalcitriolu) v ledvinách. Až při dostatečných hladinách kalcidiolu vzniká kalcitriol také přímo v ostatních tkáních. Vznik kalcitriolu je dán působením parathormonu, aktuální koncentraci fosforu v plazmě a přirozeně je rovněž i negativně ovlivňován vlastní koncentrací. Receptory pro kalcitriol byly popsány prakticky ve všech tkáních vyjma jater. Kalcitriol se váže na své intracytoplazmatické receptory (VDR), které jsou po vzájemné dimerizaci translokovány do buněčného jádra, kde se vážou na vitamin D-responzivní element (VDRE) nukleové kyseliny s následnou indukci nebo naopak potlačení exprese cílových genů (2).

Kalcitriol je velmi důležitý pro vstřebání vápníku přijatého potravou. V případě jeho nedostatku se do krevního

řečiště vstřebá pouze 10–15 % kalcia přijatého stravou; kalcitriol zvyšuje úroveň absorpce až na 40 %. Nízký příjem kalcia vede ke zvýšenému uvolňování parathormonu, jež podporuje tvorbu kalcitriolu, čímž se může stupeň absorpce kalcia zvýšit až na 50–80 % (3).

Ačkoli je nedostatek vitaminu D nejvíce spojován s onemocněním skeletu, jeho význam je mnohem širší (diferenciace buněk, imunita aj.). Za výrazný nedostatek vitaminu D, resp. jeho metabolitu 25-OH-cholecalciferolu (kalcidiol) je považována plazmatická koncentrace do 50 nmol/l (tj. < 20 ng/ml); pro pouze snížený příjem svědčí koncentrace v rozmezí 21–29 ng/ml. Za optimální bývá považována koncentrace 50 ng/ml, záleží však na sledovaném ukazateli. Z pohledu zdravého skeletu je za optimum často označováno 30–36 ng/ml (75–90 nmol/l), zatímco pro nižší riziko rozvoje nádorového bujení to je 36–48 ng/ml (90–120 nmol/l).

Suplementace vysokými dávkami je v řadě studií sice označována za efektivní (4, 5), průkaz jejího významu však selhává u osob s jeho iniciálně fyziologickými (nebo pouze lehce suboptimálními) koncentracemi, jak potvrzuje recentně publikovaná studie TARGeT porovnávající účinnost suplementace 400 IU vs. 2000 IU z pohledu výskytu respiračních infekcí v zimních měsících u dětí předškolního věku (6).

VITAMIN D V GYNEKOLOGII

Prevalence nedostatečného příjmu vitaminu D je v běžné populaci relativně velmi častá. Udává se, že celosvětově je deficitem vitaminu D postižena až 1 miliarda lidí. Více náchylí k jeho nedostatku jsou jednak děti a senioři, jednak černošská populace, osoby vyhýbající se slunečnímu záření a v neposlední řadě i ženy, a to zejména těhotné, kojící a v postmenopauze. Nově je popisováno rovněž vyšší riziko deplece u osob pracujících ve zdravotnictví, v uzavřených prostorách či v nočních směnách (7). Chronicky nedostatečný příjem vitaminu D vede k narušení tvorby kostí a je spojován také s celou řadou civilizačních chorob (onkologickými onemocněními, onemocněním srdce, diabetem mellitem, obezitou, depresí, nemocí z nachlazení apod.) (6, 8).

Riziko deplece vitamínu D narůstá zejména v zimním období – např. ve studii s těhotnými ženami bez adekvátní suplementace dosahovala průměrná koncentrace vitamínu D v září $54,3 \pm 25,2$ nmol/l, zatímco v prosinci to bylo pouze $33,3 \pm 18,6$ nmol/l ($p < 0,001$). Sezónní deficit byl prokázován i u školáků, a to zejména u děvčat (9, 10). Diskutována je opět otázka vhodnosti slunění. Jeho přemíra je nepochybně výrazným rizikovým faktorem kožních malignit a fotoagingu, ovšem jeho absence na straně druhé, zdá se, rovněž není bez rizika. Vypovídají o tom závěry 20 let trvající švédské prospektivní studie zahrnující soubor bezmála 30 tisíc žen. Vyplývá z ní, že ženy, které se slunci příliš nevyhýbaly, měly nižší riziko kardiovaskulárních onemocnění a stejně tak i nižší pravděpodobnost úmrtí na nekardiovaskulární či nenádorové příčiny. Zajímavým zjištěním jistě byla i srovnatelná očekávaná délka života u žen nekuřáček vyhýbajících se slunci a kuřáček, které se slunci nevyhýbaly (11).

V rámci gynekologie/porodnictví je dnes nedostatek vitamínu D dáván do souvislosti s vyšším rizikem potratu, preeklampsii, gestačním diabetem či bakteriální vaginózou. Ne ve všech případech je však síla důkazů o daném vztahu přesvědčivá. Současné budiž řečeno, že nedostatečný množství vitamínu D se může negativně promítat i do **samotného procesu fertilizace a implantace** – zjišťována tak může být subfertilita až infertilita (12). Vitamin D mj. sehrává důležitou roli v regulaci genů podílejících se na vzniku placenty a zvyšuje nabídku vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) (13). Insuficience placenty je pak podkladem pro špatné prospívání plodu dané nedostatečným zásobením živinami i kyslíkem (14). Ostatně i u mužů je deplece vitamínu D dávána do souvislosti s horší kvalitou ejakulátu, nižším počtem spermií či jejich zhoršenou viabilitou (15).

Deplece vitamínu D u těhotných by měla být rozpoznána co nejdříve s cílem eliminovat ji vhodnou suplementací. Přetrvávající deplece totiž může mít vedle uvedeného negativního dopadu také na **postnatální vývoj dítěte**. Svědčí o tom například pozorování děvčat s vyvinutou infantilní rachitidou, jejichž matky vykazovaly těžkou depleci vitamínu D. Vnitřní pánevní rozměry těchto děvčat byly následně významně menší oproti jinak zdravé populaci, což je limitovalo v porodu svých potomků přirozenou cestou a znamenalo nutnost přistoupit k porodu císařským řezem (16).

Poměrně dobře je dokumentován vztah nedostatku vitamínu D k **preeklampsii**, tedy závažné a potenciálně život ohrožující komplikaci probíhajícího těhotenství (17, 18). Fyziologická hladina vitamínu D je esenciální pro optimální transkripci genů, včetně těch zajišťujících nižší produkci antiangiogenních faktorů (19). Jelikož v patofyziologii preeklampsie navíc nelze vyloučit rovněž autoimunitní komponentu, je možné usuzovat, že nedostatek vitamínu D se na jejím rozvoji může podílet i cestou modulace imunitních pochodů.

Bakteriální vaginóza je poměrně časté onemocnění postihující až jednu pětinu těhotných žen. Nejen že je provázena dyskomfortem pro nemocnou, ale současně se negativně promítá do schopnosti počít (20, 21) a má negativní dopad na fyziologický průběh gravidity (22). Jakkoli jasné důkazy pro možný přínos vitamínu D u tohoto patologického stavu dosud spíše postrádáme, existuje předpoklad, že dostatečný přísun vitamínu D může jeho prevalenci významně snižovat. Svědčí o tom např. pozorování 440 těhotných žen – hladina

kalcidiolu < 30 ng/ml byla provázena až 3× vyšším výskytem vaginózy (23).

Neméně zajímavý je i jeho vztah ke **gestačnímu diabetu** (24). Ostatně nedostatek vitamínu D je zjišťován rovněž u diabetiků 2. typu nebo u osob s intolerancí glukózy. V odborné literatuře se proto objevují práce popisující příznivý vliv suplementace na její rozvoj (25, 26). Suplementace vitamínem D v dávce 50 000 IU každé dva týdny tak například snižovala přítomnost inzulinové rezistence u žen s gestačním diabetem (26).

Nejnovejší byla daná problematika pojednána v rámci systematického přehledu. Suplementace vitamínem D nikterak signifikantně neovlivňovala četnost potřeby porodu císařským řezem. Vedla však k nižší četnosti výskytu komplikací u novorozenců, např. hyperbilirubinémie (relativní riziko [RR] 0,40; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,23–0,68) a polyhydramnionu (RR 0,17; 95% CI 0,03–0,89). Nižší byla rovněž potřeba jejich hospitalizace, ať již z důvodu na straně matky (RR 0,13; 95% CI 0,02–0,98) nebo na straně novorozence (RR 0,40; 95% CI 0,23–0,69) (27). Současně jiná metaanalýza prokazuje zřejmý přínos suplementace vitamínem D na hodnoty glykémie, hladinu HDL cholesterolu a CRP u osob s kardiovaskulárním rizikem (28).

V kontextu nedostatku vitamínu D je nezdědku uváděn rovněž negativní dopad na **intrauterinní vývoj plodu**, a to zejména v důsledku malfunkce placenty (29), což je ostatně dokumentováno například i jednou prací, ve které byla u žen s prokazatelným zhoršeným intrauterinním vývojem plodu zjištěna významně nižší (až o 33 %) hladina vitamínu D oproti ženám s normálním vývojem plodu (16,8 vs. 25,3 ng/ml) (30). Rovněž další práce popisuje více než 50% snížení pravděpodobnosti narození dítěte s nízkou porodní hmotností u žen suplementovaných vitamínem D oproti ženám bez této suplementace (31). Suplementace (4000 IU/den) dále snižuje pravděpodobnost předčasného porodu (cca o polovinu) a maternálních infekcí (cca o čtvrtinu) (32); poukazováno je rovněž na vztah k vyšší potřebě provést porod císařským řezem (33).

Konečně budiž uveden rovněž možný přínos suplementace vitamínem D společně s probiotiky ve vztahu k výskytu **syndromu polycystických ovarií**. Celkem 12týdenní užívání v rámci dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie u 60 žen ve věku 18–40 let vedlo k významnému zlepšení v parametrech sérové hladiny testosteronu, hirsutismu, hs-CRP, celkové antioxidační kapacity plazmy, hladiny GSH a MDA (34).

ZÁVĚR

Vitamin D sehrává důležitou a zcela nezastupitelnou funkci v široké plejádě fyziologických procesů. Vyšší poptávka po jeho dodávce je zejména při růstu našeho organismu, u žen pak především během těhotenství a při kojení. Jakkoli se názory na optimální denní příjem napříč různými odbornými společnostmi mohou lišit, lze říci, že se povětšinou shodují na dávce odpovídající cca 1000 IU/den (1 IU = 25 ng cholekalciferolu/ergokalciferolu) (35). V kontextu výše uváděných nově zaznamenaných souvislostí se však lze domnívat, že se tato doporučení mohou měnit směrem k vyšším dávkám (v rozmezí 2–4 tisíc IU/den), jak už ostatně referují i některé relevantní odborné společnosti (36).

Literatura

1. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K et al. Daily supplementation with 15 µg vitamin D₂ compared with vitamin D₃ to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 481–490.
2. Davis CD, Milner JA. Vitamin D and colon cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 67–81.
3. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007; 24: 1017–1029.
4. Kimball SM, Mirhosseini N, Holick MF. Evaluation of vitamin D₃ intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/l on calcium metabolism in a community setting. *Dermatoendocrinol* 2017; 9: e1300213.
5. Rooney MR, Harnack L, Michos ED et al. Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999–2014. *JAMA* 2017; 317: 2448–2450.
6. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC et al. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA* 2017; 318: 245–254.
7. Sowah D, Fan X, Dennett L et al. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health* 2017; 17: 519.
8. Hirotsu C, Albuquerque RG, Nogueira H et al. The relationship between sleep apnea, metabolic dysfunction and inflammation: The gender influence. *Brain Behav Immun* 2017; 59: 211–218.
9. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Karkkainen MU et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2066–2073.
10. Karaguzel G, Dilber B, Can G et al. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 654–660.
11. Lindqvist PG, Epstein E, Nielsen K et al. Avoidance of sun exposure as a risk factor for major causes of death: a competing risk analysis of the Melanoma in Southern Sweden cohort. *J Intern Med* 2016; 4: 375–387.
12. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 225–235.
13. Gernand AD, Bodnar LM, Klebanoff MA et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 383–388.
14. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 37–47.
15. Blomberg Jensen M, Gerner LJ, Andersson AM et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Hum Reprod* 2016; 31: 1875–1885.
16. Merewood A, Mehta SD, Chen TC et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 940–945.
17. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest* 2016; 126: 4702–4715.
18. Achkar M, Dodds L, Giguere Y et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 511–517.
19. Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 76–82.
20. Salah RM, Allam AM, Magdy AM, Mohamed AS. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167: 59–63.
21. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1809–1815.
22. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1509–1519.
23. Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 1357–1367.
24. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 959–966.
25. Zhang Q, Cheng Y, He M et al. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1889–1895.
26. Triunfo S, Lanzone A, Lindqvist PG. Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1049–1059.
27. Rodrigues MRK, Lima SAM, Mazeto GMFD et al. Efficacy of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2019; 14: e0213006.
28. Ostadmohammadi V, Milajerdi A, Ghayour-Mobarhan M et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control, lipid profiles and C-reactive protein among patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Pharm Des* 2019; 25(2): 201–210.
29. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S et al. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. *J Pregnancy* 2011: 364381.
30. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW et al. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 556.e1–e4.
31. Gernand AD, Simhan HN, Caritis S, Bodnar LM. Maternal vitamin D status and small-for-gestational-age offspring in women at high risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 40–48.
32. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341–2357.
33. Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017. 2018 Jun; 180: 41–50.
34. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2019; 12: 5.
35. Grundmann M, von Versen-Hoyneck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 146.
36. Mithal A, Kalra S. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 593–596.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.Ústav farmakologie 3. LF UK
Ruská 2411/87, 100 00 Praha 10

Tel.: 267 102 530

e-mail: jiri.sliva@lf3.cuni.cz

Doporučený příjem tekutin a evidence-based medicine

^{1,2}Václav Šafka, ¹Jana Fajfrová, ¹Vladimír Pavlík, ²Otto Kučera, ^{3,4}Petr Hůlek, ¹Jan M. Horáček

¹Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

²Ústav fyziologie, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

³II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴Katedra interních oborů, Lékařská fakulta OU v Ostravě

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 141–146

SOUHRN

Hojné pití tekutin za všech okolností se v bohaté společnosti v posledních desetiletích stalo módou odkazující se na údajné blahodárné zdravotní účinky. Racionalita těchto doporučení je však v odborných kruzích zpochybňována jako těžko dohledatelná a obhajitelná. Autoři článku analyzují teoretická východiska i empirické literární doklady pro aktuální populární doporučení. Shledávají, že tato doporučení jsou nedoložená a těžko obhajitelná a rizika přechodné hypohydratace přeceňovaná. Navíc upozorňují na reálná rizika otravy vodou, s níž se v běžné praxi ne zcela raritně setkáváme.

KLÍČOVÁ SLOVA

příjem tekutin, tělesné tekutiny, nerovnováha vody a elektrolytů, hyponatrémie, dehydratace, doporučený denní příjem

SUMMARY

Šafka V., Fajfrová J., Pavlík V., Kučera O., Hůlek P., Horáček J. M. Recommended fluid intake and evidence-based medicine

Abundant drinking of fluids at any occasion became popular in wealthy society in last decades. It is referred to asserted beneficial health effects, but rationale of these recommendations is disputed in expert environment as hardly traceable and tenable. Authors of the article analyse theoretical issues as well as empiric literary evidence for the current popular recommendation. They find them unfounded and difficult to be defended and the risks of transitive hypo-hydration overestimated. Moreover, they alert true risks of water poisoning we meet not quite rarely in common practice.

KEYWORDS

drinking behaviour, body water, water-electrolyte imbalance, hyponatremia, dehydration, recommended daily allowance

ÚVOD

V posledních dvou dekadách v naší společnosti zaznamenáváme obrovský posun v postojích k příjmu tekutin. Zatímco před 30 či 40 lety se děti ve škole nebo studenti na vyšších školách mohli napít leda o přestávce z kohoutku u umyvadla, dnes jejich lavice běžně zdobí plastové láhve s balenými nápoji a jiné nádoby s tekutinami, které mohou kdykoli využívat. Obdobně se dnes již nikdo nepozastaví nad tím, že kdykoli během výuky žáci a studenti opouštějí učebnu s „malou potřebou“.

I kultura sportování se nám v tomto směru značně posunula a není fitcentra či podobného zařízení, kde by nekvetl obchod s balenou vodou a „iontovými“ či jinak prospěšnými nápoji. Magazíny a články věnované zdraví a kráse nešetří radami hojného pití té nejčistší možné vody, a přijdeme-li dnes k výživovému poradci s problémem své váhy či výkonnosti, patří otázka na náš příjem tekutin a s ní spojená doporučení k těm nejdůležitějším. Zadáme-li si do internetového vyhledávače „pitný režim“, vyvalí se na nás desítky článků od samozvaných i titulovaných odborníků, v nichž sice nalezneme významné rozdíly, ale základní trend je obdobný: „Pijte více.“ „Nezanedbávejte to.“ „Myslete na to!“

V tomto pojednání se pokusíme analyzovat, nakolik jsou obvyklá doporučení především co do objemů a vědomého přílišného zdůrazňování příjmu tekutin aktuální a vědecky opodstatněná.

FYZIOLOGIE

Základním argumentem propagátorů hojného příjmu tekutin, jímž mnohé články začínají, je, že naše tělo se skládá převážně z vody. To je nepopiratelný fakt, který vysvětluje, proč vodu potřebujeme, ale nijak nedokládá, kolik jí potřebujeme, respektive kolik jejímu příjmu musíme věnovat vědomé pozornosti. Skutečnost, že veškerý aktivní život na Zemi a jeho metabolismus je závislý na vodném vnitřním prostředí, má za následek, že všechny živé organismy mají k dispozici mechanismy, jež jim umožňují s vodou účinně hospodařit, a tato schopnost je ve všech případech nezávislá na míře vědomé reflexe její potřeby.

Důležité východisko pro hospodaření s vodou, s nímž se seznámíme v každé učebnici lékařské fyziologie, nikoli však v popularizačních článcích, je, že vodu v těle najdeme vždy ve formě roztoku. Tento roztok nemá všude stejné složení, a mluvíme tedy o různých tělních tekutinách. Jejich nejzákladnější rozdělení je na tekutiny intracelulární (ICT) a extracelulární (ECT), přičemž extracelulární tekutina představuje asi jednu třetinu veškeré tekutiny v těle.

Proto také, ztrácíme-li z těla vodu, zdaleka ne vždy se jedná o čistou vodu. Čistou vodu ztrácíme pouze odparem z dýchacích cest a difúzí tělesným povrchem (nikoli pocením!) a jedná se o ztráty neregulovatelné a nevnímáné (*insensibilis*). Močí, stolicí, krví, potem a dalšími tělními tekutinami však vždy ztrácíme roztok s nezanedbatelným podílem rozpuštěných minerálů a dalších látek, přičemž

pouze u moči je možné její množství i složení významně regulovat ve vztahu k zásobám v organismu. Mechanismy zapojené do hospodaření s tekutinami proto musejí hlídat nejen jejich celkové množství v těle, ale také podíl vody v nich – tedy koncentraci, jejímž vyjádřením je osmolalita.

Objem tělesných tekutin registrují tzv. volumoreceptory a baroreceptory, které ho hodnotí prostřednictvím tlaku ve vybraných částech krevního řečiště. Fakticky registrují objem krve především intravaskulární tekutiny a ty představují zhruba čtvrtinu ECT. Rozdělení ECT mezi intravaskulární a extravaskulární prostor je za fyziologických podmínek proporcionální, takže výsledkem je, že volumoreceptory zajišťují přiměřený objem extracelulární tekutiny. Protože koncentraci této tekutiny (tedy podíl vody v ní) se jiné mechanismy snaží udržovat konstantní, lze říci, že objem ECT je dán celkovým množstvím v ní rozpuštěných látek – solutů. Nejdůležitějším a nejspecifičtějším solutem ECT je Na^+ , který spolu s nejhypoosmotičtější aniontem Cl^- tvoří kuchyňskou sůl (NaCl), hospodaření s Na^+ je proto hlavním mechanismem udržování přiměřeného objemu ECT a mechanismy sledující objem ECT jsou napojeny na mechanismy zajišťující hospodaření s Na^+ .

Koncentraci extracelulární tekutiny sledují osmoreceptory, které nalezneme v mozku. Koncentrace/osmolalita je dána poměrem vody a všech solutů v roztoku. Osmolalitu ECT organismus udržuje prostřednictvím hospodaření s čistou, tzv. bezsolutovou vodou. Případná akumulace či naopak deplece solí (Na^+) pak hospodaření s vodou významně ovlivňují, je však třeba si uvědomit, že zachování správné osmolality má za fyziologických podmínek rozhodně vyšší prioritu než zachování celkového množství, ať už vody či soli v těle.

Objem a složení ICT si zajišťují samy buňky, ovšem, a to je třeba zdůraznit, v těsné závislosti na koncentraci ECT. Protože buněčné membrány jsou téměř všude volně propustné pro vodu, je navzdory rozdílnému zastoupení jednotlivých solutů celková koncentrace (osmolalita) tekutin vně a uvnitř buněk stejná. Pokud tedy z těla ztrácíme čistou vodu, stoupá koncentrace ECT a spolu s tím ztrácí vodu i buňky a proporcionálně stoupá koncentrace ICT. Pokud ale ztrácíme z těla s vodou i soluty ECT (např. krvácením, sekrety, exsudáty či transsudáty, močí...), buněk se tato ztráta nemusí dotýkat – pokud není ztráta tak významná, že sežije krevní oběh. Ztráty tekutin pocením jsou kombinací ztrát čisté vody a určitého množství minerálů ECT, protože i pot představuje naředěný (hypotonický) sláný roztok, což je třeba zohlednit při snaze o jejich doplnění.

Jak bylo řečeno, pouze v případě ztrát tekutin močí lze jejich objem a složení měnit v závislosti na aktuálních zásobách v organismu, ale rozsah těchto změn není neomezený. Koncentrace moči se může pohybovat v rozmezí 10× naředěné až 5× koncentrované ECT a objem od cca 25 do 0,5 l/24 hod. (Budou-li zdravé ledviny produkovat izotonickou moč, bude se její objem pohybovat kolem 2,5 l/24 hod.) Tento pracovní rozsah ledvin se s věkem a působením některých onemocnění a léků významně zužuje a tím klesá i schopnost kompenzovat případné excesy v příjmech či ztrátách vody i minerálů organismem.

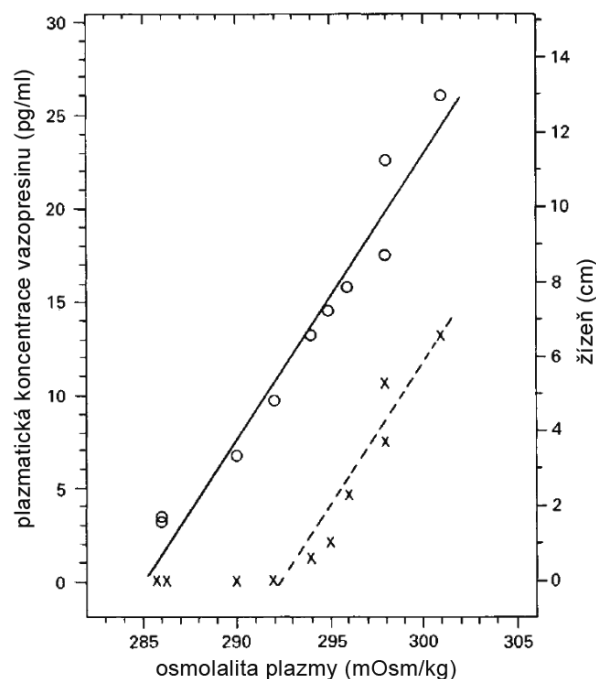
V hospodaření ale zdaleka nejde jen o ztráty – ve hře o stálost vnitřního prostředí a správnou funkci organismu je i nadbytek. Po staletí máme tendenci konzumovat více solí, než je nezbytně nutné, a vodu v podobě různých silně hypotonických nápojů také často pijeme v nadbytku. Vystává tedy otázka, co pro organismus představuje největší nebez-

pečí – nadbytek, či nedostatek vody, respektive nadbytek, či nedostatek soli?

Studujeme-li reakce organismu na uvedené 4 modelové situace, zjistíme, že největší nebezpečí z krátkodobého pohledu pro organismus představuje nadbytek vody – a to nikoli v absolutním množství, ale ve vztahu k minerálům ECT. Nejnebezpečnější je pít nadměrně čistou vodu či neslané tekutiny bez adekvátního příjmu minerálů! Když na to organismus z různých důvodů patřičně nezareaguje, skončí tato činnost v několika málo hodinách smrti. V terminologii fyziologie se mluví o otravě vodou (1, 2).

Zdravý organismus však toto riziko rychle detekuje (osmoreceptory v mozku) a vzniklá reakce ledvin se nazývá vodní diuréza (3). Je-li impuls dostatečně silný (např. 0,5–1 litr nadbytečné vody vypitý během 10 minut), do půl hodiny klesne koncentrace moči na minimum a objem produkované moči na maximum a nadbytečný objem vody se vyloučí do 120 minut (4). Tato reakce bývá tak silná, že před ustálením produkce moči na výchozí hodnoty se vyloučí více vody, než bylo přijato, a celková bilance vody v organismu je negativní! Pokud bychom podobný experiment provedli s izotonickým roztokem NaCl , v některých případech bychom zaznamenali krátkodobé zvýšení produkce moči půl hodiny po jeho vypití, celkově by se však produkce moči v sledovaných 120 minutách zvýšila jen málo a vyloučení nadbytečného objemu (včetně přijaté soli) by se protáhlo na několiknásobně delší období.

Pokud jde o ztráty tekutin od pomyslného optima (řekněme maxima nasycení organismu vodou, jež představuje koncentrace ECT cca 285 mOsm/kg – pod touto hodnotou se chronicky pohybujeme jen za patologické situace), laboratorně detekovatelné alterace fyzické a mentální výkonnosti se rozvíjejí až při ztrátách tekutin $\geq 1\%$ tělesné hmotnosti, dle většiny autorů $\geq 2\%$ (5, 6) a s tímto deficitem vody je



Obr. 1 Vztah plazmatické koncentrace vazopresinu/ADH (o) a žízeň (x) k osmolalitě plazmy u zdravých dobrovolníků při infuzi 5% roztoku NaCl (7)

organismus schopen dlouhodobě bez následků fungovat, aniž by dotčený subjekt vnímal jakýkoli dyskomfort.

V tomto rozmezí se pouze plynule mění hladina ADH a s ní stoupá koncentrace moči od středních cca 500–600 mOsm/kg výše. Při poklesu hmotnosti (na vrub ztráty tekutin) o 1–2 % a dosažení osmolality plazmy cca 292 mOsm/kg začne organismus dávat v podobě žízně signály k doplnění tekutin a v experimentu při pečlivých měřeních začneme zaznamenávat diskrétní alterace některých fyzických a mentálních funkcí – zřejmě především v důsledku vnímaného dyskomfortu. Experimentálně bylo ověřeno, že bez omezení fyzické výkonnosti tolerujeme ztrátu tekutin do 2,6 % hmotnosti (8) a teprve ztrátu tekutin na úrovni 3 % tělesné hmotnosti považují odborníci v této problematice za počátek dehydratace (9). Převeďeno do konkrétních objemů – u člověka o hmotnosti 70 kg bez větších problémů tolerujeme ztrátu 2 litrů tekutin. Dle literárních údajů může zdravý člověk přežít ztrátu tekutin i přes 10 % tělesné hmotnosti v závislosti na teplotě prostředí (a charakteru ztrát), protože hlavním rizikem v této situaci je přehřátí v důsledku zástavy pocení (10).

Pokud to shrneme, organismus můžeme vodou nasytit do výše zmíněného maxima (pak už se rozvine vodní diuréza) a od této hranice níže po úroveň ztráty tekutin 1–2 % tělesné hmotnosti (cca 1 l tekutiny pro průměrného dospělého) je rozmezí normálního fungování organismu bez jakéhokoli ohrožení zdraví a výkonnosti. Rezerva pro přežití však sahá podstatně níže.

Nutno zdůraznit, že náš organismus není schopen přjmout tekutiny „do zásoby“, protože není schopen vodu deponovat v žaludku, na rozdíl od některých zvířat (ze střeva ji vstřebáváme pasivně na základě čistě fyzikálních zákonitostí). Průběžně však jejich ztráty toleruje a citlivě registruje a reguluje a teprve při dosažení určité hranice deficitu se začne neodbytně dožadovat jejich doplnění. A i v této situaci lze pozorovat zřetelnou prioritu úpravy koncentrace vnitřního prostředí před doplněním celkového objemu, kdy se bude bránit příjmu vody bez adekvátního příjmu ztracených solí (11). To samé kupodivu prakticky odporovali a aplikovali angličtí havíři již před 100 lety, kteří raději během pracovní směny nepili a jen si vyplachovali ústa vodou, aby neriskovali, že dostanou křeče, které je vyřadí z práce (12).

Proč je udržení koncentrace tělesných tekutin důležitější než jejich celkový objem? Protože na ní – jak bylo výše zmíněno – závisí stálý objem ICT. A co je pro buňky nebezpečnější – snížení jejich objemu, nebo jeho zvětšení? Rozhodně jeho zvětšení! I malé zvětšení objemu mozkových buněk může výrazně změnit tlakové poměry v lebeční dutině a tím způsobit fatální poruchy prokrvení mozku, proto pozorujeme tak bouřlivou reakci na rychlé nařazení ECT v podobě vodní diurézy a proto nám také často po pár doušcích na lačný žaludek přestane chutnat čistá voda...

POPULÁRNÍ DOPORUČENÍ A VĚDA

V průběhu 80. let 20. století se v USA začalo šířit doporučení pít 8 osmiuncových (cca 240 ml) sklenic vody denně („pravidlo 8×8“). (U nás v tomto období působil klinický biochemik MUDr. Bedřich Nejedly, který zavedl český pojem pitný režim a jehož nepopíratelným přínosem pro českou medicínu bylo upozornění na riziko hypohydratace v závažné zátěžové situaci.) Toto doporučení se různě modifikovalo, až se dozvídáme, že je potřeba pít 1,5–2 l, nebo dokonce 2,1–2,6 l vody denně, přičemž alkoholické, kofeinové a sladké nápoje,

stejně jako mléko (potravina) se do tohoto objemu nepočítají (13, 14)! Tato doporučení se tváří jako vědecky podložená, kupodivu se však jejich podklady v odborné literatuře nedají dohledat.

Na přelomu století se v odborné literatuře začaly objevovat kritické hlasy k těmto trendům, až byl prestižním *American Journal of Physiology* vyzván jeden z uznávaných odborníků v této problematice, Heinz Valtin, k sepsání souhrnného článku na dané téma. Valtin provedl systematickou a obsáhlou literární rešerši a podařilo se mu vystopovat pouze 2 zcela vážné možné zdroje tohoto doporučení (8): První souvisí s významným nutricionistou 20. století, Frederickem Johnem Starem, který byl nazván průkopníkem pití 8 sklenic vody (15). Při pečlivé rešerši jeho díla se ovšem ukázalo, že pouze na konci jedné své knihy o výživě z roku 1974 okrajově a bez odkazu na nějakou studii zmínil: „*Kolik vody denně? To je obvykle dobře regulováno různými fyziologickými mechanismy, ale pro průměrného dospělého kolem 6–8 sklenic a může to být v podobě kávy, čaje, mléka, sladkých nápojů, piva atd. Ovoce a zelenina jsou také dobrým zdrojem vody.*“ (16). Kupodivu žádný nutricionista odvolávající se na pravidlo 8×8 tuto pasáž necituje a jinou zmínku o 8 sklenicích v díle této nutricionistické autority nelze najít. Pokud však tato pasáž skutečně byla základem dnešních doporučení, je zde zřetelná diskrepance mezi původním zněním a dnes rozšířenou interpretací.

Druhým zdrojem by dle jiné teorie (17) mohlo být doporučení *Food and Nutrition Board* Národní akademie věd USA z roku 1945, v němž se uvádí: „*Běžný standard pro různé osoby je 1 ml na 1 kcal stravy. Většina tohoto množství je obsažena v připravených jídlech.*“ (18). I zde se přepočtem energie na mililitry tekutin můžeme číselně přiblížit populárnímu doporučení, ale je tu rovněž zásadní diskrepance stran doporučované formy přijatých tekutin.

Samozřejmě jsou dnes dostupná oficiální doporučení různých odborných společností – pro vodu stejně jako pro všechny ostatní složky naší výživy (19). V těchto doporučeních se však vždy hovoří o celkové bilanci tekutin, tedy včetně těch obsažených v potravě a v různých nápojích jakéhokoli typu. Tato doporučení jsou postavená na rozsáhlých populačních studiích, kde se sleduje, jaký příjem tekutin je „normální“, a vyplývá z nich, že člověk pije obvykle více, než skutečně potřebuje, což je zřejmě dáno tím, že příjem tekutin má spíše zvykový či společenský aspekt. Ani při významných rozdílech v obvyklém denním příjmu tekutin mezi různými populacemi nebyl zaznamenán zřejmý rozdíl ve zdravotních rizicích (20), díky čemuž nelze standardní metodikou stanovit ani RDA (*recommended dietary allowance* – doporučenou denní dávku), ani AI (*adequate intake* – přiměřený příjem), ani další odvozené nutriční ukazatele.

Z důvodu akutního rizika otravy vodou lze spíše očekávat snahu stanovit horní limit příjmu tekutiny (8), protože na obranu proti nadměrnému příjmu vody má organismus méně účinné signály než na obranu proti dehydrataci, ale ani tyto limity nebyly stanoveny, protože fyziologická tolerance v běžných podmínkách je velká (9). Skutečná žízeň je extrémně imperativní pocit, jak potvrdí každý, kdo někdy zažil významnou, třeba nedobrovolnou restrikcí tekutin. Naproti tomu pít mnohem více, než potřebujeme, zvláště bez větších problémů, protože zde žádným podobně nepříjemným a specifickým varovným pocitem naše tělo nedisponuje (kromě méně nápadného fenoménu popsaného níže). Hlavní ochranou je nám zde velká rezerva diluční kapacity ledvin, která se blíží 1 litru za hodinu. Pokud navíc

příjem tekutin zkombinujeme s dostatečným příjmem soli, lze tento limit bez velkého rizika i významně překročit (slané pochutiny „k pivu a vínu“).

Vážné riziko tak nastává pouze v situaci, kdy je regulační kaskáda významně narušená – při nadměrné sekreci či účinku ADH nebo při snížené glomerulární filtraci. Bohužel obojí se fyziologicky uplatní např. při zvýšené fyzické námaze, kvůli čemuž pozorujeme ne tak vzácné případy otravy vodou v rámci různých sportovních akcí. Nebo i v jiných situacích z důvodu nepřiměřené hydratace bez ohledu na stav vnitřního prostředí (21). Dalším rizikem u zdravé populace jsou i některé drogy, především tzv. extáze (20, 22, 23).

Na tomto místě je nutno zdůraznit, že v tomto článku mluvíme o zdravé populaci – v případě intenzivní medicíny, urologie, nefrologie, gerontologie, ale i pediatrie by byla rozprava na poněkud jiné úrovni... I když i zdravý senior se na svou žízeň může v běžné situaci docela dobře spolehnout (24).

Z těžko pochopitelných důvodů se však v našich podmínkách, kde má každý přístup k tekutinám *ad libitum*, stal v laických médiích (a nejen těch) mnohem větší strach z hypohdratace než z hyperhydratace, přestože rizika dlouhodobé hypohdratace na úrovni ztrát kolem 1–3 % tělesné hmotnosti jsou těžko prokazatelná a spíše spekulativní. Dokonce i Mezinárodní asociace zdravotních komisařů maratónu (IMMDA) doporučuje vytrvalcům pít pouze podle žízně (25) a Gouletova metaanalýza v roce 2011 odhalila, že pije-li se více či méně, než odpovídá žízní, snižuje se fyzická výkonnost (26). Leč z médií a od různých rádob odborníků stále opakovaně slyšíme, že když přijde žízeň, je už vlastně pozdě. A bohužel i do odborných časopisů se občas dostanou přehledové články s dosti tendenčním a účelovým výkladem původních prací (27), jejichž autoři se pak proti takovéto dezinterpretaci musejí striktně vymezovat (28).

MÝTY A REALITA

Je potřeba se vyjádřit také k několika mýtům podporujícím nadměrný příjem tekutin: „Kofeinové a alkoholické nápoje nelze do denní bilance tekutin počítat.“ Pravda je, že význam diuretického efektu kofeinových nápojů z hlediska negativní bilance tekutin při běžném užívání se nepotvrdil a lze je bez problémů do celkové bilance tekutin počítat, stejně jako slazené a nízkalkoholické nápoje (33, 34). „Proplachujeme si tím ledviny a snáze vyplavujeme z těla škodliviny.“ Z hlediska fyziologie ledvin jde o holý nesmysl, protože jde pouze o „vymývání“ dřené ledvin, přesněji vymývání zde obsažené močoviny, která tu ovšem hraje pomocnou roli k zajištění dostatečné koncentrační schopnosti ledvin a nelze ji považovat za škodlivinu. Na průtok krve ledvinami, glomerulární filtraci a tím i odstraňování škodlivin z těla má takováto činnost zcela zanedbatelný vliv, který zde není prostor rozvést. Za určitých okolností tím můžeme bojovat jen proti močovým kamenům a močovým infekcím – obvykle na doporučení urologa.

Podobně nesmyslným mýtem je příznivý vliv hojného pití na pleť, které spíše posloužíme, budeme-li ji chránit před nadměrnou zátěží UV zářením a ošetřovat vhodnou kosmetikou.

Dalším mýtem je vliv příjmu tekutin na konzistenci stolice. Jak lze předvídat z fyziologie tlustého střeva, u jinak zdravých osob se sklonem k zácpě se nepodařilo prokázat efekt přílišného zdůrazňování příjmu tekutin na léčbu zácpy (35, 36). O tomto vlivu se dá snad uvažovat pouze u chronicky

silně dehydratovaných starších osob, kde lze předvídat multifaktoriální etiologii (37, 38). Naproti tomu z hlediska patofyziologie nelze vyloučit ambivalentní vliv různých diuretik na konzistenci stolice, v tomto případě však dostupná data nejsou dostatečně konzistentní a průkazná (39, 40).

Zajímavým fenoménem by se mohla zdát cefalea vyvolaná hypohdratací popisovaná v posledních desetiletích (41, 42). Při zběžné analýze dostupných dokladů se však jeví spíše jako individuální projev dyskomfortu, neboť podobným spouštěčem bolesti hlavy mohou být další podněty, např. hladovění (moderní „očistné“ půsty), hormonální dysbalance, spánková deprivace, sociální stresy a další s účastí psychosomatických vazeb (43). Rozhodně nelze čekat, že bychom problém chronických bolestí hlavy včetně migrény vyřešili proléváním těla nadbytečnými litry tekutin (44).

KOLIK JE TEDY POTŘEBA PÍT?

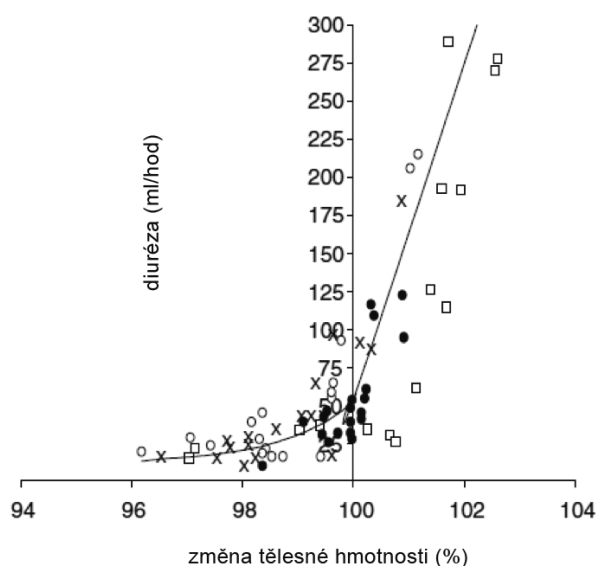
Zde je nejlepší postavit se na výše uvedený výrok F. J. Starea v úvodu citované pasáže: „*To je obvykle dobře regulováno různými fyziologickými mechanismy...*“ Rozsah skutečné potřeby vody velmi kolísá v závislosti na našem klimatickém prostředí a fyzické aktivitě. Můžeme se však dobře spolehnout na signály našeho těla. Je zcela nepodloženým mýtem, že „když přijde žízeň, je už pozdě“ (29). Je pozoruhodné, že vytrvalostní sportovci po svém výkonu, v němž ztratili hodně tekutin, pijí podle chuti jen do té míry, aby dorovnali koncentraci, nikoli objem svých tělesných tekutin (9, 30), protože právě v tu chvíli se objeví odpor vůči dalšímu pití – který však lze překonat vůli a různými manévry měnícími senzorické vlastnosti nápojů. Pokud ho překonají, jediným efektem je zvýšená diuréza, nikoli doplnění objemu. Zbylý objem se doplní až spolu s jídlem, které náležitě doplní i chybějící minerály. Samozřejmě že svou roli v rehydrataci mohou hrát „iontové“ nápoje – o jejichž smyslnosti mimo výkonnostní a profesionální sport lze vést dlouhé, ovšem spíše obchodně účelové diskuse.

Pokud jde o první pomoc u mládeže na diskotékách či při amatérských sportovních soutěžích, člověka vypadlého z kondice nenutíme pít, nemá-li žízeň nebo nejeví-li jasné známky dehydratace (nemá oschlé sliznice, snížený kožní turgor), protože i pár decilitrů vody navíc při akutní hyponatremii ho může rychle zabít, zatímco mírnou dehydrataci bezpečně přežije mnoho hodin.

Z vědeckého pohledu se v běžné situaci lze spolehnout na žízeň při hypohdrataci, ale také na zatím nepojmenovaný fenomén jakéhosi odporu k pití provázeného určitým náznakem dysfagie při pití nadměrném (31). Existuje rovněž naznačen „chutí na slané“ při nedostatku sodíku, který lze ale habituálně významně modifikovat (32) (opět díky tomu, že s nadbytkem NaCl si zdravý organismus dobře poradí). Pokud tedy budeme během svých všedních dní přiměřeně jíst a k tomu budeme podle chuti pít, zřejmě neuděláme chybu a budeme se díky tomu po většinu dne pohybovat v optimálním pracovním rozmezí našeho organismu – do ztráty tekutin na úrovni 1–2 % hmotnosti, a tak vlastně ani nestihneme pocítit skutečnou žízeň. Pocítíme ji leda, když vyrazíme na pořádnou túru nebo horkou šichtu a zapomeneme si přibalit nápoj k svačině. Pokud se však u nás rozvine stav, že přirozenou chuť na jídlo a pití ztratíme setrvalě, jedná se o patologickou situaci, kterou je vhodné řešit s lékařem.

Pokud ale chceme mít jistotu, že náš příjem tekutin je dostatečný, pomůže zajímavý postřeh nutricionistů: V našich klimatických a sociálních podmínkách při běžné stravě

a činnosti příjem tekutin odpovídá výdeji moči (19). Tvorba moči se při optimální hydrataci (285 mOsm/kg) pohybuje v průměru kolem 50 ml/hod (1200 ml/24 hod) (45) a její osmolalita dosahuje okolo 500–600 mOsm/kg (pro některé rádooby odborníky už je „moc tmavá“, protože je zřetelně žlutá či hnědožlutá). Při takovéto diuréze je dle názoru některých odborníků optimální využití vylučovacích funkcí ledvin (19). Pokud ovšem diuréza klesne na polovinu, jsme pořád ještě v době tolerovatelném pásmu cca 1–2 % ztráty tělesné hmotnosti, organismus stále zcela normálně funguje, možná jen začneme pociťovat náznak skutečné žízně – nikoli jen chuti na nápoj či osvěžení. Naopak pokud při optimální hydrataci na lačno rychle vypijeme sklenici (240 ml) vody, do půl hodiny naše diuréza stoupne na více než dvojnásobek, „abychom se té nebezpečné hypotonicity rychle zbavili...“ (obr. 2). Jinak řečeno „doporučovaná“ světlá až bezbarvá moč znamená jen to, že pijeme více, než naše tělo skutečně potřebuje.



Obr. 2 Diuréza (ml/hod) v závislosti na hydrataci vyjádřené procentem ztráty/nárůstu tělesné hmotnosti (45)

Lze tedy uzavřít, že nad rámec stravy by většině z nás stačil litr tekutin „k jídlu“, aniž bychom své ledviny nutili k velkému koncentračnímu úsilí. Dle některých odborníků dokonce jen 700 ml (33). Většinou toho ale za den automaticky vypijeme více. Když z různých sociálních, hedonistických či habituálních důvodů vypijeme 2 či 4 litry denně, určité nám to neublíží, protože mladý zdravý organismus by si měl poradit i s 20 litry, pokud je nezkonsumujeme příliš rychle a bez soli. Pouze nutíme ledviny ke zředovacímu úsilí.

Když si ale po náročném dni večer mimoděk uvědomíme, že jsme za celý den skoro nic nevpili a že to málo, co jsme vymočili, bylo zřetelně tmavší než obvykle, s chutí si to u večere vynahradíme. A pokud dorazí letní vedra, vydáme se na výlet do teplých krajín či horkých dnů nebo se rozhodneme podat větší a delší sportovní výkon, raději si tekutin připravíme více, protože na ně určitě dostaneme větší chuť. Jen nesmíme zapomenout, že v této situaci pouze čistá (či sladká) voda nestačí a přibalení slaného syra či klobásky je na místě. A když už jsem nadšenec, který v horkém létě běží maratón, pamatuji na to, že z důvodu chlazení je mnohem bezpečnější lít vodu na sebe než do sebe – jinak mne podobně

jako zmíněné staré anglické horníky nemůže překvapit, že daleko před cílem skončím v křečích...

ZÁVĚR

Cílem tohoto článku pochopitelně není plošné omezení příjmu tekutin. Jedná se jen o to nabídnout racionální protiváhu dnešním nepodloženým – a někdy až nebezpečným – populárním doporučením stran příjmu tekutin, jež díky neznalosti či opomenutí základních fyziologických mechanismů nepřiměřeně akcentují nedoložená rizika hypohydratace a hypotetické (či spíše fiktivní) přínosy zvýšeného příjmu tekutin, zatímco zcela ignorují rizika akutní hyperhydratace.

I když známe nepochybné medicínské indikace k vědomému přílišnému zdůrazňování příjmu tekutin, je jednak opomíjena souvislost s příjmem a bilancí solí a jednak jsou tato doporučení bezdůvodně přenášena na běžnou zdravotní populaci. Ta pak může trpět sníženou kvalitou života (zřejmě dosud nestudovanou) buď v důsledku zbytečných výčitek svědomí „z nedostatečné péče o zdraví“, nebo z důvodu zvýšeného procenta pracovního, studijního či volného času stráveného na toaletách (či jejich hledáním), nemluvě o zhoršené kvalitě spánku z důvodu opakovaných návštěv toalety v jeho průběhu.

Na základě naší analýzy bychom proto spíše doporučili: Vraťme se k moudrosti našich předků, kterou stačí jen mírně aktualizovat. Jezme do polosyta a pijme podle chuti! I když stran ethanolu, sacharidů, kofeinu a jiných „dochucovadel“ vody: Méně často znamená více!

Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou ani potravinářskou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Poděkování

Práce byla podpořena z Dlouhodobého záměru rozvoje organizace 1011 (Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany).

Seznam zkratk

ADH	antidiuretický hormon, vazopresin
ECT	extracelulární tekutina
ICT	intracelulární tekutina

Literatura

1. McSwiney BA. The Composition of Human Perspiration. *Proc R Soc Med* 1934; 27(7): 839–848.
2. Hancock W, Whitehouse AGR, Haldane JS. The loss of water and salts through the skin, and the corresponding physiological adjustments. *Proc R Soc B* 1929; 105(734): 43–59.
3. Riach DM. Water diuresis. *J Physiol* 1930; 70(1): 45–52.
4. Barrett KE, Boitano S, Barman SM, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology (23rd ed.). The McGraw-Hill Education, 2010.
5. Murray B. Hydration and physical performance. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(5 Suppl.): 542S–548S.
6. Liebermann HR. Hydration and cognition: a critical review and recommendations for future research. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(5 Suppl.): 555S–561S.
7. Robertson GL. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int* 1984; 25: 460–469.
8. Szinnai G, Schachinger H, Arnaud MJ et al. Effect of water deprivation on cognitive-motor performance in healthy men and women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R275–R280.

9. Valtin H. "Drink at least eight glasses of water a day." Really? Is there scientific evidence for "8x8"? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(5): R993–R1004
10. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. *The National Academies Press*, 2005.
11. Cheuvront SN, Kenefick RW. Dehydration: physiology, assessment, and performance effects. *Compr Physiol* 2014; 4(1): 257–285.
12. Moss KN. Some effects of high air temperatures and muscular exertion upon colliers. *Proc R Soc B* 1923; 95(666): 181–200.
13. Kleiner SM. Water: an essential but overlooked nutrient. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(2): 200–206.
14. Majette-Haynes GA. Americans still do not drink enough water. New survey reveals what America drinks. *International Bottled Water Association*, 2002. Dostupné na: www.wwdmag.com/americans-still-do-not-drink-enough-water-new-survey-reveals-what-america-drinks
15. Saxon W. Fredrick J. Stare, 91, dies; influential early nutritionist. *The New York Times*, 2002 Apr 11: A29.
16. Stare FJ, McWilliams M. Nutrition for Good Health. *Plycon*, Fullerton, 1974: 175.
17. Papai J. Eight glasses of water per day. An update. Dostupné na: www.urbanlegends.com/medical/eight_glasses_of_water.html
18. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances, revised 1945. *National Research Council, Reprint and Circular Series*, 1945; 122: 3–18.
19. Společnost pro výživu o. s. Referenční hodnoty pro příjem živin. *Výživaservis*, Praha, 2011: 116–119.
20. Manz F, Wentz A. 24-h hydration status: parameters, epidemiology and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(Suppl. 2): S10–S18.
21. Valtin H. "Drink at least eight glasses of water a day." Really? Is there scientific evidence for "8x8"? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(5): R998–9.
22. Bowser BA. Ecstasy explosion. *NewsHour with Jim Lehrer*. 2001 Jul 30. *Public Broadcasting Service*. Dostupné na: www.mapinc.org/drugnews/v01/n1445/a06.html?1822
23. Rimer S. Ecstasy overdose kills. Who should be held to account? *The New York Times*, 2002 Feb 12.
24. Bossingham MJ, Carnell NS, Campbell WW. Water balance, hydration status, and fat-free mass hydration in younger and older adults. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1342–1350.
25. Hew-Butler T, Verbalis JG, Noakes TD; International Marathon Medical Directors Association. Updated fluid recommendation: position statement from the International Marathon Medical Directors Association (IMMDA). *Clin J Sport Med* 2006; 16(4): 283–292.
26. Goulet EDB. Effect of exercise-induced dehydration on time-trial exercise performance: a meta-analysis. *Br J Sports Med* 2011; 45(14): 1149–1156.
27. Jequier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 115–123.
28. Arnaud MJ, Noakes TD. Should humans be encouraged to drink water to excess? (Letter to editor). *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 875–876.
29. Noakes TD. Is Drinking to thirst optimum? *Ann Nutr Metab* 2010; 57(Suppl. 2): 9–17.
30. Nolte HW, Noakes TD, Van Vuuren B. Trained humans can exercise safely in extreme dry heat when drinking water ad libitum. *J Sports Sci*. 2011; 29(12): 1233–1241.
31. Saker P, Farrell MJ, Egan GF et al. Overdrinking, swallowing inhibition, and regional brain responses prior to swallowing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 25; 113(43): 12274–12279.
32. Mattes RD. The taste for salt in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 692S–697S.
33. Grandjean AC, Reimers KJ, Bannick KE, Haven MC. The effect of caffeinated, non-caffeinated, caloric and non-caloric beverages on hydration. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 591–600.
34. Gilbert RM. Alcohol- and caffeine-beverage consumption: causes other than water deficit. In: Ramsay DL, Booth D (eds.). *Thirst: Physiological and Psychological Aspects*. Springer-Verlag, London, 1991.
35. Chung BD, Parekh U, Sellin JH. Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 29–32.
36. Ziegenhagen DJ, Tewinkel G, Kruis W, Hermann F. Adding more fluid to wheat bran has no significant effects on intestinal functions in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 525–530.
37. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 232–242.
38. Fathallah N, Bouchard D, de Parades V. Les règles hygiéno-diététiques dans la constipation chronique de l'adulte: du fantasme à la réalité... *Presse Med* 2017; 46: 23–30.
39. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Constipation and diarrhoea – common adverse drug reactions? A cross sectional study in the general population. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11: 2.
40. Deepak P, Ehrenpreis ED. Constipation. *Dis Mon* 2011; 57(9): 511–517.
41. Blau JN, Kell CA, Sperling JM. Water-deprivation headache: a new headache with two variants. *Headache* 2004 Jan; 44(1): 79–83.
42. Shirreffs SM, Merson SJ, Fraser SM, Archer DT. The effects of fluid restriction on hydration status and subjective feelings in man. *Br J Nutr* 2004 Jun; 91(6): 951–958.
43. Wöber C, Brannath W, Schmidt K et al.; PAMINA Study Group. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia* 2007 Apr; 27(4): 304–314.
44. Henning V, Katsarava Z, Obermann M et al. Remission of chronic headache: rates, potential predictors and the role of medication, follow-up results of the German Headache Consortium (GHC) Study. *Cephalalgia* 2018; 38(3): 551–560.
45. Lee DHK. Terrestrial animals in dry heat: Man in the desert. In: Dill DB, Adolph EF, Wilber CG (eds.). *Handbook of Physiology, Section 4: Adaptation to the Environment*. American Physiological Society, Washington, DC, 1964: 551–582.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Václav Šafka, Ph.D.

Katedra vojenského vnitřního lékařství
a vojenské hygieny FVZ UO
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
Tel.: 973 255 195
e-mail: vaclav.safka@unob.cz

Vyhodnocení adresného zvaní českých občanů do screeningových programů

^{1,2}Ondřej Ngo, ^{1,2}Renata Chloupková, ¹Monika Ambrožová, ³Štěpán Suchánek, ³Miroslav Zavoral, ⁴Bohumil Seifert, ⁵Vladimír Dvořák, ⁶Jan Daneš, ⁷Miroslava Skovajsová, ^{1,2}Ladislav Dušek, ^{1,2}Ondřej Májek

¹Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha

²Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta MU, Brno

³Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VoFN, Praha

⁴Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

⁵Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, Brno

⁶Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁷Breast Unit Prague, Mamma centrum Háje, Praha

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 147–150

SOUHRN

Česká populace je výrazně zatížena vysokým výskytem zhoubných nádorů, důležitou roli proto mají dlouhodobě zavedené screeningové programy. V lednu 2014 bylo zahájeno adresné zvaní českých občanů do těchto programů ke zvýšení jejich pokrytí.

Cílem sdělení je prezentovat aktuální výsledky adresného zvaní. K hodnocení byla využita data zdravotních pojišťoven, na jejichž základě byl za období 2014–2017 vyhodnocen objem zaslaných pozvánek k jednotlivým screeningovým programům a zejména míra účasti po pozvání.

Od ledna 2014 do prosince 2017 bylo rozesláno více než 6 milionů pozvánek na screeningová vyšetření, byly tak osloveny přibližně 3 miliony osob. Míra účasti po prvním pozvání dosahovala u screeningu karcinomu prsu, kolorekta a děložního hrdla 22,3 %, 21,7 %, respektive 15,5 %. Efekt adresných výzev však výrazně klesá s opakující se pozvánkou ke screeningu u osob, které nereagovaly na předchozí výzvy.

Projekt adresného zvaní přispěl k vyšetření statisíců osob, velký podíl pozvaných se však screeningových programů stále nezúčastnil, je tedy nezbytné pokračovat v podpoře adresného zvaní a zvažovat další způsoby motivace veřejnosti k účasti na screeningových programech.

KLÍČOVÁ SLOVA

adresné zvaní, zhoubný nádor, screeningový program, míra účasti

SUMMARY

Ngo O., Chloupková R., Ambrožová M., Suchánek Š., Zavoral M., Seifert B., Dvořák V., Daneš J., Skovajsová M., Dušek L., Májek O.
Evaluation of the personalized invitation of Czech citizens to screening programs

The Czech population has high burden of malignant tumors, and screening programs are therefore an essential part of cancer control policy. At the beginning of 2014 personalized invitation of Czech citizens for cancer screening programs was launched to promote higher coverage by screening. The aim of the paper is to present the up-to-date results of the personalized invitation. The data from health insurance companies were used to evaluate the volume of invitations for cancer screening programs and the participation rate after invitation in 2014–2017. During the first four years of the project, over 6 million invitations were sent (approximately 3 million individuals were invited). Participation rates after the first invitation in the breast, colorectal and cervical screening were 22.3%, 21.7% and 15.5%. However, the effect of personalized invitations decreases with repeated invitations to participate. Personalized invitation contributed to screening in hundreds of thousands citizens, but a large proportion of invited people still do not participate. It is necessary to encourage personalized invitation and discuss other strategies to motivate the public to participate in screening programs.

KEYWORDS

personalized invitation, cancer, mass screening, participation rate

ÚVOD

Česká republika je významně zatížena vysokým výskytem nádorovými onemocněními prsu, děložního hrdla a tlustého střeva a konečníku. Každý rok je diagnostikováno více než 15 tisíc nových onemocnění a více než 5 tisíc českých mužů a žen na ně každý rok umírá (1).

Řadě těchto onemocnění lze ovšem velmi dobře předcházet včasnou prevencí prostřednictvím tzv. screeningových programů neboli testováním bezpříznakových osob za účelem nalezení těch, kteří s velkou pravděpodobností trpí nádorovým onemocněním (2). Díky pravidelným screeningovým prohlídkám je velká šance zachytit malé, prozatím nezhoub-

né nádory děložního hrdla, tlustého střeva a konečníku, a jednoduchým zákrokem tak zamezit samotnému vzniku zhoubného nádoru. V případě, že se zhoubné nádorové onemocnění již skrytě vyvíjí, je účast na preventivních vyšetřeních ještě důležitější, neboť čím dříve se detekuje, tím vyšší je šance na úspěšnější léčbu. Účinnost screeningových programů uvedených onkologických onemocnění prokázala řada klinických a epidemiologických studií (3–5), tyto preventivní programy jsou také doporučovány řadou mezinárodních autorit (6, 7). V České republice jsou screeningové programy již dlouhodobě zavedeny a jejich koncepce respektuje doporučené postupy vydané Evropskou komisí ve spolupráci s Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (8–10).

Vzhledem k tomu, že je účast v programech screeningu onkologických onemocnění zcela dobrovolná, považujeme za nezbytné podporovat osoby z cílové populace screeningu k vyšší účasti formou edukačních a motivujících kampaní. Jedním z klíčových opatření zvýšení participace na těchto programech bylo v roce 2014 zavedení adresného zvaní a programy začaly být poskytovány jako populační. Odlišné přístupy jednotlivých států k adresnému zvaní jsou dány rozdílným zdravotním systémem, legislativou zpracování osobních dat i metodami vyšetření. I takto odlišné nastavené systémy adresného zvaní směřují k zajištění vyšší účasti (11–15). Mezinárodní zkušenosti byly podkladem rovněž při nastavování metodiky adresného zvaní pro české screeningové programy.

V České republice zasílají pozvánky ke screeningovému vyšetření svým klientům zdravotní pojišťovny formou dopisu a zvou pouze pojištěnce, kteří se jich dosud neúčastnili nebo svoji účast na nich přerušili v posledních 3–5 letech. V případě, že pojištěnec nereaguje na první pozvání, jej pojišťovna upomíná k účasti na screeningových vyšetřeních opět formou dopisu (16). Ke screeningu karcinomu prsu, kolorekta a děložního hrdla jsou zvány ženy ve věku 45–70 let, muži a ženy ve věku 50–70 let a ženy ve věku 25–70 let. Ženy mohou být pozvány současně k více programům.

Cílem sdělení je prezentovat aktuální výsledky adresného zvaní s ohledem na hodnocení jeho účinnosti v podobě odezvy na adresnou výzvu.

MATERIÁL A METODY

Pro monitorování výsledků adresného zvaní je důležitá dostupnost přesných informací o návštěvnosti screeningových programů. V souladu s evropskými doporučeními je v ČR vybudován informační systém podpory screeningových programů, který umožňuje mimo jiné právě komplexní hodnocení adresného zvaní. Vzhledem k cílům sdělení byla využita data zdravotních pojišťoven, která zaznamenávají datum zaslání pozvánky (a také varianty dopisu, které určují konkrétní programy, na které je daný pojištěnec zván), základní údaje o pojištěnci (věk, pohlaví, okres trvalého bydliště) a provedené výkony asociované se zaslouhou pozvánkou.

Analýza byla provedena na dostupných datech z období 2014–2017, na základě kterých byl vyhodnocen objem zaslanych pozvánek k jednotlivým screeningovým programům a zejména odezva na zaslání pozvánky (míra účasti na scree-

ningových programech). Zmíněné analytické výstupy byly hodnoceny prostřednictvím metod deskriptivní statistiky a veškeré statistické výpočty byly provedeny v softwarovém nástroji IBM SPSS Statistics 23.

VÝSLEDKY

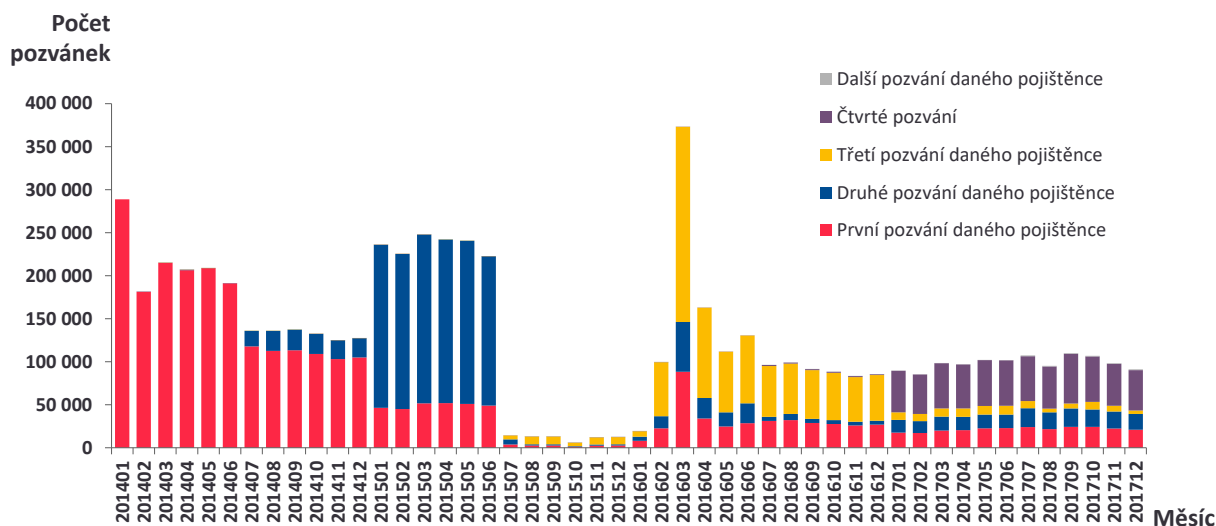
Od ledna 2014 do prosince 2017 bylo zasláno více než 6 milionů pozvánek a alespoň jednou pozvánkou byly osloveny téměř 3 miliony osob (ty mohou být zvány do více programů zároveň prostřednictvím jednoho dopisu a v případě neúčasti jsou zvány opakovaně). Do programu screeningu karcinomu prsu, kolorekta a děložního hrdla bylo pozváno přibližně 841 tisíc žen z cílové populace 45–70 let (těmto ženám bylo rozesláno více než 1,7 milionu pozvánek), 2,2 milionu osob z cílové populace 50–70 let (více než 4,6 milionu pozvánek), respektive 867 tisíc žen z cílové populace 25–70 let (více než 1,9 milionu pozvánek). Dle tab. 1 lze sledovat, že byly ve velké míře zasílány varianty pozvánek k účasti ke všem programům a zejména také do dosud nejméně navštěvovaného programu screeningu kolorektálního karcinomu, u kterého bylo v případě žen zasláno nejvíce pozvánek těm, které byly vyzvány k účasti pouze na jeden program (jedná se tedy o ženy, které se již účastní dalších dvou screeningových programů).

Dle obr. 1 byli v roce 2014 pojištěnci zvaní ke screeningovým programům převážně poprvé (rozesláno bylo průměrně okolo 150 tisíc pozvánek měsíčně) a v první polovině roku 2015 naopak převažovaly opakovaně zaslání pozvánky (podruhé pozvaných bylo téměř 200 tisíc měsíčně). Po ukončení samotného projektu adresného zvaní (koncem června 2015) byla stanovena jeho 5letá udržitelnost, již se pojišťovny zavazují v pokračování zvaní občanů z cílové populace ke screeningu. Sledujeme tedy opětovně zasílání pozvánek v roce 2016, přičemž ve velké míře byla zasílána třetí pozvánka osobám, které nezareagovaly na dvě předchozí výzvy k účasti na screeningu, a v roce 2017 převažovaly v pořadí čtvrté pozvánky.

Míra účasti po adresném pozvání se mění napříč věkovými kategoriemi, jak je uvedeno na obr. 2–4, a současně efekt adresných výzev výrazně klesá s opakující se pozvánkou ke screeningu. Po prvním pozvání na screening karcinomu prsu se dostavilo 22,3 % žen. Ženy, jež se ho neúčastnily, byly zvány opakovaně. Na druhou pozvánku, resp. třetí a čtvrtou, zareagovalo 13,8 %, resp. 8,6 % a 5 % žen. U kolorektálního a cervikálního screeningu byly míry účasti dle pořadí pozvánky následující: 21,7 %, 19,2 %, 14,4 % a 9,2 % u kolorektálního

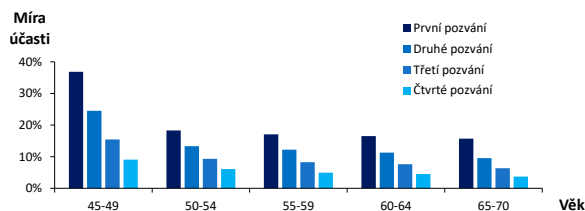
Tab. 1 Počty zaslanych pozvánek na jednotlivé screeningové programy během ledna 2014 až prosince 2017 dle varianty zvacího dopisu

Varianta zvacího dopisu	Pozvánka na screening nádorů		
	děložního hrdla	prsu	kolorekta (tlustého střeva a konečníku)
Muži pozvaní na screening nádorů kolorekta			2 414 919
Ženy pozvané na screening nádorů děložního hrdla	729 810		
Ženy pozvané na screening nádorů prsu		459 841	
Ženy pozvané na screening nádorů děložního hrdla a prsu	387 879	387 879	
Ženy pozvané na screening nádorů kolorekta			1 178 867
Ženy pozvané na screening nádorů děložního hrdla a kolorekta	135 920		135 920
Ženy pozvané na screening nádorů prsu a kolorekta		205 086	205 086
Ženy pozvané na všechny screeningové programy	684 292	684 292	684 292
Celkem pozvaných pojištěnců	1 937 901	1 737 098	4 619 084

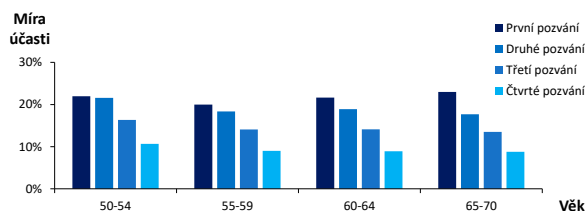


Obr. 1 Počty zaslaných pozvánek ke screeningovým programům v jednotlivých měsících od ledna 2014 do konce roku 2017

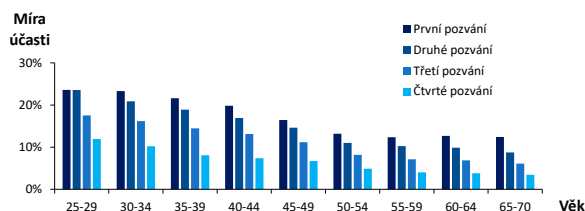
screeningu a 15,5 %, 12,3 %, 8,7 % a 4,9 % u screeningu karcinomu děložního hrdla. V celém hodnoceném období dosahovala celková míra účasti u pozvaných osob bez ohledu na to, na jakou pozvánku pojištěnec reaguje, u screeningu karcinomu prsu, kolorekta a děložního hrdla 39,4 % (z 841 tisíc pozvaných žen), 40,4 % (z 2,2 milionu pozvaných osob) a 30,7 % (z 867 tisíc pozvaných žen).



Obr. 2 Míra účasti po pozvání ke screeningu karcinomu prsu dle věkových skupin a pořadí pozvánky



Obr. 3 Míra účasti po pozvání ke screeningu kolorektálního karcinomu dle věkových skupin a pořadí pozvánky



Obr. 4 Míra účasti po pozvání ke screeningu karcinomu děložního hrdla dle věkových skupin a pořadí pozvánky

DISKUSE A ZÁVĚR

Díky projektu adresného zvaní byly během 4 let vyšetřeny statisíce českých mužů a žen, kteří tak mohli využít přínosu screeningových programů. Ukazuje se ovšem, že velký podíl pozvaných osob možnost bezplatného screeningového vyšetření stále nevyužívá. Na základě dat plátců zdravotní péče byl zjištěn pokles v pokrytí cílové populace kolorektálním screeningem, což může souviset s nedostatečnou aktivitou poskytovatelů péče ve zvaní občanů k opakovanému screeningu a samozřejmě také neochotou osob k opakované účasti, např. po negativním výsledku testu (17). O těchto rezervách může vypovídat také velký podíl pozvánek zaslaných ženám, které jsou vyzvány pouze ke kolorektálnímu screeningu. Tyto ženy již navštěvují zbývající dva screeningové programy, přesto jim nebyl v recentním období proveden TOKS ani kolonoskopie.

Velmi zásadním výstupem studie je také klesající efekt v účasti u opakovaných pozvání. Z hlediska dlouhodobé udržitelnosti a zvýšení pokrytí screeningovými programy je nezbytné pokračovat nejen v podpoře adresného zvaní, ale také nadále systematicky informovat a motivovat veřejnost k účasti na programech screeningu onkologických onemocnění. Problematikou se zabývá rovněž nově založené Národní screeningové centrum Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR, které se bude mimo jiné věnovat optimalizaci programu screeningu kolorektálního karcinomu a procesu adresného zvaní.

Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Dostupné na: www.svod.cz
2. Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC (eds.). Cancer Screening: Theory and Practice. CRC Press, New York, 1999.

3. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341(8851): 973–978.
4. Hewitson P, Glasziou P, Watson E et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6): 1541–1549.
5. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1(8544): 1247–1249.
6. European Council. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. December 2003. Dostupné na: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF>
7. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C. Cancer Screening in the European Union (2017). *Report of the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening*, 2017.
8. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – first edition. *Office for official publications of the European communities*, Luxembourg, 2010.
9. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. *Office for official publications of the European communities*, Luxembourg, 2006.
10. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Office for official publications of the European communities*, Luxembourg, 2008.
11. Weller D, Coleman D, Robertson R et al. The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England. *Br J Cancer* 2007; 97(12): 1601–1605.
12. Logan RFA, Patnick J, Nickerson C et al. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gut* 2012; 61(10): 1439–1446.
13. Mallila N, Palva T, Malmiemi O et al. Coverage and performance of colorectal cancer screening with the faecal occult blood test in Finland. *J Med Screen* 2011; 18(1): 18–23.
14. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen* 2012; 19(Suppl. 1): 72–82.
15. Anttila A, Ronco G; Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening Programmes in the European Union; within the European Network for Information on Cancer (EUNICE). Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2009; 45(15): 2685–2708.
16. Dušek L, Májek O, Blaha M a kol. Koncepce populačního screeningu v České republice, metodika a první výsledky adresného zvaní občanů do preventivních onkologických programů. *Klinická onkologie* 2014; 27(Suppl. 2): 2S59–2S68.
17. Ngo O, Bučková B, Suchánek Š a kol. Účast české populace na screeningu kolorektálního karcinomu: vývoj a aktuální stav. *Gastroenterologie a hepatologie* 2017; 71(5): 377–383.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

RNDr. Ondřej Májek, Ph.D.

Institut biostatistiky a analýz LF MU
Kamenice 126/3, 625 00 Brno
Tel.: 775 892 511

Jak omezovat stigmatizaci lidí s duševním onemocněním při výuce lékařství: intervence READ

^{1,2}Miroslava Janoušková, ¹Tomáš Formánek, ¹Michaela Zrnečková, ¹Aneta Alexová, ¹Martin Hejzlar, ¹Dana Chrtková, ¹Markéta Vítková, ¹Zbyněk Roboch, ^{1,2}Lucie Bankovská Motlová

¹Výzkumný program sociální psychiatrie, Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²Oddělení lékařské psychologie 3. lékařské fakulty UK v Praze

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 151–155

SOUHRN

Stigmatizace lidí s duševním onemocněním představuje závažný problém zdravotnictví. Přispívá k jejich zhoršené zdravotní a preventivní péči, ke snížení jejich ochoty vyhledat odbornou pomoc, a snižuje tak kvalitu a průměrnou délku jejich života. Cílem studie je vyhodnotit efektivitu destigmatizační intervence READ v rámci psychiatrického modulu u studentů medicíny. Intervenci vedl psychiatr a peer lektor. Jedná se o součást mezinárodního projektu INDIGO. Studie se zúčastnilo celkem 53 studentů lékařské fakulty (32 v intervenční skupině, 21 v kontrolní). Respondenti vyplňovali dotazník měřící postoje, znalosti, empatii a meziskupinovou úzkost před účastí na intervenci READ a po ní.

U intervenční skupiny došlo ke snížení stigmatizujících postojů, zvýšení znalostí a snížení meziskupinové úzkosti. Kontrolní skupina dosáhla v následném měření zvýšení znalostí a snížení meziskupinové úzkosti.

Z výsledků lze vyvodit, že běžný psychiatrický modul (teorie a praxe na odděleních) na lékařské fakultě nemá dostatečný destigmatizační potenciál. Intervence READ se zapojením peer lektorů se zdá být vhodným nástrojem jak snižovat stigmatizaci lidí s duševním onemocněním na lékařských fakultách. Kontakt s lidmi, kteří již nejsou v akutní fázi duševního onemocnění, je klíčový pro snižování stigmatizace.

KLÍČOVÁ SLOVA

stigma, studenti medicíny, intervence, peer lektor, meziskupinová úzkost

SUMMARY

Janoušková M., Formánek T., Zrnečková M., Alexová A., Hejzlar M., Chrtková D., Vítková M., Roboch Z., Bankovská Motlová L.

How to reduce stigmatization of people with mental illness in medical education: READ intervention

Stigmatization of people with mental illness in health care is a serious problem contributing to poor provision of health care and preventive medicine, it decreases their willingness to seek help and reduces quality of their life and life expectancy. The aim of this study is to evaluate the impact of the anti-stigma training READ on medical students during their psychiatric module. The training was held by a psychiatrist and a peer lecturer. This study is a part of the international project INDIGO.

A total of 53 medical students participated in this study (32 in intervention group, 21 in control group). Participants completed questionnaire at baseline and at immediate follow-up. It contained scales measuring attitudes, knowledge, empathy and intergroup anxiety. The intervention group demonstrated reductions in stigma-related attitudes, improvements in mental illness knowledge and reductions in intergroup anxiety. At immediate follow-up the control group demonstrated improvements in mental illness knowledge and reductions in intergroup anxiety.

Based on the results of this study common psychiatric module at the medical school (including theoretical and practical education) does not contribute to the sufficient reduction of stigma. The training READ with an involvement of peer lecturers appears to be a convenient instrument how to reduce stigmatization of people with mental illness at medical schools. The contact with people who are not in the acute state of the illness is crucial for destigmatization.

KEYWORDS

stigma, medical students, intervention, peer lecturer, intergroup anxiety

ÚVOD

Duševní onemocnění v průběhu života postihne zhruba každého čtvrtého člověka (1). Nemocného přitom zasáhne nejen po stránce zdravotní a psychické, ale dotčen je také jeho sociální život. Jedinec tak musí kromě příznaků samotného onemocnění často bojovat také s reakcemi svého okolí, jež může mít tendence jej stigmatizovat a diskriminovat (2).

Stigmatizaci definoval Goffman (3) jako připsání negativního statusu skupině či jedinci, a to na základě určité charakteristiky, která stigmatizovaného odděluje od „normy“. V našem případě je diskreditujícím podnětem právě přítomnost duševního onemocnění. Důsledkem stigmatizace

je sociální vyloučení a diskriminace, jež se projevuje na různých úrovních každodenního života, např. v zaměstnání, bydlení, vzdělávání, osobních vztazích či zdravotní péči.

Stigmatizace lidí s duševním onemocněním je v české společnosti vysoká (4). Negativní postoje a diskriminace se týkají nejen veřejnosti, ale i zdravotnických profesionálů. Jak ukázal výzkum postojů lékařů provedený na vzorku 1200 českých lékařů, ve srovnání s obecnou populací jsou jejich postoje pozitivnější (5). Přesto mezi nimi přetrvávají mnohé stereotypy, například preference léčby duševních onemocnění založené na hospitalizaci nebo stereotypní vnímání duševního onemocnění jako důsledku slabé vůle jedince.

Výzkumy dokládají, že stigmatizující postoje zdravotníků snižují šanci na adekvátní léčbu člověka s duševním onemocněním. Vnímaná stigmatizace, tedy domněnka, že ostatní lidé zastávají stigmatizující postoj, snižuje ochotu vyhledat odbornou pomoc (6). Zanedbání se projevuje také v péči o tělesné zdraví. Někteří lékaři mají tendenci chybně přisuzovat příznaky somatického onemocnění psychickému stavu (7) nebo vylučovat osoby s duševním onemocněním z preventivní péče a prohlídek (8, 9). Lze předpokládat, že stigmatizace a diskriminace mohou snižovat průměrnou délku a kvalitu života osob s duševním onemocněním (10).

S ohledem na výše popsané negativní důsledky dochází k rozvoji destigmatizačních intervencí. V případě zdravotníků se jeví jako nejvhodnější zaměřit se na studenty z důvodu jejich dostupnosti a také s ohledem na to, že negativní postoje a předsudky mohou být předávány i v rámci lékařského vzdělávání (11, 12). Výzkumníci evaluovali různé typy destigmatizačních intervencí. Faigin a Stein (13) srovnávali živé a natočené divadelní představení. Zjistili, že obě formy intervencí měly efekt na snižování stigmatizace i v rámci měření s měsíčním odstupem. Při měření bezprostředně po intervencích dosahovala živá forma divadla lepších výsledků než zfilmovaná verze. Kerby et al. (14) vyhodnocovali efektivitu dvou filmů zaměřených na výpovědi lidí s vlastním prožitkem duševního onemocnění. Studenti medicíny po jejich zhlédnutí projeví pozitivnější postoje a snížila se míra jejich sociální distance oproti kontrolní skupině. Filmy měly též efekt na odstraňování předsudku týkajícího se nebezpečnosti lidí s duševním onemocněním. V rámci anglické destigmatizační kampaně *Time to Change* byl realizován program pro mediky END, který v bezprostředním efektu dosáhl zlepšení znalostí, postojů i zamýšleného jednání. V odstupu 6 měsíců ale vydržel pozitivní efekt pouze u jednoho typu postoje (15).

Dle přehledu destigmatizačních aktivit v České republice chybějí programy, jež cílí na mediky či zdravotníky. U intervencí pro ostatní cílové skupiny se většinou obtížně odhaduje jejich efektivita, neboť opomíjejí řádnou evaluaci (16). V rámci mezinárodního projektu INDIGO byl v ČR realizován vzdělávací program READ pro studenty medicíny. Tento program cílí na dvojí roli, kterou zdravotníci sehrávají ve stigmatizaci. Lékaři jsou jednak potenciálními nositeli stigmatizace a diskriminace ve zdravotní péči, jednak mohou sehrát významnou úlohu destigmatizačních aktérů. Dosavadní zahraniční destigmatizační programy ve zdravotnictví se zaměřovaly pouze na první zmiňovanou roli zdravotnických profesionálů (17).

Cílem této studie je vyhodnotit efektivitu intervence READ u studentů medicíny v českém prostředí. Jedná se o předběžné vyhodnocení dat pro Českou republiku. Podrobnější výsledky přinese mezinárodní studie zahrnující výsledky ze všech lékařských fakult zapojených do projektu INDIGO READ.

METODIKA

DATA A ÚČASTNÍCI

Sběr dat i intervence READ probíhaly v březnu a květnu 2017 v závislosti na termínech výuky psychiatrického modulu studentů medicíny v Národním ústavu duševního zdraví. V prvním kole sběru dat obdržela kontrolní skupina první dotazník v úvodu teoretického bloku psychiatrického modulu. S 2týdenním odstupem po absolvování psychiatrické praxe

studenti vyplnili druhý dotazník. U intervenční skupiny předcházela dotazník první části programu READ. V závěru intervence byl administrován druhý dotazník. Studenti vyplňovali vytištěný dotazník osobně. Účast na projektu byla dobrovolná a všichni účastníci poskytli informovaný souhlas se zapojením do studie. Etický souhlas pro tuto studii vydala Etická komise 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Výzkumu se účastnili studenti 5. ročníku 3. LF UK. Kontrolní skupina čítala 21 studentů. Intervenční skupina o 32 studentech byla rozdělena na poloviny (tzn. byly realizovány 2 samostatné shodné intervence READ). Studenti byli rozděleni do skupin podle studijních kruhů.

POUŽITÉ NÁSTROJE

V rámci výzkumu byly administrovány nástroje, které byly použity také na ostatních mezinárodních pracovištích zapojených v projektu. Kompletní dotazník se skládal ze škál *Mental Health Knowledge Schedule* (MAKS), *Mental Illness Clinicians' Attitudes* (MICA2), *Jefferson Scale of Empathy – Student version* a *Stephan and Stephan's 12 Item Intergroup Anxiety*; navíc byl doplněn o sociodemografické údaje (pohlaví, věk, ročník studia, preferovaná budoucí specializace).

Znalosti související s duševním zdravím

Škála MAKS byla vyvinuta ke zmapování znalostí v oblasti duševních onemocnění (18). Položky 1–6 měří znalosti týkající se vyhledávání pomoci, rozpoznání nemoci, podpory, zaměstnanosti, léčby a zotavení. Položky 7–12 zjišťují jedincovu obeznamenost s různými duševními stavy. S každou položkou vyjadřuje respondent míru souhlasu od 1 do 5 (1 = rozhodně souhlasím; 5 = rozhodně nesouhlasím), k dispozici je navíc možnost „nevím“. Vyšší skóre indikuje větší obeznamenost.

Postoje k lidem s duševním onemocněním a k psychiatrii

Škála MICA2 byla vyvinuta s pomocí uživatelů psychiatrické péče, jejich opatrovníků, studentů medicíny a psychiatrů a využívá se k měření postojů studentů z oblasti zdravotní péče (19). Zjišťuje jak postoje k lidem s duševním onemocněním, tak i k psychiatrii jakožto lékařské specializaci. Škála obsahuje 16 položek, respondent udává míru souhlasu od 1 do 6 (1 = rozhodně souhlasím; 6 = rozhodně nesouhlasím). Negativně orientované položky jsou hodnoceny reverzně a celkové skóre se vypočítá součtem všech položek. Vyšší skóre svědčí pro více stigmatizující postoje.

Meziskupinová úzkost

Škála *Stephan and Stephan's 12 Item Intergroup Anxiety* (20) byla modifikována pro tento projekt. Měří míru úzkosti, kterou jedinec zažívá v kontaktu se členy odlišné skupiny lidí. V modifikované verzi jsou respondenti vyzváni, aby si představili situaci, kdy se dostanou do společnosti lidí s duševním onemocněním. Následně na 12položkové stupnici hodnotí, do jaké míry by zažívali uvedené pocity na stupnici od 1 do 5 (1 = vůbec ne; 5 = zcela ano). Skóre pozitivně orientovaných pocitů je hodnoceno reverzně a celkové skóre je vypočítáno průměrem všech hodnot. Vyšší skóre vyjadřuje vyšší úzkost ve vztahu k dané skupině.

Empatie

K měření empatie byla použita *Jefferson Scale of Empathy*, verze pro studenty medicíny (JSPE-S) (21). Škála se skládá z 20 položek. Každou lze ohodnotit dle míry shody s tvrzením 1–7

Tab. 1 Průměrné hodnoty skóre na sledovaných škálách u intervenční a kontrolní skupiny v prvním a druhém měření

	Intervenční skupina				Kontrolní skupina			
	1. měření		2. měření		1. měření		2. měření	
	M	N	M	N	M	N	M	N
MAKS	49,76	29	51,00	31	49,70	20	51,52	21
MICA2	37,81	31	34,13	32	42,33	21	42,24	21
Jefferson Scale for Empathy	110,00	30	112,03	32	106,00	20	108,39	18
Intergroup Anxiety	3,08	31	2,64	30	3,35	20	2,61	19

(1 = rozhodně neshoduje; 7 = rozhodně shoduje). Deset položek je formulováno pozitivně, zbytek negativně. Celkově lze získat 20–140 bodů, vyšší skóre odráží vyšší míru empatie.

INTERVENCE READ

Intervence READ byla vytvořena dle vodítek manuálu, který poskytla *King's College London* (více viz Deb et al., 22). Intervenční tým se skládal z jednoho psychiatra a dvou osob se zkušeností s duševním onemocněním. Intervence měly podobu interaktivních seminářů, během nichž se kladl důraz na aktivní zapojení studentů. První část trvala hodinu a půl, druhá jednu hodinu. Těžištěm semináře byly zkušenosti psychiatra i uživatelů psychiatrické péče s předsudky, které panují o duševních onemocněních ve zdravotnictví i společnosti. Důraz se kladl na koncept zotavení, boření mýtů i zamýšlení se nad možným řešením.

Součástí intervence byla prezentace přeložená z originální verze a adaptovaná na české prostředí. Jejím obsahem byl teoretický základ i otázky k zamyšlení, příklady stigmatizujících projevů a destigmatizační videa, jež vznikla v rámci programu „Mindset: Destigmatizační seminář pro střední zdravotnické školy“ (www.muymindset.cz). Kontrolní skupina neabsolvovala seminář, pouze běžnou výuku. Intervence probíhala v rámci psychiatrického modulu na lékařské fakultě.

ANALÝZA DAT

K analýze dat byl použit program IBM SPSS Statistics (Verze 21). Průměrné skóre na škálách MAKS, MICA2, *Jefferson Scale for Empathy* a *Intergroup Anxiety* bylo vypočteno odděleně pro intervenční a kontrolní skupinu, a to po prvním i druhém kole měření. Skóre bylo vypočteno jen pro respondenty, kteří měli validní odpověď na všech položkách v rámci sledovaných škál.

Ke statistickému testování rozdílů ve skóre MAKS, MICA2, *Jefferson Scale for Empathy* a *Intergroup Anxiety* mezi intervenční a kontrolní skupinou byl použit parametrický t-test pro dva nezávislé výběry. Rozdíly mezi skupinami byly testovány po prvním i druhém kole měření. Pro statistické testování rozdílů mezi dvěma měřeními byl jak u intervenční, tak i u kontrolní skupiny použit parametrický párový t-test. Do tohoto testování byli zapojeni pouze respondenti, kteří měli validní odpovědi v obou měřeních.

VÝSLEDKY

Výzkumného šetření se zúčastnilo 53 studentů, 32 v intervenční a 21 v kontrolní skupině. Celkově se jednalo o 32 žen a 21 mužů. Průměrný věk v obou skupinách činil shodně 24,2 roku. České občanství uvedlo 43 studentů, slovenské 7 studentů, 2 studenti uvedli své občanství jako „jiné“. Co se budoucí lékařské specializace týká, nejvíce (18) studentů uvažuje nad všeobecným praktickým lékařstvím. Psychiatrii jako svou možnou specializaci označilo 8 studentů, dětskou a dorostovou psychiatrii 5 studentů. Studenti mohli označit více možností.

Po prvním kole měření byly statisticky významné rozdíly mezi intervenční a kontrolní skupinou detekovány pouze na škále MICA2 ($p < 0,05$; $t = 2,51$): respondenti v kontrolní skupině projeví více stigmatizující postoje (průměr za intervenční skupinu = 37,81 a za kontrolní skupinu = 42,33, přičemž nižší skóre indikuje menší míru stigmatizace). Výsledky po druhém kole měření rovněž indikují statisticky významné rozdíly mezi intervenční a kontrolní skupinou pouze na škále MICA2 ($p < 0,01$; $t = 3,44$). I v tomto případě měli respondenti z kontrolní skupiny více stigmatizující postoje (průměr za intervenční skupinu = 34,13 a za kontrolní skupinu = 42,24).

Mezi prvním a druhým kolem měření byly u intervenční skupiny zjištěny statisticky významné rozdíly na škále MICA2 ($p < 0,01$; $t = 3,50$), *Intergroup Anxiety* ($p < 0,001$; $t = 4,47$) a MAKS ($p < 0,05$; $t = -2,34$) (tab. 2). V případě škály MICA2 došlo ke zmírnění stigmatizujících postojů (průměr po prvním kole měření = 37,81 a po druhém kole měření = 34,13), u škály *Intergroup Anxiety* došlo k redukci úzkosti (průměr po prvním kole měření = 3,08 a druhém kole = 2,65, přičemž nižší skóre indikuje menší úzkost), zatímco u škály MAKS došlo ke zvýšení úrovně vědomostí (průměr po prvním kole měření = 49,76 a druhém kole = 51,03, přičemž vyšší skóre indikuje lepší vzdělanost v oblasti). U kontrolní skupiny byly statisticky významné rozdíly mezi prvním a druhým měřením identifikovány na škále *Intergroup Anxiety* ($p < 0,001$;

Tab. 2 Výsledky párových t-testů u jednotlivých škál pro intervenční skupinu

	1. měření	2. měření	t-test		N
	M	M	t	p	
MAKS	49,76	51,03	-2,34	0,027	29
MICA2	37,81	34,35	3,49	0,002	31
Jefferson Scale for Empathy	110,00	111,70	-1,08	0,291	30
Intergroup Anxiety	3,08	2,65	4,47	0,000	29

Tab. 3 Výsledky párových t-testů u jednotlivých škál pro kontrolní skupinu

	1. měření	2. měření	t-test		N
	M	M	t	p	
MAKS	49,70	51,45	-1,789	0,090	20
MICA2	42,33	42,24	0,103	0,919	21
Jefferson Scale for Empathy	105,83	108,39	-1,369	0,189	18
Intergroup Anxiety	3,33	2,66	6,54	0,000	18

$t = 6,45$) se snížením úzkosti po druhém kole měření (průměr po prvním kole měření = 3,33 a druhém kole = 2,66) (tab. 3).

DISKUSE

Intervence READ vedla ke zlepšení postojů studentů medicíny, snížila jejich úzkost ve vztahu k lidem s duševním onemocněním a po jejím absolvování studenti vykazovali více znalostí. Oproti tomu kontrolní skupina, která absolvovala jen běžnou výuku a praxi, dosáhla snížení meziskupinové úzkosti a zvýšení úrovně znalostí. Z toho vyplývá, že úzkost, kterou jedinec zažívá v kontaktu se členy odlišné skupiny, snižuje kontakt se členy této skupiny (23). Úzkost může být způsobena strachem z neznámého a je ovlivněna představami vycházejícími ze společenských předsudků a stereotypů. Když pak studenti přijdou do kontaktu s lidmi s duševním onemocněním (ať již pacienty nebo *peer* lektory), překonají svou původní úzkost.

Z výsledků studie lze vyvodit, že běžný psychiatrický modul (tedy teoretická výuka formou přednášek a praxe v lůžkových odděleních) nemá dostatečný destigmatizační potenciál. Ten skýtá až začlenění osobního kontaktu s lidmi se zkušeností s duševním onemocněním ve fázi zotavení (kteří tudíž nejsou v akutním stavu duševní nemoci jako pacienti na odděleních, kde probíhá praxe) a destigmatizačních prvků (videí, informací o stigmatizaci, diskriminaci a jejich důsledcích apod.). Zjištění z této studie korespondují s doporučeními vyvozenými v rámci syntézy dat z evaluačních studií zaměřených na destigmatizaci mezi zdravotníky (24). Autoři doporučují zejména různorodý sociální kontakt s lidmi s vlastní zkušeností s nemocí a důraz na zotavení. Obdobně u studentů, kteří absolvovali vzdělávání zaměřené na zotavení vedené lidmi s vlastní zkušeností s duševním onemocněním a sociálním pracovníkem, byly zjištěny pozitivnější postoje než u studentů, kteří absolvovali klasický vzdělávací modul (25).

Podle výsledků metaanalýzy týkající se vlivu sociálního kontaktu na předsudky snižuje sociální kontakt meziskupinovou úzkost, zvyšuje empatii a tím i odstraňuje předsudky (23). Úzkost a empatie mají fungovat jako mediátor ve vztahu kontaktu s předsudky. Tento vztahový model se zde však nepotvrdil v případě kontaktu s pacienty na lůžkových odděleních v rámci praxe. Je tedy patrné, že ne každý kontakt působí destigmatizačně. Dle práce, kterou publikovali Knaak et al. (24), je důležitější kvalita kontaktu než jeho délka, významnou roli hraje zvláště zahrnutí osobní výpovědi. Model vztahu mezi kontaktem a předsudky by tedy bylo záhodno dále studovat a zjišťovat, jaké mediátory jej mohou ovlivňovat v případě kontaktu s lidmi s duševním onemocněním.

Mezi významné přínosy této studie patří její mezinárodní rozměr. Jedná se o studii, která vychází z vědeckých poznatků ohledně stigmatizace a diskriminace lidí s duševním onemocněním ve zdravotnictví. Výsledky celého projektu INDIGO READ mají velký potenciál pro nastavení praktických změn ve vzdělávání budoucích zdravotnických profesionálů. Výzkum je založen na kvaziexperimentálním designu, zahrnuje kontrolní skupinu.

Je však nutné zmínit i limity této studie. Nemá randomizovaný design. V obou skupinách, jak kontrolní, tak intervenční, je malý počet účastníků. Nebyly proto použity sofistikovanější statistické procedury (např. lineární regrese), které by umožňovaly testování klíčových sociodemografických charakteristik (věku, pohlaví apod.) a adjustaci pro

relevantní proměnné (zájem o psychiatrii apod.). Ve studii nebyl z praktických důvodů zjišťován dlouhodobý efekt.

Závěrem vyvozujeme doporučení pro změny ve výuce psychiatrie na lékařských fakultách směrem ke zlepšení jejich potenciálu působit na studenty destigmatizačně. Jak ukázaly výsledky této a dalších studií (25, 26), běžná výuka založená na teoretických přednáškách a praxi na lůžkových odděleních nesnižuje stigmatizující postoje. Zdá se být tedy vhodným prvkem zapojit do výuky osoby s vlastní zkušeností s duševním onemocněním, které jsou již ve fázi zotavení a mají zpracovaný svůj životní příběh, který mohou sdílet se studenty. Kurikula na lékařských fakultách by tak mohla nabízet nové kurzy vedené těmito experty (tzv. *peer* lektory) nebo obohatit stávající kurzy o tento prvek. Další možností je nabízet praxe nejen na lůžkových odděleních, kde se studenti mohou setkat pouze s pacienty v akutní fázi nemoci, ale i v ambulančních a komunitních službách či jiných zařízeních následné péče, kde se mohou setkat s lidmi, kteří již překonali akutní stavy nemoci, vyrovnávají se s jejich sociálními důsledky a snaží se začlenit do společnosti. Probíhající reforma psychiatrické péče by mohla být této snaze nápomocná, neboť v jejím rámci vznikají tzv. centra duševního zdraví, která nabízejí komunitní služby pro lidi se závažnými duševními problémy.

Poděkování

Tomáš Novák, Dzmitry Krupchanka, Claire Henderson.

Tato studie vznikla jako součást projektu INDIGO READ, jež řídí dr. Claire Henderson s dr. Tanyou Deb a Heidi Lempp z King's College London. Síť INDIGO sdružuje výzkumné týmy z více než 30 zemí po celém světě a věnuje se šíření povědomí o stigmatizaci a diskriminaci duševních onemocnění jak z hlediska jejich původu, tak i možnosti redukce. Celý program koordinuje prof. Graham Thornicroft a Maria Milenova z Centre for Global Mental Health – Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience na King's College London. Od svého založení v roce 2006 učinila síť INDIGO významná zjištění o vlivu stigmatizace a diskriminace. Nyní se zaměřuje na identifikaci metod, kterými lze stigma a diskriminaci redukovat. Více informací: www.indigo-group.org/the-network

Projekt INDIGO READ nemá finanční podporu. Vznik tohoto článku byl podpořen projektem Progres Q35 Univerzity Karlovy.

Literatura

1. Steel Z, Marnane C, Iranpour C et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol* 2014; 43(2): 476–493.
2. Rüsch N, Angermeyer MC, Corrigan PW. Mental illness stigma: concepts, consequences, and initiatives to reduce stigma. *Eur Psychiatry* 2005; 20(8): 529–539.
3. Goffman E. Stigma: notes on the management of spoiled identity. *Penguin*, Harmondsworth, 1974.
4. Winkler P, Csémy L, Janoušková M et al. Reported and intended behaviour towards those with mental health problems in the Czech Republic and England. *Eur Psychiatry* 2015; 30(6): 801–806.
5. Winkler P, Mladá K, Janoušková M et al. Attitudes towards the people with mental illness: comparison between Czech medical doctors and general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016; 51(9): 1265–1273.
6. Barney LJ, Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H. Stigma about depression and its impact on help-seeking intentions. *Aust New Zeal J Psychiatry* 2006; 40(1): 51–54.
7. Jones S, Howard L, Thornicroft G. 'Diagnostic overshadowing': worse physical health care for people with mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118(3): 169–171.
8. Druss B, Rosenheck R, Desai MM, Perlin JB. Quality of preventive medical care for patients with mental disorders. *Med Care* 2002; 40(2): 129–136.

9. Osborn DP, Baio G, Walters K et al. Inequalities in the provision of cardiovascular screening to people with severe mental illnesses in primary care: cohort study in the United Kingdom THIN Primary Care. *Schizophr Res* 2011; 129(2-3): 104-110.
10. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One* 2013; 8(1): e55176.
11. Cutler JL, Alspector SL, Harding KJ et al. Medical students' perceptions of psychiatry as a career choice. *Acad Psychiatry* 2006; 30(2): 144-149.
12. Hafferty FW. Beyond curriculum reform: confronting medicine's hidden curriculum. *Acad Med* 1998; 73(4): 403-407.
13. Faigin DA, Stein CH. Comparing the effects of live and video-taped theatrical performance in decreasing stigmatization of people with serious mental illness. *J Ment Heal* 2008; 17(6): 594-606.
14. Kerby J, Calton T, Dimambro B et al. Anti-stigma films and medical students' attitudes towards mental illness and psychiatry: randomised controlled trial. *Psychiatr Bull* 2008; 32(9): 345-349.
15. Friedrich B, Evans-Lacko S, London J et al. Anti-stigma training for medical students: The Education Not Discrimination project. *Br J Psychiatry* 2013; 202(s55): s89-s94.
16. Janoušková M, Weissová A, Tušková E et al. Stigmatizace v ČR. *Národní ústav duševního zdraví*, Klecany, 2016.
17. Henderson C, Noblett J, Parke H et al. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. *Lancet Psychiatry* 2014; 1(6): 467-482.
18. Evans-Lacko S, Little K, Meltzer H et al. Development and psychometric properties of the mental health knowledge schedule. *Can J Psychiatry* 2010; 55(7): 440-448.
19. Kassam A, Glozier N, Leese M et al. Development and responsiveness of a scale to measure clinicians' attitudes to people with mental illness (medical student version). *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122(2): 153-161.
20. Stephan WG, Stephan CW. Intergroup Anxiety. *J Soc Issues* 1985; 41(3): 157-175.
21. Hojat M, LaNoue M. Exploration and confirmation of the latent variable structure of the Jefferson Scale of Empathy. *Int J Med Educ* 2014; (5): 73-81.
22. Deb T, Lempp H, Bakolis I et al. Responding to Experienced and Anticipated Discrimination (READ): anti-stigma training for medical students towards patients with mental illness – study protocol for an international multisite non-randomised controlled study. *BMC Med Educ* 2019; 19(1): 41.
23. Pettigrew TF, Tropp LR. How does intergroup contact reduce prejudice? Meta-analytic tests of three mediators. *Eur J Soc Psychol* 2008; 38(6): 922-934.
24. Knaak S, Modgill G, Patten SB. Key ingredients of anti-stigma programs for health care providers: a data synthesis of evaluative studies. *Can J Psychiatry* 2014; 59(1_suppl.): 19-26.
25. Feeney L, Jordan I, McCarron P. Teaching recovery to medical students. *Psychiatr Rehabil J* 2013; 36(1): 35.
26. Fischel T, Manna H, Krivoy A et al. Does a clerkship in psychiatry contribute to changing medical students' attitudes towards psychiatry? *Acad Psychiatry* 2008; 32(2): 147-150.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. et Mgr. Miroslava Janoušková, Ph.D.

Výzkumný program Sociální psychiatrie

Národní ústav duševního zdraví

Topolová 748, 250 67 Klecany

Tel.: 723 227 398

e-mail: m.janouskova@mail.muni.cz

Mezinárodní konference o biobankách

Dauhá, 25.–27. března 2019

Judita Kinkorová

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu LF UK a FN Plzeň

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 156–158

Mezinárodní konference o biobankách se poprvé konala na Blízkém východě v katarském hlavním městě Dauhá v Sheraton Grand Doha Resort & Convention Hotel ve dnech 25.–27. března 2019 (<https://ibcq19.com>).

ÚVOD

Tato svého druhu první konference ukázala významný pokrok v budování biobank na Blízkém východě, zejména v Kataru, podle údajů Světové banky nejbohatším státu světa. Za významné podpory současného emíra a zejména jeho třetí manželky prošel Katar v průběhu posledních 10 let velkými změnami, především co se týká vědy, výzkumu a inovací. Příkladem může být biobanka založená v roce 2012 a oficiálně otevřená o dva roky později. Byla koncipována podle britského vzoru s velkými ambicemi; vytvořit platformu pro výzkum v oblasti zdraví a dosáhnout mimořádných výsledků v prevenci, diagnostice a personalizované péči o katarskou populaci, která čítá 2 miliony obyvatel, z čehož je jen 12 % „opravdových“ Kataranů. Katarská biobanka řeší nejen národní výzkumné projekty, specifické pro malou katarskou populaci, ale významně se zapojila do světových vědecko-výzkumných programů a projektů. To, co na první pohled zaujme, je skvěle vybavené pracoviště biobanky, edukovaný a zaujatý vědecko-výzkumný multioborový a mezinárodní tým, nadšení, velká podpora vládnoucího emíra i jeho poradního orgánu.

Konference byla pořádána Katarskou biobankou (*Qatar Biobank*), která je zároveň členem Katarské nadace (*Qatar Foundation*), ve spolupráci s *International Society for Biological and Environmental Repositories* (ISBER, www.isber.org), světovou společností biobank, její evropskou partnerskou organizací *European, Middle Eastern and African Society for Biobanking* (ESBB, <https://esbb.org>) a největší evropskou infrastrukturou sdružující evropské biobanky *Biobanking and Biomolecular Resource Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium* (BBMRI-ERIC, www.bbMRI-eric.eu).

Na konferenci bylo registrováno 1100 účastníků, zejména z Kataru, zahraniční účastníci prezentovali 15 států z celého světa. V průběhu konference vystoupilo více než 50 řečníků a vystaveno bylo 62 posterů. Podtitul konference zněl „Problémátika kvality: diskuse o světových problémech v Kataru“. Program konference byl členěn do následujících sekcí:

- Mezinárodní spolupráce pro kvalitní výsledky a lepší medicínu, vzorky a data pro přeshraniční výměnu, zkušenosti konsorcií
- Populační biobanky, co jsme se už naučili a kam směřujeme v budoucnosti
- Materiál od dárců a náhodné objevy, co s genetickými daty
- Preanalýtika jako klíč k reprodukovatelnosti
- Biobanky ve zdravotní péči – od výzkumu ke klinické praxi
- Snaha o kvalitu: příklady dobré praxe a standardy
- *Big data* a umělá inteligence v medicínském výzkumu

KATARSKÉ AMBICE V BIOMEDICÍNSKÉM VÝZKUMU

Konferenci zahájil viceprezident Katarské nadace pro výzkum, vývoj a inovace Richard O’Kennedy zdůrazněním pokroku, jaký byl v Kataru v poslední dekádě učiněn na poli vědy, výzkumu a inovací; Katar se stává významným partnerem v celosvětovém měřítku. Výzkum v oblasti zdraví katarské populace, rizikových faktorů, významných zdravotních hrozeb a zaměření na precizní medicínu umožňuje lepší a ekonomičtější zdravotní péči a má ambici stát se světovým lídrem v medicínském výzkumu.

Šéfredaktor oficiálního časopisu *ISBER Biopreservation and Biobanking* a ředitel výzkumného oddělení pro biorepozitáře a biologické vzorky *National Cancer Institute* v USA Jim Vaught zdůraznil význam managementu kvality v biobankách pro mezinárodní spolupráci. Ocenil obrovský pokrok v automatizaci a procesech kontroly kvality v katarské biobance v krátkém čase, její skvělou vědeckou úroveň a v neposlední řadě velký počet účastníků konference, který svědčí o zájmu o tuto problematiku a také o významu, jenž je přikládán biobankám ve zdravotním výzkumu katarské populace.

MEZINÁRODNÍ SPOLUPRÁCE PRO KVALITNÍ VÝSLEDKY A LEPŠÍ MEDICÍNU

První sekce, zaměřená na mezinárodní spolupráci pro kvalitní výsledky a lepší medicínu, vzorky a data pro přeshraniční výměnu I zkušenosti konsorcií, měla za cíl přispět k následujícím tématům: význam harmonizace biobank a mezinárodních standardy, diskuse k výhodám národních, mezinárodních a globálních sítí biobank. Bylo do ní zařazeno i téma zaměřené na místní problematiku: vliv screeningových programů v Kataru na zdraví populace.

Jens Habermann (Německo), Mohammed Jarra (Katar) a Olli Carpen (Finsko) na příkladech národních biobank konfrontovali význam kvality biologických vzorků a význam preanalýtiky pro jejich kvalitu, informovaný souhlas jako jeden z nutných předpokladů existence a fungování populačních i na nemoci zaměřených biobank, informační technologie a management biobank a jejich udržitelnost vyžadující mezinárodní pravidla a normy pro efektivní vzájemnou spolupráci. Dnešní rozvoj a fungování biobank si bez vzájemné spolupráce nelze představit.

V Kataru v současné době probíhá několik screeningových programů směřujících k objasnění rizikových faktorů dědičných nemocí katarské populace, jak informoval Tawfeg Ben Omran. Sahla Bujassoum Al Bader se zaměřila na problematiku nádorových onemocnění a úlohu biobank při hledání jejich genetických predispozic v katarské populaci. Samya Ahmad Al Abdulla informovala o programu SMART, který je screeningovým programem mentálního i fyzického zdraví ve 27 zdravotních centrech v Kataru.

POPULAČNÍ BIOBANKY

Druhá sekce, nazvaná „Populační biobanky, co jsme se už naučili a kam směřujeme v budoucnosti“, byla zaměřena na příklady úspěšných strategií v biobankách a hledání a pojmenování nedostatků v medicínském výzkumu. Asmaa Al Thani (Katar) prezentovala „Qatar Genome Program“, který má pomoci k lepší diagnostice, léčbě a informovanosti/informacím o rizikových faktorech a je názorným příkladem implementace personalizované zdravotní péče v Kataru.

Dlouholeté zkušenosti z populační biobanky v USA prezentovala Marianne Henderson. Zdůraznila význam velkých prospektivních kohort pro genetické a environmentální studie a ukázala, jak jsou asociovány s různými nemocemi. Přislíbem populačních studií je pochopení příčin onemocnění a umožnění jejich prevence. Populační biobanku v Lipsku představil Ronny Baber jako nové výzkumné centrum civilizačních nemocí.

VÝZNAM VELKÝCH KOHORT V DIVERZIFIKOVANÝCH POPULACÍCH

Druhý den konference zahájil vyzvanou přednáškou na téma „Význam velkých kohort v diverzifikovaných populacích“ ředitel čínské Kadoorie biobanky Zhengming Chen. Zmínil nejvýznamnější chronická onemocnění postihující čínskou populaci jako např. diabetes, onkologická a kardiovaskulární onemocnění, a také hlavní příčiny jejich vzniku: životní styl, životní prostředí, genetické předpoklady atd. Snahou čínských vědců je zlepšit prevenci a snížit rizika jejich vzniku a postupně budovat precizní, respektive personalizovaný přístup k pacientům. Za jediný možný postup považuje prospektivní studie založené na vzorcích v biobankách. Také v Číně je poslední dekáda charakterizována velkým rozvojem biobank a s tím spojených aktivit; čínská prospektivní studie založená na více než 512 tisících jedinců v letech 2004–2008 v 10 oblastech Číny patří k největším v celosvětovém měřítku.

MATERIÁL OD DÁRCŮ A NÁHODNÉ OBJEVY

Následný program otevřela sekce „Materiál od dárců a náhodné objevy, co s genetickými daty“. Jejimi hlavními tématy byly otázky, jak nakládat s výsledky genetických testů, jaká jsou hlavní etická pravidla biobank a co s neočekávanými výsledky výzkumu.

Zkušenosti ze Španělska, jak nakládat s náhodnými neočekávanými zjištěními, prezentovala Cristina Villena Portella. Španělská síť biobank se skládá z 39 biobank. Hlavním nástrojem je informovaný souhlas, kde je pacient o možnosti neočekávaných objevů informován a je s ním konzultována možnost, jak s nimi nakládat – zda je pacient chce znát, respektive za jakých podmínek a zda je svolný poskytnout své vzorky i informace pro další výzkum.

Hlavním sdělením tohoto bloku bylo představení Katarské biobanky (Qatar Biobank, QBB) její ředitelkou Nahlou Afifi. Katarská biobanka je dlouhodobou široce zaměřenou iniciativou ke sledování katarské populace sloužící jako základ pro biomedicínský výzkum v Kataru. V současné době je zde uloženo na 60 tisíc vzorků katarských mužů i žen. Mezi nejvýznamnější diagnózy patří diabetes, obezita, kardiovaskulární a nádorová onemocnění.

Zajímavý pohled přinesla Helena Judge Ellis (USA), zakladatelka a ředitelka organizace „Biobanky bez hranic“ (Biobanks

Without Borders). Ve své prezentaci ukázala význam informovaného souhlasu nejen pro pacienta, ale i pro výzkumné pracovníky a lékaře, dále rozsah informovaného souhlasu a jeho načasování i zahrnutí právníků, rodinných příslušníků a patientských organizací do celého procesu, který je vázán na pacientovy biologické vzorky a k němu náležející informace. Velkým stávajícím i budoucím problémem je genetické testování a nakládání s jeho výsledky, respektive zvážení rizik a výhod genetického testování.

Jednu z největších a nejlépe vybavených a fungujících evropských biobank v rakouském Štýrském Hradci představila její ředitelka Karine Sargsyan. Základem komunikace s pacientem je také informovaný souhlas a individuální konzultace s příslušnými specialisty, navíc jsou organizovány přednášky pro širokou veřejnost, studenty i děti na základních školách, kde jsou prezentovány biobanky a jejich význam pro „zdravého“ člověka. Biobanka ve Štýrském Hradci zpracovává dotazníky, které umožňují lépe odpovídat požadavkům pacientů na informace, na jejich práva a zohledňují výhody i možné negativní dopady.

PREANALYTIKA JAKO KLÍČ K REPRODUKOVATELNOSTI

Tato sekce byla věnována jednomu z „evergreenů“ biobankingu, a to významu preanalytických metod, tentokrát zaměřených na následnou reprodukovatelnost výsledků. V současné době vzniká až 70 % špatných výsledků právě v důsledku chyb v preanalytice.

BIOBANKY VE ZDRAVOTNÍ PÉČI – OD VÝZKUMU KE KLINICKÉ PRAXI

Program této sekce zahájil Christoph Brochhausen (Německo), který prezentoval přeshraniční projekt BRoTHER (Biobank Research on Telemedical Approaches for Human Biobanks in a European Region) financovaný Bavorsko-českou vysokoškolskou agenturou (BTHA). Zaměřuje se na vytvoření digitální patologické sítě, telepatologii, s cílem sdílet, konzultovat a také pomocí tohoto nástroje vyučovat studenty v obou partnerských státech. Projekt je ukázkou inovativního přístupu, jak řešit spolupráci biobank v různých nemocničních i zdravotních systémech.

Pasquale De Blasio (Itálie) představil vizi budoucí biobanky, která odpovídá novým poznatkům v biomedicínském výzkumu. Týká se to například nových kritérií pro získávání, transport, uchovávání a poskytování biologických vzorků. Nové požadavky budou vznikat v důsledku vývoje a výroby nových léčiv, a také hlubšího poznání původů nemocí.

Katarské aktivity představili Said Ismail (Katarský genomový projekt), Stephen Atkin (probíhající katarská studie syndromu polycystických ovarií) a Khalid Fakhro (program precizní medicíny v rámci dětské populace v nemocnici Sidra v Dauhá).

SNAHA O KVALITU: PŘÍKLADY DOBRÉ PRAXE A STANDARDY

Hlavním tématem této sekce byla konzultace nad aktualizovaným 4. vydáním příkladů dobré praxe (Best Practices: Recommendations for Repositories, Fourth Edition) publikovaným koncem roku 2018 kolektivem autorů: Daniel Simeon-Dubach (ISBER Standard Committee, Švýcarsko), Clare

Alloca (poradkyně pro standardizaci *National Institute of Standards and Technology*, USA), Zisis Kozlakidis (ex-prezident ISBER, Velká Británie), Michaela Mayerhofer (BBMRI-ERIC, Rakousko) a Fatima Qafoud (zástupkyně katarské biobanky zodpovědná za implementaci provozních a technických příkladů dobré praxe).

BIG DATA A UMĚLÁ INTELIGENCE V MEDICÍNSKÉM VÝZKUMU

Poslední sekce byla věnována budoucnosti biobank. Současný biomedicínský výzkum produkuje obrovská množství dat a jejich zpracování, skladování a sdílení je i v oblasti biobank velkou výzvou. Gianluigi Zanetti (Itálie) proto popsal rizika jednotlivých kroků nakládání s velkými daty, a na druhou stranu zdůraznil jejich nezastupitelnou roli v biomedicínském výzkumu. David Brown (Velká Británie) přiblížil význam analýzy dat pro zdravotní systémy v jednotlivých státech Evropy.

Ahmed Elmagarmid z Katarského výzkumného centra pro programování a umělou inteligenci prezentoval *end-to-end* platformu Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) pro literární review, výuku, analýzu dat apod., která byla vyvinuta v Kataru a je ve světě využívána například ve Velké Británii, Švédsku, Japonsku, Brazílii a USA. Jako největší výhodu aplikace zdůraznil časovou úsporu až 50 % ve srovnání s jinými analogickými již existujícími technologiemi.

ČESKÁ ÚČAST

Fakultní nemocnici Plzeň reprezentovali Judita Kinkorová, Ondřej Topolčan, Christoph Brochhausen a Karl-Friedrich Becker posterem „BRoTHER Bilateral Project of Cross Border

Collaboration“ dokládajícím již dva roky trvající práci v oblasti edukace pracovníků biobank, využití materiálu biobank v onkologickém výzkumu a biobank a zajímavou problematiku telemetrického přenosu histologických obrazů. Prezentace k posteru byla v kategorii „Flash talks“ oceněna třetím místem.

ZÁVĚR

Konference byla mimořádnou událostí zejména tím, že ukázala, jak biobanky na Blízkém východě a speciálně v Kataru v mnoha parametrech dostihují i předstihují biobanky evropské i světové. Setkání bylo širokou platformou pro setkání odborníků, výměnu znalostí a sdílení zkušeností a nových poznatků pro širokou škálu uživatelů a spolupracujících partnerů z nejrůznějších oblastí výzkumu a zdravotní péče.

Poděkování

Práce vznikla za podpory projektu BBMRI-CZ: Banka klinických vzorků, reg. č. LM2015089, a projektu BBMRI-CZ: Síť biobank – univerzální platforma k výzkumu etiopatogeneze chorob, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001674 financovaného z EFRR.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu

Fakultní nemocnice Plzeň

ul. dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Tel.: 377 402 948

e-mail: kinkorovaj@fnplzen.cz

Michael Stuart Brown (1941–) a Joseph Leonard Goldstein (1940–)

Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK v Praze

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 159–162



V roce 1985 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství dva američtí genetici a internisté Michael Stuart Brown (na fotografii vlevo) a Joseph Leonard Goldstein (1).

18. dubna 1940 přišel v jihokarolinském Sumteru na svět Joseph Leonard, jediné dítě v židovské rodině Goldsteinů (2–4). Otec Isadore, potomek přistěhovalců z Litvy a Ruského Polska (5), a matka Fannie, rozená Alpertová, vlastnili a v ne-dalekém městečku Kingstree provozovali oděvní obchod (2).

Do prvních narozenin chybělo malému Goldsteinovi pět dní, když se 13. dubna 1941 v newyorském Brooklynu narodil jiný židovský chlapec (6) Michael Stuart Brown jako první dítě (7) v rodině, kterou otec Harvey Brown živil jako prodejce textilu, zatímco domácnost vedla matka Evelyn, rozená Katzová (6). Tři roky po chlapci přišla na svět jeho sestra Susan (7).

FILADEFIE (1952–1966 BROWN): RADIOAMATÉR, CHEMIK, NOVINÁŘ, MEDIK

Roku 1952 se Brownovi přestěhovali do obce Elkins Park na severním předměstí pensylvánské Filadelfie; Mike tam navštěvoval Cheltenhamskou střední školu. Od zisku licence k provozu amatérské vysílačky ve 13 letech rostlo jeho celoživotní zaujetí vědou i žurnalistikou (7). Roku 1958 dokončil Cheltenhamskou střední školu (6), na Fakultě přírodních věd Pensylvánské univerzity získal roku 1962 bakalaureát chemie a na téže univerzitě pak vystudoval lékařství, přestože

většinu času věnoval práci redaktora a posléze šéfredaktora studentských novin *Daily Pennsylvanian*. V roce 1964 se stihl oženit s kamarádkou od dětství Alicí Lapinovou (7).

LEXINGTON (–1962 GOLDSTEIN): CHEMIK SUMMA CUM LAUDE

Joe Goldstein vychodil základní a střední veřejnou školu v Kingstree, místě pracoviště obou rodičů, načež ve virgin-ském Lexingtonu vystudoval Washingtonovu a Leeovu univerzitu; roku 1962 tam dosáhl bakalaureátu chemie stupně *summa cum laude*, načež odešel do texaského Dallasu studovat medicínu (2).

DALLAS (1962–1966 GOLDSTEIN): STUDIUM LÉKAŘSTVÍ, SELDINOVA NABÍDKA

V Jihozápadním lékařském středisku Texaské univerzity v Dallasu ho přednosta oddělení vnitřního lékařství, nefrolog, budovatel Střediska a výborný učitel Donald Wayne Seldin podněcoval k volbě akademické dráhy; v posledním ročníku studia mu nabídl místo budovatele oddělení lékařské genetiky na dallaské katedře vnitřního lékařství, pokud se v tomto oboru předem někde vyškolí (2).

BOSTON (1966–1968): ZROD BADATELSKÉ DVOJICE

Absolventa z Filadelfie Browna a absolventa z Dallasu Goldsteina svedl osud dohromady, když po dosažení doktorátu medicíny v roce 1966 začali oba pracovat jako lékaři-absolventi a praktikanti na interním oddělení Massachusettské všeobecné nemocnice v Bostonu (2, 7). Ihned se tam spřátelili (2, 7, 8) a po skončení bostonské průpravy v roce 1968 spolu odešli do marylandské Bethesda (9). Zrodila se tak badatelská spolupráce na celý život.

BETHESDA (1968–1970 GOLDSTEIN, 1968–1971 BROWN): ENZYMLOGIE, FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE

Oba přátelé byli přijati v Národním kardiologickém, pneumologickém a hematologickém ústavu tamních Národních ústavů zdraví (NIH) (9). Brown zpočátku jako klinický spolupracovník v oblasti gastroenterologie a dědičných nemocí, načež si v biochemické laboratoři vedené průkopníkem odhalování mechanismů regulace enzymů Earlem Reecem Stadtmanem osvojil techniky enzymologie a základní principy metabolické regulace a odvděčil se cenným příspěvkem ke Stadtmanovu úsilí (7), když s kolegou Amielem Segalem objevil, že regulační enzym v syntetické dráze glutaminu je kontrolován kovalentní vazbou nukleosidu uridinu (Brown MS, Segal A, Stadtman ER. Modulation of glutamine synthetase adenylation and deadenylation is mediated by metabolic transformation of the PII-regulatory protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68(12): 2949–2953).

Joe Goldstein tehdy v laboratoři šéfa biochemické genetiky a čerstvého laureáta Nobelovy ceny Marshalla W. Nirenberga (2) zkoumal proteosyntézu: v letech 1968–1970 s C. Thomasem Caskeyem **izoloval a purifikoval bílkoviny potřebné k dokončení proteosyntézy a objevil mechanismus jejich působení** (Goldstein JL, Caskey CT. Peptide chain termination: effect of protein S on ribosomal binding of release factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1970 Oct; 67(2): 537–543). Vedle toho sloužil u klinického ředitele ústavu a proslulého znalce poruch metabolismu lipidů Donalda S. Fredricksona jako lékař pacientů, z nichž někteří trpěli homozygotní formou familiární hypercholesterolemie s vysokou hladinou cholesterolu v krvi a těžkými změnami v cévní stěně vedoucími k velmi časným infarktům myokardu.

Zejména tyto případy Joe záníceně probíral v rozhovorech s Mikem Brownem, sdílejícím jeho zaujetí; posléze příteli navrhl, aby se připojil k jeho zamýšlenému návratu na texaskou *alma mater* i k jeho budoucímu výzkumu genetické regulace metabolismu cholesterolu. Mike neváhal (2). Goldsteina však od návratu do Dallasu tehdy dělily ještě plánované dva roky Seldinem požadovaného studia lidské genetiky; roku 1970 zamířil do Seattlu na Washingtonskou univerzitu (9).

SEATTLE (1970–1972 GOLDSTEIN): FREKVENCE MONOGENNÍ HYPERLIPIDEMIE A FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE

Přednostou oddělení lékařské genetiky Washingtonské univerzity v Seattlu byl jeden ze zakladatelů genetiky člověka jako lékařského oboru Arno Gunther Motulsky (2). U něho Goldstein podnítil a s kolegy provedl populační genetickou studii frekvence dědičných poruch metabolismu lipidů v namátkovém souboru přeživších infarktu myokardu: **u 20 % přeživších nalezl některý ze tří typů monogenní hyperlipidemie a u každé 500. osoby v populaci a každého 25. přeživšího infarktu zjistil heterozygotní formu familiární hypercholesterolemie** (Schrott HG, Goldstein JL, Hazzard WR, McGoodwin MM, Motulsky AG. Familial hypercholesterolemia in a large kindred. Evidence for a monogenic mechanism. *Ann Intern Med* 1972 May; 76(5): 711–720).

DALLAS (1971–1972 BROWN): HMG-COA REDUKTÁZA

Goldsteinem vyzvaný Mike nakonec přítele do Dallasu nenásledoval – on ho tam totiž dokonce o rok předešel: v roce 1971 nastoupil v Jihozápadním lékařském středisku Texaské univerzity v Dallasu (7) jako výzkumník (10) v oddělení gastroenterologie katedry vnitřního lékařství, jejímž přednostou byl Donald Wayne Seldin. Brzy nato Brown úspěšně **solubilizoval a částečně purifikoval 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázu** (HMG-CoA reduktázu), do té doby neprobádaný enzym biosyntézy cholesterolu (Brown MS, Dana SE, Dietschy JM, Siperstein MD. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A-reductase. Solubilization and purification of a cold-sensitive microsomal enzyme. *J Biol Chem* 1973 Jul 10; 248(13): 4731–4738). S Goldsteinem mezitím stanovil hypotézu, že příčinou familiární hypercholesterolemie jsou abnormality v regulaci tohoto enzymu (9).

DALLAS (1972–1976): ROLE, RECEPTY A DEGRADACE LDL

Když po splnění podmínky Seldinovy nabídky nastoupil navrátilce ze Seattlu Goldstein v roce 1972 v Dallasu jako *assistant professor* na katedře vnitřního lékařství a historicky první přednostou nového oddělení lékařské genetiky Texaské

univerzity (2, 9), začal s Brownem zmíněnou hypotézu testovat zkoumáním aktivity HMG-CoA reduktázy v kulturách kožních fibroblastů jedinců zdravých i trpících familiární hypercholesterolemií, a to bez přidání i s přidáním krevního séra (a tím cholesterolu) ke kultivační půdě (11). Tak spolu **v buňkách zdravých lidí objevili negativní regulaci aktivity HMG-CoA reduktázy přítomností lipoproteinu o nízké hustotě (LDL) v kultivační půdě** (Brown MS, Dana SE, Goldstein JL. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts by lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 Jul; 70(7): 2162–2166), kdežto při homozygotní familiární hypercholesterolemií žádný útlum aktivity enzymu nenacházeli (Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 Oct; 70(10): 2804–2808).

Zakrátko **prokázali defekt vazby LDL na buňky z jedinců s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie** (12), čímž objasnili selhávání lipoproteinů v útlumu syntézy HMG-CoA reduktázy i nadprodukcii cholesterolu v těchto buněčných kulturách (Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: Defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71(3): 788–792).

Předpokládali existenci povrchové buněčné struktury prostředkující dopravu LDL do nitra buněk (13). Téhož roku pomocí značkování LDL radioaktivním jódem (125I) zjistili u normálních fibroblastů vazebná místa s vysokou afinitou vůči 125I-LDL, kdežto u buněk z homozygotů s familiární hypercholesterolemií zjistili absenci vazebných míst; Brown s Goldsteinem tak **prokázali existenci receptoru LDL** (9). Mezitím po 9 letech bezdětného manželství porodila Alice Brownová roku 1973 dceru Elizabeth (7), právě když Brown s Goldsteinem přiváděli svou studii k závěru. Publikaci v prestižním biochemickém periodiku pak zdržela předpojatá negativní recenze; posléze však byl článek přijat (9) a 25. srpna 1974 uveřejněn (Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 1974 Aug 25; 249(16): 5153–5162).

Roku 1974 pak jmenovaný *associate professor* vnitřního lékařství Goldstein (2) spolu s Brownem zjišťoval, kde v buňce je LDL degradován a jak tato degradace potlačuje aktivitu HMG-CoA reduktázy a syntézu cholesterolu. Jako jedinou buněčnou organelu schopnou úplné a rychlé degradace LDL předpokládali lyzozom, bohatě vybavený kyselými hydrolázami. A Goldstein s Brownem pak skutečně **lyzozomovou degradaci LDL potvrdili** pomocí inhibitorů jako např. chlorochinu zvyšujícího pH lyzozomů a inhibujícího lyzozomové enzymy (Goldstein JL, Brunschede GY, Brown MS. Inhibition of proteolytic degradation of low density lipoprotein in human fibroblasts by chloroquine, concanavalin A, and Triton WR 1339. *J Biol Chem* 1975 Oct 10; 250(19): 7854–7862) i studiím kultur fibroblastů z nemocných s genetickou deficiencí lyzozomové kyselé lipázy, vázajících a internalizujících LDL, ale v hydrolýze jeho cholesterylesterů selhávajících, přestože byly schopné degradovat jeho bílkovinnou složku (Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beaudet AL, Brown MS. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts

from a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem* 1975 Nov 10; 250(21): 8487–8495).

Jak LDL vytváří signál k potlačení HMG-CoA reduktázy, zkoumali pomocí jeho značkování radioaktivním jódem. Zjistili, že k povrchovému receptoru vázaný 125I-LDL zůstává na buněčném povrchu po dobu kratší než 10 minut; do té doby většina k povrchu vázaných částíček vnikne do buňky, během dalších 60 minut je bílkovinná složka 125I-LDL úplně rozložena na aminokyseliny a 125I připojený k tyrosinovým zbytkům na LDL je uvolňován do kultivační pudy jako 125I-monojódtyrosin (Goldstein JL, Basu SK, Brunschede CY, Brown MS. Release of low density lipoprotein from its cell surface receptor by sulfated glycosaminoglycans. *Cell* 1976 Jan; 7(1): 85–95).

Pomocí elektronmikroskopických analýz s užitím elektrontrondenzního ferritinu Goldstein a Brown s dallaským cytologem Richardem G. W. Andersonem **objevili, že receptory LDL se u normálních lidských fibroblastů nacházejí v „povlečených jamkách“ buněčné membrány** a účastní se pravděpodobně na adsorptivní endocytóze bílkovin, kdežto **při homozygotní formě familiární hypercholesterolemie jsou receptory LDL nepřítomné** (Anderson RC, Goldstein JL, Brown MS. Localization of low density lipoprotein receptors on plasma membrane of normal human fibroblasts and their absence in cells from a familial hypercholesterolemia homozygote. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976 Jul; 73(7): 2434–2438).

DALLAS (1976): PŘÍPAD DESPOTA, DEFEKT INTERNALIZACE

Uprostřed 70. let diagnostikoval kardiolog Neil Stone v Dětské nemocnici v Chicagu familiární hypercholesterolemii u 12letého chlapce trpícího krátkým dechem při mírné námaze, častou únavou a bolestí na hrudi při výsevu xantomů v kůži dolních končetin, 6násobné hladině celkového cholesterolu v krvi a pozitivní rodinné kardiovaskulární anamnéze léčeného po léta neúspěšně nízkotukovou dietou, cholestyraminem a kyselinou nikotinovou. Stone měl s hodinovou dialýzou 2× měsíčně poněkud lepší výsledky, posléze se však rozhodl přidat genetické vyšetření: pacientovi i jeho rodičům odebral vzorky kůže a poslal je do Dallasu Brownovi a Goldsteinovi, kteří u chlapce – označují jej iniciálami J. D., odjinud však známe plné jméno John Despota (13) – našli ve fibroblastech dva druhy mutací genu pro receptor LDL:



jeden odpovědný za deficienci receptoru a druhý brání jeho vstupu do buněk. Se zděděným matčíným nulovým genem a otcovým mutantním genem tvořily Johnovy fibroblasty receptor vázající LDL k buněčnému povrchu, avšak ten byl nezpůsobilý vstoupit s ním do nitra buňky. Brown s Goldsteinem tak **objevili první případ defektu internalizace LDL** (Brown MS, Goldstein JL. Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor-bound low density lipoprotein. *Cell* 1976 Dec; 9(4 Pt. 2): 663–674).

S Andersonem pak na Despotových fibroblastech **objevili příčinu selhávání internalizace v nahodilém rozptylu receptorů** na buněčném povrchu namísto normálního shlukování v „povlečených jamkách“ vchlipujících se a uzavírajících se v měchýřky přepravující receptory s LDL do nitra buněk k lyzozomům, kde je LDL degradován a receptor se vrací pro další LDL (Anderson RC, Brown MS, Goldstein JL. Role of the coated endocytic vesicle in the uptake of receptor-bound low density lipoprotein in human fibroblast. *Cell* 1977 Mar; 10(3): 351–364).

Roku 1977 byl Goldstein jmenován přednostou dallaského Ústavu molekulární genetiky (9), Brown ředitelem dallaského Střediska genetických nemocí (7) a oba byli jmenováni profesory oboru (9). Tehdy s Andersonem **prokázali chybění lipoproteinových receptorů v „povlečených jamkách“ těchto mutantních buněk** (Anderson RC, Goldstein JL, Brown MS. A mutation that impairs the ability of lipoprotein receptors to localise in coated pits on the cell surface of human fibroblasts. *Nature* 1977 Dec 22–29; 270(5639): 695–699). Tímto nálezem **potvrdili důležitost „povlečených jamek“ pro účinné vstřebávání molekul vázaných na receptory** (Goldstein JL, Anderson RC, Brown MS. Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. *Nature* 1979 Jun 21; 279: 679–685).

Za tyto objevy vedoucí k vývoji nových léčiv snižujících hladinu cholesterolu v krvi a nebezpečí chorob oběhové soustavy (12) se Goldstein a Brown v následujících letech společně dočkali mnoha poct: v roce 1980 byli přijati do Národní akademie věd USA, roku 1982 obdrželi Cenu Lity Annenberg Hazenové za klinický výzkum, v roce 1984 Cenu Louisy Gross Horwitzové za biologii nebo biochemii, roku 1985 Cenu Alberta Laskera za základní lékařský výzkum (2, 7). Téhož roku publikovali doklad tzv. míchání exonů (tj. výměny exonů mezi geny) (12) a usoudili, že proces podporuje evoluci (Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science* 1985; 228: 815–822).

STOCKHOLM (1985): NOBELOVA CENA

Rok 1985 završili opět spolu Nobelovou cenou za fyziologii nebo lékařství, podělení „za své objevy týkající se regulace metabolismu cholesterolu“ každý polovinou sumy. Ve Stockholmu měli 9. prosince 1985 společnou nobelovskou přednášku (Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986 Apr 4; 232(4746): 34–47) a 10. prosince 1985 je švédskému králi představil člen Královské švédské akademie věd, profesor biochemie Viktor Mutt (11).

DALLAS (1985–DOSUD): REGENTAL PROFESSORS, SREBP, „BROWNSTEIN“

Texaská univerzita udělila Goldsteinovi i Brownovi zvláštní výhradně pro tamní laureáty Nobelovy ceny zavedený titul *regental professor* (2, 7). Roku 1988 vyznamenal americký prezí-



dent oba Národní medailí za vědu (4, 10). A oba *regental professors* Texaské univerzity pokračovali v dallaském Jihozápadním lékařském středisku ve vedení společné pracovní skupiny (8) zkoumající v následujících letech, jak buňky udržují pozoruhodnou stálost hladin cholesterolu v membránách vzdor proměnlivému přísunu i proměnlivým požadavkům.

V průkopnických studiích publikovaných od října 1993 Brown s Goldsteinem a spolupracovníky **objevili transkripční faktory se sterolovou regulací připojené k endoplazmatickému retikulu (SREBP)**, jejichž aktivní části jsou v buňkách chudých na cholesterol uvolňovány z membrán proteolýzou a vstupují do jádra, kde se vážou na regulační sekvence DNA pro metabolismus lipidů. SREBP posilují transkripci genů kódujících HMG-CoA reduktázu a jiné enzymy biosyntézy cholesterolu i receptor LDL. Cholesterol z LDL v buňce blokuje proteolytické uvolňování SREBP z membrán, transkripce cílových genů klesá a buňky tvorbu cholesterolu tlumí, čímž předchází jeho hromadění (Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, Goldstein JL, Brown MS. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell* 1993; 75(1): 187–197; Brown, Goldstein et al. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89(3): 331–340).

Brownovo i Goldsteinovo potěšení z úctyhodného tempa technologického pokroku biologie na přelomu století kalil patrný ústup klinicky orientovaných lékařů z biomedicínského výzkumu. V rozhovoru pro tisk tehdy hovořili o složité rovnováze vědy, lékařství a vzdělávání nezbytné k nástupu další generace úspěšných badatelů (8).

Věrní přátelé si během půlstoletí zvykli přerušovat každodenní úzkou spolupráci jen odjezdem vždy pouze jednoho z nich na kongres či konferenci, aby ve společném díle mohl mezitím pokračovat druhý z nich. Přezdívku „Brownstein“ si ostatně vysloužili právě tímto bezmála splynutím v jednu badatelskou bytost (14). A životní téma – cholesterol – zůstává v Brownově-Goldsteinově laboratoři dodnes hlavním předmětem společného zájmu (10).

Literatura

1. Frängsmyr T, Lindsten J (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing*, Singapore, 1993: 271–323.
2. Goldstein JL. Biographical. In: Frängsmyr T, Lindsten J (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing*, Singapore, 1993: 281–283.
3. Burstein Y. Joseph Leonard Goldstein. In: Geni. Dostupné na: www.geni.com/people/Joseph-Goldstein-Nobel-Prize-in-Physiology-or-Medicine-1985/6000000040204206236
4. Anonym. Joseph L. Goldstein. The Notable Names Database (NNDB). *Soylent Communications*, 2014. Dostupné na: www.nndb.com/people/604/000132208
5. Checkener JS. Isadore E. Goldstein, Joseph Goldstein, Lena Goldstein. In: Geni. Dostupné na: www.geni.com/people/Isadore-Goldstein/6000000000857304254; www.geni.com/people/Joseph-Goldstein/6000000000857237092; www.geni.com/people/Lena-Goldstein/6000000000857235229
6. Anonym. Michael S. Brown. The Notable Names Database (NNDB). *Soylent Communications*, 2008. Dostupné na: www.nndb.com/people/174/000123802
7. Brown MS. Michael S. Brown. In: Frängsmyr T, Lindsten J (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing*, Singapore, 1993: 277–279.
8. Brown MS, Goldstein JL. 1985 Nobel laureates in medicine. *J Invest Med* 1996 Feb; 44(2): 14–23.
9. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. 30 years of cholesterol metabolism: the work of Michael Brown and Joseph Goldstein. *J Biol Chem* 2006; 281: e25.
10. Carey CW. American Scientists. Facts on File library of American History. *Infobase Publishing*, New York, 2014: 45–47.
11. Mutt V. Award ceremony speech. In: Frängsmyr T, Lindsten J (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing*, Singapore, 1993: 273–275.
12. Steen J. S. A Selected Chronological Bibliography of Biology and Medicine – Part VI, 1964–1979. Part VII, 1980–ca. 2000. *Delta State University*, Cleveland, 2018. Dostupné na: <http://ntweb.deltastate.edu/jtft/scbm/scbm-6.html> a <http://ntweb.deltastate.edu/jtft/scbm/scbm-7.html>
13. Nair P. Brown and Goldstein. The Cholesterol Chronicles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(37): 14829–14832.
14. Hořejší J. Studie 4S – již jen krok od kauzální léčby hypercholesterolemie a aterosklerózy. Rozhovor s M. S. Brownem. *JAMA* (české a slovenské vyd.) 1995; 3(7/8): 606–608.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

Odešel jeden z nejznámějších českých lékařů profesor Josef Koutecký



Josef Koutecký se narodil 31. srpna 1930 v Praze. Zde také absolvoval Akademické gymnázium (maturoval v roce 1949) a Fakultu dětského lékařství, nyní 2. lékařskou fakultu UK, na které v roce 1955 promoval s vyznamenáním. Během studií se věnoval jako volontér patologii u profesora Heřmana Šikla a dětské chirurgii u profesora Václava Kafky. Po dvou letech v Novém Bydžově a Jánských Lázních, kde působil jako pediatr, byl přijat na Kafkovu kliniku dětské chirurgie. Tam se začal setkávat s problematikou dětských nádorů a systematicky se jí začal zabývat od roku 1964. Prožil celou fascinující historii léčby dětských nádorů jako její aktivní spolutvůrce. Patřil do generace zakladatelů oboru dětské onkologie ve světovém měřítku.

Plynule přešel od role chirurga, operujícího dětské nádory, k roli onkologa, prosazujícího zásady komplexního přístupu k dětským onkologickým pacientům. Z jednoho pokoje na chirurgické klinice postupně vybudoval onkologickou kliniku, našel vysoce erudované spolupracovníky v diagnostických laboratořích a na spolupracujících klinikách a odděleních motolské nemocnice. Vždy měl na prvním místě nejen nádor, ale i duši nemocného dítěte a jeho rodičů. Učil své mladší spolupracovníky pokoře před možnostmi medicíny. S mimořádným charismatem šířil nutnost včasné diagnostiky a význam komplexní péče o děti se zhoubnými nádory mezi pediatry, chirurgy, pathology i laickou veřejností. Od počátku existence dětské onkologie jako samostatného oboru prosazoval nutnost soustředit děti s nádory do vysoce specializovaných center, umožňujících rychle získávat zkušenost v diagnostice a léčbě těchto vzácných onemocnění.

Odrzem respektu, který získal v onkologické obci, byla funkce předsedy České onkologické společnosti ČLS JEP, kterou vykonával jako první pediatr po řadu let a ovlivnil tak i organizaci onkologie dospělých v České republice. Zavedl onkologii jako samostatný obor na fakultě a generace mediků zapáleně seznamoval s včasnou diagnostikou dětských nádorů a s prvními klinickými projevy těchto nemocí. Studentům přednášel onkologii s plným nasazením ještě v právě skončeném školním roce. Projevem mezinárodního

uznání profesora Kouteckého bylo přidělení organizace světového kongresu dětské onkologie SIOP do Prahy v roce 1989, jehož byl prezidentem. Během padesáti let jeho klinické praxe se šance na vyléčení dětí s nádory zvýšila ze 3 % na počátku 60. let na 85 % v současnosti.

Kromě založení oboru dětské onkologie pan profesor vedl 13 let jako první „porevoluční“ děkan 2. lékařskou fakultu UK, 3 roky zastával funkci prorektora Univerzity Karlovy. Jako zakládající člen Učené společnosti ČR byl jejím předsedou v letech 1998–2002 a poté místopředsedou (2002–2004), dále byl členem rady Národního divadla, Nadace Hollar, předsedou Nadace Národní galerie v Praze, členem České lékařské akademie. Jako děkan založil krásnou tradici Karolinských koncertů. Profesor Koutecký dokázal svou neobyčejnou znalost a lásku k hudbě, divadlu, literatuře a výtvarnému umění přenést i na své spolupracovníky a žáky. Jím organizované koncerty klasické hudby v Karolinu našly nadšené posluchače mezi lékaři i mediky, které tak učil chápat, že plnohodnotný život není jen medicína a práce. Napsal řadu knih, od vlastních biografií „Zůstal jsem klukem“ a „Život mezi beznadějí a úspěchem“ přes soubory svých projevů „Krásná setkání“ až po pohádky pro děti, zahajoval desítky výstav a koncertů, křtil knihy a hudební nosiče, ale i slony v pražské zoo.



Prof. Koutecký při přebírání Ceny J. E. Purkyně v roce 2014

Za svoji práci obdržel řadu ocenění. K nejvýznamnějším patří Medaile za zásluhy udělená v roce 1996 prezidentem republiky Václavem Havlem – toto státní vyznamenání získal jako první lékař po roce 1989. V roce 2009 obdržel Národní cenu nadace Česká hlava a v roce 2014 Cenu Jana Evangelisty Purkyně. V roce 2017 měl premiéru dokumentární film české televize „Ještě jsem nedokouřil své poslední viržínko“. Zemřel 5. července 2019 ve věku nedožitých 89 let.

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Klinika dětské onkologie a hematologie 2. LF UK a FN Motol

Zemřel profesor Jan Pfeiffer

– otec moderní české rehabilitace

Před půldruhým rokem (ČLČ 2018; 157: 104) jsme uveřejnili obsáhlé laudatio, jež profesor MUDr. Janu Pfeifferovi, DrSc., věnovala jeho žačka, prof. MUDr. Olga Švestková, Ph.D., která tak nenadále odešla v prosinci minulého roku. Nyní přichází další smutná zpráva – 4. srpna 2019 skonal ve věku 91 let i profesor Pfeiffer.

Označení „otec moderní české rehabilitace“ mu patří právem. Jeho profesní život byl dlouhá léta spojen s Hennerovou neurologickou klinikou, ale zásadně ho ovlivnila práce v Jedličkově ústavu, pro který pracoval neuvěřitelných 65 let. Na začátku sedmdesátých let se stal vedoucím rehabilitačního oddělení tehdejší Fakultní nemocnice II a v roce 1986, kdy byl jmenován pro-



fesorem, přednostou Kliniky rehabilitačního lékařství a na tomto pracovišti byl činný téměř až do své smrti. Získal řadu ocenění včetně Medaile Josefa Hlávky a výroční ceny Národní rady osob se zdravotním postižením ČR. Byl vysoce uznávaný na mezinárodních fórech, kde vždy aktivně vystupoval. Jen koncepci systému rehabilitace v České republice se mu prosadit nepodařilo.

Všichni, kdo se s panem profesorem setkali, nezapomenou na jeho laskavou povahu, ochotu vždy pomoci (která nepochybně vycházela mimo jiné z jeho činnosti skautské) a také na jeho mimořádné znalosti i mimo vlastní medicínu – ze zoologie, botaniky či historie.

redakce

PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE (ZÁŘÍ 2019)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31. Více informací: www.scl-praha.cz

VEČER CHIRURGICKÉ KLINIKY 2. LF UK A FNM

23. září 2019

Kapitoly z léčby karcinomu rekta

- Lohinská R. *Watch and wait* při karcinomu rekta
- Hoch J. Predikce léčebné odpovědi na neoadjuvantní léčbu
- Pazdírek F. Konvenční, laparoskopická nebo robotická chirurgie při karcinomu rekta?
- Jech Z. Extenzivní výkony pro karcinom rekta
- Kocián P. ERA

PADOVCŮV VEČER GYNEKOLOGICKO-PORODNICKÉ KLINIKY 3.LF UK A FNKV

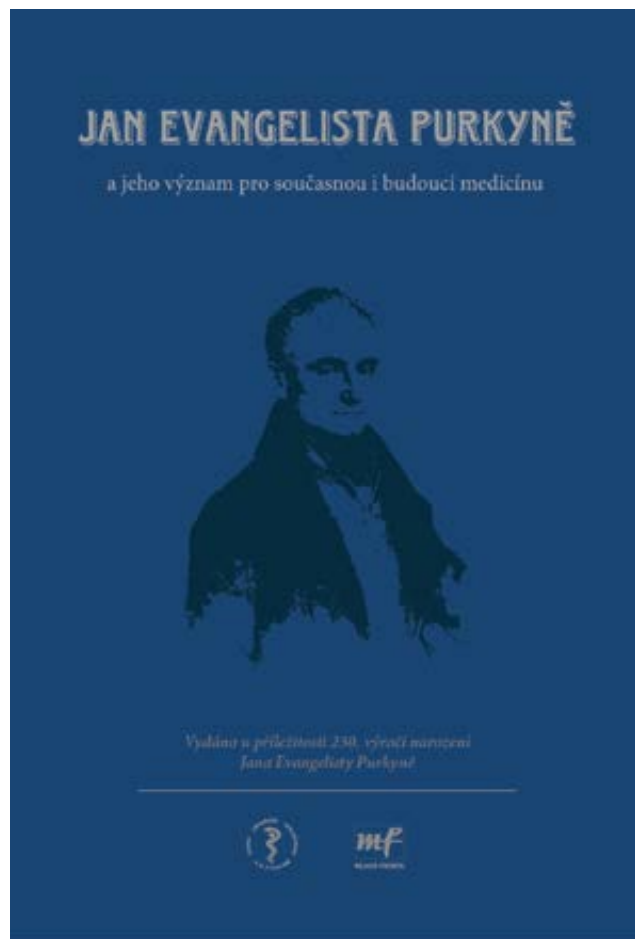
30. září 2019

Prekancerózy vulvy a děložního hrdla dnes a zítra

- Vacková J, Pichlík T. Terminologie vulvárních prekanceróz a jejich management (VIN)
- Křížová I, Rob L. Melanom vulvy a jeho prekancerózy
- Větrovská M, Pichlík T. Cervikální prekancerózy a jejich management
- Brynda D, Robová H. Cervikální prekancerózy u těhotných a jejich management
- Babková A, Robová H. Vakcinace dnes a zítra proti HPV

Představujeme publikaci

Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnou i budoucí medicínu



Publikace byla vydána k připomenutí 230. výročí narození slavného českého lékaře a vědce Jana Evangelisty Purkyně (18. prosince 1787 Libochovice – 28. července 1869 Praha). Jan Evangelista Purkyně patří k ve světě nejznámějším Čechům a jeho objevy ovlivnily řadu lékařských oborů. V závěru života se pak jako vlastenec podílel významnou měrou na vzniku moderní české společnosti. Publikace je připravena více než 50 autory z řad historiků, lékařů zabývajících se dlouhodobě osobností Jana Evangelisty Purkyně a známých představitelů nejvýznamnějších lékařských oborů. Publikace přináší příspěvky ke třem tématům:

1. Historický pohled na osobnost Jana Evangelisty Purkyně a purkyňovské tradice.
2. Purkyňovy objevy a koncepce ve vztahu k dnešku.
3. Co nás čeká aneb jak se budou medicína a přírodní vědy vyvíjet do konce tohoto století.

Kniha tak vychází z purkyňovských tradic a shrnuje, co Purkyně objevil a jak se medicína vyvinula od doby Purkyňovy a kam dále směřuje.

**Editoři: Štěpán Svačina, Jan Škrha,
Tomáš Trč**

Doporučená cena 550 Kč

Při objednání na **kniha.cz** sleva 10%

**MEDICAL
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

mf
MLADÁ FRONTA



Radost z jízdy



NENECHTE SI UJET NEJLEPŠÍ NABÍDKU NA VAŠE NOVÉ BMW X4 JIŽ ZA 1 199 000 Kč vč. DPH

Jste pro nás velmi speciálními zákazníky. Vychutnejte si výsady programu prodeje BMW Renocar určených pro Vás a využijte celou řadu předností.

Pro rezervaci svého individuálního termínu testovací jízdy nás kontaktujte na:
lekarum@renocar.cz



RENOCAR

BRNO | Řípská 5c, Brno-Slatina (D1, EXIT 201)

PRAHA | Čestlice, Lipová 280, Praha – Čestlice (D1, EXIT 8)

PRAHA | Kongresové centrum, 5. května 1640/65, Praha 4

tel.: 548 141 548 | e-mail: lekarum@renocar.cz

www.renocar.cz/lekari