

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Ivana Karbanová

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

Ivana Karbanová

Roztroušená skleróza v porodní asistenci

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Olomouc 2017

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 12. května 2017

podpis

Poděkování

Děkuji Mgr. Štěpánce Bubeníkové za odborné vedení bakalářské práce a poskytnutí cenných rad. Děkuji své rodině za trpělivost a podporu.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Roztroušená skleróza v porodní asistenci

Název práce: Vliv roztroušené sklerózy na život ženy

Název práce v AJ: The effect of multiple sclerosis on the life of the woman

Datum zadání: 2017-02-24

Datum odevzdání: 2017-05-12

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Karbanová, Ivana

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Oponent práce: Mgr. Kateřina Janoušková

Abstrakt v ČJ:

Přehledová bakalářské práce se zajímá o problematiku roztroušené sklerózy v porodní asistenci. Seznamuje s vlivem roztroušené sklerózy na život ženy, příčinami a možnostmi léčby neplodnosti. Informuje o plodnosti ženy u roztroušené sklerózy. Porodní asistentka by měla u ženy vzbuzovat psychickou podporu. Porodní asistentka poskytuje ženě informace o možnostech léčby roztroušené sklerózy s ohledem na plánované těhotenství, rizika pro matku a plod během těhotenství a v poporodním období.

Abstrakt v AJ:

This overview bachelor thesis is interested in the issue of multiple sclerosis in the work the midwives. It acquaints with multiple sclerosis influence on the lives of woman, causes and treatment options for infertility. It informs about the fertility of woman not only with multiple

sclerosis. The midwife should encourage the woman with the psychological support. Midwife is informing the woman especially about the possible options of the treatment of multiple sclerosis with respect to a planned pregnancy, risks for mother and fetus during pregnancy and the postpartal period.

Klíčová slova v ČJ: roztroušená skleróza, neplodnost, léčba, sexuální dysfunkce, asistovaná reprodukce

Klíčová slova v AJ: multiple sclerosis, infertility, therapy, sexual dysfunction, assisted reproduction

Rozsah: 39 stran

Obsah:

Úvod	8
1.Roztroušená skleróza a život ženy.....	12
1.1.Průběh a diagnostika nemoci	12
1.2.Příznaky roztroušené sklerózy	14
1.3 Léčba roztroušené sklerózy	18
2.Neplodnost.....	21
2.1.Typy neplodnosti	21
2.2.Příčiny neplodnosti u žen.....	21
2.3.Diagnostika neplodnosti.....	22
2.4.Léčba neplodnosti	24
3.Vliv roztroušené sklerózy na plodnost ženy.....	27
Závěr	32
Využití pro praxi.....	33
Referenční seznam.....	34
Seznam použitých zkratek	38

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) se řadí mezi imunopatologické onemocnění, které je charakteristické zánětlivým postižením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku. Onemocnění je diagnostikováno nejčastěji v mladším věku mezi 20. - 40. rokem života (Vališ et al, 2015, s. 77). V průměru se první ataka objevuje kolem 31,7 roku, 10 % onemocnění je diagnostikováno před 20. rokem života ženy, jen 5 % po 50. roce věku ženy. Průměrná doba od prvních příznaků do stanovení diagnózy je 3,7 roku. Trvání nemoci nyní překračuje 25 let. Onemocnění je nevyléčitelné. Frekvence choroby je vyšší díky zlepšené diagnostice a zavedení nových diagnostických kritérií (Vachová, 2012, s. 701). Největší výskyt roztroušené sklerózy je v mírném pásmu severní polokoule u indoevropské rasy, tzn. také v České republice, kde činí prevalence v současné době 160 osob na 100000 obyvatel. Nejméně se roztroušená skleróza objevuje na rovníku a u černošského obyvatelstva (Havrdová, 2008, s. 122). Mezi potvrzené rizikové faktory se řadí infekce virem Epstein-Barr, infekce směřující k aktivaci imunitního systému, stres, změny hladin pohlavních hormonů, nedostatek vitamínu D, vliv zeměpisné šířky, genetika a kouření.

V patogenezi se předpokládá útok imunitního systému, který směřuje proti antigenům bílé i šedé hmoty CNS. Co vyvolává autoimunitní útok, není přesně známo. Pravděpodobně se jedná o kombinaci genetické vnímavosti jednotlivce s vnějšími vlivy. U žen pozorujeme v průměru 2x větší výskyt než u mužů, což může být objasněno působením pohlavních hormonů na imunitní systém (Havrdová, 2008, s. 122). Jelikož RS postihuje nejvíce ženy ve fertilním věku, dostává se do popředí otázka plánování těhotenství. Její příčinou mohou být sexuální dysfunkce nebo předpokládaný vliv dalších faktorů, např. přidružené choroby, specifická terapie roztroušené sklerózy a hormonální dysbalance. (Šrotová, 2015, s. 655). Zásadou současných terapeutických možností je možné onemocnění stabilizovat. Poruchy fertility jsou všeobecně čtenější v celosvětové populaci. V současnosti nastává problém u 15-20 % párů snažících se o těhotenství (Šrotová, 2015, s. 656). Diagnostika a léčba neplodnosti je problematikou interdisciplinární. Vyvolává etické, právní a sociální diskuze spojené s prováděním těchto metod. Národní registr asistované reprodukce uvádí, že v roce 2012 bylo zahájeno v České republice 27353 cyklů IVF, z toho téměř třetina byla provedena cizinkám. Průměrný věk žen, které absolvují asistovanou reprodukci, je 34 let. Podle kvalifikovaných odhadů se každý rok ve světě provádí asi 1,5 miliónů cyklů IVF, z nichž se narodí přibližně 350 tisíc dětí (Oborná, 2015, s. 16).

Cíl č. 1

Předložit poznatky o vlivu roztroušené sklerózy na život ženy

Cíl č. 2

Předložit poznatky o příčinách, diagnostice a léčbě neplodnosti

Cíl č. 3

Předložit poznatky o vlivu roztroušené sklerózy na plodnost ženy

Vstupní literatura, která sloužila k vymezení popisované problematiky a získání základních informací byla využita z těchto titulů:

SEIDL, Zdeněk. Neurologie pro studium i praxi. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-5247-1.

SHOENFELD, Yehuda, Terezie FUČÍKOVÁ a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. Autoimunita: vnitřní nepřítel. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-2044-9.

HAVRDOVÁ, Eva. Roztroušená skleróza. První vydání. Praha: Mladá fronta, 2013. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3154-7.

ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Karel CITTERBART. *Gynekologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2008. ISBN 978-80-7262-501-7.

ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2.

POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE

Vyhledávací kritéria:

- **klíčová slova v ČJ:** roztroušená skleróza, neplodnost, léčba, sexuální dysfunkce, asistovaná reprodukce
- **klíčová slova v AJ:** multiple sclerosis, infertility, therapy, sexual dysfunction, asisted reproduction
- **jazyk:** čeština, angličtina
- **období:** 2010-2016, jeden článek z roku 2008

Databáze: EBSCO, PubMed, Medvik, SOLEN, Google Scholar

Nalezeno 123 článků.

Vyřazující kritéria:

- duplicitní články
- články nesplňující kritéria
- články netýkající se cílů

Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů:

EBSCO – 2 články

PubMed – 10 článků

Medvik – 11 článků

SOLEN – 9 článků

Google Scholar – 7 článků

Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů:

Acta Neurologica Scandinavica – 1 článek

Annals of neurology – 1 článek

Aktuální gynekologie a porodnictví -3 články

Biotherapeutics – 1 článek

Clinical Immunology – 1 článek

CNS drugs – 1 článek

Česká gynekologie – 3 články

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie – 3 články

Česká urologie – 1 článek
Epidemiology – 1 článek
EPMA Journal – 1 článek
Eur Rev Med Pharmacol Sci – 1 článek
Gynecological Endocrinology – 1 článek
Journal of neurology, neurosurgery a psychiatry – 1 článek
Medicína pro praxi – 3 články
Medicína po promoci – 1 článek
Medical tribune – 3 články
Multiple sclerosis Journal – 2 články
Multiple sclerosis and related disorders – 1 článek
Neurologie pro praxi – 6 článků
New EU Magazine of Medicine – 1 článek
Practicus – 1 článek
Praktické lékařství – 1 článek
Remedia – 1 článek
Urologie pro praxi – 1 článek

Pro tvorbu teoretických východisek bylo využito 41 článků.

1. Roztroušená skleróza a život ženy

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění centrální nervové soustavy, které vede k demyelinizaci nervových vláken a jejich ztrátě a postihuje především ženy ve fertilním věku. Řadí se mezi autoimunitní onemocnění. Přes značný rozvoj vědy zůstává RS nevyléčitelnou nemocí, ale při včasné diagnostice a důrazné terapii lze v současné době výrazně snížit aktivitu choroby a zpomalit postup neurologického deficitu (Sládková, 2015, s. 236).

1.1. Průběh a diagnostika nemoci

Postup nemoci je u 85 % pacientů v prvních 10–15 letech relabující remitující, s různě dlouhými fázemi remisí a s různým stupněm trvalých následků po jednotlivých relapsech. Poté přechází choroba do stadia sekundární chronické progresy, kdy pomalu pokračuje neurologická invalidita. Tomuto stadiu se říká stadium vyčerpání axonálních rezerv CNS. Přibližně 15 % pacientů má pomalý nárůst neurologické invalidity od počátku nemoci, především ve formě spastické paraparézy dolních končetin. Tento typ nemoci, který se označuje jako primární progresy, je léčebně prozatím málo ovlivnitelný. Kolem 3 % nemocných má maligní průběh choroby, který se vyznačuje těžkými relapsy a rozvojem neurologického nálezu s časnou těžkou invaliditou (Havrdová, 2008, s. 122). Udává se, že přibližně u 80 % nemocných žen je RS diagnostikována ve fertilním věku. Díky znalostem a moderním léčebným postupům nastává usměrnění nemoci natolik, že ženy mohou splňovat svou biologickou funkci a mít děti (Zapletalová, 2014, s. 382).

K počátečním neurologickým potížím patří klinicky izolovaný syndrom (CIS). Jedná se o epizodu způsobenou zánětem v jednom nebo více oddílech CNS trvající nejméně 24 hodin. Pro CIS jsou charakteristické typické příznaky pro RS, začátek obtíží v řádu hodin nebo dní, nález na magnetické rezonanci (MR), úleva během několika týdnů a radiologická progresy lézí kompatibilní s poškozením myelinových pochv nervových vláken (Vališ, 2015, s. 77). Při manifestaci neurologických symptomů, zvláště u mladých lidí, je třeba diagnózu RS rozpoznat co nejdříve. Takový pacient by měl být odeslán k provedení magnetické rezonance (MR) mozku a krční míchy. Vyšetření mozkomíšního moku je doporučeno zejména ke stanovení správné diagnózy. MR umožňuje zachytit akutní zánětlivá ložiska ve formě hypointenzních lézí vychytávajících intravenózně podané

gadolinium, které přechází v místě zánětu přes porušenou hematoencefalickou bariéru (Havrdová, 2008, s. 126).

Optická koherentní tomografie (OCT, optical coherence tomography) je poměrně nová neinvazivní technologie, která využívá odraz červeného světla v oblasti sítnice ke kvantifikaci tloušťky sítnice (RNFL, retinal nerve fiber layer) a makuly. Zraková dráha je jedna z postižených oblastí u RS. Moderní přístroje poskytují měření s přesností na mikrometry a dodávají velmi spolehlivé výsledky. OCT je příslibem ke kvantifikaci neuronálního postižení a pozorování účinku léčby (Horáková, 2011, s. 262).

Diagnostická kritéria pro určení diagnózy RS se vyvíjí s rozvojem pomocných vyšetřovacích metod. Počátečními kritérii pro stanovení diagnózy RS byla Schumacherova kritéria z roku 1965, která používala jen anamnestická data a klinická vyšetření. Následkem technického rozvoje byla tato data revidována v roce 1983 a vešla v platnost nová, Poserova kritéria. Mimo klinického obrazu se opírala o vyšetření MR a vyšetření mozkomíšního moku. Od roku 2001 se diagnostika RS vysvětluje pomocí McDonaldova kritéria, kdy je nutno prokázat diseminaci procesu v prostoru a čase. Diseminace v prostoru (dissemination in space, DIS) znamená přítomnost alespoň jedné T2 – hyperintenzivní léze ve dvou ze čtyř lokalizací typických pro RS (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně nebo v míše). Diseminace v čase (dissemination in time, DIT) potvrzuje současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících a nevychytávajících lézí na jednom snímku. Kompletně je tento proces zaměřen na co nejrychlejší a nejpresnější diagnostiku RS (Sládková, 2015, s. 237). Měření skutečného postižení pacienta je značně obtížné. K objektivizaci se používají různé hodnotící škály. Mezi nejčastěji užívané řadíme EDSS (Expanded Disability Status Scale), která hodnotí sedm funkčních podsystemů: zrak, motoriku, kmenové a mozečkové funkce, sfinktery, senzitivní obtíže, orientační hodnocení kognitivního postižení a únavy s výslednou hodnotou v rozmezí 0–10 (0 je normální neurologický nález a 10 je úmrtí následkem RS). Další užívanou metodou je MSFC (Multiple sclerosis Functional Composite), která je doplňkovou škálou využívající tři podtesty: test rychlosti chůze na 7,6m, test jemné motoriky horních končetin a orientační test paměti a koncentrace (Horáková, 2011, s. 262).

Ke kvantifikaci únavy se používají dva druhy hodnocení – jednodimenzální a multidimenzální škála. Při jednodimenzální škále se využívá hodnocení vizuální analogové stupnice pro únavu a stupnice tíže únavy (The Fatigue Severity Scale-FSS). Jedinou multidimenzální škálou je stupnice vlivu únavy (The Modified Fatigue Impact Scale), která se skládá z otázek zjišťujících vliv únavy na fyzikální, psychosociální a kognitivní

funkce pacienta (Vališ, 2016, s. 76). Ke klinickým a výzkumným účelům kognitivních deficitů se využívají dvě sady kognitivních testů. Postupuje se podle BRB – N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) a MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS), který je uznávaný mezinárodně pro výzkum i praxi a v České republice je tento test validizován. Skládá se z dílčích testů: fonemické vyjadřování, zrakově-prostorové schopnosti, sluchové a verbální epizodické paměti, zrakové a prostorové epizodické paměti, rychlosti zpracování informací, pracovní paměti a exekutivní funkce (Pavelek, 2015, s. 347).

1.2. Příznaky roztroušené sklerózy

Příznaky onemocnění jsou velmi různorodé. Jejich charakteristika záleží na lokalizaci léze v CNS. Parézu způsobí léze v průběhu motorické dráhy, víceložiskové postižení vyvolá léze v mozkovém kmeni. Ložiska, která se nacházejí zejména v bílé hmotě podél mozkových postranních komor zůstávají bez příznaků. Mezi typické příznaky patří optická neuritida (zánět očního nervu), která se manifestuje zhoršeným viděním od zamlžení různého stupně, poruchou barevného vidění, výpadky zorného pole až kompletní ztrátou zraku. Úprava zraku může být úplná nebo může setrvávat zhoršené vidění různého stupně. Specifickým symptomem je tzv. Uhthoffův fenomén, kdy dochází k přechodnému zhoršení zraku při únavě nebo stresu. Po skončení vyvolávající příčiny se zrak obnoví. (Sládková, 2015, s. 238).

Mezi poruchy citlivosti řadíme hypestezii, parestezii, hyperstezii buď na polovině těla nebo jen v ohraničené části bez typické distribuce v inervační oblasti určitého nervu. Bohužel jsou často podceňovány nebo připisovány postižení bederní nebo krční páteře (Havrdová, 2008, s. 124).

K vážným příznakům RS řadíme centrální poruchy hybnosti (parézy), které jsou zapříčiněny lézí v centrálním průběhu pyramidové dráhy. Může se jednat o monoparézu nebo paraparézu, zpočátku velice často o akroparézu horních nebo dolních končetin. Parézy je možno často spojit se spasticitou. Projevují se ztuhlostí, křečemi, omezením hybnosti nebo bolestí svalů (Sládková, 2015, s. 238).

Významné, léčebně minimálně ovlivnitelné a invalidizující jsou vestibulocerebrální poruchy, tzv. mozečkové příznaky. Pacienti trpí poruchou koordinace pohybu trupu, končetin

i při chůzi (ataxie), třesem objevujícím se při pohybu (intenční tremor), poruchou řeči a výslovnosti. Pro tyto poruchy je typická porucha rovnováhy, zejména nejistota v prostoru (Seidl, 2015, s. 274).

Poruchy okulomotoriky a nystagmus jsou vyvolány parézami okohybných nervů a jejich drah. Způsobují diplopii stálou nebo jen určitým směrem, která bývá doprovázena závratí, nejistotou v prostoru a neschopností čtení. Charakteristickou poruchou je internukleární ophtalmoplegie vzniklá následkem léze fascikulu longitudinalis medialis v mozgovém kmeni (Sládková, 2015, s. 238).

Z urologického pohledu je podstatný fakt, že u nemocných s RS jsou až v 35–97 % postiženy struktury účastnící se na inervaci dolních cest močových. Podle Evropské asociace urologů (EAU) se uvádí, že se u pacientů s RS časem vyvinou mikční obtíže v 10 %, u 80 % při nemoci trvajícím déle než 10 let. Neurologický deficit vzniká v závislosti na postiženém místě CNS zánětem, a tak se u každého pacienta mohou příznaky projevovat odlišně. Mezi nejběžnější příznaky zhoršující kvalitu života řadíme urgenci, polakisurii nebo urgentní inkontinenci. Nejrozšířenější mikční a postmikční příznaky u pacientů s RS patří slabší proud moči, pocit neúplného vyprázdnění močového měchýře a retence moči, která se vyskytuje u 34–79 % nemocných. Detruzorová hyperaktivita se vyskytuje u 50–60 % pacientů. Téměř u poloviny nemocných vznikne v průběhu nemoci porucha relaxace zevního sfinkteru uretry během detruzorové kontrakce a dochází k rozvoji detruzoro-sfinkterické dyssynergie. Pro detruzoro-sfinkterickou dyssynergii je typická samovolná kontrakce zevního svěrače uretry během detruzorové kontrakce. Je způsobena lézí mezi mozgovým kmenem a sakrálním spinálním mikčním centrem. Porucha plynulosti a souhry volných pohybů mezi detruzorem a zevním sfinkterem vede k obstrukci, intravezikulárnímu tlaku během mikce a značnému postmikčnímu reziduu. Na podkladě lézí v sakrální míše nastává detruzorová hypokontraktilita, která se objevuje u 20 % pacientů a klinicky se projevuje přerušovanou mikcí, slabým proudem, častým močením, pocitem rezidua a mnohdy končí močovou retencí (Vařová, 2016, s. 261).

Sexuální dysfunkce jsou hodně častou poruchou, která doprovází sfinkterové obtíže. Objevují se u 40–80 % pacientů s RS (Sládková, 2015, s. 239). Úkolem americké studie bylo určit výskyt konkrétních příznaků sexuální dysfunkce u nemocných s RS, jejich působení na sexuální aktivitu a uspokojení pacientů a určit stupeň, při kterém symptomatičtí pacienti užívají léčbu. Autor uvádí, že 33 % pacientů má absenci orgasmu, 27% ztrátu libida a 12 % vnímá narůstající spasticitu během sexuálních aktivit. Nemocní se sexuální dysfunkcí mají problémy se získáváním partnera a jejich obavy jsou spojeny s problémy při vytváření rodiny.

Mezi nejobvyklejší sexuální dysfunkce u pacientů s RS patří dlouhá doba k dosažení a snížení intenzity orgasmu, problémy s hybností, poruchy sexuálního vzrušení, nízký zájem o sex, nedostatečná lubrikace. Součástí kompletní léčby o pacienty s RS by mělo být zavedení diskuze o sexuálních dysfunkcích s cílem určení správné diagnózy a zahájení adekvátní léčby (Orasanu, 2013, s. 120). Ženy s RS mívají následující sexuální problémy: zhoršená komunikace mezi partnery, nepravidelnost sexuálních styků, vaginismus a parestezii genitálu. Z potíží přisuzující sexuální dysfunkci řadíme únavu, bolesti při styku, nízkou svalovou sílu, nepříjemné křeče nebo inkontinence moči (Zvěřina, 2010, s. 361).

K nespecifickým příznakům RS patří vertigo, které se vyznačuje pocitem nejistoty v prostoru s tahem ke stranám a závrať vázaná na změnu polohy. Původ onemocnění může být kardiovaskulární, cerebrovaskulární, metabolický, otogenní, vertebrogenní nebo psychogenní. Z toho důvodu je u déletrvajícího nebo intenzivního vertiga potřebné neurologické vyšetření i zobrazení magnetickou rezonancí (Sládková, 2015, s. 241).

Častým příznakem nemoci je únava, která se objevuje téměř u 90 % pacientů s RS. Únava významně snižuje kvalitu života. Příčina je nejasná. Patrná se potvrzuje multifaktoriální etiologie. Jedním z charakteristických faktorů je primární poškození CNS a dysfunkce imunitního systému vyvolané působením protizánětlivých cytokinů, ztráty axonů a ovlivněním endokrinního systému. Zvýšená hladina cytokinů může mít spojitost s mimořádnou únavou. Jistou roli v etiologii únavy má také hypothalamo-hypofyzární osa, zejména hladina adrenokortikotropního hormonu, který je produkován v adenohypofýze. Značný vliv mají rovněž sekundární faktory jako poruchy spánku, afektivity, deprese, bolest a vedlejší účinky léků. K poruchám spánku patří syndrom neklidných nohou, který se objevuje 3x častěji u nemocných s RS ve srovnání s běžnou populací. Únava se prolíná s motorickou funkcí, náladou, kvalitou života a značně omezuje schopnosti pacienta v normálním životě. Diagnostika únavy u RS není snadná. Postoj k léčbě únavy u RS musí být individuální a komplexní (Vališ, 2016, s. 75).

Vážným a velmi obtěžujícím příznakem u pacientů s RS je bolest. Z patofyziologického hlediska se jedná o bolest nociceptivní i neuropatickou, která se vyskytuje současně a v různých stádiích nemoci. Podle časového průběhu ji můžeme rozdělit na akutní a chronickou. Mezi akutní bolestivé stavy řadíme neuralgie trigeminu, bolestivou optickou neuritidu, bolestivé spasmy a Lhermitteův příznak. Neuralgie trigeminu se objevuje u 2–5 % pacientů, vzniká následkem demyelinizace trigeminu při výstupu z mozkového kmene, kde se nachází centrální myelin. Intenzivní parestézie šířící se z krční krajiny jsou označovány jako Lhermitteův příznak. Způsobí se při předklonu nebo záklonu

hlavy, pohybem nebo rotací paže, předklonem celého těla, chůzí, ale vznikají i samovolně. Bolestivé spasmy jsou nečekaně vzniklé paroxysmy abnormální polohy horní nebo dolní končetiny trvající méně než dvě minuty, které jsou provázeny bolestí. Jsou většinou jednostranné, ale mohou být i oboustranné. K chronickému bolestivému stavu řadíme svalové spazmy, bolesti kloubů, zad, dysestezii končetin a jiné muskuloskeletární nebo mechanické bolestivé obtíže, které vznikají následkem spasticity. Dysestetická bolest končetin je pacienty líčena jako pálivá, kontinuální, typicky oboustranná, vyskytující se v dolních končetinách, zhoršující se zejména v noci a může se zhoršovat fyzickou aktivitou (Ambler, 2011, s. 332).

U roztroušené sklerózy se také vyskytuje deprese. Základním projevem je nepřiměřeně skleslá nálada provázená snížením fyzické aktivity a neschopností prožívat radost, úbytkem energie k vykonávání každodenních činností, poruchami spánku a kolísáním nálad během dne. Na rozvoj deprese mají podíl biologické, psychologické a sociální vlivy. Mluvíme o tzv. biopsychosociálním modelu nemoci. Pozoruhodné je, že u více než 30 % pacientů s depresí se v rodině nachází ještě další člen s depresivní poruchou. Předpokládá se vrozená predispozice související s narušením regulace neurotransmiterů a neuroplasticity v mozku. Úlohu hrají i další faktory, z nichž nejvýznamnější je stres. Na rozvoj depresivní poruchy má vliv rodinné a společenské prostředí. Příčina deprese není známá, ale předpokládá se porucha serotogenního přenosu. Lidé trpící depresemi mají prokazatelně nižší objem mozkové tkáně v oblasti hipokampu, amygdaly i bazálních ganglií současně se změnami neurotransmiterů. Imunitní systém hraje rovněž významnou roli, kdy se předpokládá zhoršená adaptace na stres současně se zvýšenou tvorbou cytokinů (Štětkářová, 2016, s. 630).

Kognitivní dysfunkce jsou u pacientů s RS poměrně časté. Kognitivní domény lze rozdělit na paměťové, jazykové, exekutivní funkce, pozornost, pracovní paměť a vizuo – konstruktivní schopnosti. Výskyt kognitivního deficitu u RS se pohybuje mezi 40-70 %. Pacienti s RS mají častěji poruchy učení, pozornosti a zpracování informací a paměti. Kognitivní poruchy negativně ovlivňují kvalitu života a pracovní uplatnění. Přestože je průběh kognitivní dysfunkce znám, možnosti léčby jsou stále omezené (Pavelek, 2015, s. 347).

Poruchy plodnosti jsou čtenější nejen u pacientů s RS, ale celosvětově jde o aktuální problém. V současnosti se vyskytuje u 15-20 % párů snažících se o těhotenství. K nejběžnějším příčinám klesající plodnosti u žen řadíme poruchy ovulace, věkový faktor, syndrom polycystických ovárií, dysgenezi oocytů, sníženou ovariální rezervu, poškození vejcovodu a endometriózu. Mnohdy jsou diagnostikovány genetické příčiny, endokrinní

poruchy, trombofilní stavy, poruchy imunity nebo vrozené vady. Nemocní s RS mívají obvykle přidružené autoimunitní nemoci, které se podílejí na nižší plodnosti. Léky užívané při léčbě RS se mohou podílet na narušené reprodukci. U roztroušené sklerózy dochází k centrálnímu ovlivnění funkce hypothalamo-hypofyzární osy, které se prokazuje poruchou menstruačního cyklu a zhoršenou plodností. Ženy s RS vykazují objektivně zvýšenou hladinu folikulostimulačního hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) a značně sníženou hladinu estrogenů v první fázi menstruačního cyklu. RS ovlivňuje také hladiny dalších hormonů, především prolaktinu a androgenů. U žen s RS se občas objevuje hyperprolaktinémie nebo hyperandrogenizmus (Šrotová, 2015, s. 656). Pohlavní hormony mají v etiologii nemoci významnou úlohu a ovlivňují klinický průběh nemoci. Střídající se hladina ženských hormonů, zejména estrogenu, progesteronu, FSH, LH a prolaktinu ovlivňuje charakter imunitních pochodů, aktivitu protizánětlivých faktorů a tím vzestup patologických autoimunitních zánětlivých reakcí v CNS. Změny v koncentraci hormonů ovlivňují charakter imunitní reakce a tím dojde k porušení rovnováhy v cytokinovém sekrečním profilu, zřejmě ve směru k Th1 imunitní odpovědi. Reakce RS na hormonální změny je výrazná zejména v graviditě (Koliba, 2011, s. 282). Estrogeny pozměňují subpopulaci lymfocytů. Snižuje se počet protizánětlivě působících Th1 a zároveň se zvyšují protizánětlivě působící Th2 lymfocyty. Progesteron potlačuje rozvoj protizánětlivé TH1 aktivity. Se vzrůstající hladinou hormonů klesá aktivita nemoci. Hladina prolaktinu v těhotenství vzrůstá, ale jeho úroveň po porodu a při kojení se nesnižuje. Helvig et al. prokazoval ochranný vliv na aktivitu onemocnění v období prvních dvou měsíců při plném kojení. Další studie tento účinek nepotvrzuje. Vliv prolaktinu na postup nemoci je stále nejasný (Zapletalová, 2014, s. 383).

Doba, která uplyne od prvních příznaků ke stanovení diagnózy RS se desetinásobně snížila. Růst incidence upozorňuje na vyšší podíl některého z vnějších faktorů vzniku nemoci RS. Příčinou může být snižující se hladina vitamínu D. Pravděpodobný je vliv používání vysokofaktorových ochranných opalovacích krémů v populaci (Vachová, 2012, s.705)

1.3. Léčba roztroušené sklerózy

Pro rozvoj nemoci je rozhodující včasné zahájení léčby. Vždy je nezbytné zvážit prospěch léčby ve spojitosti s jejími riziky (no evidence of disease activity). Oddálení terapie u nemocných s již diagnostikovanou roztroušenou sklerózou má vliv na jejich další prognózu. Léky ovlivňující průběh nemoci (disease modifying drugs – DMD) a symptomatické léky se podávají k usměrnění relapsů. Proti onemocnění je nutno zasáhnout ve fázi aktivního

zánětu, ještě před uzavřením hematoencefalické bariéry, neboť poté již není nemoc léčebně ovlivnitelná (Pitřha, 2016, s. 237).

Podání methylprednisolonu v dávce 3-5 g se zařazuje při léčbě akutní ataky trvající minimálně 24 hodin. Obvykle se podává intravenózně, ale lze podat i perorálně. Mimořádnou pozornost je nutno věnovat pacientům s dyspeptickými obtížemi, kardiakům, diabetikům, pacientům s psychiatrickými nemocemi a trombofilními mutacemi (Vališ, 2015, s. 78).

Moderní terapie zaměřená na ovlivnění patogenetických dějů zahrnuje jak terapii akutního relapsu vysokou dávkou kortikosteroidů, tak dlouhodobou imunomodulační terapii biologickými léky. Rigorózní klinické studie uskutečněné v 90. letech minulého století s interferonem β a glatiramer acetátem u remitentní RS zřetelně prokázaly, že tyto léky mají schopnost omezit počet akutních atak choroby o 50 % ve skutečnosti oproti placebo. Jelikož akutní ataky zapříčiňují ničení axonů v lézi, tak snížení počtu atak vede v dlouhodobém horizontu k posunutí invalidity. Výchozí koncept zahájení biologické léčby až nemocnému s velmi aktivní chorobou a vysokou invaliditou se projevuje jako zcela mylný. Tkáň CNS je nenahraditelná a léky doposud podávané působí protizánětlivě. Ochrana neuronů před poškozením a odumíráním je tedy sekundární, projevuje se omezením zánětu a s tím související omezení poškozením tkáně CNS (Havrdová, 2010, s. 278).

Podle aktualizovaných McDonaldových diagnostických kritérií je možné již podle jednoho MR vyšetření mozku a míchy určit diagnózu CIS a začít s terapií léky první volby, mezi které patří interferon β (IFN β) a glatiramer acetát (GA) a řadí se k lékům modifikujícím průběh onemocnění. S ohledem k tomu, že terapie DMD spočívá v pravidelné aplikaci intramuskulárně 1x týdně nebo subkutánně denně nebo obden, objevil se problém se snášenlivostí a adherencí k léčbě. Snášenlivost se projevuje různou mírou nežádoucích účinků a s tím bezprostředně souvisí adherence, která spočívá v dodržování režimu léčby. Prokazuje se, že u některých pacientů léčených IFN se účinek léčby snižuje s tvorbou neutralizačních protilátek. U těchto pacientů je nutná úprava terapie, která spočívá ve změně preparátu ze skupiny DMD první linie, např. z interferonu na glatiramer acetát. V poslední době se věnují nesmírné prostředky nejen do výzkumu, ale také do lékových studií, které ověřují účinek již známých léků na RS. Jeden proud směřuje cestou vývoje nových perorálních léků a druhý sleduje zavedení monoklonálních protilátek do terapeutických postupů (Pitřha, 2012, s. 189).

Na kongresu Evropského výboru pro výzkum a léčbu roztroušené sklerózy (ECTRIMS) se každoročně setkávají neurologové, kteří se věnují diagnostice a léčbě RS. Z beznadějně nemoci, která pozvolna a rozdílným tempem invalidizuje pacienty,

vzniká onemocnění, které je v podstatné části ovlivnitelné a jeho průběh se dá značně zbrzdít a posunout omezení pacientů (Šimůnková, 2013). Profesor Lublin udává, že na podkladě klinických studií lze včasnou léčbou zamezit aktivitě nemoci, progresi nálezu na MR a zhoršení stavu pacienta. Včasnou eskalační léčbou se znemožní rychlá progresse, ale musí být brán zřetel na účinnější léky, které mají více nežádoucích účinků a také následná rizika. Tintoréová se zaměřuje na zajímavé poznatky o významu CIS. Ze studie PreCISe jasně vyplývá, že léčba CISu glatiramer acetátem oddaluje druhou ataku o 45 % a zpomaluje progresi postižení pacienta s RS. K léčbě patří i doporučení o dostatečném doplňování vitamínu D, omezení příjmu soli a prevenci obezity. Prozatím je jen málo studií, které by head-to-head srovnávaly účinek injekčních a perorálních léků. Dalším měřítkem volby je také ekonomické hledisko, které určuje politicko-společenský problém, kolik je společnost ochotna uhradit za léčbu mladých pacientů. Profesor Giovannoni se orientuje na léčebné algoritmy u nemocných s pokračující aktivitou RS. Jestliže se po dvouleté léčbě interferony nemoc nestabilizuje, předpokládá se mnohonásobně rychlejší nástup omezení pacienta. V současné době je NEDA popisována jako absence relapsů a změn na MR během 24 měsíců. Z klinických studií se ukazuje, že žádný lék na léčbu RS není stoprocentní, popřípadě se dostaví vedlejší účinky a terapii je nutno změnit nebo eskalovat. Giovannoni uvádí, že je nezbytné léčbu od začátku řídit úměrně aktivitě onemocnění (Šimůnková, 2015). Časnou diagnostikou a léčbou RS v počátečních stádiích nemoci lze značně zmírnit její rozvoj, udržet dlouhodobě funkčnost a zabránit trvalému poškození nervových struktur. K doporučením, která z ECRIMS 2016 vyplynula, patřil závěr, že počáteční stadia RS mají být léčena léky první volby, mezi které řadíme glatiramer acetát a interferony beta (Šimůnková, 2016, s. 377).

2. Neplodnost

Neplodnost (sterilita) je dle WHO neschopnost otěhotnět po 12 měsících nechráněného pohlavního styku. Infertilita znamená, že žena bez problémů otěhotní, ale není schopna donosit životaschopný plod. Porucha plodnosti se vyskytuje u 15–20 % párů v reprodukčním věku (Sobek, 2010, s. 26). Pokles plodnosti v populaci je celosvětově stále častější a aktuálnější problém. Ve 35 % je příčina na straně ženy, ve 35 % na straně muže, ve 20 % kombinace příčin obou a u 10 % není zjištěna příčina vůbec, jedná se o tzv. idiopatickou neplodnost. Terapie neplodnosti je velmi úspěšná, asi 90 % neplodných párů se podaří zásluhou léčby otěhotnět (Roztočil, 2011, s. 224).

2.1. Typy neplodnosti

Neplodnost můžeme rozdělit na primární a sekundární. Primární neplodnost znamená naprostou absenci početí i přes pravidelný nechráněný pohlavní styk po dobu jednoho roku. Sekundární neplodností označujeme stav, kdy přes nechráněný pohlavní styk nedojde k novému početí poté, co v minulosti k oplodnění došlo (Rob, 2008, s. 149).

2.2. Příčiny neplodnosti u žen

Příčiny neplodnosti jsou označovány jako faktory a jejich dělení se liší podle jednotlivých autorů. Mezi základní ženské faktory neplodnosti patří tuboperitoneální, ovariální, děložní, imunologický faktor, endometrióza a psychogenní vlivy.

Tuboperitoneální faktor je chybění nebo poškození vejcovodů v oblasti adnex. Na neplodnosti žen má podíl v 30-40 %. Oboustranná neprůchodnost se nazývá absolutní tubární faktor. K příčinám tuboperitoneálního faktoru řadíme vývojové anomálie, endometriózu, iatrogenní příčiny, tubární těhotenství a endokrinní nebo neurovegetativní poruchy.

Ovariální faktor je označován jako porucha činnosti vaječníků. Poruchy ovulace se objevují u více než 25 % žen s neplodností a patří mezi nejčastější příčiny poruch plodnosti. Příčiny ovariálního faktoru jsou primární a sekundární dysfunkce ovarií. Primární dysfunkce je stav, kdy poškození funkce je přímo ve vaječnících. Sekundární dysfunkce ovarií vzniká při poruše činnosti ovarií na ose hypotalamus – hypofýza – ovarium.

Typické pro děložní faktor neplodnosti je zánět děložní sliznice (endometritida), anatomické odchylky dělohy, myomatóza, adenomyosis a iatrogenní děložní faktor, který souvisí s porušením děložní dutiny po intrauterinních výkonech.

Imunologický faktor vzniká při přítomnosti imunologických protilátek, které negativně ovlivňují pohyb spermií. Mezi nejlépe prozkoumané patří antispermatozoidní a antiovariální protilátky. Protilátky proti spermiím se objevují u žen v cervikálním hlenu. Jako předčasné ovariální selhání (prematurate ovarium failure-POF) se označuje porucha ovariální funkce. Imunologické příčiny poruch plodnosti se objevují u 2-3 % párů.

Endometrióza znamená výskyt ložisek endometria mimo jejich obvyklou lokalizaci. Dochází k narušení funkce vaječníků a vejcovodů, poruchám ovulace a může také být znemožněn transport vajíčka do děložní dutiny. U žen v reprodukčním věku se endometrióza objevuje u 7–15 %, u 20-90 % žen ve spojitosti s neplodností.

Psychogenní příčina neplodnosti může probíhat samostatně nebo jako součást ostatních příčin neplodnosti. Žena, která se snaží o těhotenství, bývá velmi úzkostlivá. Neobvyklé stresové situace vedou často k vynechání ovulace nebo k omezené pohyblivosti vejcovodů (Rob, 2008, s. 150–157).

2.3. Diagnostika neplodnosti

Neplodnost je u gynekologů vnímána jako komplexní problém, především pokud jde o diagnostiku. Úkolem vyšetření je objasnit příčinu, aby byla včas zahájena efektivní léčba neplodnosti přiměřená věku ženy. Vždy je nutné vyšetření obou partnerů.

Základem diagnostiky u ženy je gynekologická anamnéza, při níž zjišťujeme nepravidelnost menstruačního cyklu, počet porodů, potratů. Zjištění průchodnosti vejcovodů se řadí na přední místo v algoritmu vyšetření po operacích dělohy nebo opakovaných zánětech malé pánve. Vrozené vývojové vady, vícečetné těhotenství, potraty a léčba neplodnosti v rodině je indikací k vyšetření genetikem (Sobek, 2010, s. 27).

Vyšetření ultrazvukem se řadí v gynekologii mezi významné vyšetřovací metody. Ultrazvuková folikulometrie je v podstatě nejlepší metodou pro stanovení růstu folikulů (Roztočil, 2011, s. 228). Pomocí ultrazvukového vyšetření lze odhalit poruchy ve vývoji pochvy, dělohy, vaječníků, syndrom polycystických ovárií, endometriózu, nádory nebo přítomnost myomů a polypů (Sobek, 2010, s. 28).

Hormonální poruchy (endokrinopatie) jsou velmi častou příčinou infertility. Patří k nim porucha tvorby a působení pohlavních hormonů a poruchy hormonů, které nejsou

gynekologického původu (hormony štítné žlázy, inzulin apod.). Nejčastější endokrinopatií je syndrom polycystických ovárií (PCOS). Udává se, že PCOS trpí 6-10 % žen a některé zdroje uvádějí dokonce až 21 % žen ve fertilním věku. V oblasti reprodukční způsobuje infertilitu, anovulaci, alopecii, hyperandrogenizmus a hirsutizmus (Minárik, 2012, s. 16).

Hladinu hormonů je možno stanovit pomocí hormonálního vyšetření 2. – 4. den cyklu. K základním vyšetřovaným hormonům řadíme folikulostimulační hormon (FSH), luteinizační hormon (LH), prolaktin, 17β estradiol, hormony štítné žlázy, antimüllerian hormon (AMH), testosteron, DHEAS, SHBG a progesteron (Sobek, 2010, s. 28). Vyšší hladina FSH signalizuje poruchy ovariálních funkcí a nižší hladina FSH svědčí o poruše hypofyzární – hypotalamické funkce. Pokud je při stanovení poměru FSH/LH opakovaně hladina LH vyšší než FSH, může se jednat o PCOS. Hyperprolaktinémie způsobuje blokaci fyziologického dozrávání vajíčka. Vyšší hladina testosteronu se objevuje u adrenogenitálního syndromu, tumoru nadledvin a u syndromu PCOS. Hladina AMH je užitečná pro odhad ovariální rezervy a úspěch stimulace ovárií (Sobek, 2010, s. 30).

Vyšetření průchodnosti vejcovodů se provádí po skončení menstruačního cyklu. Neprůchodnost vejcovodů lze diagnostikovat pomocí těchto vyšetření: rentgenová hysterosalpingografie (HSG), kymoinsuflace (pertubace), ultrazvuková hysterosalpingografie (HyCoSy), ultrazvukově asistovaná transvaginální hydrolaparoskopie (UTHL), transvaginální hydrolaparoskopie (THL), hysteroskopie (HSK) a laparoskopie (LSK) diagnostická nebo terapeutická (Sobek, 2011, s. 29).

Hysterosalpingografií lze zobrazit děložní dutinu a vejcovody naplněné kontrastní jodovou hydroviskózní látkou. Moderní metodou je HyCoSy (Hysterosalpingo Contrast Sonography). Jedná se o vyšetření průchodnosti vejcovodů ultrazvukem za využití kontrastní látky. Kymoinsuflace je způsob vyšetření prokazující průchodnost vejcovodů za pomoci plynové náplně. UTHL a THL jsou neinvazivní postupy, kdy po aplikaci kontrastní látky, např. Echovist, Hycos lze posoudit průchodnost vejcovodů. Tyto metody mají velký diagnostický potenciál a minimální riziko pro pacientku. Laparoskopie je nezbytnou složkou vyšetřovacího postupu neplodnosti (Rob, 2008, s. 154).

Významným ukazatelem je věk ženy. Za ideální se považuje rozmezí 26-32 let. Přibližně u 10 % žen ve věku 32 let se objevují známky předčasného selhání vaječníků. Ve věku 20 let potřebuje žena k otěhotnění průměrně čtyři cykly, ve věku 25-35 let v průměru šest cyklů, po 35 letech pravděpodobnost početí prudce klesá a po 40 letech je nezbytné alespoň 20 cyklů (Roztočil, 2011, s. 224).

2.4. Léčba neplodnosti

Mezi standardní léčebné možnosti, které je možno provést v gynekologické ambulanci, patří časování cyklu, stimulace vaječníků, podpora sekreční fáze, příprava pro přenos embrya a léčbu hyperprolaktinémie. Vhodnější je léčbu přenechat na specializovaná centra asistované reprodukce (CAR) (Sobek, 2010, s. 30).

V současnosti se ke stimulaci zrání oocytů používají tři farmakologické postupy a jejich kombinace: modulátor estrogenového receptoru (klomifen citrát), stimulátor ovária (gonadotropiny) a blokátor estrogenu (letrozol, anastrozol). K zabránění předčasné ovulace a k jejímu vhodnému načasování se využívají také GnRH agonisté (triptorelin, goserelin, buserelin) a antagonisté gonadoliberinů (cetorelix, ganirelix).

Klomifen selektivně zabraňuje vazbě estradiolu na receptory v hypotalamu a hypofýze, což vede k zvýšené produkci gonadotropinů a stimuluje ovulaci. Klinické studie uvádějí dosažení ovulace u 60-85 % žen a těhotenství u 30-50 % pacientek po šesti ovulačních cyklech. Užívají se i kombinace klomifenu a FSH v tzv. soft stimulaci.

Metformin snižuje jaterní glukoneogenezi a patrně také omezuje tvorbu androgenů. U pacientek s PCOS podání metforminu vede ke snížení hladin androgenů a LH, zlepšení inzulinové rezistence a úpravě menstruačního cyklu. Třetí workshop Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii (ESHRE) a Americké společnosti pro reprodukční medicínu (ASRM) vztahující se k PCOS nicméně nepokládá metformin u žen s anovulací za účinný ve smyslu stimulace fertility. Podle metaanalýzy klinických studií nesnižuje metformin riziko potratu u žen s PCOS, které ho užívaly před otěhotněním. Na základě několika menších klinických studií australská doporučení schvalují užití metforminu pro indukci ovulace u žen s PCOS (Minárik, 2012, s. 23).

Stimulace vaječníků je využívána jak při konzervativní terapii poruch plodnosti, tak při umělé inseminaci. Ke stimulaci vaječníků se používají antiestrogeny (Clomibegyt, Clomhexal) nebo Tamoxifen od 3. nebo 5. dne cyklu po dobu 5 dnů v dávce 1-3 tablety denně. Je důležité sledování růstu folikulu pomocí ultrazvuku a vhodně načasovat ovulaci pomocí hCG (Pregnyl, Ovitrelle). U metod s oplozením in vivo je nezbytná ovulace jednoho oocytu, u metod s mimoděložním oplozením očekáváme získání většího počtu oocytů. Ovariální stimulace na jedné straně zvyšuje úspěch léčby neplodnosti a na straně druhé zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Základní volbou při plánování stimulace je výběr tzv. protokolu stimulace, který může být krátký nebo dlouhý. V současnosti se využívají dvě metody pro získání vajíčka. První je tzv. soft stimulace, kdy je dominantní folikul udržován

minimální dávkou FSH a podávání GnRH antagonisty k zábraně předčasné ovulace. Druhá je klasická in vitro fertilizace s kontrolovanou ovariální hyperstimulací. Úkolem obou metod je zabránění samovolného vzestupu sekrece LH, který může vyvolat předčasnou ovulaci nebo zhoršit kvalitu oocytů. Upravit stimulaci je nutno při provádění preimplantační genetické diagnostiky (PGD), kdy je nezbytné oplozovat velký počet oocytů pro nalezení zdravého embrya (Trávník, 2015, s. 123). PGD spočívá v odebrání a vyšetření genetického materiálu oocytu nebo vyvíjejícího se embrya před jeho zavedením do dělohy. Provedení PGD je indikací při prokázání genetických vad, opakovaných potratech nebo neúspěšném mimoděložním oplodnění (Oborná, 2015, s. 16).

V posledních třiceti letech šance na úspěch při léčbě neplodnosti významně vzrostly díky rozvoji oboru asistované reprodukce (AR). Základem AR je laboratorní ošetření spermií, vajíček nebo embryí před umístěním do těla ženy. Metody AR mají své postupy a předpoklady, výsledky a rizika.

Mezi základní metody asistované reprodukce patří intrauterinní inseminace (IUI), in vitro fertilizace (IVF) a intracytoplazmatická injekce spermie (ICSI). IUI je vstříknutí promytých a zkoncentrovaných spermií do dělohy. Úspěšnost této metody je 12-16 % na cyklus (Roztočil, 2011, s. 235). IVF znamená odběr folikulární tekutiny s oocyty, jejich laboratorní ošetření, oplození společnou kultivací se spermiemi a pozorování dalšího vývoje vzniklých embryí v průběhu kultivace. Vybraná embrya jsou vložena do dělohy při embryotransferu (ET). ICSI je metoda, při níž dosáhneme oplození zralého oocytu vložení jedné spermie do nitra buňky. Využívá se u mužské příčiny neplodnosti, imunologického konfliktu, endometriózy a po neúspěšných IVF (Rob, 2008, s. 172). Metoda ICSI má další varianty, které pomáhají optimálnímu výběru spermie. Patří mezi ně intracytoplazmatická injekce morfologicky selektované spermie (IMSI) nebo preselektivní intracytoplazmatická injekce spermie (PICSI). Touto metodou jsou vybrány nejkvalitnější spermie, které jsou použity k oplození oocytů metodou ICSI. Mikromanipulační metoda, která spočívá v rozrušení obalu vyvíjejícího se časného embrya před vložení do dělohy, se nazývá asistovaný hatching (AH). V současnosti se využívá jen zřídka, protože se dlouhodobým sledováním nepotvrdil její přínos pro implantaci embrya (Oborná, 2015, s. 17).

Prodloužená kultivace je technika, při které se kultivují embrya až 120 hodin po odběru oocytů. Souměrnost a rychlost dělení embrya souvisí s jeho životaschopností. Pravidelné dělení buněk je vyjádřením správného počtu chromozomů a genetické informace

v nich obsažené. Po zakončení kultivace dochází k přenosu embrya do dělohy (Žáková, 2012, s. 141).

Kryokonzervace embryí, gamet a zárodečných tkání je metoda velmi rozšířená. Nadbytečná embrya je možno zamrazit a použít v dalším cyklu bez předchozí stimulace. Jedná se o metodu, při které se po šetrném odvodnění a ošetření kryoprotektivem buňky ochladí až na teplotu $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Oborná, 2015, s. 18).

Náhradní neboli surogátní mateřství je metoda, při níž se embrya přenáší do dělohy ženy, která souhlasila s jejím propůjčením neplodnému páru. Gamety jsou zpravidla od neplodného páru (Oborná, 2015, s. 18).

Mezi komplikace léčby neplodnosti patří ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS), který se může vyskytovat v různých formách. OHSS je charakterizován zvětšením ovárií, tvorbou ascitu, hypovolémií, hemokoncentrací, tachykardií, oligurií, hyperkoagulačním stavem, zhoršením jaterních testů a projevy útlaku orgánů výpotkem. OHSS se vyskytuje po stimulaci u 20-40 % žen. Většinou se upraví za 2-3 týdny u všech pacientek. Další komplikací je výskyt mimoděložního těhotenství (GEU – graviditas extrauterina). Výskyt GEU je v rozmezí 0,5-3 % u žen po IVF (Rob, 2008, s. 176). K nejčastějším a nejzávažnějším iatrogenním komplikací metod AR řadíme vícečetné těhotenství. V současnosti se již vícečetná gravidita nepovažuje za úspěch léčby neplodnosti. Jediným způsobem k jednočetné graviditě je přenos jednoho kvalitního embrya, tzv. elektivní single embryo transferu (eSET). Za úspěch je považován porod jednoho zdravého dítěte (Ventruba, 2013, s. 394).

Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS) vykonávalo v roce 2014 činnost 42 center asistované reprodukce a bylo zde započato 35875 cyklů asistované reprodukce. V ČR mohou asistovanou reprodukci podle dané legislativy podstoupit ženy ve věku od 18 do 49 let. Podle odhadů se ročně na světě uskuteční asi 1,5 milionu cyklů AR, z nichž se narodí přibližně 350 tisíc dětí (dostupné na: www.uzis.cz/publikace/asistovana-reprodukce-ceske-republice-2014).

V České republice se v současnosti narodí 3–4 % dětí po umělém oplodnění. Nejlepší prevencí před léčbou neplodnosti je včas otěhotnět a neodkládat založení rodiny až na pomyslnou hranici plodnosti ženy (Oborná, 2015, s. 18).

3. Vliv roztroušené sklerózy na plodnost ženy

Roztroušená skleróza je zánětlivé autoimunitní onemocnění postihující zejména pacientky ve fertilním věku. Z existujících údajů vyplývá, že u pacientů s RS se setkáváme s určitou tendencí ke snížené plodnosti, i když se nejedná o poruchu reprodukčních schopností. Jejím důvodem jsou sexuální dysfunkce, hormonální dysbalance, přidružené nemoci a specifická léčba RS. Významnou úlohu mají také psychosociální vlivy, které ovlivňují plodnost a následnou léčbu (Šrotová, 2015, s. 655).

Názor na těhotenství žen s RS se v průběhu let měnil. Ještě před rokem 1950 se pacientkám s RS těhotenství nedoporučovalo. Zvrat nastal v době, kdy byly známy výsledky první velké prospektivní studie Pregnancy in Multiple sclerosis (PRIMS). Tato studie neprokázala negativní vliv na těhotenství ani na krátkodobý nebo dlouhodobý postup nemoci. V této studii se uvádí, že tři měsíce po porodu nedošlo u 72 % žen k relapsu. Větší riziko atak bylo u pacientů s vyšší aktivitou nemoci před těhotenstvím a rozsáhlejším neurologickým deficitem. Během těhotenství dochází téměř k 80 % snížení relapsů, zejména ve třetím trimestru. Dvojnásobný vzestup atak nastává v prvních třech měsících po porodu a poté se vrací na úroveň před těhotenstvím (Zapletalová, 2014, s. 382).

Před otěhotněním je u pacientů s RS důležitá otázka fertility a rizika dědičnosti. Nebezpečí vzniku RS u dítěte, kdy jeden z rodičů má RS je 3-5 %. Pokud mají RS oba rodiče, je riziko až 30 %. Doposud bylo popsáno kolem 60 genetických faktorů, které objasňují 18–24 % dědičnost rizika vzniku RS. Jde o vzájemné působení genů s faktory životního prostředí (Szilasiová, 2014, s. 306).

Hormonální změny v těhotenství ovlivňují imunitní systém a tím také postup RS. Imunitní systém matky podstupuje od počátku gravidity velkou proměnu. Tyto procesy směřují ke specifické imunomodulaci, kterou je vyvolání regulatorních T buněk v závislosti na fetálních antigenech. Plod vytlačuje otcovské histokompatibilní antigeny, které jsou pro mateřský organismus cizí (Zapletalová, 2014, s. 382). Těhotenské komplikace a neplodnost mohou způsobit poruchu ženského imunitního systému nejen během těhotenství, ale i mimo něj. U žen s RS není větší pravděpodobnost spontánních potratů, vrozených malformací, mrtvě narozených nebo nezralých plodů a preeklampsie než u zdravých žen (Nielsen, 2011, s. 546-550).

V prospektivní studii ve Francii se potvrdilo snížení recidiv RS v těhotenství a zvýšení recidiv po porodu. Rozborem této studie bylo zjištěno, že u pacientek, které byly léčené 3 – 5x 1 g metylprednisolonu intravenózně podávané v 7–10denních intervalech, byla

nižší míra relapsů první tři měsíce po porodu než u pacientek bez léčby. Ve Finsku celostátní studie u 61 žen s RS prokázala relapsy po porodu. Existuje jen málo důkazů, jak zabránit poporodním recidivám. (McCombe, 2013, s. 394). V dánské studii, kde bylo sledováno 1403 žen, se zjistilo, že ukončené těhotenství v raném stadiu má ochranný vliv na riziko rozvoje RS. Gravidita snížila nebezpečí rozvoje RS zhruba o 46 % v průběhu následujících pěti let. Věk ženy při porodu neměl vliv na riziko vzniku RS (Magyari, 2015, s. 21). V retrospektivní analýze, která byla provedena ve FN Motol, bylo sledováno 101 žen s RS, které zde porodily. Průměrný věk žen při porodu byl 31 let. Všechny ženy měly RR-RS formu. Během těhotenství se akutní ataka objevila u 5,3 % žen a byla léčena krátkodobě vysokými dávkami kortikoidů. V poporodním období 93,4 % ženám byly podávány imunoglobuliny a akutní ataka se vyskytla u 22,4 % žen (Hanulíková, 2013, s. 28–31).

Před otěhotněním se doporučuje ukončit léčbu imunomodulačními a imunosupresivními léky. Zásadní je včasné vysazení cytostatik a léků s teratogenním účinkem. Z léků, které jsou v České republice registrovány, lze bezpečně v době těhotenství použít interferon β a glatiramer acetát. Spolehlivá je také nízká dávka kortikosteroidů. Během prvního trimestru musíme být opatrní při léčbě kortikosteroidy, neboť prostupují placentou a hrozí riziko malformací. (Zapletalová, 2014, s. 384).

Sexuální dysfunkce a pokles libida, které se vyskytují u 50-90 % nemocných s RS, mohou ovlivňovat oplodnění. Pokud mají pacientky problém s otěhotněním, tak mohou využít metod AR. Podání antiestrogenů a FSH k vyvolání ovulace a řízené hyperstimulaci před IU je absolutně bezpečné. Při IVF s používáním analog GnRH byl u pacientek, které prodělaly IVF prokázán zvýšený počet atak po stimulaci GnRH agonisty. Při použití GnRH antagonistů setrval stav před i po stimulaci ustálený. Péče během těhotenství a vedení porodu se nijak neliší od zdravé populace. Vyšší procento těhotenských komplikací není dokázáno ve spojení s RS. Těhotenství pro pacientky se stabilizovanou formou RR-RS je bezpečné a není nutno se těhotných s RS obávat. U ženy s RS je důležité plánování gravidity a svěření do péče neurologa a perinatologa (Hanulíková, 2013, s. 28–31).

Francouzská studie ukazuje jednoznačný vztah mezi nástupem nemoci a nižším počtem dětí než u běžné populace. V Dánské studii se uvádí, že i na počátku nemoci je podíl bezdětných žen vyšší než u zdravých žen stejného věku. Důvody však nejsou jasné. Celoživotní riziko pro rozvoj RS je v populaci severní Evropy 0,2-0,5 %. V německé studii se uvádí, že průměrná doba pro otěhotnění jsou čtyři měsíce a nedochází ke snížení plodnosti. Tato studie podceňuje prevalenci omezené plodnosti u žen s RS. Podle finského lékařského národního registru bylo zjištěno, že ženy s RS výrazně více

podstupují AR oproti běžné populaci. Kromě sexuálních dysfunkcí a snížení libida si ženy s RS stěžují na únavu, svalovou slabost, bolesti, křeče a poruchy čítí, což může mít negativní vliv na sexualitu. Zdá se, že pacientky s RS, které porodily, mají vyšší kvalitu života než pacientky bez dětí. Na druhé straně starost o děti koreluje s depresivním syndromem (Borisov et al., 2012, s. 3-10).

Correale hodnotil riziko exacerbací u žen s RS, které podstoupily léčbu AR. Publikoval výsledky sledování v souboru šestnácti pacientek s RS, které absolvovaly 26 IVF cyklů se stimulací agonisty GnRH. Během třech měsíců došlo u 58 % žen k relapsu RS a projevilo se devítinásobné nebezpečí vyšší činnosti na MR. U 73 % případů došlo ke vzplanutí nových symptomů a u 27 % ke zhoršení předchozích symptomů. Dočasné přerušení léčby může zvýšit riziko vzplanutí nemoci. Neplodnost je sama o sobě stresující životní událostí a může být spojena se zvýšenými exacerbacemi nebo dokonce zvýšenou pravděpodobností vývoje nových lézí na mozku (Correale, 2012, s. 682-689).

Přestože se doposud neuskutečnila žádná studie o výskytu poruch plodnosti u pacientů s RS, tak z publikovaných údajů vyplývá, že přetrvává tendence k omezení plodnosti u nemocných s RS. Podle recentních studií většinou pacienti s RS zůstávají bezdětní nebo absolvují metody AR. Sexuální dysfunkce u pacientů s RS jsou běžné. Ženy popisují snížení libida, obtíže při dosažení orgasmu, poruchy genitální senzitivity a dyspareunie. Významnými prediktory sexuální dysfunkce je únava, sfinkterové obtíže a poruchy paměti a koncentrace. U žen s RS je ovlivněna činnost hypothalamo-hypofyzární osy, která může způsobit poruchu menstruačního cyklu a následnou neplodnost. Pro pacientky s RS je charakteristická snížená ovariální rezerva. Mezi nejčastěji vyskytující se nemoci současně s RS je endometrióza, která způsobuje neplodnost. Endometrióza se objevuje u 6-10 % žen ve fertilním věku a u 50 % neplodných žen. Multicentrická studie v Severní Americe potvrdila 7x vyšší výskyt RS u žen s endometriózou ve srovnání se zdravou populací. Souvislost s reprodukcí má i onemocnění štítné žlázy. Tyreoiditida je spojována s neplodností, opakovaným potrácením a selháváním metod AR. Cílená multicentrická studie nedokázala výrazný vliv koincidence jiných autoimunitních nemocí na plodnost pacientů s RS. Prozatím neexistuje studie, která by se zaměřila na vliv psychosociálních faktorů na plodnost u pacientů s RS. Psychosociální faktory působí na neplodnost také v běžné populaci. U neplodných pacientů může nastat vývoj nebo zhoršení psychických nemocí, zejména deprese a úzkosti. Léčba neplodnosti je pro páry podstupující terapii stresující. Jak již bylo v minulosti publikováno, tak deprese a stres snižují úspěšnost této léčby (Šrotová, 2015, s. 656-658).

V retrospektivní studii byl zkoumán vliv hormonální léčby před IVF na rozvoj RS. Díky hormonální stimulaci před IVF dochází ke zvýšenému riziku relaps rate (počet relapsů za rok), a to zejména v prvních třech měsících po IVF. V této studii odborníci dospěli k závěru, že dochází k výraznému nárůstu relapsů po IVF, a to především u pacientů, u nichž byla IVF neúspěšná. Bylo také zjištěno, že použití agonistů GnRH k hormonální stimulaci zvyšuje riziko relapsů (Michel, 2012, s. 796-800).

Důkazy z existujících studií dokládají, že hormonální stimulace během AR zvyšuje riziko relapsu po neúspěšných IVF. Je prokázáno, že hormonální hladiny mají vliv na aktivitu RS. Během hormonální stimulace bez ohledu na zvolenou terapii při AR dochází ke zvýšení rizika relapsů. Většina žen, které podstupují AR, vynechávají léčbu RS před stimulací (Hellwig, 2013, s. 219-224).

Na vyšším relaps ratu se zřejmě podílí také vynechání specifické léčby RS před začátkem AR. Celková doba AR trvá v intervalu 4-6 týdnů. Fertilita a její léčba je spojena s vyšším stresem, který se po neúspěšných IVF prohlubuje a může mít podíl na progresi RS. U pacientek, které opakovaně absolvovaly AR, se objevily neurologické symptomy a dle vyšetření likvoru a vyšetření radiologického jim byla diagnostikována RS. Léčba neplodnosti si žádá multidisciplinární postoj. Je důležitá spolupráce lékařů z RS center a CAR. Přestože AR dává neplodným párům možnost otěhotnění, zároveň způsobuje vyšší riziko relapsů. Pacientky, které se podrobují AR, by měly být intenzivněji sledovány před i po léčbě neplodnosti (Šrotová, 2015, s. 658-659).

Pro lékaře, kteří pečují o pacienty s RS, podání DMD v období oplodnění a těhotenství vyvolává důležité bezpečnostní ohledy. Všechny léky používané při RS mají vedlejší účinky na plodnost, průběh těhotenství a kojení. I přes dlouhou dobu užívání léků modifikujících léčbu RS, neexistují konzistentní údaje o bezpečnosti této léčby v prekoncepčním období a během těhotenství a laktace. Bezpečnostní informace týkající se užívání léků v těhotenství záleží na FDA (americký úřad pro kontrolu léčiv). Ženy s RS by neměly otěhotnět během léčby po dobu nejméně šesti měsíců po přerušení. Ženy s RS, které užívají DMD, by měly graviditu důkladně naplánovat. Pokud žena otěhotní, je nutno stávající léčbu upravit a snížit negativní účinky na vyvíjející se plod (Cree, 2013, s. 835-841).

Výskyt RS u bezdětných žen by mohlo odrážet souvislost mezi sníženou reprodukční schopností a klesajícím zdravím při RS. Plodnost negativně ovlivňuje RS následkem bezprostředního působení základní nemoci na hormonální systém a sexuální funkce. Výrazný účinek na reprodukci mají léky užívané při RS. Uvádí se, že RS nesnižuje plodnost, ale dokonalé studie o vlivu RS na plodnost prozatím nebyly provedeny. Na snížené plodnosti

se účastní neuro-imuno-endokrinní interakce. U pacientek s RS se dysfunkce hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy projevuje poruchami cyklu. Ženy s RS lze uklidnit, že poruchy plodnosti u pacientek s RS se neliší od běžné populace. Při volbě ovariální stimulace při IVF lze dosáhnout otěhotnění, aniž by výrazně stouplo riziko atak. V období gravidity a porodu u žen s RS nebyla odhalena vyšší frekvence komplikací než u běžné populace (Šimůnková, 2014).

Těhotenství u pacientů s RS je období imuno – tolerantního stavu. Průběh nemoci je během gravidity stabilizovaný. Gravidita má pozitivní vliv na RS a RS nemá negativní účinek na plodnost, vedení porodu a stav novorozence (Zapletalová, 2014, s. 385).

Závěr

Přehledová bakalářská práce se věnuje otázce roztroušené sklerózy v porodní asistenci. Cílem bylo prostudovat a prezentovat dohledané zdroje a na jejich podkladě předložit souhrnnou studii, která zodpovídá na dotazy související s životem ženy s roztroušenou sklerózou a její plodností.

Prvním cílem bylo předložit poznatky o vlivu roztroušené sklerózy na život ženy. Roztroušená skleróza je nevyléčitelným onemocněním, ale při včasné diagnostice a důrazné terapii lze v současnosti výrazně snížit její aktivitu a zpomalit rozvoj neurologického deficitu. Projevuje se různými příznaky, které negativně ovlivňují život pacientů. Mezi typické symptomy roztroušené sklerózy řadíme optickou neuritidu, poruchy citlivosti, parézy, mozečkové příznaky, poruchy okulomotoriky, mikční a postmikční obtíže, sexuální dysfunkce, poruchy plodnosti, únavu, bolest, deprese a kognitivní dysfunkce. Zkoumání a zařazování léků nové generace, které ovlivňují rozvoj RS, mění pohled na léčebné možnosti v současnosti. Prospěch léčby je vždy nezbytné zvážit s jejími riziky.

Druhý cíl se zaměřuje na poznatky o příčinách, diagnostice a léčbě neplodnosti žen. Porucha plodnosti se vyskytuje u 15-20 % párů v reprodukčním věku. Pokles plodnosti v populaci je celosvětový problém. Příčiny plodnosti lze rozdělit na mužské, ženské a na idiopatické. Cílem diagnostiky je objasnění příčiny a včasné zahájení léčby. Vyšetření obou partnerů je nezbytné. Úspěch při léčbě neplodnosti vzrostl rozvojem oboru asistované reprodukce. Metody asistované reprodukce mají své postupy, výsledky a rizika. Mezi metody umělého oplodnění patří intrauterinní inseminace, in vitro fertilizace a intracytoplazmatická injekce spermií. Komplikací léčby neplodnosti je ovariální hyperstimulační syndrom, mimoděložní těhotenství a vícečetné těhotenství. V současnosti se vícečetné těhotenství nepovažuje za úspěch léčby neplodnosti. Nejlepší prevencí před léčbou neplodnosti je včas otěhotnět a neodkládat založení rodiny na pomyslnou hranici plodnosti.

Třetí cíl poskytuje poznatky o vlivu roztroušené sklerózy na plodnost ženy. U pacientů s roztroušenou sklerózou se setkáváme s určitou tendencí ke snížené plodnosti (Šrotová, 2015, s. 655). Jejím důvodem jsou sexuální dysfunkce, hormonální dysbalance, přidružené nemoci a specifická léčba roztroušené sklerózy. Pokud mají ženy problém s otěhotněním, tak mohou využít metod asistované reprodukce. Přestože asistovaná reprodukce umožňuje neplodným párům otěhotnění, zároveň způsobuje vyšší riziko relapsů.

Využití pro praxi

Téma bakalářské přehledové práce bylo vybráno z důvodu stále narůstajícího výskytu roztroušené sklerózy u žen ve fertilním věku a s tím spojenou léčbou neplodnosti. Porodní asistentka by měla být schopna edukovat ženu s RS o možnostech léčby roztroušené sklerózy s ohledem na plánované těhotenství, rizika pro matku a plod během těhotenství, šestinedělí a kojení. Porodní asistentka seznamuje ženu s vlivem roztroušené sklerózy na její život, příčinami a možnostmi léčby neplodnosti. Porodní asistentka ve spolupráci s lékařem poskytuje preventivní, léčebnou, diagnostickou a rehabilitační péči. Porodní asistentka by měla vzbuzovat u žen velkou psychickou podporu, zejména při neúspěšných pokusech umělého oplodnění.

Referenční seznam:

AMBLER, Zdeněk. Neuropatická bolest – častá komponenta mnoha onemocnění. *Neurologie pro praxi*, 2011, roč. 12, č. 5, s. 329-333. ISSN: 1213-1814.

BORISOW, Nadja, et al. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA Journal*. 2012, 3(1), 9-. DOI: 10.1186/1878-5085-3-9. ISSN 1878-5085.

CIOTTA, L., et al. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011, roč. 1, č. 5, s. 509-514.

CREE, Bruce AC. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, roč. 19, č.7, s. 835-843.

CORREALE, Jorge; FAREZ, Mauricio F.; YSRRAELIT, María C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Annals of neurology*, 2012, roč.72, č.5, s. 682-694.

HAASOVÁ, Ilona. Etika asistované reprodukce. *Urologie pro praxi*, 2012, roč. 13, č. 6, s. 254-258. ISSN: 1213-1768.

HANULÍKOVÁ, Petra — VLK, Radovan — MELUZÍNOVÁ, Eva — ROB, Lukáš. Těhotné s roztroušenou sklerózou ve FN Motol Praha 2003-2011: analýza dat [[elektronický zdroj]]. *Aktuální gynekologie a porodnictví*, 2013, roč. 5, s. 27-32. ISSN: 1803-9588.

HAVRDOVÁ, Eva. Roztroušená skleróza. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2008, roč. 71, č. 2, s. 121-132. ISSN: 1210-7859.

HAVRDOVÁ, Eva. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. *Remedia*, 2010, roč. 20, č. 5, s. 278-282. ISSN: 0862-8947.

HELLWIG, Kerstin; CORREALE, Jorge. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clinical Immunology*, 2013, roč.149, č. 2, s. 219-224.

HORÁKOVÁ, MUDr Dana. Roztroušená skleróza–naše současné možnosti při diagnostice, stanovení prognózy nemoci a sledování efektivity léčby. *Neurológia pre prax [online]*, 2011, 12.4: 260-263.

KOLIBA, Peter. Roztroušená skleróza mozkomíšni a menopauza. *Neurologie pro praxi*, 2011, roč. 12, č. 4, s. 282-285. ISSN: 1213-1814.

- MAGYARI, M. Role of socio-economic and reproductive factors in the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015, 132, 20-23. DOI: 10.1111/ane.12426. ISSN 00016314.
- MCCOMBE, Pamela A a Judith M GREER. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013, **19**(4), 392-402. DOI: 10.1177/1352458512452331. ISSN 1352-4585.
- MICHEL, Laure, Yohann FOUCHER, Sandra VUKUSIC, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *Journal of Neurology, Neurosurgery*. 2012, **83**(8), 796-802. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302235. ISSN 0022-3050.
- MINÁRIK, Juraj. Novinky v managementu neplodnosti v běžné gynekologické praxi. Význam inositolu. Praha, *New EU Magazine of Medicine* 1–2/2012, s.15-23. ISSN 1802-1298.
- NIELSEN, Nete Munk, et al. Reproductive History and Risk of Multiple Sclerosis. *Epidemiology*. 2011, **22**(4), 546-552. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31821c7adc. ISSN 1044-3983.
- OBORNÁ, Ivana — ZBOŘILOVÁ, Blažena. Asistovaná reprodukce. *Practicus*, 2015, roč. 14, č. 4, s. 16-18. ISSN: 1213-8711.
- ORASANU, Bogdan. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013, **2**(2), 117-123. DOI: 10.1016/j.msard.2012.10.005. ISSN 22110348.
- PASEKOVÁ, V.; MARDESIĆ, T. Possibilities of IVF in native cycle. *Ceska gynekologie/Ceska lekarska spolecnost J. Ev. Purkyne*, 2012, 77.2: 175-178.
- PAVELEK, Zbyšek — VALIŠ, Martin. Kognitivní deficit u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Neurologie pro praxi*, 2015, roč. 16, č. 6, s. 347-351. ISSN: 1213-1814.
- PIŤHA, Jiří. Biologická léčba roztroušené sklerózy. *Medicina pro praxi*, 2012, roč. 9, č. 4, s. 189-193. ISSN: 1214-8687.
- PIŤHA, Jiří. Strategie zahájení léčby roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*, 2016, roč. 17, č. 4, s. 236-239. ISSN: 1213-1814.

SLÁDKOVÁ, Vladimíra. Diagnostika roztroušené sklerózy, typické klinické příznaky. *Medicína pro praxi*, 2015, roč. 12, č. 5, s. 236-242. ISSN: 1214-8687.

SOBEK, Aleš — SOBEK, Aleš. Péče o pár s poruchou plodnosti v ordinaci gynekologa. *Aktuální gynekologie a porodnictví*, 2010, roč. 2, s. 26-31. ISSN: 1803-9588.

SZILASIOVÁ, Jarmila. Žena a sclerosis multiplex. *Neurologie pro praxi*, 2014, roč. 15, č. 6, s. 305-309. ISSN: 1213-1814.

ŠIMŮNKOVÁ, Marta.ECTRIMS 2013: O RS nevíme zdaleka vše. *Medical tribune*, 2013, roč. 9, č. 24, B2-B3. ISSN: 1214-8911.

ŠIMŮNKOVÁ, Marta — MARDEŠIĆ, Tonko. Roztroušená skleróza nevylučuje mateřství, dokonce ani IVF. *Medical tribune*, 2014, roč. 10, č. 19, B8. ISSN: 1214-8911.

ŠIMŮNKOVÁ, Marta. Nové léky a cíle v léčbě roztroušené sklerózy. *Medical tribune*, 2015, roč. 11, č. 16, B6, B7. ISSN: 1214-8911.

ŠIMŮNKOVÁ, Marta. Roztroušená skleróza v roce 2016. *Medicína po promoci*, 2016, roč. 17, č. 4, s. 375-380. ISSN: 1212-9445.

ŠROTOVÁ, Iva — CRHA, Igor — VLČKOVÁ, Eva, et al. Roztroušená skleróza, neplodnost a její léčba. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2015, roč. 78, č. 6, s. 655-660. ISSN: 1210-7859.

ŠTĚTKÁŘOVÁ, Ivana — HORÁČEK, Jiří. Deprese u vybraných neurologických onemocnění. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2016, roč. 79, č. 6, s. 626-638. ISSN: 1210-7859.

TRÁVNÍK, Pavel. Moderní tendence ve stimulaci ovarií. *Praktické lékařství*, 2015, roč. 11, č. 4, s. 123-125. ISSN: 1801-2434.

UNFER, V. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*. 2012, **28**(7), 509-515. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660. ISSN 0951-3590.

VALIŠ, Martin — PAVELEK, Zbyšek. Základní diagnostika a léčba roztroušené sklerózy. *Medicína pro praxi*, 2015, roč. 12, č. 2, s. 77-82. ISSN: 1214-8687.

VALIŠ, Martin — PAVELEK, Zbyšek — MASOPUST, Jiří. Únava u roztroušené sklerózy a možnosti jejího ovlivnění. *Medicína pro praxi*, 2016, roč. 13, č. 2, s. 75-78. ISSN: 1214-8687.

VALOVÁ, Zuzana — ZÁMEČNÍK, Libor — SOBOTKA, Roman, et al. Mikční potíže u pacientů s roztroušenou sklerózou. Jsme v algoritmu péče o pacienta s roztroušenou sklerózou jako urologové důležité? *Česká urologie*, 2016, roč. 20, č. 4, s. 259-274. ISSN: 1211-8729.

VACHOVÁ, Marta. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě? *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2012, roč. 75, č. 6, s. 701-706. ISSN: 1210-7859.

VENTRUBA, Pavel — ŽÁKOVÁ, Jana — TRÁVNÍK, Pavel, et al. Aktuální otázky asistované reprodukce v České republice. *Česká gynekologie*, 2013, roč. 78, č. 4, s. 392-398. ISSN: 1210-7832.

ZÁKOVÁ, J., et al. New methods increasing assisted reproduction results. *Ceska gynekologie/Ceska lekarska spolecnost J. Ev. Purkyne*, 2012, roč. 77, č. 2, s.139-142.

ZAPLETALOVÁ, Olga. Roztroušená skleróza a těhotenství. *Neurologie pro praxi*, 2014, roč. 15, č. 4, s. 197-201. ISSN: 1213-1814.

Seznam použitých zkratek

AH – asistovaný hatching
AGS – adrenogenitální syndrom
AID – arteficiální inseminace donogenní
AIM – arteficiální inseminace matrigenní
AMH – Anti-Mülleriánský hormon
AR – asistovaná reprodukce
ASRM – Americká společnosti pro reprodukční medicínu
BRB-N – Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
CAR – centrum asistované reprodukce
CASA – computer assisted sperm analyzer
CIS – klinicky izolovaný syndrom
CNS – centrální nervový systém
DHEAS – dehydroepiandrosteron sulfát
DIS – diseminace v prostoru (dissemination in space)
DIT – diseminace v čase (dissemination in time)
DMD – léky ovlivňující průběh nemoci (disease modifying drugs)
DNA – deoxyribonukleová kyselina
EAU – Evropská asociace urologů
ECTRIMS – Evropský výbor pro výzkum a léčbu roztroušené sklerózy
EDSS – Expanded Disability Status Scale
ESHRE – Evropská společnost pro lidskou reprodukci a embryologii
ET – embryotransfer
FDA – úřad pro kontrolu léčiv (Food and Drug Administration)
FSH – folikulostimulující hormon
FSS – stupnice tíže únavy (The Fatigue Severity Scale)
GA – glatiramer acetát
GnRH – gonadotropiny uvolňující hormon releasing hormon
HSG – rentgenová hysterosalpingografie
HyCoSy – ultrazvuková hysterosalpingografie (Hysterosalpingo Contrast Sonography)
HSK – hysteroskopie
ICSI – intracytoplazmatická injekce spermií

IMSI – intracytoplazmatická injekce morfologicky selektované spermie
IFN β - interferon β
ITP – idiopatická trombocytopenická purpura
IUI – intrauterinní inseminace
IVF – in vitro fertilizace
LH – luteinizační hormon
LSK – laparoskopie
MACFIMS – Minimal Assessment of Cognitive Function in MS
MAR – mixed antiglobin test
MR – magnetická rezonance
MSFC – Multiple sclerosis Functional Composite
NEDA – no evidence of disease activity
NIVF – nativní cyklus in vitro fertilizace
OCT – optická koherentní tomografie (optical coherence tomography)
OHSS – ovariální hyperstimulační syndrom
PCR – polymerázová řetězová reakce (Polymerase Chain Reaction)
PGD – preimplantační genetické diagnostika
PICSI – preselektivní intracytoplazmatická injekce spermie
POF – předčasné ovariální selhání (prematurate ovarium failire)
PRIMS – Pregnancy in Multiple sclerosis
RNFL – retinal nerve fiber layer
RR-RS – relabující-remitující roztroušená skleróza
RS – roztroušená skleróza
SHBG – sexuální hormony vázající globulin (sex hormone – binding globulin)
SCA – sperm coating antigen
THL – transvaginální hydrolaparoskopie
UTHL – ultrazvukově asistovaná transvaginální hydrolaparoskopie
WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)