

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Bc. Jana Hladná

**Sledování průběhu těhotenství a poporodního období u pacientek  
s RS v RS centru Neurologické kliniky FN Olomouc v letech  
2014-2018**

Diplomová práce

Vedoucí práce: MUDr. Vladimíra Sládková, PhD.

Olomouc 2019

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

Olomouc 10. května 2019

-----

podpis

Mé poděkování patří především MUDr. Vladimíře Sládkové, PhD. za odborné vedení práce, vstřícný přístup a cenné rady.

## ANOTACE

<b>Typ závěrečné práce:</b>	Diplomová práce
<b>Téma práce:</b>	Ženy s roztroušenou sklerózou
<b>Název práce:</b>	Sledování průběhu těhotenství a poporodního období u pacientek s RS v RS centru Neurologické kliniky FN Olomouc v letech 2014-2018
<b>Název práce v AJ:</b>	Monitoring of pregnancy and postpartum period in patients with MS in MS Center of the Department of Neurology, University Hospital Olomouc, 2014-2018
<b>Datum zadání:</b>	2018-01-29
<b>Datum odevzdání:</b>	2019-05-10
<b>Vysoká škola, fakulta, ústav:</b>	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav porodní asistence
<b>Autor práce:</b>	Bc. Hladná Jana
<b>Vedoucí práce:</b>	MUDr. Vladimíra Sládková, PhD.
<b>Oponent práce:</b>	Mgr. Štěpánka Bubeníková, PhD.

### Abstrakt v ČJ:

**Cíl:** Cílem diplomové práce je zmapovat průběh těhotenství a poporodního období u nemocných s roztroušenou sklerózou a vysledovat možnou závislost aktivity onemocnění na délce laktace.

**Metodika:** Praktickou část tvoří retrospektivní analýza dokumentace pacientek s RS, které byly od ledna 2014 do prosince 2018 těhotné, porodily a byly plně sledovány v Centru pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění Neurologické kliniky FN Olomouc (RS centrum) doplněná o kvantitativní výzkumné šetření pomocí dotazníku.

Tento nestandardizovaný dotazník vlastní konstrukce byl rozdáván v RS centru všem ženám, které splňovaly daná kritéria. Z celkového počtu 45 (100 %) rozdaných dotazníků jich pro

další vyhodnocení bylo využito 41 (91,1 %). Výzkum byl zaměřen na zjištění informací o průběhu těhotenství, porodu, délce kojení a příčinách ukončení kojení.

**Výsledky:** Nebylo prokázáno, že by RS negativně ovlivňovala graviditu. V těhotenství dochází k poklesu aktivity onemocnění a snížení počtu akutních atak. Zvýšený výskyt těhotenských komplikací nebyl prokázán. Většina těhotenství byla ukončena nekomplikovaným vaginálním porodem. Nebylo prokázáno, že by délka kojení ovlivňovala počet relapsů v postpartálním období. Na vznik akutní ataky v poporodním období má pravděpodobně daleko větší vliv aktivita onemocnění před otěhotněním, v průběhu gravidity a také adekvátní léčba pacientky.

**Závěr:** Těhotenství probíhá u většiny žen s RS fyziologicky. Vedení porodu se neliší od běžné populace. Ke zhoršení či progresi onemocnění během 12 měsíců po porodu nedochází. Kojení nemá na vznik akutní ataky vliv. Gravidita je pro stabilizované pacientky s RS bezpečná.

#### **Abstrakt v AJ:**

**Objective:** The aim of the thesis is to map the course of pregnancy and postpartum period in multiple sclerosis patients and to investigate the possible dependence of disease activity on lactation.

**Methods:** The practical part consists of a retrospective analysis of documentation of patients with MS, which were pregnant from January 2014 to December 2018 and were fully monitored in the Center for Diagnostics and Treatment of Demyelinating Diseases of the Department of Neurology, University Hospital Olomouc (RS centrum) supplemented with a quantitative research using a questionnaire. This non-standardized self-design questionnaire was distributed to the RS Center to all women who met the criteria. Of the total of 45 (100%) questionnaires distributed, 41 (91.1%) were used for further evaluation. The research was aimed at finding out about the course of pregnancy, childbirth, the length of breastfeeding and the causes of termination of breastfeeding.

**Results:** MS has not been shown to adversely affect pregnancy. In pregnancy, disease activity decreases and acute attacks decrease. Increased incidence of pregnancy complications has not been demonstrated. Most of the pregnancies were terminated by uncomplicated vaginal delivery. The length of breastfeeding has not been shown to affect the number of relapses in the postpartum period. The development of relapse in the postpartum period is likely to be far more influenced by disease activity before pregnancy, during pregnancy and also by adequate

patient treatment.

**Conclusion:** In most cases, the pregnancies in patients with MS were physiological. The method of delivery is comparable with the general population. Pregnancy did not influence the disability progress in 12 months postpartum. Breastfeeding does not affect the number of relapses in the postpartum period. There is no need to worry about pregnancy in stabilized patients with MS.

**Klíčová slova v ČJ:** roztroušená skleróza mozkomíšní, těhotenství, porod, šestinedělí, kojení, poporodní relapsy

**Klíčová slova v AJ:** multiple sclerosis, pregnancy, childbirth, puerperium, breastfeeding, postpartum relapses

**Rozsah:** 81 stran / 4 přílohy

# Obsah

Úvod.....	9
1 Popis rešeršní činnosti.....	12
2 Teoretické poznatky.....	15
2.1 Epidemiologie a dědičnost roztroušené sklerózy .....	15
2.2 Formy roztroušené sklerózy .....	15
2.3 Kurtzkeho škála Expanded disability status scale – EDSS.....	16
2.4 Roztroušená skleróza a těhotenství.....	18
2.4.1 Vliv těhotenství na roztroušenou sklerózu.....	19
2.4.2 Vliv roztroušené sklerózy na těhotenství.....	19
2.4.3 Diagnostika a sledování aktivity RS v těhotenství .....	20
2.5 Léčba .....	21
2.5.1 Léky DMD užívané pro léčbu RS a jejich rizikovost v období těhotenství a laktace .....	21
2.5.2 Symptomatická léčba v graviditě .....	29
2.5.3 Vitamínová podpora v graviditě.....	29
2.6 Porod u ženy s RS.....	29
2.6.1 Analgézie a anestézie při porodu žen s RS .....	31
2.7 Kojení u ženy s RS.....	31
2.7.1 Management léčby RS v postpartálním období .....	33
3 Výzkumná část .....	35
3.1 Výzkumné cíle.....	35
3.2 Metodika sběru dat.....	35
3.3 Charakteristika souboru .....	35
3.4 Realizace výzkumu .....	36
3.5 Metodika zpracování dat.....	36
3.6 Dílčí výsledky výzkumu .....	37
3.6.1 Položky dotazníku .....	37
3.6.2 Údaje získané ze zdravotnické dokumentace.....	46
4 Diskuze.....	55
Závěr .....	60
Referenční seznam.....	61
Seznam použitých zkratk.....	69

Seznam tabulek.....	73
Seznam obrázků.....	74
Seznam příloh.....	75



## Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) patří mezi zánětlivá autoimunitní, demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému. V důsledku patologické imunitní reakce, která je namířena proti myelinovým obalům nervových vláken v mozku a míše dochází k jejich poškození a rozvoji neurologické symptomatiky. Zapletalová uvádí, že v České republice je incidence RS přibližně 160 případů na 100 000 obyvatel (Zapletalová, 2014, s. 197) a její výskyt neustále vzrůstá. Onemocnění 2-3x častěji postihuje ženy než muže. Nejčastěji se toto onemocnění poprvé projeví u pacientů ve věku mezi 20-40 lety. Nejpočetnější skupinu pacientů tedy tvoří ženy ve fertilním věku. Vzhledem k tomu lze předpokládat, že otázka případného těhotenství bude pro ženy s RS poměrně důležitá a zásadní. Většina pacientek trpí relaps remitentním typem RS, který lze poměrně účinně ovlivňovat pomocí DMD (disease modifying drugs; léků ovlivňujících průběh onemocnění) a proto je vhodné, aby bylo těhotenství plánováno v období klinické stabilizace onemocnění. K plánování koncepce mohou ženy s RS využívat hormonální antikoncepci, která je pro většinu pacientek bezpečná. V prekoncepčním období je v některých případech nutná úprava léčby, kterou řídí neurolog. Léčba pomocí většiny léků první volby (interferon, glatirameracetát) je bezpečná a lze ji u žen ponechat až do stanovení těhotenství (Hanulíková, 2018, s. 158). V léčbě monoklonální protilátkou natalizumabem lze taktéž pokračovat až do potvrzení gravidity, obzvláště pak u pacientek s větší aktivitou onemocnění, které jsou ohroženy rebound fenoménem po vysazení. Průběh ani výsledek těhotenství není zásadně negativně ovlivněn RS. U žen s tímto onemocněním nebyl prokázán zvýšený výskyt závažných těhotenských komplikací. Ženy s RS mohou být v průběhu gravidity sledovány jako fyziologické těhotné, je však doporučeno stanovení hladin hormonů štítné žlázy u těchto těhotných a v případě abnormálních výsledků, jejich odeslání k nastavení léčby na endokrinologii. Léčbu v průběhu těhotenství řídí neurolog, většina pacientek je však bez léčby. U stabilizovaných těhotných lze porod vést vaginálně. RS sama o sobě není indikací k provedení císařského řezu (Coyle, 2016, s. 204). Někteří z autorů uvádějí lehce zvýšené riziko protrahované druhé doby porodní a nutnost ukončení porodu vaginální extrakční operací (Hanulíková, 2018, s. 159). Během prvních 3 měsíců po porodu jsou ženy ohroženy zvýšeným výskytem relapsu onemocnění v důsledku prudkého poklesu hladin hormonů. Kojení je pro většinu pacientek s RS bezpečné. O vhodnosti a případné doporučené délce kojení by měla být pacientka informována neurologem, který posoudí stabilizaci onemocnění před graviditou, počet atak v průběhu gravidity, současný klinický stav a MRI nález po

porodu. O tom, zda žena začne kojit nebo se vrátí k léčbě před těhotenstvím, si však musí rozhodnout sama. Některé pacientky však i přes nepříznivý vývoj stavu na kojení trvají.

Cílem diplomové práce je sumarizovat publikované, aktuální poznatky týkající se problematiky těhotenství, porodu a poporodního období u žen s roztroušenou sklerózou, zmapovat průběh těhotenství a poporodního období u nemocných s roztroušenou sklerózou a vysledovat možnou závislost aktivity onemocnění na délce laktace. Diplomová práce je rozdělena na dvě části – teoretickou a výzkumnou.

Teoretická část práce je zaměřena na předložení poznatků týkajících se problematiky gravidity, porodu a šestinedělí u žen s roztroušenou sklerózou. Předkládá informace o možných komplikacích (v průběhu těhotenství, při porodu a v poporodním období), léčbě, způsobech vedení porodu, šestinedělí a kojení u žen s RS.

Praktickou část tvoří retrospektivní analýza dokumentace pacientek s RS, které byly od ledna 2014 do prosince 2018 těhotné, porodily a byly plně sledovány v Centru pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění Neurologické kliniky FN Olomouc (RS centrum) doplněná o kvantitativní výzkumné šetření pomocí dotazníku. Tento nestandardizovaný dotazník vlastní konstrukce byl rozdáván v RS centru všem ženám, které splňovaly daná kritéria. Z celkového počtu 45 rozdaných dotazníků jich pro další vyhodnocení bylo využito 41. Výzkum byl zaměřen na zjištění informací o průběhu těhotenství, porodu, délce kojení a příčinách ukončení kojení.

#### **Jako vstupní literatura byly použity následující zdroje:**

1. Havrdová, Eva et al. Roztroušená skleróza v praxi. První vydání. Praha: Galén, [2015], 2015. 161 stran. ISBN 978-80-7492-189-6.
2. Piřha, Jiří a kol. Algoritmy diagnostiky a léčby roztroušené sklerózy. Olomouc: Solen, s.r.o., [2013]. 34 stran. ISBN 978-80-7471-031-5.
3. Kaňovský, Petr a kol. Speciální neurologie. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2007. 336 s. Učebnice. ISBN 978-80-244-1664-9.
4. Havrdová, Eva a kol. Roztroušená skleróza. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2013. 485 s. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3154-7.

5. Krejsek, Jan a Kopecký, Otakar. Klinická imunologie. 1. vyd. [Hradec Králové]: Nucleus HK, 2004. 941 s. ISBN 80-86225-50-X.

# 1 Popis rešeršní činnosti

## **Vyhledávací kritéria:**

**Klíčová slova v ČJ:** roztroušená skleróza, těhotenství, porod, kojení, šestinedělí, poporodní relapsy

**Klíčová slova v AJ:** multiple sclerosis, pregnancy, childbirth, breastfeeding, postpartum relapses

**Jazyk:** čeština, angličtina

**Období:** 1983 – 2019

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

Nalezeno 256 článků

## **Vyřazující kritéria:**

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

## **Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů:**

- EBSCO – 34 článků
- PubMed – 10 článků
- Medvik – 12 článků
- Google Scholar – 5 článků

## **Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů:**

Acta medicae – 2 články

Acta Neurologica Scandinavica – 1 článek

Aktuální gynekologie a porodnictví – 1 článek

An International Journal of Obstetrics & Gynaecology – 1 článek

Annals of Neurology – 1 článek

BMC Neurology – 1 článek

Brain and Behavior – 1 článek

Breastfeeding Medicine – 1 článek

Clinical Neurology and Neurosurgery – 1 článek

CNS Drugs – 2 články

Continuum – 1 článek

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie – 3 články

Česká gynekologie – 1 článek

European Journal of Neurology – 2 články

Expert Opinion on Drug Safety – 1 článek

Expert Review of Neurotherapeutics – 1 článek

JAMA Neurology – 2 články

Journal of Neurology – 2 články

Journal of Neurology, Neurosurgery – 1 článek

Medicína pro praxi – 1 článek

Moderní gynekologie a porodnictví – 1 článek

Multiple Sclerosis International – 2 články

Multiple Sclerosis Journal – 9 článků

Neurologie pro praxi – 5 článků

Neurology – 5 článků

Neurology and Therapy – 4 články

New England Journal of Medicine – 1 článek

Remedia – 2 články

Revue Neurologique – 1 článek

Therapeutic Advances in Neurological Disorders – 1 článek

Tidsskrift for Den norske legeforening – 1 článek

Toxicological Sciences – 1 článek

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 61 dohledaných článků.

## **2 Teoretické poznatky**

### **2.1 Epidemiologie a dědičnost roztroušené sklerózy**

Udává se, že RS je nejčastější příčinou invalidity netraumatického původu u mladé dospělé populace. Celkový počet pacientů s RS je odhadován na více než 700 tisíc v Evropě, celosvětově jde pak o více než 2,5 milionu pacientů s touto diagnózou (Ampapa, 2019, s. 110). RS není typicky dědičným onemocněním, na vzniku se spolupodílí více faktorů. Důležitou roli kromě faktorů genetických hrají také faktory behaviorální, například užívání antikoncepce, dieta, obezita, kouření nebo nedostatek vitamínu D (Szilasiová, 2014, s. 305). Prevalence výskytu RS se liší v závislosti na etnickém původu a zeměpisné poloze. Nejčastěji bývá tímto onemocněním postižena indoevropská rasa v mírném geografickém pásmu, tedy Evropané, především pak Skandinávci (Sládková, 2015, s. 237). Řada studií prokazuje nepřímou úměru mezi intenzitou UVB záření a prevalencí RS. Tato skutečnost je dávana do souvislosti se schopností UVB záření indukovat v kůži tvorbu vitamínu D, který je považován za protektivní faktor v souvislosti s rozvojem RS (Orton et al., 2011, s. 425-431; Meier et al., 2010, s. 799-806). V běžné populaci je riziko vzniku RS asi 0,1 %. Pokud jeden z rodičů trpí tímto onemocněním, zvyšuje se riziko na 3 - 5 %. V případě, že mají RS oba rodiče, vzrůstá riziko rozvoje tohoto onemocnění u potomka až na 30 % (Szilasiová, 2014, s. 305). Jelikož není přesně známo, které geny nebo kombinace genů se podílejí na rozvoji RS, nelze provádět prenatalní testování za účelem vyloučení tohoto onemocnění (Stráník, 2016, s. 180). Pokud mluvíme o dědičnosti RS, jedná se o dědičnost určitého natavení imunitního systému, jeho sklonu k rozvoji autoimunit. Proto často vidíme koincidenci RS s jinými autoimunitními onemocněními, např. Hashimotovou tyreoiditidou, Crohnovou chorobou nebo systémovým lupusem.

### **2.2 Formy roztroušené sklerózy**

První klinický příznak onemocnění RS se nazývá klinicky izolovaný syndrom (CIS). Klinický obraz těchto časných příznaků onemocnění RS zahrnuje retrobulbární neuritidu, myelitidu, kmenové či hemisferální příznaky. Pokud dojde k další atace (relapsu) onemocnění, hovoříme o klinicky definované RS. Ataku definujeme jako vznik nových nebo zhoršení již stávajících neurologických příznaků, které trvá alespoň 24 hodin a není provázeno infekčním onemocněním. Mezi atakami musí být období alespoň jednoho měsíce, kdy je onemocnění klinicky stabilizované. Progresí rozumíme zhoršení objektivního

neurologického nálezu, které trvá 3-6 měsíců. Obvykle se v průběhu onemocnění střídají ataky (relapsy) s obdobími remise. Tento nejčastější typ RS se nazývá relaps remitentní roztroušená skleróza (RRRS) a je charakterizován atakami s různě dlouhými obdobími remisí a různou mírou úpravy klinického nálezu po jednotlivých atakách. Ataky mohou regredovat zcela nebo s deficitem, který však v období mezi dvěma relapsy nenarůstá. Touto formou trpí převážná většina nemocných na počátku choroby (10-15 let), v literatuře je udáváno až 85 % nemocných. Po různě dlouhém trvání onemocnění může na relaps remitentní RS navazovat sekundárně progresivní RS (SPRS). Pro tuto formu je typický postupný rozvoj neurologického deficitu (invalidity) a nepřítomnost atak nebo přítomnost pouze ojedinělých atak, které zanechávají reziduum. Snahou lékařů je za pomoci současných moderních léků fázi sekundárně progresivní RS co nejvíce oddálit. Typ RS s vysokou zánětlivou aktivitou a současně s velkou mírou neurodegenerace se nazývá progresivní relabující RS (PRRS). Tento typ RS je charakterizován neúplnou úzdavou po prodělaném relapsu a postupným nárůstem neurologického deficitu, který má za následek těžkou invalidizaci pacienta v průběhu několika málo let. Postihuje asi 3 % pacientů. Nejméně častým typem onemocnění, který se vyskytuje u 5-10 % pacientů je primárně progresivní RS (PPRS). Ta se vyznačuje postupným nárůstem neurologického deficitu bez patrných atak již od počátku trvání onemocnění. Patogeneze této formy onemocnění se poněkud odlišuje, převládá neurodegenerace a ztráta oligodendrocytů a axonů. Terapeutické ovlivnění je proto velmi obtížné. Termín benigní RS je někdy užíván po mnoha letech trvání onemocnění, kdy nedochází k relapsům ani k progresi neurologického deficitu. Tento průběh však nemůžeme dosud predikovat. Nikdy, ani po mnoha letech remise, nelze vyloučit aktivaci či maligní zvrát choroby. Velmi zákeřná a bohudíky i velmi vzácná je maligní, Marburgská forma RS, která nezávisle na terapii vede k těžké invalidizaci až smrti jedince během týdnů až měsíců (Sládková, 2015, s. 236-242; Ampapa, 2019, s. 110)

### **2.3 Kurtzkeho škála Expanded disability status scale – EDSS**

EDSS – Expanded disability status scale, tzv. Kurtzkeho škála, je dvacetibodová škála, která umožňuje kvantifikovat postižení nervového systému u pacientů s RS (Dufek, 2011, s. 6). Byla publikována v roce 1983 a během let prošla mnoha změnami (Kurtzke, 1983, s. 1444-1452). Tato škála je založena na standardním neurologickém vyšetření 7 funkčních systémů (FS) a zhodnocení chůze nebo aktuální mobility či soběstačnosti. Hodnotí se funkční systém: zrakový, kmenový, pyramidový, mozečkový, senzitivní, mentální a sfinkterové



funkce. V běžné klinické praxi, především pak v RS centrech, slouží k dlouhodobému sledování pacientů. Jednoduché číselné hodnocení je totiž lépe porovnatelné než celkové neurologické vyšetření (Dufek, 2011, s. 6). Nevýhodou této škály je, že zohledňuje hlavně schopnost chůze, ne dovednosti dominantní ruky a stav kognice. Proto se někdy doplňuje o škálu Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), kterou tvoří 3 testy: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), což je orientační test paměti a koncentrace; 9 hole peg test (9-HPT) k posouzení jemné motoriky horních končetin a test rychlosti chůze na 25 stop (7,6m). Obě tyto škály dohromady pak poskytují komplexní obraz klinického stavu a skutečných schopností pacienta s RS.

Tabulka 1: Kurtzkeho rozšířená škála disability

0	normální neurologický nález (všechny FS stupeň 0)
1	žádná disability, minimální neurologický nález v 1 FS (stupeň 1)
1,5	žádná disability, minimální neurologický nález ve více než 1 FS (stupeň 1)
2	minimální disability v 1 FS (1 FS stupeň 2, ostatní 0 nebo 1)
2,5	minimální disability ve 2 FS (2 FS stupeň 2, ostatní 0 nebo 1)
3	lehká disability v 1 FS (1 FS stupeň 3, ostatní 0 nebo 1) nebo mírná disability ve 3-4 FS (3-4 FS stupeň 2, ostatní 0 nebo 1) a zároveň chůze bez omezení
3,5	chodící, ale s lehkou disability v 1 FS (1 FS stupeň 3) a 1-2 FS stupně 2 nebo 2 FS stupně 3 nebo 5 FS stupně 2 (ostatní 0 nebo 1)
4	schopnost chůze bez pomůcky a odpočinku na alespoň 500m, činnost 12 h deně navzdory relativně těžké disability sestávající z 1 FS stupně 4 (ostatní 0 nebo 1) nebo kombinace nižších stupňů přesahující limity předchozích stupňů
4,5	schopnost chůze bez pomůcky a odpočinku na alespoň 300m, činnost po většinu dne, těžká invalidita sestávající z 1 FS stupně 4 (ostatní 0 nebo 1) nebo kombinace nižších stupňů přesahující limity předchozích stupňů
5	schopnost chůze bez pomůcky a odpočinku na alespoň 200m (ekvivalentem FS je 1x stupeň 5 a ostatní 0 nebo 1 nebo kombinace nižších stupňů přesahující definici pro stupeň 4,5)
5,5	schopnost ujít bez pomoci a odpočinku 100m
6	nutná jednostranná opora (hůl, berle) k ujití alespoň 100m bez přestávky nebo s přestávkou
6,5	chůze s oboustrannou oporou (hole, berle) na alespoň 20m bez přestávky
7	pacient není schopen ujít ani 20m s oporou, převážně odkázán na vozík, na kterém se přepravuje sám, tráví na vozíku bděle alespoň 12h
7,5	pacient není schopen ujít s pomocí více než několik kroků, omezen pouze na vozík, potřebuje pomoc při transportu na vozík a jízdě na něm
8	pacient převážně odkázán na lůžko nebo vozík, ale většinu dne tráví mimo lůžko, jsou zachovány některé sebeobslužné schopnosti – obecně možnost užitečného použití horních končetin

8,5	pacient většinu dne upoutaný na lůžko, má určitou schopnost užívat horních končetin, zachovány některé sebeobslužné schopnosti
9	bezmocnost, pacient upoutaný na lůžko, schopný jíst a komunikovat
9,5	zcela bezmocný, ležící pacient, neschopný efektivně komunikovat a jíst/polykat
10	smrt v důsledku RS

Zdroj: Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-52.

## 2.4 Roztroušená skleróza a těhotenství

Roztroušená skleróza, která patří mezi chronická autoimunitní onemocnění centrální nervové soustavy, se nejčastěji začne klinicky projevovat u pacientů mezi 20. – 40. rokem života. Vykytuje se 2-3x častěji u žen než u mužů (Stráník, 2016, s. 179). U přibližně 80 % žen je RS diagnostikována ve fertilním věku, a proto je otázka případné gravidity pro tyto ženy velmi důležitá a aktuální (Zapletalová, 2014, s. 197). Pohled na případné těhotenství žen s RS se za posledních 50 let značně změnil. V 50. a 60. letech 20. století bylo ženám s RS doporučováno, aby se případného těhotenství vyvarovaly. Obavy lékařů, že zhoršení onemocnění po porodu a navození velkého počtu těžkých atak a rychlé invalidizace plynuly z nedostatečného množství poznatků získaných pouze z několika málo případů těhotenství žen s RS. Navíc neexistovala žádná účinná terapie onemocnění. V průběhu 70. až 80. let 20. století začaly být ženy s RS lépe informovány o případných rizicích, které by jim mohlo těhotenství přinést na základě důkazů získaných z velkých retrospektivních studií. Velký zlom nastal v roce 1998, kdy byly publikovány výsledky první rozsáhlé prospektivní studie Pregnancy in Multiple sclerosis – PRIMS. Tato studie neprokázala negativní vliv těhotenství na průběh onemocnění a to na krátkodobý ani dlouhodobý. Současně na přelomu tisíciletí došlo k revoluční změně v léčbě RS, zavedení terapie pomocí disease modifying drugs (léků ovlivňujících průběh onemocnění, dále DMD), které jsou vysoce účinné ve snížení počtu atak i výrazném zpomalení až zastavení invalidizace nemocných. Tato skutečnost vedla i ke změně v přístupu k těhotenstvím žen s RS (Pozzilli, 2015, s. 34). V současné době se s pacientkami s RS, které plánují graviditu, diskutuje o vhodném nastavení léčby. Každá pacientka by měla prodělat individuální konzultaci s ošetřujícím neurologem i gynekologem. Ošetřující lékař v RS centru by měl s pacientkou podrobně probrat průběh onemocnění v období těhotenství a po porodu a individuálně nastavit léčbu tak, aby byla případná rizika pro vyvíjející se plod minimalizována (Hradílek, 2018, s. 647). Myslím, že by pacientka měla s lékařem probrat to, že vůbec plánuje graviditu. Lékař by měl nastavit předtím terapii tak, aby se na ní dalo

otěhotnět (GA, IFN). Nebo pokud si to pacientka přeje, tuto terapii vysadit, ale to je krajně rizikové, protože nikdo neví, jak rychle se jí podaří otěhotnět. Vzhledem k tomu, že většina žen má relabující remitující typ onemocnění, jehož průběh lze účinně ovlivnit pomocí imunomodulačních léků, mělo by být těhotenství plánováno do období klinické stabilizace onemocnění (Zapletalová, 2014, s. 197).

#### **2.4.1 Vliv těhotenství na roztroušenou sklerózu**

Je prokázáno, že těhotenství nemá na průběh RS negativní vliv. Ve studii Confavreux et al. z konce 20. století byl zkoumán průběh RS v těhotenství a v poporodním období u 254 žen trpících RS z 12 evropských zemí. Tato studie prokázala, že v průběhu těhotenství dochází ke statisticky významnému snížení počtu relapsů v porovnání s rokem před graviditou. Nižší aktivita RS v průběhu gravidity je dána poklesem aktivity imunitního systému, což je nezbytné pro toleranci imunitně odlišného plodu v těle matky. Nejvýznamnější pokles aktivity RS byl zaznamenán ve třetím trimestru těhotenství. Naproti tomu v prvních třech měsících po porodu docházelo k nárůstu počtu relapsů, zejména pak u žen, jejichž onemocnění vykazovalo před graviditou vyšší aktivitu. To je důsledkem jednak návratu aktivity imunitního systému do stavu před těhotenstvím a jednak hormonálními změnami po porodu (Confavreux, 1998, s. 285-291). První prospektivní práce PRIMS (Pregnancy and Multiple Sclerosis) Vukusic et al. potvrdila výsledky Confavreux et al. Vukusic ve své práci uvádí, že vznik relapsu není ovlivněn způsobem porodu, podáním epidurální analgézie, ani délkou laktace (Vukusic, 2006, s. 266-270). Tvrzení, že těhotenství nezhoršuje průběh RS předkládají ve své práci i Fragoso et al., uvádí však, že je pozorováno vyšší procento císařských řezů. (Fragoso, 2018, s. 207-232).

#### **2.4.2 Vliv roztroušené sklerózy na těhotenství**

Onemocnění samotné neovlivňuje přímo fertilitu, avšak případné početí může být někdy ovlivněno sexuální dysfunkcí, či sníženým libidem. Koncepti může ovlivnit také samotné rozhodnutí partnerů, zda mít potomka při této diagnóze. Například v dotazníkové studii, které se zúčastnilo téměř 6000 respondentů, se necelých 80 % respondentů rozhodlo nemít rodinu kvůli diagnóze RS (Alwan et al., 2013, s. 351-358). Velice často se také RS pojí i s jinými autoimunitními onemocněními (např. autoimunitním zánětem štítné žlázy), která se mohou potenciálně podílet na snížení plodnosti (Šrotová, 2015, s. 656). Nejlépe je plánovat těhotenství v době klinické stabilizace onemocnění, i když víme, že nejméně 50 % žen s RS otěhotní neplánovaně (Lu, 2012, s. 251-261). K plánování těhotenství lze u žen s RS užít

hormonální antikoncepci, která není kontraindikovaná a podílí se taktéž na úpravě hormonálního stavu (Szilasiová, 2014, s. 307). U žen, které jsou dlouhodobě imobilní, je však nutné sledovat rizikové faktory pro vznik žilního tromboembolismu a zvážit raději jinou formu antikoncepce. Totéž platí i pro ženy, které užívají dlouhodobě některá antikonvulziva (phenytoin, carbamazepin, barbituráty, primidon, topiramát, oxcarbazepin), která mohou snižovat účinnost hormonální antikoncepce. I u nich je vhodné pomýšlet na jinou formu kontracepce (Houtchens et al., 2017, s. 757). Coyle uvádí, že nejbezpečnější, nejúčinnější a nejspolehlivější jsou takové metody kontracepce, které dlouhodobě, ale reverzibilně brání nechtěnému početí. Například subdermální tyčinky nebo nitroděložní tělíška (Coyle, 2016, s. 203). U párů se sníženou plodností není vyloučeno užití metod IVF (in vitro fertilizace), je však vhodné, aby byl k léčbě neplodnosti zvolen vhodný protokol (Šimůnková, 2016, s. 50-52). Jednoznačně preferován je stimulační protokol s antagonisty GnRH. Stimulační protokol s agonisty GnRH je relativně kontraindikován pro zvýšené riziko relapsu onemocnění (Hanulíková, 2018, s. 158). Riziko relapsu v důsledku stimulace agonisty GnRH bylo potvrzeno hned několika studiemi (Michel, 2012, s. 796-802; Correale, 2012, s. 682- 694). Nejrozsáhlejší soubor 32 pacientek, které podstoupily celkem 70 cyklů IVF, sledovali ve své práci Michel et al. Signifikantně vyšší riziko vzniku relapsu po stimulaci agonisty GnRH je zde vysvětlováno přímou stimulací imunitního systému. Dávky gonadotropinů užívané při tomto typu stimulačního protokolu jsou také významně vyšší ve srovnání s protokolem užívajícím antagonisty GnRH. Stimulace trvá delší dobu a dochází během ní k výrazně vyššímu kolísání hladin gonadotropinů a steroidů. Nejvíce ohroženy vznikem relapsu byly v této práci ženy, které podstoupily IVF, ale neotěhotněly. Za mechanismy, které pravděpodobně zhoršují průběh RS lze považovat dočasné přerušení léčby v souvislosti s asistovanou reprodukcí a očekávaným těhotenstvím, zvýšený stres, kterému je žena vystavena při léčbě poruchy plodnosti a imunologické změny navozené hormony, především pak výrazným kolísáním jejich hladin (Hanulíková, 2018, s. 158).

### **2.4.3 Diagnostika a sledování aktivity RS v těhotenství**

Dosud se nepodařilo jednoznačně prokázat, zda je provádění vyšetření MRI v průběhu gravidity bezpečné nebo škodlivé. Pokud se zvažuje MRI vyšetření u těhotné ženy, mělo by se zohlednit riziko vlivu tepla z radiofrekvenčních pulzů a působení velkého hluku na plod. Kvůli výše uvedenému riziku se doporučuje odložit vyšetření na období po ukončeném třetím měsíci těhotenství. MRI by měla být přesto prováděna v těhotenství pouze v nutných případech, kdy klinický benefit převáží nad možnými riziky tohoto vyšetření. Lumbální

punkce se v těhotenství provádí pouze výjimečně a to z diagnostických důvodů. Provedení lumbální punkce je bezpečné pro matku i plod. V prvním a druhém trimestru lze lumbální punkci provést bez větších obtíží. Ve třetím trimestru těhotenství však může být provedení punkce mírně zkomplikováno změněnými anatomickými poměry matky, které vznikly v důsledku těhotenství (Miller, 2014, s. 528-529).

## **2.5 Léčba**

I přes značný rozvoj vědy není nadále k dispozici léčba, která by dokázala vést k vyléčení RS. Při včasné diagnostice a dostatečně razantní terapii jsou však lékaři v současnosti schopni výrazně snížit aktivitu onemocnění a zpomalit progresi neurologického deficitu. Proto je nutné, aby bylo toto onemocnění diagnostikováno včas a podávání léků bylo zahájeno co nejdříve (Sládková, 2015, s. 236). V posledních letech došlo s příchodem nových léků k výraznému rozšíření léčebných možností u pacientů s relaps remitentní RS. Nejčastěji je užíván koncept eskalační léčby. Léčba je zahájena některým z léků, který má vysoký stupeň bezpečnosti, ale současně nižší účinnost. Pokud je efekt tohoto léku nedostatečný, léčba je eskalována na lék ze skupiny s vyšší účinností. Alternativou je koncept indukční léčby. K indukční léčbě za pomoci léků s vyšší účinností se obvykle přistupuje u pacientů s počáteční vysokou aktivitou onemocnění, např. alespoň dvěma těžkými relapsy v posledním roce, které jsou podpořeny aktivním nálezem sytících se ložisek na MRI. U léků s vyšší účinností je vyšší riziko závažnějších nežádoucích účinků. Riziko závažných nežádoucích účinků může být sníženo, pokud po určité době indukční léčby dojde k včasné deeskalaci na některý z léků s příznivějším bezpečnostním profilem (Ampapa, 2019, s. 110).

### **2.5.1 Léky DMD užívané pro léčbu RS a jejich rizikovost v období těhotenství a laktace**

Některé z léků, které jsou užívány při léčbě RS mohou negativně ovlivnit průběh gravidity případně vývoj plodu. Každá žena ve fertilním věku by proto podle Coyle měla být chráněna vhodnou kontracepcí proti neplánovanému početí (Coyle, 2016, s. 198-210). Informace týkající se pravděpodobného rizika teratogenity medikace jsou nejčastěji získány přímo od výrobce daného léku, případně z FDA klasifikace léků. FDA (americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) dělí léky do pěti kategorií podle míry rizika pro plod. Jednotlivé kategorie jsou značeny A, B, C, D a X. Nejnižší míru rizika pro plod představují léky zařazené do kategorie A. U léků této skupiny nedošlo při laboratorním testování k poškození plodu. V těhotenství jsou kontraindikovány léky patřící do kategorie X u kterých byl prokázán

teratogenní účinek na plod u zvířat i lidí. Pro zjištění informací o nežádoucích účincích léků na vývoj plodu lze také použít například teratologické či lékové databáze Reprotox a Micromedex, které jsou pravidelně aktualizovány. Tyto databáze čerpají z informačních systémů CZTIS – České teratologické informační služby (Heringová, 2010, s. 391-395).

### **Glatirameracetát**

Glatiramer acetát (dále GA) je imunomodulační lék první linie. Je tvořen 4 aminokyselinami (glutamin, alanin, tyrosin, lysin) nejčastěji zastoupenými v myelin-bazickém proteinu, hlavní stavební součásti myelinových pochv nervových vláken, které jsou cílovou strukturou postiženou u RS. Léčebný účinek GA je imunomodulační, protizánětlivý a neuroprotektivní. Jako jediný z DMD je zařazen FDA do kategorie B, což znamená, že nebyla prokázána rizika pro plod ve studiích na zvířatech (Zapletalová, 2016, s. 264 - 267). Po subkutánním podání se GA v místě vpichu rychle hydrolyzuje na jednotlivé aminokyseliny a není tak možné detekovat měřitelnou hladinu v séru. GA také nepřestupuje přes placentární bariéru. V současné době již existují poměrně rozsáhlé zkušenosti s těhotenstvími žen, které byly v průběhu prvního trimestru exponovány GA. Nebylo prokázáno, že by tato expozice zvyšovala riziko abnormalit plodu oproti zdravé populaci žen (Thone, 2017, s. 523-534; Miller, 2014, s. 527-536). Na 31. Kongresu Evropské komise pro léčbu a výzkum roztroušené sklerózy (ECTRIMS) v roce 2015 byl publikován největší soubor dat, který shrnoval údaje o 7342 těhotenstvích vystavených léčbě GA za posledních 20 let. Hodnoceny byly fyziologické porody, vrozené anomálie, perinatální poruchy, aborty, porody mrtvých dětí, extrauterinní těhotenství a jiná postižení plodu. Data z této velké databáze těhotných žen léčených GA nepotvrdila, že by se GA podílel na zvýšení rizika poškození plodu nebo fetální toxicitě (Zapletalová, 2016, s. 264-267). V současné době se považuje za akceptovatelné ponechat pacientku na terapii GA až do doby, než je těhotenství potvrzeno. V případech, kdy je onemocnění matky aktivní a v poporodním období lze předpokládat jeho časná exacerbace je možno v podávání GA pokračovat i v průběhu gravidity. Dosud nejsou k dispozici přesvědčivá data o přestupu GA do mateřského mléka. Vzhledem k jeho molekulové hmotnosti a hydrofilítě se to však jeví jako nepravděpodobné (Hradílek, 2018, s. 648).

### **Interferon beta**

Interferon beta je další lék první volby schopný snížit aktivitu onemocnění klinicky i na MRI. Bylo prokázáno, že kromě antiproliferativního účinku se podílí na snížení produkce

prozánětlivě působících cytokinů, inhibuje migraci leukocytů přes hematoencefalickou bariéru a snižuje produkci adhezivních molekul a oxidu dusného. Tlumí zánětlivou aktivitu onemocnění a napomáhá tak k reparaci tkáně. Interferony nejsou v graviditě absolutně kontraindikovány. Zejména u pacientek s vysoce aktivní RS, lze po důkladném zvážení všech rizik v léčbě pokračovat i v průběhu těhotenství (Alroughani, 2016, s. 1-8). V současné době u interferonu beta, stejně jako v případě GA, existují poměrně rozsáhlé zkušenosti s těhotenstvími žen exponovaných léčbě v prvním trimestru. Nebylo prokázáno, že by expozice v prvním trimestru zvyšovala riziko abortu nebo teratogenního poškození (Thone, 2017, s. 523-534). Některé ze studií, například systematická studie Lu et al., prokázaly vliv léčby interferonem beta na snížení porodní hmotnosti a délky a riziko porodu před 37. týdnem těhotenství (Lu, 2012, s. 1130-1135). Jiné studie však tato data nepotvrzují. Například německá studie, která srovnávala 251 těhotenství žen, léčených v prvním trimestru interferonem beta se 194 těhotenstvími žen, které interferon beta neaplikovaly, neprokázala vliv expozice interferonu beta v prvním trimestru na průměrnou porodní hmotnost, průměrnou porodní délku, zvýšené riziko předčasného porodu, spontánního potratu nebo malformací plodu (Thiel, 2016, s. 801-809).

### **Teriflunomid**

Teriflunomid je perorální léčivo s dlouhým biologickým poločasem. Jeho přítomnost lze prokázat v organismu až po 2 letech po jeho vysazení. Jedná se o derivát leflunomidu, který se používá v revmatologii k léčbě revmatoidní artritidy. Je to prokázaný teratogen patřící dle FDA do kategorie X. Jsou známy případy lidských gravidit, u kterých nebyly zaznamenány vývojové vady plodu ani u živě narozených ani u elektivních abortů, nicméně tato data jsou zatím nedostatečná. Vzhledem k prokazatelnému teratogennímu účinku u zvířat je proto aktuálně léčba teriflunomidem v těhotenství kontraindikována (Kieseier, 2014, s. 133-138). Pokud plánuje žena léčená teriflunomidem graviditu, je nutné snížit koncentraci teriflunomidu v séru pod 0,02mg/l. Doporučené koncentrace v séru lze dosáhnout zrychlenou eliminační metodou za užití cholestyraminu nebo aktivního uhlí. Z důvodu nedostatku dat týkajících se bezpečnosti kojení u žen léčených teriflunomidem a díky pravděpodobnému přestupu malé molekuly teriflunomidu do mateřského mléka, je laktace u pacientek na teriflunomidu, kontraindikována (Šimůnková, 2016, s. 52; Hradílek, 2018, s. 648).

## **Dimetyl fumarát**

Dimetyl fumarát (DMF) je malá molekula s vysokou orální biologickou dostupností s krátkým biologickým poločasem. Kompletně se metabolizuje a eliminuje se do 24 hodin parciálně ve formě CO<sub>2</sub>. Přesný mechanismus jeho účinku není zcela znám. Působí antioxidantně, protizánětlivě a potlačuje aktivitu imunitních buněk. Dle FDA tento lék patří do kategorie C (Lu, 2014, s. 92). V mnoha zemích je indikován pro léčbu relaps remitující RS v první linii léčby, v České republice jde o léčbu eskalační. Na zvířecích modelech nebyly prokázány teratogenní účinky ani případný vliv DMF na plodnost (Amato, 2015, s. 214-215). Data o lidských graviditách jsou zatím omezená. Byly zaznamenány vrozené vývojové vady plodu i spontánní potraty, avšak riziko fetálních abnormalit nebylo považováno za zvýšené oproti běžné populaci (Gold, 2015, s. 93-104). S ohledem na omezené množství dat o bezpečnosti léčby DMF v graviditě a s přihlédnutím k souhrnu údajů o přípravku nelze doporučit užívání DMF během těhotenství. Podávání DMF by mělo být ukončeno v okamžiku, kdy žena přestane užívat antikoncepci. Doposud není známo, zda DMF přestupuje do mateřského mléka, ale vzhledem k jeho malé molekule to lze předpokládat. Kojení tedy nelze u pacientek, které jsou léčeny DMF doporučit (Amato, 2015, s. 214-215).

## **Fingolimod**

Fingolimod je perorální modulátor sfingosin -1- fosfátových receptorů (dále S-1-P) s jedinečným mechanismem účinku. Snížení exprese S-1-P receptorů redukuje výstup lymfocytů z mízních uzlin, v důsledku čehož dochází k ovlivnění cirkulace prozánětlivých lymfocytů, omezení jejich vstupu do mozku a míchy a k redukcii patologické autoimunitní odpovědi vedoucí k rozvoji onemocnění RS (Havrdová, 2011, s. 297-298). Fingolimod přestupuje přes placentární bariéru a specificky moduluje S-1-P receptor na mnoha fetálních tkáních, které se účastní angiogeneze, kardiogeneze a neurogeneze v průběhu organogeneze. U 578 těhotenství žen, které byly vystaveny v prvním trimestru užívání fingolimodu, byly popsány vývojové vady plodu, ty však svou četností nepřevyšovaly běžný výskyt v populaci (Thone, 2017, s. 523-534). V případě, že pacientka plánuje těhotenství, je důležité, aby byla léčba fingolimodem přerušena alespoň 2 měsíce před plánovaným otěhotněním, aby mohlo dojít k eliminaci tohoto léku z organismu. Pokud nebylo užívání fingolimodu ukončeno 2 měsíce před početím, je nezbytně nutné pečlivé sledování plodu pomocí ultrazvuku (Šimůnková, 2016, s. 52). Míra exkrece do lidského mateřského mléka není známa, ale



vzhledem k pravděpodobnému přestupu fingolimodu do mateřského mléka není kojení doporučeno (Amato, 2015, s. 213).

### **Natalizumab**

Natalizumab (dále NZB) je humanizovaná monoklonální protilátka, která je podávána jedenkrát měsíčně formou intravenózní infuze. Významně redukuje množství relapsů za rok a snižuje množství aktivních lézí, což můžeme vidět na MRI. Je určen pro pacientky s vysokou aktivitou onemocnění, které nereagují na léky první volby, nebo u nich nelze pokračovat v terapii těmito léky z důvodu nežádoucích účinků (Miller, 2014, s. 529). Data z Tysabri Pregnancy Exposure Registry ukazují na možnost zvýšeného rizika teratogenity nebo samovolných potratů. Kongenitální anomálie, které se po užití NZB vyskytovaly, však byly různé a neměly žádný typický vzorec. Další observační studie, které se zabývaly expozicí NZB v těhotenství však neprokázaly zvýšené riziko kongenitálních anomálií ani samovolných potratů (Hellwig, 2011, s. 958-963; Ebrahimi, 2015, s. 198-205; Portaccio, 2014, s. neuvedena). V současné době se považuje za akceptovatelné přerušování léčby NZB až při potvrzení gravidity. Vysazení NZB ohrožuje pacientku návratem vysoké aktivity onemocnění, popřípadě vznikem relapsu a proto někteří z autorů připouští možnost podávání NZB ve druhém až třetím trimestru těhotenství (Miller, 2014, s. 529). Pokud je NZB užíván v těhotenství, je nezbytné po porodu pečlivě sledovat novorozence z důvodu možného rozvoje hematologických abnormalit a to zejména trombocytopenie a anémie (Ciron, 2016, s. 165-166; Heghikia, 2014, s. 891-895). NZB je vylučován do mateřského mléka, proto není pacientkám užívajícím NZB doporučeno kojit. Pokud však pacientka léčená NZB i přesto na kojení trvá, je nutné sledovat krevní obraz dítěte kvůli možným změnám (Thone, 2017, s. 523-534; Šimůnková, 2016, s. 52).

### **Alemtuzumab**

Alemtuzumab (dále ALM) je humanizovaná monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu CD52 (cluster of differentiation), který je exprimován na lymfocytech, monocytech, dendritických a NK buňkách. Vazbou na tento antigen a aktivací komplementu vede k cytolyze B i T-lymfocytů. V lymfotvorných orgánech postupně dochází k tvorbě nových lymfocytů a následně ke změně proporcí jednotlivých subpopulací lymfocytů. Hovoří se o tzv. rekonstituci imunitního systému. Byl vyvinut již v 80. letech 20. století a byl původně určen pro léčbu chronické B-lymfocytární leukémie. Nejsou k dispozici žádné studie zabývající se vlivem ALM na plod, a proto je léčivo dle FDA zařazeno do kategorie C

(Krasulová, 2016, s. 253-258). Dosavadní pozorování těhotenství po léčbě ALM neprokázala škodlivý vliv ALM na průběh gravidity. Většina pozorovaných těhotenství se však vyskytla až po 4. měsíci od poslední dávky ALM. Je nutné počítat s možnými pozdními nežádoucími účinky ALM, které mohou negativně ovlivnit průběh těhotenství. Zejména se jedná o rozvoj autoimunitního onemocnění štítné žlázy u matky případně vznik transientní neonatální Gravesovy choroby u dítěte. Graviditu je vhodné plánovat nejdříve 4 měsíce po poslední aplikaci ALM. Kojení není ženám, které jsou léčeny ALM doporučeno (Thone, 2017, s. 523-534).

### **Rituximab**

Zvýšené riziko vrozených anomálií nebylo prokázáno ve zvířecích studiích ani u těhotných žen po léčbě rituximabem (dále RTX). Je však nutno myslet na mechanismus účinku léku, který deplecí B buněk vede k významné imunosupresi. Tato významná imunosuprese by mohla mít svá rizika i pro novorozence. Je proto nutné u těchto dětí otestovat stav imunity před tím, než mají být naočkováány. Ženy, které byly léčeny RTX, by měly užívat efektivní kontracepci po dobu minimálně 12 měsíců od poslední dávky léku (Hradílek, 2018, s. 649). Ve zvířecích studiích byla zjištěna přítomnost RTX v mateřském mléce, proto se kojení pacientkám léčeným RTX nedoporučuje (Vaidyanathan, 2011, s. 116 -125).

### **Mitoxantron**

Mitoxantron (dále MIT) patří do skupiny cytostatik a imunosupresív. V organismu může být detekován až 9 měsíců po poslední dávce. Podávání infuzí tohoto léku v graviditě je kontraindikované pro genotoxicitu. Zvířecí studie i kazuistiky žen léčených MIT dokládají teratogenní efekt tohoto léku (Almas, 2016, s. 1-10). Někteří autoři uvádí, že léčba MIT může indukovat amenoreu, především pak u žen, které jsou starší 35 let (Amato, 2015, s. 213; Coyle, 2016, s. 201). Vzhledem k tomu, že přestupuje do mateřského mléka a lze jej v mléce prokázat i 28 dní po skončení terapie, je laktace u pacientek na MIT kontraindikována (Coyle, 2016, s. 201)

### **Glukokortikoidy**

Glukokortikoidy, které mají mohutný imunosupresivní a protizánětlivý účinek, patří k lékům běžně používaným k léčbě atak RS ale i dlouhodobé perorální terapii. Pokud je nutné léčit relaps onemocnění v průběhu těhotenství, mělo by být preferováno intravenózní podání

metylprednisolonu v krátkém pulzu. U pacientek ve druhém a třetím trimestru těhotenství se toto podání jeví jako bezpečné. K transplacentárnímu přestupu dochází v minimální dávce. Větší obezřetnost je nutná při podávání glukokortikoidů v prvním trimestru. Při vystavení léčbě mezi 8. a 11. týdnem gravidity dochází pravděpodobně ke zvýšení rizika rozštěpu patra. Pokud jsou glukokortikoidy podávány kontinuálně, mohou způsobit předčasné prasknutí plodových obalů, poruchu elektrolytové rovnováhy a hypoglykémii novorozence (Šimůnková, 2016, s. 50-52; Hradílek, 2018, s. 649).

### **Azathioprin**

Azathioprin (dále AZA) je antimetabolit používaný v kombinaci s kortikoidy k potlačení imunitní odpovědi. Přestupuje přes placentární bariéru, ale vzhledem k tomu, že plod nemá enzymatickou výbavu, která by jej dokázala metabolizovat, je plod pravděpodobně chráněn před možnými teratogenními účinky. Rozsáhlé zkušenosti s užíváním AZA těhotnými ženami po transplantacích nebo s autoimunitními chorobami neprokázaly, že by AZA měl teratogenní efekt. Z tohoto důvodu není nutné léčbu AZA přerušovat před plánovaným otěhotněním ani v průběhu gravidity. AZA proniká do mateřského mléka a proto není kojení u pacientek užívajících AZA doporučováno (Ferrero, 2014, s. 1823-1831).

### **Cyklofosfamid**

Cyklofosfamid je cytotoxická látka a univerzální teratogen, který způsobuje malformace všech základů orgánů. Toxicky působí na ovariální folikuly a podílí se tak na snížení ovariální rezervy a případném ovariálním selhání. Podávání cyklofosfamidu ženám s RS zapříčinilo vznik amenorey až u 33 % žen, především pak u pacientek starších 31 let (Amato, 2015, s. 213-214). Léčba cyklofosfamidem v průběhu gravidity je z důvodu teratogenních účinků cyklofosfamidu kontraindikována. Patti et al. se zabývali vlivem léčby cyklofosfamidem na graviditu žen s RS, které byly tímto preparátem léčeny v období před početím dítěte. Z celkového počtu 11 žen, které otěhotněly v době po léčbě cyklofosfamidem jich porodilo 10, z toho 5 předčasně před 37. týdnem těhotenství. Jedna žena se rozhodla pro umělé ukončení těhotenství. Po porodu byly všechny děti sledovány a nebyly u nich zjištěny žádné malignity ani poruchy ve vývoji (Patti, 2014, s. e41-e44). Vzhledem k přestupu cyklofosfamidu do mateřského mléka nelze ženám užívajícím cyklofosfamid laktaci doporučit (Hradílek, 2018, s. 649).

## **Intravenózní imunoglobuliny**

Intravenózní imunoglobuliny (dále IVIG) mají mnohočetné imunoregulační účinky ovlivňující činnost T i B lymfocytů. Jedná se o koncentrát imunoglobulinů převážně třídy IgG a protizánětlivých cytokinů, který byl získán z plazmy zdravých dárců. Doposud nebyl prokázán negativní vliv na průběh těhotenství nebo imunitní systém novorozence. Podávání IVIG v průběhu těhotenství a kojení se zdá být bezpečné (Hradílek, 2018, s. 649; Heringová 2010, s. 394).

## **Daclizumab**

Daclizumab je protilátka proti znaku CD25, což je alfa podjednotka receptoru pro IL-2. Jeho vyřazením se omezí aktivace autoagresivních lymfocytů bez poškození funkce imunitního systému. Aktivuje rovněž NK buňky, což by mělo mít vliv na regulaci zánětu v CNS. V současnosti se používá k potlačení rejekční reakce po orgánových transplantacích. U pacientů s relaps remitentní RS by měl být podáván pouze v případě, že neměli dostatečnou odezvu na dva nebo více podávaných léků. Toto opatření je z důvodu závažných vedlejších účinků (poškození jater a imunitního systému), které při podávání tohoto léku hrozí. Klinická studie, která sledovala 38 gravidních žen, které byly léčeny daclizumabem neprokázala, že by riziko spontánního potratu nebo předčasného porodu, bylo u těchto žen zvýšeno ve srovnání s běžnou populací. Léčba také neměla negativní vliv na plodnost, prenatalní a postnatalní vývoj a růst. Vzhledem k omezenému počtu těhotných, které byly sledovány, je však nutné, aby byla tato zjištění potvrzena nebo vyvrácena dalšími studiemi s větším počtem gravidních žen, které byly vystaveny terapii daclizumabem (Gold, 2016, s. 169-182).

## **Cladribin**

Cladribin je analogen purinového nukleosidu, který je rezistentní vůči enzymu adenosindeamináze. Rezistence vůči enzymu způsobuje akumulaci cladribinu uvnitř buněk, inhibici DNA a RNA a následnou elektivní depleci T i B lymfocytů s minimálním vlivem vůči ostatním tkáním. Hladina lymfocytů se postupně vrací k normě, avšak změny imunitního systému přetrvávají trvale (Ampapa, 2019, s. 111). Ze studií na zvířatech bylo zjištěno, že cladribin prokazuje teratogenní, embryotoxické a fytotoxické účinky a také zvyšuje počet spontánních potratů. Rizika pro lidský plod byla také prokázána. Z tohoto důvodu nelze těhotenství pacientkám užívajícím cladribin doporučit. Ženy by po dobu užívání a alepoň 6 měsíců od poslední dávky měly být chráněny vhodnou antikoncepcí. Dosud nejsou

k dispozici data o přestupu cladribinu do mateřského mléka, jeho exkreci je však nutné předpokládat. Kojení nelze u pacientek léčených tímto lékem doporučit (Hradílek, 2018, s. 648).

### **2.5.2 Symptomatická léčba v graviditě**

Z klinických studií máme pouze omezené množství dat týkající se vlivu symptomatické léčby RS na těhotenství a plod. Mezi léky, které jsou nejčastěji užívány, mohou být zařazena centrální myorelaxancia, antikonvulziva, analgetika, hypnotika, antidepressiva, anxiolytika, antivertiginóza, agonisté dopaminu a parasympatolytika. Standardně se doporučuje přerušit symptomatickou léčbu ještě před plánovaným početím dítěte (Miller, 2014, s. 529; Szilasiová, 2014, s. 308).

### **2.5.3 Vitamínová podpora v graviditě**

Coyle uvádí, že každá žena s RS, která plánuje těhotenství, by měla být informována o vhodnosti užívání vitamínů a kyseliny listové v prekoncepčním období. Měla by být také upozorněna, že je vhodné omezit konzumaci alkoholu, kouření a dodržovat zásady zdravé výživy. Naprostou nutností je pak dostatečné množství spánku (Coyle, 2016, s. 202). Doporučená denní dávka kyseliny listové se pohybuje v rozmezí od 0,4-1,0 g/den. Doporučeno je taktéž podávání vitamínu D v dávce 1000-2000 IU/den a to ve formě kapek, případně formě perorální. Vlivem snížené koncentrace vitamínu D v séru na vznik relapsu v období po porodu se zabývala nizozemská studie. Bylo zjištěno, že hladina vitamínu D u žen trpících RS je velmi podobná hladině u zdravých žen. Autoři tedy uvádí, že neexistuje žádný důvod pro suplementaci vitamínu D v množstvích větších než je tomu u zdravých žen (Runia, 2015, s. 479-483).

## **2.6 Porod u ženy s RS**

Těhotné ženy s RS mohou být sledovány podle doporučení ČGPS o zásadách dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství. Časně ani pozdní těhotenské komplikace nevznikají v důsledku základního onemocnění. Porod pacientek s RS může být veden bez zvláštních opatření, dle rozhodnutí porodníka. Pokud je pacientka stabilizovaná, pak není onemocnění RS indikací k provedení císařského řezu (Hanulíková, 2018, s. 158-159). Bylo prokázáno, že způsob vedení porodu nemá vliv na průběh onemocnění v postpartálním období. Porod plánovaným císařským řezem nepůsobí protektivně proti rozvoji relapsu

nemoci. U žen, u kterých byl porod veden per vias naturales, totiž docházelo ke stejnému procentu relapsů jako u těch, jejichž těhotenství byla ukončena císařským řezem (Pastó, 2012, s. 1-7). Císařský řez také představuje vyšší zátěž pro imunitní systém rodičky, proto by neměl být upřednostňován a měl by být proveden pouze na základě porodnické indikace. Coyle uvádí, že jedinou výjimkou, kdy je možné uvažovat o provedení císařského řezu z neporodnické indikace, je výrazný motorický hendikep pacientky, například paraplegie (Coyle, 2016, s. 204). Hanulíková a kolektiv se zabývali analýzou dat týkajících se výsledků těhotenství u 76 žen s relaps – remitentní RS, které porodily ve FN Motol Praha mezi lety 2003-2011. Sledovali vliv těhotenství na aktivitu RS a jejich zájem byl především zaměřen na možnou závislost mezi způsobem porodu, použitou analgezií a kojením a vznikem akutní ataky v poporodním období. Zaměřili se také na vliv RS na průběh těhotenství, především pak na těhotenské komplikace u pacientek s RS, odlišnosti ve vedení porodu a výsledky novorozenců. Ze sledovaného souboru 76 těhotných žen s RS jich 57 (75 %) porodilo vaginálně bez komplikací a bez nutnosti instrumentálního ukončení druhé doby porodní za užití vakuumextraktoru nebo porodnických kleští. Zbývající těhotenství byla ukončena akutním nebo plánovaným císařským řezem z porodnické indikace. Mezi indikacemi pro ukončení byly zastoupeny například akutní hypoxie plodu, preeklampsie, intrauterinní růstová restrikce, vícečetná gravidita nebo stav po císařském řezu. Autoři neprokázali, že by ženy s RS byly ohroženy vyšším procentem těhotenských komplikací ve srovnání s běžnou populací (Hanulíková, 2013, s. 27-32). Způsobem vedení porodu u pacientek s RS se zabývaly i práce jiných autorů. Například z metaanalýzy brazilských autorů vyplynulo, že v průměru 21,4 % porodů pacientek s RS bylo ukončeno císařským řezem (Finkelzstejn, 2011, s. 790-797). Procento císařských řezů se výrazně lišilo v jiné rozsáhlé studii z USA, kde císařským řezem porodilo 42,4 % žen s RS. Je však nutno uvést, že i v běžné populaci USA bylo poměrně velké procento (32,8 %) gravidit ukončováno císařským řezem (Hanulíková, 2013, s. 27-32). Jiné výsledky předložila studie z Norska, kde bylo ukončeno císařským řezem 17,2 % gravidit žen s RS a 7,8 % fyziologicky probíhajících těhotenství (Dahl, 2008, s. 623-627). Z výše uvedených výsledků studií tedy vyplývá, že RS není indikací k ukončení gravidity plánovaným císařským řezem a procento provedených císařských řezů do jisté míry souvisí i s regionálními zvyklostmi (Hanulíková, 2013, s. 31). Finská prospektivní studie, jejímž cílem bylo sledovat 61 těhotných žen s RS od raného těhotenství až do období 6 měsíců po porodu, poukázala na vyšší riziko ukončení druhé doby porodní pomocí vakuumextraktoru nebo porodnických kleští. Autoři v této studii dávali potřebu instrumentálního ukončení porodu do přímé souvislosti s vyšším rizikem vyčerpání a únavy

u rodiček s RS. Jako další predisponující faktory byly v této studii uváděny neuromuskulární perineální slabost a spasticita, které lze zařadit mezi symptomy tohoto onemocnění (Jalkanen, 2010, s. 950-955). Jak uvádí Hanulíková, během porodu lze ženě s RS podat běžně užívané léky. Mezi tyto léky patří například uterotonika, spazmolytika, tokolytika nebo antibiotika.

### **2.6.1 Analgémie a anestézie při porodu žen s RS**

Poměrně dlouho byla celková anestézie jedinou metodou anestézie, která přicházela u žen s RS v úvahu. Spinální anestézie nebyla z důvodu obav z možného vzniku exacerbace onemocnění používána. Tyto obavy vycházely z přesvědčení, že lokální anestetika působí toxicky na demyelinizovanou bílou hmotu. Neurotoxické působení lokálních anestetik však nebylo prokázáno a tento typ anestézie lze tedy s výhodou používat při porodu. Vznikem akutní ataky v postpartálním období v souvislosti s použitím epidurální analgémie při porodu se zabývali i Hanulíková a kol. V souboru 22 žen, u kterých byla během porodu použita epidurální analgémie, se akutní ataka objevila u 13,6 % žen. Ve druhé skupině 54 žen, u kterých epidurální analgémie použita nebyla, se akutní ataka objevila u 25,9 % žen. Z výše uvedených výsledků by se dalo usuzovat, že užití tohoto typu analgémie při porodu je relativní ochranou před rozvinutím akutní ataky. Vzhledem k malé velikosti souboru sledovaných žen se nicméně tato skutečnost autorům nepodařila dostatečně prokázat (Hanulíková, 2013, s. 27-32). Vlivem způsobu porodu a použité porodnické analgémie nebo anestézie na vznik relapsu v období 6 měsíců po porodu se zabývala retrospektivní studie Harazimové et al. Autoři v této studii neprokázali, že by způsob porodu nebo použitý typ porodnické analgémie nebo anestézie měli statisticky signifikantní vliv na průběh onemocnění v období 6 měsíců postpartálně (Harazim, 2018, s. e01082).

## **2.7 Kojení u ženy s RS**

Šestinedělí a období kojení je považováno za rizikovější ve srovnání s těhotenstvím díky změnám hladin těhotenských hormonů. Po porodu dochází k jejich prudkému poklesu a zároveň dochází k vzestupu hormonu prolaktinu. Zejména první tři měsíce po porodu jsou považovány za období s vyšším rizikem klinické i MRI aktivity onemocnění (Hradílek, 2018, s. 650). První měsíce po porodu jsou také pro každou ženu nesmírně náročné. Je vystavena zátěži fyzické, ale i psychické. Péče o novorozence je často spojena se spánkovou deprivací a nedostatkem odpočinku. Dochází ke stupňování únavy, která je častým symptomem RS a fyzické vyčerpání je následně doprovázeno i psychologickými problémy. Není tak velký

prostor pro individuální organizaci denního režimu, která má pro nemocné s RS velký význam. Jakmile však dojde k nastolení režimu matky, dítěte a ženě se dostává dostatečné podpory ze strany rodiny, stav se kompenzuje (Zapletalová, 2019, s. 34). Kojení je pro novorozence i kojence důležité z důvodu ontogenetického vývoje imunitní reaktivity. Pouze mateřské mléko obsahuje přímé protektivní faktory, které přispívají k ochraně novorozence prostřednictvím protilátek třídy IgG, které jsou přenášeny transplacentárně. Mimo to mateřské mléko obsahuje i biologicky aktivní látky a buněčné elementy matky, které určují celoživotní imunitu. Za klíčové jsou považovány prebiotické oligosacharidy, které představují nenahraditelný podnět pro vytvoření normální střevní mikrobioty u novorozence. Tato přirozená mikrobiota kojeného dítěte má pozitivní vliv na vytvoření zdravé systémové i slizniční imunity člověka (Zapletalová, 2019, s. 163-164). Dostupná epidemiologická data dokládají, že kojení je zásadní pro fyziologickou individuální imunitní reaktivitu. Neexistují však žádná doporučení ani obecná shoda týkající se délky laktace. Lze se však shodnout na tom, že délka laktace v rozmezí 8-10 měsíců pokrývá kritické období, které je nezbytné pro nastavení homeostatických mechanismů v imunitním systému. Laktace trvající déle než 10 měsíců jistě není na škodu, avšak nepředstavuje už zásadní benefit pro dítě, ale především zvýšenou zátěž pro matku, což nemusí být u matek s RS vhodné (Holmoy, 2016, s. 1726-1729). Dosud panují rozporuplné pohledy na vliv laktace na průběh a aktivitu onemocnění. Podle původních názorů nebylo kojení pro vývoj dítěte nezbytné. Bylo považováno za rizikové pro matky s RS. Ještě na počátku nového tisíciletí se ženám s RS kojení nedoporučovalo a velmi brzy po porodu bylo ukončováno, aby mohly být převedeny na imunomodulační léčbu. V současné době nejsou žádné pochyby o významu laktace pro fyziologický vývoj dítěte. Klinická studie Hellwiga et al. z roku 2015 navíc poukazuje na vliv výlučného kojení na snížení aktivity onemocnění RS a snížení rizika relapsů (Hellwig et al., 2015, s. 1132-1138). Pozitivní efekt kojení na aktivitu poškozujícího zánětu je vysvětlován především hormonálními změnami, které kojení vyvolává. Zejména jde o udržování vysoké hladiny prolaktinu a nízkých hladin luteinizačního hormonu, estradiolu a progesteronu, na jejichž podkladě vzniká u kojících žen laktační amenorea (Langer-Gould et al., 2017, s. 563-569). Bezpečnost a prospěšnost kojení u žen s RS dokládají i další klinické studie, které uvádí, že výlučné kojení v prvních měsících je pro matku bezpečné a benefit pro dítě je nesporný (Langer-Gould et al., 2017, s. 563-569; Hellwig et al., 2015, s. 1132-1138). Fabian provedl metaanalýzu 12 studií, která zahrnovala 869 pacientek, které kojily a 689 pacientek, které nekojily. U kojících žen byl zaznamenán pokles počtu relapsů v průběhu jednoho roku po porodu o 47 %. Z analýzy tedy vyplývá, že kojení je pro ženu s RS bezpečné, možné



a dokonce prospěšné. Dle Fabiana by měly být ženy s RS v kojení podporovány (Fabian, 2016, s. 837-850). Všechna výše uvedená fakta jsou cenná, vychází však z metaanalýz studií a experimentálních výsledků. Je proto nutné, aby byl průběh poporodního období pečlivě sledován u každé pacientky s RS a to zcela individuálně s přihlédnutím k aktivitě onemocnění a celkovému průběhu onemocnění před graviditou a v těhotenství. Pokud je u žen vysoká aktivita onemocnění před porodem, je vhodné uvažovat o časném návratu k léčbě DMD. Vždy je potřeba zohlednit neurologický nález, klinickou aktivitu i nálezy na magnetické rezonanci. Velice důležité je, aby se na rozhodnutí o dalším postupu a délce kojení spolu s pacientkou podílel i lékař. Pro vývoj novorozенého dítěte je jistě důležité, aby byla matka v kompenzovaném stavu a to i za cenu toho, že bude dokrmováno umělou výživou případně kojeno po kratší dobu (Zapletalová, 2019, s. 33-36).

### **2.7.1 Management léčby RS v postpartálním období**

V průběhu šestinedělí by měla každá žena s RS absolvovat kontrolní vyšetření u neurologa. Za 6-8 týdnů po porodu je vhodné provést nativní MRI mozku a nález srovnat se stavem před těhotenstvím. Pokud v tomto období lékař prokáže aktivitu onemocnění klinicky nebo na MRI, je vhodné, aby žena přestala kojit a měla by být znovuzahájena terapie DMD. V případě ataky onemocnění je nutné podat pulz metylprednisolonu. V případě přetrvávající klinické aktivity je nevyhnutelné uvažovat o eskalaci léčby. V případě, že je žena průkazně stabilizovaná klinicky a stabilizovaný je i nález na MRI, lze ženě kojení během prvních 6 měsíců po porodu doporučit. Kojení by však mělo být výlučné a příkrmy by neměly být podávány před 4. měsícem věku dítěte. V 6. měsíci věku dítěte je vhodné provedení kontrolní MR a případné ukončení kojení. Pokud je onemocnění klinicky stabilizované, je doporučeno určit další terapii dle vývoje na MRI. Některé ženy, jejichž stav je klinicky i na MRI stabilizovaný, si přejí dále pokračovat v kojení. Po zvážení všech rizik a se souhlasem matky lze některé léky běžně používané k léčbě RS ponechat i během kojení u dětí starších 6 měsíců. Celková doba kojení by ale i přesto neměla přesáhnout 8 měsíců.

I když jsou v současnosti známy léky, jejichž podání v těhotenství, je pro plod bezpečné, o bezpečnosti pokračující terapie imunomodulačními léky u kojící matky toho víme jen málo. V úvahu je nutno brát věk kojence a koncentraci léku v mateřském mléce. Více ohroženi jsou kojenci, kteří se narodili předčasně, případně kojenci, kteří mají problémy v oblasti trávicího traktu. U kojených dětí mladších 4 měsíců je riziko zvýšené ve srovnání s kojenci staršími. Přejechod léku do mateřského mléka je závislý na několika faktorech.

Nejdůležitější z nich jsou molekulová váha léku a jeho vazba na bílkovinu. Léky, které se vážou na bílkovinu, do mateřského mléka prakticky nepřechází. Aby mohlo být pro kojence určeno riziko plynoucí z podání léku matce, lze stanovit tzv. relativní dávku pro kojence (relative infant dose, RID). Jako bezpečný lze pak považovat lék podaný matce, jehož RID je menší než 10 % (Almas et al., 2016, s. 1-10).

### **Interferon beta**

Dosud existují pouze omezená data týkající se užívání interferonu beta během laktace. Byla publikována malá studie, která sledovala 6 kojících matek a prokázala přechod minimálního množství interferonu beta do mateřského mléka. U žádného kojence z této malé skupiny nebyly popsány žádné nežádoucí účinky. Interferony beta mají navíc velkou molekulovou hmotnost, váží se na T lymfocyty a jsou distribuovány mimo plazmu (Hale et al., 2012, s. 123-125).

### **Glatiramer acetát**

GA má velkou molekulovou hmotnost a díky tomu je jeho přenos do mateřského mléka nepravděpodobný. Po subkutánním podání je navíc depolymerizován na jednotlivé aminokyseliny a jeho biologická dostupnost pro kojence je tedy ztracena (Hradílek, 2018, s. 650).

### **Metylprednisolon**

Metylprednisolon přechází do mateřského mléka a RID je 0,4 – 3 %. Koncentrace léku v mateřském mléku je tak velmi nízká. Dávka, kterou dostane plně kojené dítě je dokonce nižší než jeho denní produkce kortizolu. Pokud nechceme kojence vůbec vystavovat působení metylprednisolonu, je vhodné, aby bylo kojení odloženo za 2-4 hodiny po infuzi s tímto lékem (Boz et al., 2017, s. 1205-1211).

V klinické praxi se za zcela bezpečné léky během laktace považují IVIG. Proto se běžně podávají jednak k léčbě ataky nebo ke stabilizaci onemocnění v případě známek aktivity procesu na MRI, pokud nemocná trvá na pokračování kojení.

## **3 Výzkumná část**

### **3.1 Výzkumné cíle**

Cílem práce je zmapovat průběh těhotenství u žen s roztroušenou sklerózou, vysledovat možnou závislost aktivity onemocnění na délce kojení.

#### **Dílčí cíle**

**Dílčí cíl 1:** Zjistit, zda se průběh těhotenství u žen s roztroušenou sklerózou liší od průběhu těhotenství u zdravých žen.

**Dílčí cíl 2:** Zjistit, zda je rozdíl ve vedení a způsobu porodu u žen s roztroušenou sklerózou ve srovnání se zdravými ženami.

**Dílčí cíl 3:** Zjistit, zda aktivita onemocnění v poporodním období závisí na délce kojení.

### **3.2 Metodika sběru dat**

Metodou výzkumu byla zvolena retrospektivní analýza dokumentace doplněná o kvantitativní šetření pomocí nestandardizovaného dotazníku vlastní konstrukce. Ve spolupráci s lékaři Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění (RS centra) Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc byly vyhledány nemocné, které byly od ledna 2014 do prosince 2018 gravidní a porodily. Ze zdravotnické dokumentace byly získány údaje o délce trvání onemocnění, formě RS, léčbě před otěhotněním, stupni postižení dle Kurtzkeho škály EDSS (Expanded Disability Status Scale) před otěhotněním, po porodu a po ukončení kojení a údaje o počtu atak v posledním roce před otěhotněním a po porodu. Dále pacientky vyplnily dotazník (Příloha 1) týkající se průběhu těhotenství, porodu, délky kojení a příčiny ukončení kojení. Dotazník byl anonymní, před jeho vyplněním byl dán informovaný souhlas s účastí a zpracováním získaných dat (Příloha 2). Šetření bylo schváleno Etickou komisí Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci (Příloha 3) i vedením Fakultní nemocnice Olomouc (Příloha 4).

### **3.3 Charakteristika souboru**

Pro výzkum byly vybrány všechny ženy s RS, které byly od ledna 2014 do prosince 2018 gravidní a porodily a současně byly plně neurologicky sledovány v RS centru Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Do souboru byly zařazeny všechny ženy

nezávisle na věku, délce trvání onemocnění a terapii. Tyto ženy byly osloveny při čekání na pravidelnou kontrolu v RS centru.

### **3.4 Realizace výzkumu**

Výzkumné šetření probíhalo od začátku února 2019 do začátku dubna 2019 v RS centru Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc, které vyslovilo souhlas s výzkumným šetřením na jeho pracovišti (Příloha 2). O rozdávání dotazníků byly požádány všeobecné sestry ambulance RS centra. Z celkového počtu 45 rozdaných dotazníků (100 %) byla návratnost 45 dotazníků (100 %), 4 dotazníky byly vyřazeny pro nesplnění kritérií. Celkem bylo pro statistické zpracování použito 41 dotazníků (91,11 %).

### **3.5 Metodika zpracování dat**

Dotazník byl složen z 8 otevřených otázek, které umožňovaly vlastní tvorbu odpovědi. Data byla zapisována a vyhodnocována v programu Microsoft Office Excel. Otázky a odpovědi byly popsány četnostními tabulkami a číselně kódovány pro statistické zpracování a ověřování. Výsledky byly zpracovány ve formě tabulek a grafů.

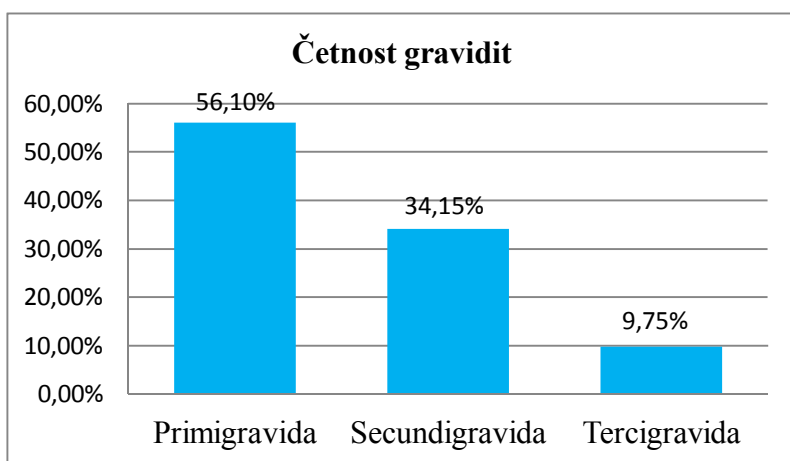
## 3.6 Dílčí výsledky výzkumu

### 3.6.1 Položky dotazníku

**Otázka č. 1:** O kolikátou graviditu se jednalo?

Tabulka 2: Četnost gravidit

Gravidita	Počet žen	%
Primigravida	23	56,10%
Secundigravida	14	34,15%
Tercigravida	4	9,75%
<b>Celkový součet</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 1: Četnost gravidit

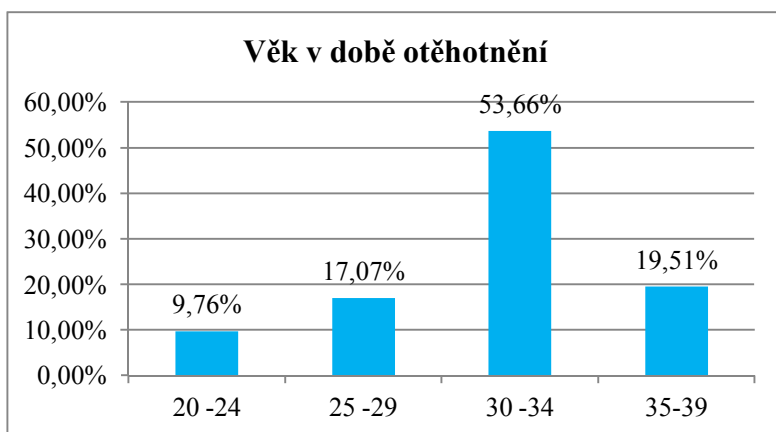
#### **Komentář k otázce č. 1:**

Tabulka a obrázek 1 ukazují rozložení respondentek podle pořadí těhotenství ve zkoumaném období od ledna 2014 do prosince 2018. Nejvíce žen – 23 (56,10 %) bylo ve stanoveném období těhotných poprvé, 14 žen (34,15 %) bylo těhotných podruhé a nejméně zastoupenou skupinu tvořily 4 ženy (9,75 %), které byly těhotné potřetí.

## Otázka č. 2: Kolik let Vám bylo v době zjištění gravidity?

Tabulka 3: Věk v době otěhotnění

Věk	Průměr	SD	Median	Minimum	Maximum
	31,61	4,11	32	22	39



Obrázek 2: Věk v době otěhotnění

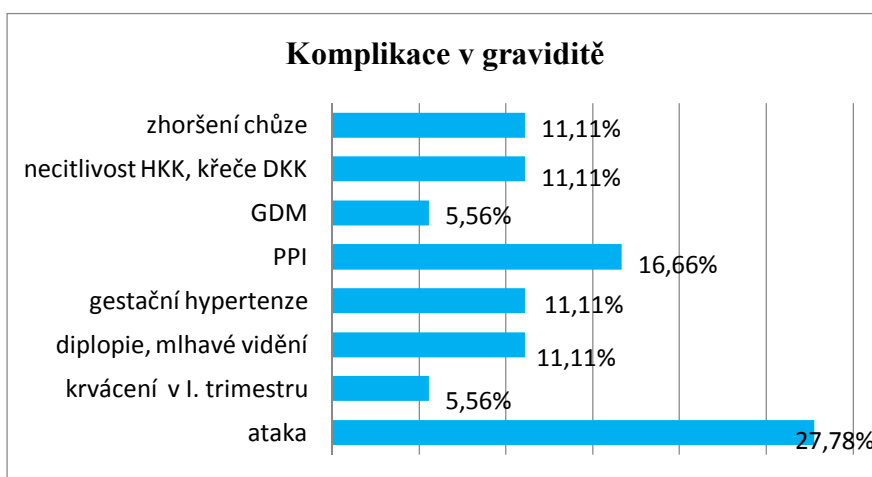
### Komentář k otázce č. 2:

Průměrný věk pacientek v době zjištění gravidity byl 31,61 let. Nejmladší ženě ze zkoumaného souboru bylo 22 let, nejstarší pak 39 let. Jak ukazuje obrázek 2, nejvíce žen (22 žen; 53,66 %) patřilo do věkové skupiny 30-34 let. Druhá nejpočetnější skupina (8 žen; 19,51 %) byla skupina žen ve věku 35-39 let. 7 žen (17,07 %) patřilo do věkové skupiny 25-29 let. Nejméně početnou skupinu tvořily 4 ženy (9,76 %) ve věku 20-24 let.

### Otázka č. 3: Měla jste v průběhu těhotenství nějaké komplikace? Ve kterém týdnu a jaké?

Tabulka 4: Komplikace v graviditě

Komplikace v graviditě	Počet žen	%
ano	16	39,02%
ne	25	60,98%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 3: Komplikace v graviditě

GDM – gestační diabetes mellitus, PPI – hrozící předčasný porod

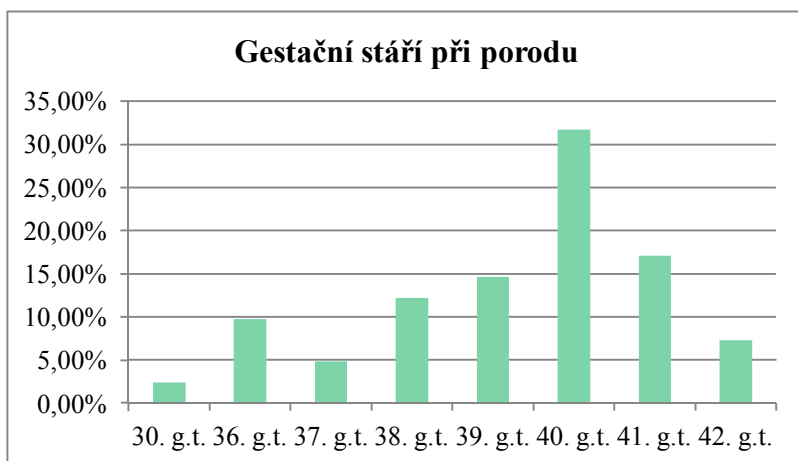
### Komentář k otázce č. 3:

Výskyt komplikací v graviditě ukazuje tabulka a obrázek 3. U 25 žen (60,98 %) ze sledovaného souboru se v průběhu těhotenství nevyskytly žádné komplikace. Naproti tomu 16 žen (39,02 %) uvedlo výskyt nejméně jedné komplikace v těhotenství. Nejvíce zastoupenou komplikací u těchto 16 žen, byl vznik akutní ataky v těhotenství. K atace došlo u 5 žen (27,78 %). Druhá nejčastější komplikace, která se objevila u 3 žen (16,66 %) bylo zkracování děložního hrdla a tedy riziko předčasného porodu. Jako další komplikace uváděly ženy zhoršení chůze (2 ženy; 11,11 %), necitlivost horních končetin a křeče dolních končetin (2 ženy; 11,11 %), gestační hypertenzi (2 ženy; 11,11 %) a poruchy zraku (2 ženy; 11,11 %). Pouze těhotenství 1 ženy (5,56 %) komplikoval gestační diabetes mellitus. V případě 1 ženy (5,56 %) došlo ke krvácení v prvním trimestru těhotenství.

#### Otázka č. 4: Ve kterém týdnu gravidity jste rodila?

Tabulka 5: Gestační stáří při porodu

Gestační stáří při porodu	Počet žen	%
30. g.t.	1	2,44%
36. g.t.	4	9,76%
37. g.t.	2	4,88%
38. g.t.	5	12,20%
39. g.t.	6	14,63%
40. g.t.	13	31,71%
41. g.t.	7	17,07%
42. g.t.	3	7,32%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 4: Gestační stáří při porodu

#### Komentář k otázce č. 4:

Nejvíce respondentek porodilo ve 40. týdnu těhotenství (13 žen, 31,71 %). V termínu, tedy mezi 37. - 42. týdnem těhotenství porodilo celkem 36 žen (87,80 %). Předčasný porod, tedy porod před 37. týdnem těhotenství udávalo 5 žen (12,20 %).

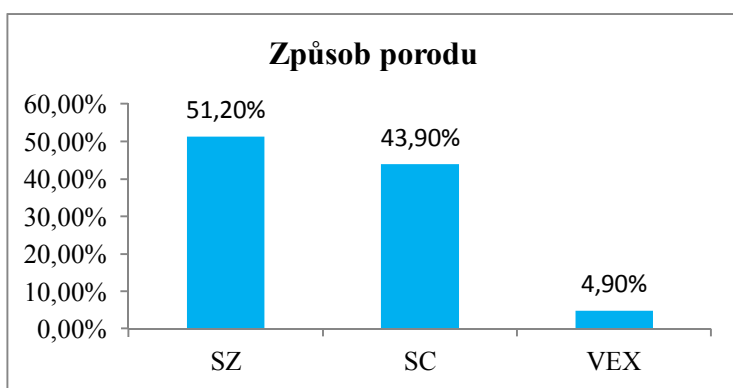


**Otázka č. 5:** Rodila jste přirozeně nebo císařským řezem? Pokud císařským řezem, z jakého důvodu?

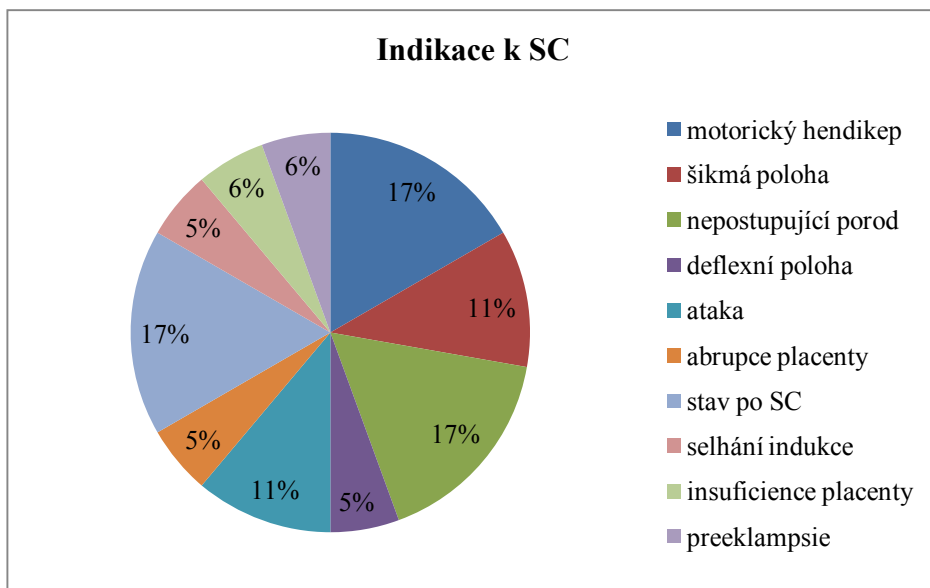
Tabulka 6: Způsob porodu

Způsob porodu	Počet žen	%
SZ	21	51,20%
SC	18	43,90%
VEX	2	4,90%
<b>Celkový součet <math>\Sigma</math></b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>

SZ – spontánní záhlavím, SC – císařský řez, VEX- vakuumextrakce



Obrázek 5: Způsob porodu



Obrázek 6: Indikace k císařskému řezu

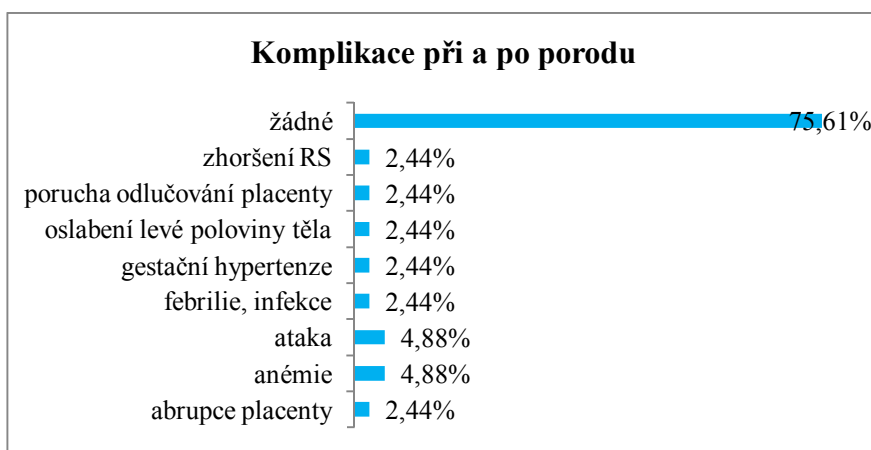
### **Komentář k otázce č. 5:**

Nekomplikovaným vaginálním porodem bylo ukončeno 21 těhotenství (51,20 %). V případě 2 žen (4,90 %) bylo nutné instrumentální ukončení druhé doby porodní za užití vakuumextraktoru. Císařským řezem porodilo 18 žen (43,90 %). Indikace k provedení císařského řezu shrnuje Obrázek 6. Převážná většina indikací k císařskému řezu (72,22 %) byla čistě porodnická. Zastoupeny byly šikmá poloha (11,11 %), nepostupující porod (16,67 %), deflexní poloha plodu (5,56 %), abrupce placenty (5,56 %), stav po císařském řezu (16,67 %), neúspěšná indukce (5,56 %), insuficience placenty (5,56 %) a preeklampsie (5,56 %). Neporodnické indikace (27,78 %) zahrnovaly výrazný motorický hendikep rodičky (16,67 %) a ataku (11,11 %).

### Otázka č. 6: Měla jste nějaké komplikace při porodu nebo po porodu? Jaké?

Tabulka 7: Komplikace při a po porodu

Komplikace při a po porodu	Počet žen	%
abrupce placenty	1	2,44%
anémie	2	4,88%
ataka	2	4,88%
febrilie, infekce	1	2,44%
gestační hypertenze	1	2,44%
oslabení levé poloviny těla	1	2,44%
porucha odlučování placenty	1	2,44%
zhoršení RS	1	2,44%
žádné	31	75,61%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 7: Komplikace při a po porodu

#### Komentář k otázce č. 6:

Převážná většina žen (31 žen; 75,61 %) neudávala žádné komplikace během porodu ani v období po porodu. 2 ženy (4,88 %) uvedly, že po porodu trpěly posthemoragickou anémií z důvodu větší krevní ztráty při porodu. Další 2 ženy (4,88 %) uvedly, že v poporodním období prodělaly ataku. Jako další komplikace byly zmiňovány zhoršení onemocnění (1 žena; 2,44 %), porucha odlučování placenty (1 žena; 2,44 %), oslabení levé poloviny těla (1 žena; 2,44 %), gestační hypertenze (1 žena; 2,44 %) a febrilie v důsledku infekce (1 žena, 2,44 %).

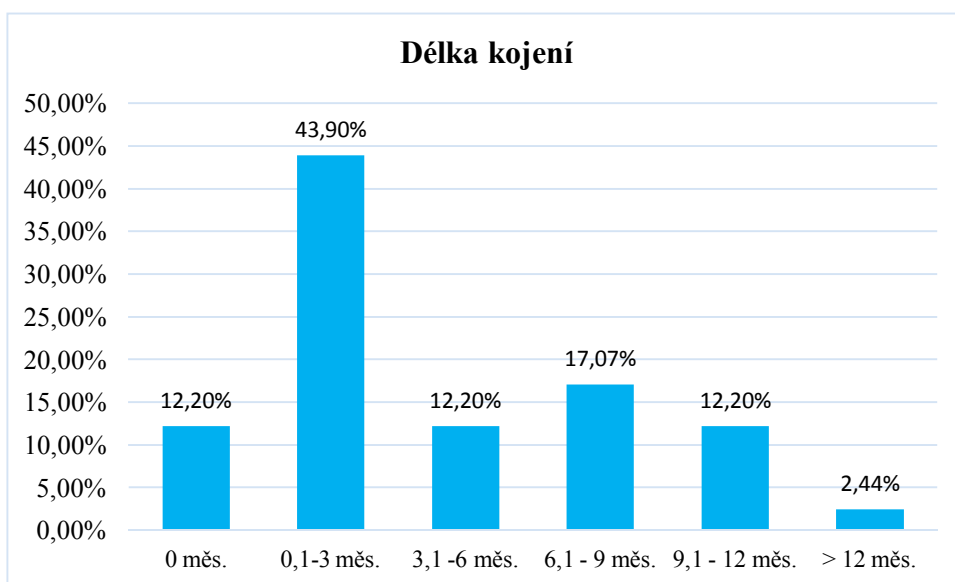
## Otázka č. 7: Jak dlouho jste kojila?

Tabulka 8: Kojení

Kojení	Počet žen	%
Ano	36	87,80%
Ne	5	12,20%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>

Tabulka 9: Délka kojení (v měsících)

Délka kojení	Průměr	SD	Median	Minimum	Maximum
	4,34	3,72	3	0	14



Obrázek 8: Délka kojení

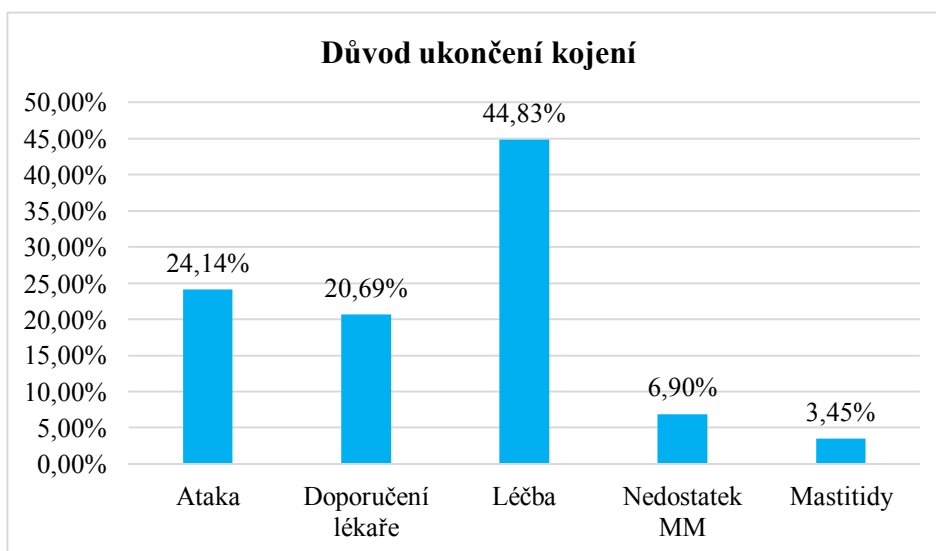
### Komentář k otázce č. 7:

Většina žen ze zkoumaného souboru (87,80 %) kojila. Nejkratší doba, po kterou žena kojila, byla 3 dny, nejdelší doba pak 14 měsíců. V průměru ženy kojily 4,34 měsíce. Obrázek 8 ukazuje rozložení žen do skupin podle délky kojení. Nejpočetnější skupinu tvoří 18 žen (43,90 %), které uvedly, že kojily v rozmezí 0,1-3 měsíce. Následuje skupina 7 žen (17,07 %), které kojily mezi 6,1 -9 měsíci. Stejně početné jsou pak skupiny 5 žen (12,20 %), které nekojily, kojily 3,1 -6 měsíců nebo 9,1- 12 měsíců.

### Otázka č. 8: Pokud jste ukončila kojení dřív, než jste chtěla, proč?

Tabulka 10: Důvod ukončení kojení

Důvod ukončení kojení	Počet žen	%
Ataka	7	24,14%
Doporučení lékaře	6	20,69%
Léčba	13	44,83%
Nedostatek MM	2	6,90%
Mastitidy	1	3,45%
<b>Celkem</b>	<b>29</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 9: Důvod ukončení kojení

### Komentář k otázce č. 8:

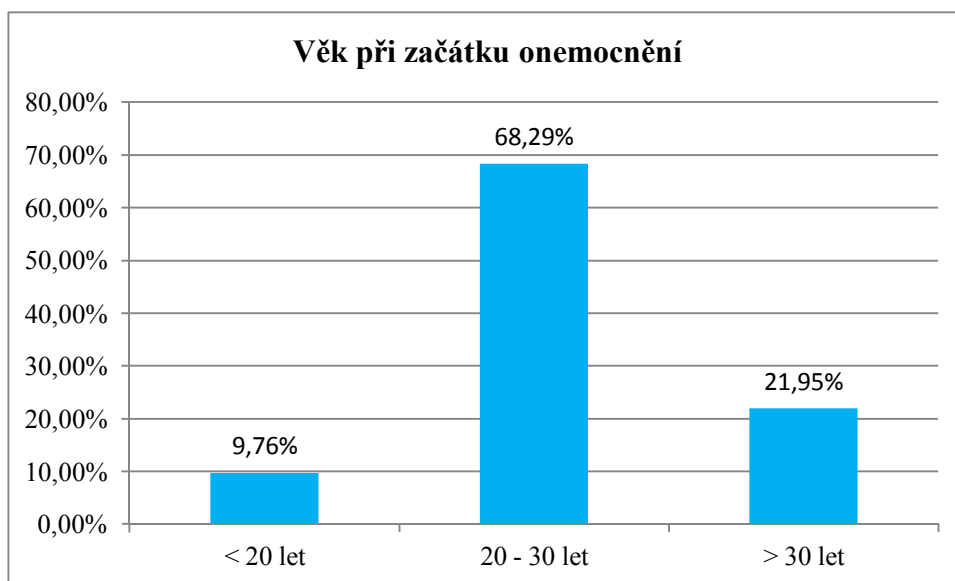
Z celkového počtu 36 kojících žen jich 29 (80,56 %) uvedlo, že kojení ukončily dříve, než původně chtěly. Nejčastějším důvodem pro dřívější ukončení kojení byl návrat k léčbě (13 žen; 44,83 %). Jako druhý nejčastější důvod byl uváděn vznik ataky v poporodním období (7 žen; 24,14 %). Dřívější ukončení kojení na základě doporučení lékaře uvádělo 6 žen (20,69 %). Za nejméně početné důvody lze označit nedostatek mateřského mléka, který uváděly 2 ženy (6,90 %) a časté mastitidy, kvůli kterým ukončila kojení 1 žena (3,45 %).

### 3.6.2 Údaje získané ze zdravotnické dokumentace

#### Věk při začátku onemocnění

Tabulka 11: Věk při začátku onemocnění (v letech)

Věk při začátku onemocnění	Průměr	SD	Median	Minimum	Maximum
	26,49	5,19	26	17	36



Obrázek 10: Věk při začátku onemocnění (v letech)

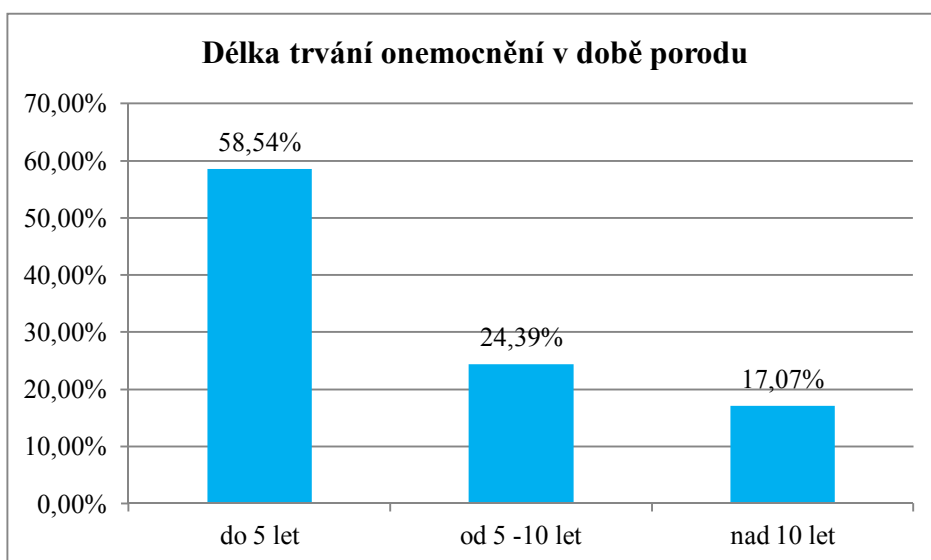
#### Komentář:

Průměrný věk žen při začátku onemocnění byl 26,49 let. V době diagnózy onemocnění bylo nejmladším ženám ze sledovaného souboru 17 let, nejstarším pak 36. U největšího počtu žen (28 žen, 68,29 %) byla diagnóza potvrzena ve věku mezi 20 a 30 lety. U 9 žen (21,95 %) byla RS zjištěna až po 30. roce věku. Pouze 4 ženy (9,76 %) se o svém onemocnění dozvěděly před 20. rokem života.

## Délka trvání onemocnění v době porodu

Tabulka 12: Délka trvání onemocnění v době porodu

Délka trvání onemocnění v době porodu	Počet žen	%
do 1 roku	7	17,07%
do 2 let	6	14,63%
do 3 let	7	17,07%
do 4 let	1	2,44%
do 5 let	3	7,32%
do 6 let	1	2,44%
do 7 let	4	9,76%
do 8 let	3	7,32%
do 9 let	1	2,44%
do 10 let	1	2,44%
do 11 let	3	7,32%
do 12 let	4	9,76%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 11: Délka trvání onemocnění v době porodu

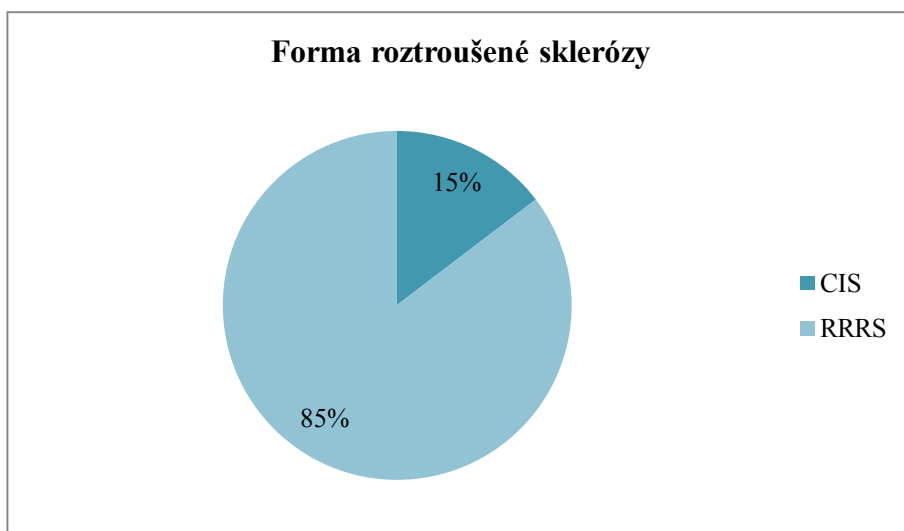
### Komentář:

Tabulka a Obrázek 11 ukazují rozložení žen do skupin podle délky trvání onemocnění v době porodu. Nejpočetnější skupinou bylo 24 žen (58,54 %), které se v době porodu léčily s RS do 5 let. Následovala skupina 10 žen (24,39 %) u kterých byla RS diagnostikována v období před 5-10 lety. Nejméně žen (7žen; 17,07 %) pak patřilo do skupiny, u níž byla diagnóza RS potvrzena před více než 10 lety.

## Forma onemocnění

Tabulka 13: Forma roztroušené sklerózy

Forma RS	Počet žen	%
CIS	6	14,63%
RRRS	35	85,37%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 12: Forma roztroušené sklerózy

### Komentář:

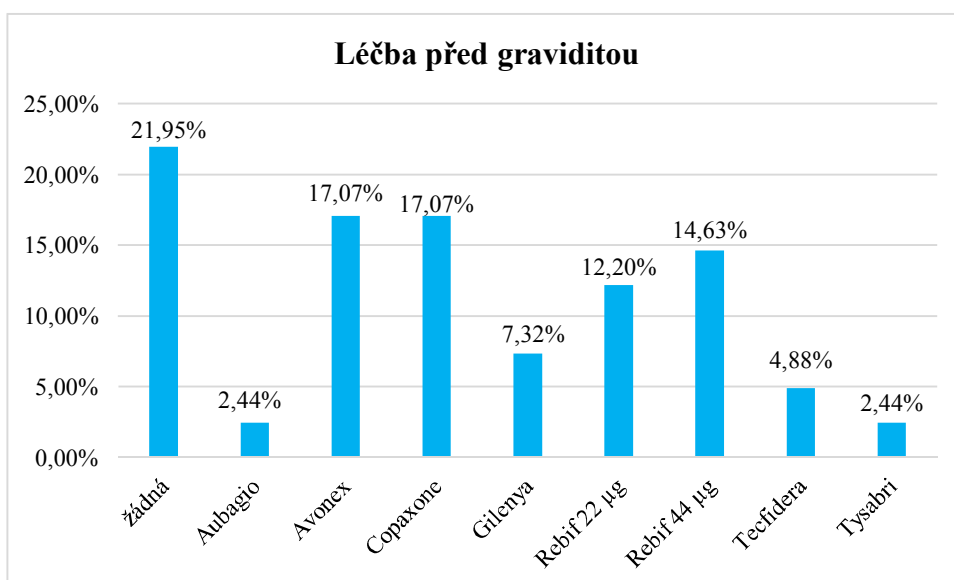
Z celkového počtu 41 žen s RS byl u 35 (85,37 %) z nich diagnostikován relaps remitentní typ tohoto onemocnění (RRRS). Pouze 6 žen (14,63 %) z tohoto soboru mělo RS ve formě klinicky izolovaného syndromu (CIS).



## Léčba před graviditou

Tabulka 14: Léčba před graviditou

Léčba před graviditou	Počet žen	%
žádná	9	21,95%
Aubagio	1	2,44%
Avonex	7	17,07%
Copaxone	7	17,07%
Gilenya	3	7,32%
Rebif 22 µg	5	12,20%
Rebif 44 µg	6	14,63%
Tecfidera	2	4,88%
Tysabri	1	2,44%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 13: Léčba před graviditou

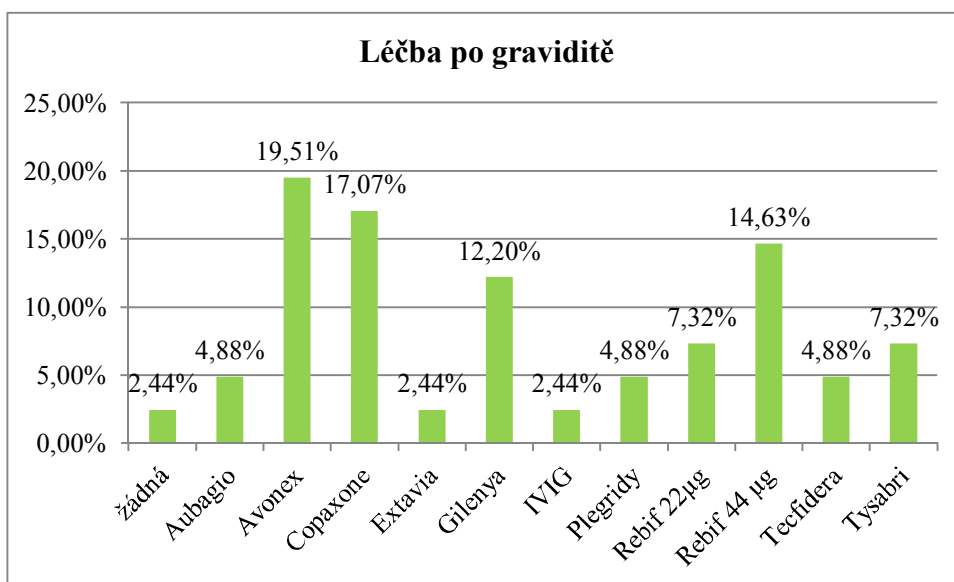
### Komentář:

V období před těhotenstvím bylo zcela bez léčby 9 žen (21,95 %). Nejvíce žen bylo léčeno preparáty Avonex a Copaxone. Každý z těchto léků užívalo 7 žen (17,07 %). Účinnou látkou léku Avonex je interferon beta 1-a, u léku Copaxone je to glatiramer acetát. Další v pořadí, co do četnosti užívání, byl preparát Rebif 44 µg (6 žen; 14,63 %) a Rebif 22 µg (5 žen; 12,20 %). Účinnou látkou tohoto léku je taktéž interferon 1-a. Menší zastoupení pak měly léky Gilenya s účinnou látkou fingolimodem (3 ženy; 7,32 %) a Tecfidera v níž je obsažen dimetyl fumarát (2 ženy; 4,88 %). Jedna žena (2,44 %) užívala lék Aubagio s účinnou látkou teriflunomidem. Léčba Tysabri, obsahující natalizumab byla taktéž užívána 1 pacientkou (2,44 %).

## Léčba po graviditě

Tabulka 15: Léčba po graviditě

Léčba po graviditě	Počet žen	%
žádná	1	2,44%
Aubagio	2	4,88%
Avonex	8	19,51%
Copaxone	7	17,07%
Extavia	1	2,44%
Gilenya	5	12,20%
IVIG	1	2,44%
Plegridy	2	4,88%
Rebif 22 $\mu$ g	3	7,32%
Rebif 44 $\mu$ g	6	14,63%
Tecfidera	2	4,88%
Tysabri	3	7,32%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>



Obrázek 14: Léčba po graviditě

### Komentář:

V období po porodu byla bez léčby pouze 1 žena (2,44 %). Převážná většina žen se po porodu, případně po ukončení kojení, vrátila k léčbě, která byla nastavená před těhotenstvím. Téměř polovina žen (20 žen; 48,78 %) užívala některý z preparátů obsahující interferon beta, který patří mezi léky první volby. Mezi tyto preparáty se řadí Avonex, Rebif 22  $\mu$ g, Rebif 44  $\mu$ g, Extavia a Plegridy, což je pegylovaný interferon beta 1-a. Copaxone (glatiramer acetát) byl užíván 7 ženami (17,07 %). Fingolimod byl podáván v preparátu Gilenya 5 ženám

(12,20 %). Lék Tysabri užívaly 3 ženy (7,32 %). Pouze 2 ženy (4, 88 %) pokračovaly po porodu v léčbě Tecfiderou. Taktéž 2 ženy (4,88 %) byly léčeny preparátem Aubagio. U jedné ženy (2,44 %) byla nastavena léčba pomocí IVIG (intravenózních imunoglobulinů).

## EDSS (Expanded Disability Status Scale)

### EDSS před graviditou

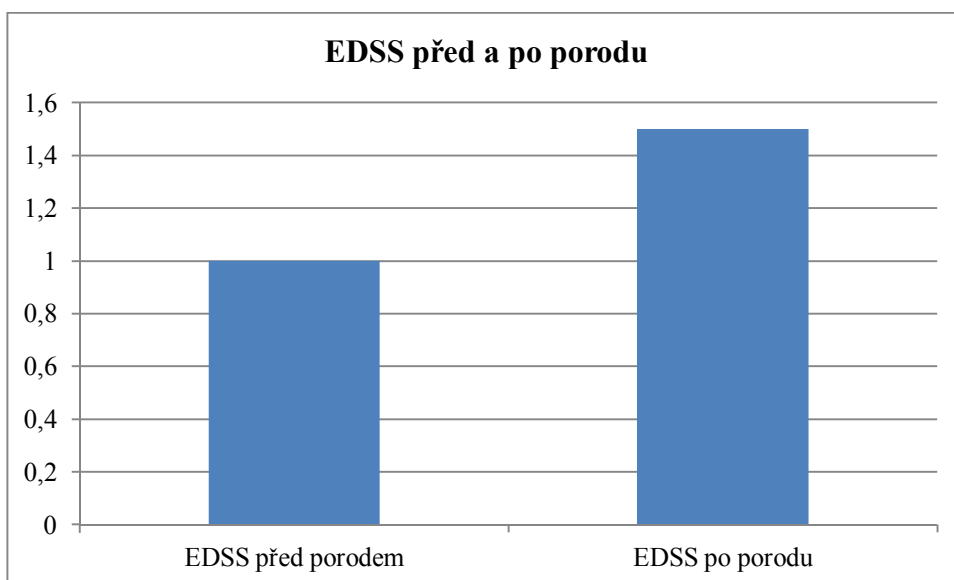
Tabulka 16: EDSS před graviditou

EDSS před graviditou	Průměr	SD	Median	Minimum	Maximum
	1,57	1,26	1	0	4,5

### EDSS po porodu

Tabulka 17: EDSS po porodu

EDSS po porodu	Průměr	SD	Median	Minimum	Maximum
	1,94	1,60	1,5	0	7



Obrázek 15: EDSS před a po porodu

### Komentář:

Vliv gravidity na roztroušenou sklerózu lze hodnotit dle zhoršení neurologického handicapu hodnoceného Kurtzkeho škálou EDSS. Stupeň postižení byl ve sledovaném období před graviditou (EDSS 1) a po porodu (EDSS 1,5) v našem souboru žen prakticky beze změny, jak ukazuje Obrázek 14. V obou případech jde o velmi lehké klinické symptomy bez většího deficitu.

## Vliv kojení na vznik akutní ataky po porodu

Tabulka 18: Vliv kojení na vznik akutní ataky po porodu

Kojení +/-	Počet n =41 (%)	Ataka + (%)	Ataka - (%)
Kojení +	36 (87,8 %)	22 (61,1 %)	14 (38,89 %)
Kojení -	5 (12,2 %)	1 (20 %)	4 (80 %)
<b>Celkem</b>	<b>41 (100 %)</b>	<b>23 (56,1 %)</b>	<b>18 (43,9 %)</b>

### Komentář:

Po porodu jsme akutní ataku zaznamenali u 23 žen (56,1 %). Akutní ataku mělo 61,1% kojících žen ve srovnání s 20 % žen, které nekojily.

## Počet atak po porodu

Tabulka 19: Počet atak po porodu

Počet atak po porodu	Počet žen	%
žádná	18	43,90%
1	14	34,15%
2	8	19,51%
3	1	2,44%
<b>Celkem</b>	<b>41</b>	<b>100,00%</b>

### Komentář:

Z celkového počtu 41 pacientek našeho souboru jich 18 (43,90 %) neprodělalo v poporodním období žádnou ataku. U 14 žen (34,15 %) se po porodu vyskytla 1 akutní ataka. 2 ataky byly zaznamenány u 8 pacientek (19,51 %). Pouze u jedné z pacientek (2,44 %) z našeho souboru se ataka opakovala v poporodním období celkem třikrát.

## Medián délky kojení (v měsících) dle počtu atak

Tabulka 20: Medián délky kojení (v měsících) dle počtu atak

Počet atak po porodu	Medián délky kojení (v měsících)
žádná	3
1	3
2	2,5
3	14

### Komentář:

Ženy z našeho souboru jsme rozdělily do skupin dle počtu atak, které v poporodním období prodělaly. V každé skupině žen jsme zjistily medián délky kojení (v měsících), aby mohly být vzájemně porovnány. Ve skupinách, ve kterých pacientky neprodělaly žádnou, případně 1 ataku, byl medián délky kojení 3 měsíce. U žen, u nichž došlo po porodu ke 2 atakám, byl medián délky kojení 2,5 měsíce. V poslední skupině, ve které byla pouze jedna žena, u které došlo v poporodním období k 3 atakám, byl medián délky kojení 14 měsíců.

## 4 Diskuze

Cílem práce bylo zmapovat průběh těhotenství u nemocných s roztroušenou sklerózou a vysledovat možnou závislost aktivity onemocnění na délce kojení. Sledovaly jsme vliv gravidity na aktivitu roztroušené sklerózy, a to především vliv způsobu porodu a délky laktace na vznik akutní ataky po porodu. Dále jsme se zaměřily na vliv roztroušené sklerózy na průběh těhotenství. Zajímaly nás především komplikace, které se vyskytly v průběhu těhotenství, při a po porodu a odlišnosti ve vedení porodu u těchto pacientek.

S těhotnými ženami s RS se můžeme setkat čím dál tím častěji. Na této vzrůstající incidenci se podílí zvyšující se věk rodiček a také moderní terapie, která umožňuje dlouhodobou remisi tohoto onemocnění. Průměrný věk při stanovení diagnózy Sclerosis multiplex byl v souboru našich pacientek 26,40 let. U největšího počtu žen (28; 68,29 %) bylo toto onemocnění diagnostikováno ve věku od 20-30 let. Tyto výsledky jsou ve shodě s tvrzením Zapletalové, která udává, že onemocnění se nejčastěji projevuje mezi 20-40 lety (Zapletalová, 2014, s. 197). Průměrný věk při porodu byl pak 31,61 let s tím, že průměrná délka trvání onemocnění v době porodu byla rovna 5,29 let. Nejvíce žen (24; 58,54 %) bylo v době porodu zařazeno do kategorie trvání onemocnění do 5 let. Většina žen z našeho souboru (23; 56,10 %) byla těhotných poprvé, pro 14 žen (34,15 %) to bylo těhotenství druhé, nejméně početnou skupinu pak zastupovaly 4 ženy (9,75 %), které byly těhotné potřetí.

Podle dosavadních pozorování nebyl prokázán vliv RS na fertilitu. Šrotová uvádí, že existuje trend ke snížené fertilitě u pacientů s RS, avšak k významnému narušení schopnosti reprodukce u těchto pacientek nedochází (Šrotová, 2015, s. 656). Problémy s koncepcí může navodit pouze použitá medikace, především cyklofosfamid, který může způsobovat amenoreu. V současnosti se ovšem u žen plánujících graviditu téměř nepoužívá. V případě obtíží s otěhotněním nic nebrání využití metod asistované reprodukce, je však vhodné zvolit vhodný stimulační protokol, ideálně pak stimulaci pomocí GnRH antagonistů. Stimulační protokol za užití agonistů GnRH je totiž zatížen zvýšeným rizikem vzniku relapsu po stimulaci (Michel, 2012, s. 796-802). Tvrzení Šrotové, že RS výrazně nenarušuje schopnost reprodukce lze demonstrovat i na našem souboru. U 40 pacientek (97,56 %) došlo ke koncepci spontánní, pouze 1 žena (2,44 %) byla odkázána na metodu IVF.

Nejcitovanější studie PRIMIS – Pregnancy in Multiple sclerosis z roku 1998 neprokázala negativní vliv těhotenství na krátkodobý nebo dlouhodobý průběh onemocnění.

V této studii autoři prokázali snížení počtu relapsů v průběhu gravidity s největším poklesem až o 70 % ve třetím trimestru. V období po porodu, zejména pak v prvních třech měsících, prokázali autoři naopak zvýšení počtu atak (Vukusic, 2006, s. 266-270). V našem souboru se akutní ataka v průběhu těhotenství vyskytla pouze u 5 žen (12,20 %). V období po porodu se ataka vyskytla u 23 žen (56,09 %). Pokles počtu atak v těhotenství a následný nárůst v postpartálním období dokládá i studie Finkelzstejna et al (Finkelzstejn, 2011, s. 790-797). Jak jsem již uvedla vše je dáno imunotolerancí, poklesem aktivity imunitního systému během těhotenství. Vyšší riziko atak v postpartálním období je navozeno opětovným nástupem aktivity imunitního systému a hormonálními změnami. V našem souboru došlo k atakám u žen s vyšší aktivitou onemocnění před otěhotněním nebo u žen, které neměly nastavenou adekvátní terapii většinou z vlastního rozhodnutí. Toto pozorování koresponduje s literárními údaji (Hughes, 2014, s. 739-746).

Nárůst invalidity vyjádřený Kurtzkeho škálou EDSS jsme ve shodě se studií Hanulíkové et al. neprokázaly (Hanulíková, 2013, s. 27-32). Stupeň postižení v období před těhotenstvím a po porodu byl v našem souboru prakticky beze změny (EDSS 1, respektive EDSS 1,5). Může to být ovlivněno kratší dobou trvání onemocnění, nižší invaliditou a stabilitou onemocnění u většiny pacientek před otěhotněním. Vlivem těhotenství na případnou progresi onemocnění po porodu se zabývala i studie Vukusic et al. Tato studie neprokázala rozdíl v progresi onemocnění u žen, které rodily nebo nerodily (Vukusic, 2006, s. 266-270).

Gravidita by měla být u žen s RS plánována, nejlépe v době klinické stabilizace onemocnění. K plánovanému početí lze využívat hormonální antikoncepci, jejíž užívání je pro většinu žen s RS bezpečné (Szilasiová, 2014, s. 307). Zvýšenou pozornost vyžadují pouze ženy, které jsou dlouhodobě imobilní nebo ženy na dlouhodobé kortikoterapii, které jsou ohroženy vznikem tromboembolické nemoci. Remise onemocnění je zajištěna terapií pomocí DMD. Léčbu je před případnými snahami o otěhotnění někdy nutné upravit. Je nutné zvolit preparát, který není fetotoxický, neboť případná gravidita se většinou stanoví ve 4.-5. týdnu gravidity, kdy bývá žena i plod vystaven účinku zavedené terapie. V našem souboru bylo v období před těhotenstvím zcela bez léčby 9 žen (21,95 %). Téměř polovina žen (43,90 %) byla léčena interferonem beta (preparáty Avonex, Rebif 22 µg a Rebif 44 µg). Glatiramer acetát (Copaxone) byl užíván 7 ženami (17,07 %). Méně zastoupenými léky byly fingolimod (Gilenya), který byl podáván 3 ženám (7,32 %), dimetyl fumarát (Tecfidera) užíván 2 pacientkami (4,88 %) a natalizumab (Tysabri) jenž užívala pouze 1 z žen (2,44 %). Interferon



beta, glatiramer acetát a natalizumab byly ponechány ženám až do potvrzení gravidity, což je v souladu se současnými doporučeními. Fingolimod byl vysazen dle doporučení, tedy 2 měsíce před plánovaným početím. Akutní ataku v graviditě mělo 5 žen (12,20 %), k její léčbě byly použity vysoké dávky kortikosteroidů. Podání kortikosteroidů se jeví problematické pouze v I. trimestru těhotenství, kdy podle některých autorů hrozí zvýšené riziko vzniku orofaciálních rozštěpů (Hanulíková, 2018, s. 159). Lékem volby jsou pak intravenózní imunoglobuliny. Léčba po porodu se řídí aktivitou RS před a v průběhu gravidity. Pokud byla aktivita RS vyšší nebo je průkazná aktivita na MRI, ženám není doporučeno kojení a navrácí se co nejdříve k léčbě před těhotenstvím. V období po porodu byla v našem souboru bez léčby pouze 1 žena (2,44 %). Převážná většina žen se po porodu, případně po ukončení kojení, vrátila k léčbě, která byla nastavená před těhotenstvím. U některých žen muselo dojít k eskalaci léčby z důvodu vzniku atak v poporodním období.

Většina žen (87,80 %) z našeho souboru kojila. Průměrná délka kojení byla 4,34 měsíce. Nejvíce žen (43,90 %) kojilo v rozmezí od 0,1 – 3 měsíců. Kojení bylo nejčastěji (44,83 %) ukončováno z důvodu návratu k léčbě. Jako další důvody byly uváděny doporučení lékaře (20,69 %) nebo vznik ataky (24,14 %). Ataka se vyskytla u 22 (61,1 %) kojících žen a u 1 (20 %) ženy, která nekojila. Více než třetina z těchto žen (14; 34,15 %) prodělala 1 ataku. Celkem u 8 žen (19,51 %) se v období po porodu rozvinuly 2 ataky. Pouze u jedné ženy (2,44 %) se v poporodním období ataka vyskytla celkem třikrát. Ženy z našeho souboru jsme dále rozdělily do skupin dle počtu atak, které v poporodním období prodělaly. V každé z těchto skupin žen jsme určily medián délky kojení (v měsících), aby mohly být vzájemně porovnány. Ve skupinách, ve kterých pacientky neprodělaly žádnou, případně 1 ataku, byl medián délky kojení 3 měsíce. U žen, u nichž došlo po porodu ke 2 atakám, byl medián délky kojení 2,5 měsíce. V poslední skupině, ve které byla pouze jedna žena, u které došlo v poporodním období k 3 atakám, byl medián délky kojení 14 měsíců. Z těchto výsledků by se dalo usuzovat, že délka kojení nemá na rozvoj ataky vliv. Daleko důležitější roli bude zřejmě hrát aktivita onemocnění v době před otěhotněním, v těhotenství a nastavení adekvátní terapie, jak uvádí Pakpoor et al. (Pakpoor, 2012, s. 2246-2248). Vzhledem k nerovnoměrnému rozložení žen ve skupinách a malému klinickému souboru nebylo možno prokázat signifikantní závislost rozvoje ataky na kojení nebo jeho délce. V našem souboru došlo k atakám převážně u kojících žen. Plné kojení jako ochranu před vznikem akutní ataky v poporodním období popisují ve své práci Langer- Gould et al. Ataka se v souboru jejich pacientek vyskytla u 87 % žen, které nekojily ve srovnání s 36 % žen, které kojily plně

(Langer-Gould, 2009, s. 958-963). Studie dalších autorů však protektivní vliv kojení na vznik ataky neprokázala (Airas, 2010, s. 474-476). Vlivem laktace na vznik akutní ataky se zabývali také Hanulíková et al. Statistická významnost kojení jako projektivního faktoru se jim však prokázat nepodařila (Hanulíková, 2013, s. 31).

Těhotné, u nichž je RS stabilizovaná, lze v průběhu gravidity sledovat podle doporučení ČGPS o zásadách dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství. Kromě standardních krevních testů a kombinovaného screeningu v I. trimestru je vhodné u těhotné stanovit hladiny hormonů štítné žlázy (Hanulíková, 2018, s. 158). V případě potřeby je pak těhotná odeslána k nastavení léčby k endokrinologovi. Větší počet komplikací v těhotenství nebyl u žen s RS statisticky prokázán (Zapletalová, 2014, s. 383). U 25 žen (60,98 %) z našeho souboru se v průběhu těhotenství nevyskytovaly žádné komplikace. Naproti tomu 16 žen (39,02 %) uvedlo výskyt nejméně jedné komplikace v těhotenství. Nejvíce zastoupenou komplikací u těchto 16 žen, byl vznik akutní ataky v těhotenství. K atace došlo u 5 žen (27,78 %). Jde ovšem o komplikaci neporodnickou a je dána charakterem onemocnění, jehož nejčastějším projevem právě ataky zhoršení stavu jsou. Druhá nejčastější komplikace, která se objevila u 3 žen (16,66 %) bylo zkracování děložního hrdla a tedy riziko předčasného porodu. Jako další komplikace uváděly ženy zhoršení chůze (2 ženy; 11,11 %), necitlivost horních končetin a křeče dolních končetin (2 ženy; 11,11 %) a poruchy zraku (2 ženy; 11,11 %) což jsou opět komplikace pramenící ze základního onemocnění. Gestační hypertenzi uvedly 2 ženy (11,11 %) a pouze těhotenství 1 ženy (5,56 %) komplikoval gestační diabetes mellitus. V případě 1 ženy (5,56 %) došlo ke krvácení v prvním trimestru těhotenství. Převážná většina žen z našeho souboru (31 žen; 75,61 %) neudávala žádné komplikace během porodu ani v období po porodu. U 2 žen (4,88 %) se v důsledku větší krevní ztráty při porodu rozvinula posthemoragická anémie. Další 2 ženy (4,88 %) uvedly, že v poporodním období prodělaly ataku. Jako další komplikace byly zmiňovány zhoršení onemocnění (1 žena; 2,44 %), porucha odlučování placenty (1 žena; 2,44 %), oslabení levé poloviny těla (1 žena; 2,44 %), gestační hypertenze (1 žena; 2,44 %) a febrilie v důsledku infekce (1 žena; 2,44 %). Většina z toho byly opět komplikace související s aktivitou onemocnění RS a ne s porodem samotným.

Ženy s RS z našeho souboru rodily nejčastěji ve 40. týdnu těhotenství. V termínu, tedy mezi 37. - 42. týdnem těhotenství porodilo celkem 36 žen (87, 80 %). Předčasný porod, tedy porod před ukončeným 37. týdnem těhotenství pak udávalo 5 žen (12,20 %). Porod byl u žen z našeho souboru nejčastěji veden vaginálně. Nekomplikovaným vaginálním porodem bylo ukončeno celkem 21 těhotenství (51,20 %). U 2 žen (4,90 %) bylo nutné instrumentální

ukončení druhé doby porodní za pomoci vakuumextraktoru. Císařský řez byl proveden u 18 žen (43,90 %). Indikace pro provedení císařského řezu byly převážně porodnické (72,22 %). Zastoupeny byly šikmá poloha (2 ženy; 11, 11 %), nepostupující porod (3 ženy; 16,67 %), deflexní poloha plodu (1 žena; 5, 56 %), abrupce placenty (1 žena; 5,56 %), stav po císařském řezu (3 ženy; 16,67 %), neúspěšná indukce (1 žena; 5,56 %), insuficience placenty (1 žena; 5,56 %) a preeklampsie (1 žena; 5,56 %). Mezi neporodnické indikace lze zařadit výrazný motorický hendikep (3 ženy, 16,67 %) a vznik relapsu onemocnění (2 ženy; 11,11 %). Provedení císařského řezu u pacientky s výrazným motorickým hendikepem bylo v souladu s tvrzením Coyle, která uvádí, že jedinou výjimkou, kdy je možné uvažovat o provedení císařského řezu z neporodnické indikace je u pacientky s výrazným motorickým hendikepem (Coyle, 2016, s. 204). V retrospektivní analýze Hanulíkové et al., byly indikace pro provedení akutního či elektivního císařského řezu čistě porodnické. Zastoupeny byly akutní hypoxie, dystokie a preeklampsie v případě akutního císařského řezu. U plánovaného císařského řezu pak mezi indikace patřily stav po císařském řezu, poloha plodu koncem pánevním, dvojčetné těhotenství a intrauterinní růstová restrikce (Hanulíková, 2013, s. 31). Poměrně vysoké procento císařských řezů se objevilo i v metaanalýze brazilských autorů. Průměrné procento císařských řezů bylo sice 21, 4 %, ale hodnoty se pohybovaly v rozmezí od 9,6 -41,10 % (Finkelzstejn, 2011, s. 790-797). Nejrozsáhlejší studie z USA se blíží svým výsledkem 42,4 % našemu souboru. Zde ovšem nepřevládaly porodnické indikace pro provedení císařského řezu, jak tomu bylo v našem souboru. Roli zde sehrál zřejmě i fakt, že i v běžné populaci USA bylo procento císařských řezů poměrně vysoké, a to 32,8 % (Hanulíková, 2013, s. 31).

Průzkum byl limitován menším vzorkem respondentek v omezeném časovém období v jediném RS centru. Rozložení respondentek v rámci některých skupin bylo nerovnoměrné a z tohoto důvodu nebylo možno prokázat, zda je mezi danými skupinami statisticky signifikantní rozdíl.

## Závěr

Cílem práce bylo sumarizovat publikované, aktuální poznatky týkající se problematiky těhotenství, porodu a poporodního období u žen s roztroušenou sklerózou a zmapovat průběh těhotenství a poporodního období u těchto nemocných v RS centru Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Dalším cílem bylo vysledování možné závislosti aktivity onemocnění na délce laktace.

Při srovnání průběhu těhotenství žen s RS s průběhem fyziologického těhotenství u zdravých žen, nebylo prokázáno, že by RS negativně ovlivňovala graviditu. V těhotenství dochází k poklesu aktivity onemocnění a snížení počtu akutních atak. Pokud jsou ženy s RS ve stabilizovaném stavu, lze je sledovat dle zásad pro dispenzární péči ve fyziologickém těhotenství. Většina žen je schopna počít spontánně, v případě nutnosti lze však u těchto žen užít i metody asistované reprodukce. Zvýšený výskyt těhotenských komplikací nebyl prokázán. Většina žen je v průběhu gravidity bez léčby, vhodná je však vitamínová podpora. Konkrétně podávání kyseliny listové a vitamínu D.

Při porovnání způsobu a vedení porodu u žen s RS nebyly zaznamenány žádné odlišnosti od zdravé populace. Většina těhotenství byla ukončena nekomplikovaným vaginálním porodem v termínu porodu. Při porodu lze užít všechny běžně užívané léky, jako jsou uterotonika, antibiotika či analgetika. Užití epidurální analgezie při porodu není kontraindikováno. Císařský řez by měl být prováděn pouze z porodnické indikace.

Při sledování možné závislosti mezi aktivitou onemocnění a délkou kojení nebylo prokázáno, že by délka kojení ovlivňovala počet relapsů v postpartálním období. Medián délky kojení byl u žen s různým počtem atak po porodu téměř stejný. Na vznik akutní ataky v poporodním období má pravděpodobně daleko větší vliv aktivita onemocnění před otěhotněním, v průběhu gravidity a také adekvátní léčba pacientky.

## Referenční seznam

AIRAS, L. et al. BREAST-FEEDING, POSTPARTUM AND PREPREGNANCY DISEASE ACTIVITY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Neurology* [online]. 2010, **75**(5), 474-476 [cit. 22. 3. 2019]. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181eb5860. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181eb5860>

ALMAS, Sanea, Jesse VANCE, Teresa BAKER a Thomas HALE. Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. *Multiple Sclerosis International* [online]. 2016, **2016**, 1-10 [cit. 20. 3. 2019]. DOI: 10.1155/2016/6527458. ISSN 2090-2654. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/msi/2016/6527458/>

ALROUGHANI, R. et al. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. *Multiple Sclerosis International* [online]. 2016, **2016**, 1-8 [cit. 20. 2. 2019]. DOI: 10.1155/2016/1034912. ISSN 2090-2654. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/msi/2016/1034912/>

ALWAN, S. et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2012, **19**(3), 351-358 [cit. 3. 3. 2019]. DOI: 10.1177/1352458512452920. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512452920>

AMATO, M. P. a E. PORTACCIO. Fertility, Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* [online]. 2015, **29**(3), 207-220 [cit. 22.2.2019]. DOI: 10.1007/s40263-015-0238-y. ISSN 1172-7047. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-015-0238-y>

AMPAPA, R. Novinky v léčbě roztroušené sklerózy. *Acta medicae*, 2019, roč. 8, č. 1, s. 110-112. ISSN: 1805-398X

BOZ, C. et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2018, **24**(9), 1205-1211 [cit. 7. 3. 2019]. DOI: 10.1177/1352458517717806. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517717806>

CIRON, J. et al. Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Revue Neurologique* [online]. 2016, **172**(2), 165-166 [12. 3. 2019]. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.07.007. ISSN 00353787. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378715007997>

CONFAVREUX, Ch. et al. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* [online]. 1998, **339**(5), 285-291 [cit. 12. 3. 2019]. DOI: 10.1056/NEJM199807303390501. ISSN 0028-4793. Dostupné z:

<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199807303390501>

CORREALE, J., M. F. FAREZ a M. C. YSRRAELIT. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Annals of Neurology* [online]. 2012, **72**(5), 682-694 [cit. 20. 2. 2019]. DOI: 10.1002/ana.23745. ISSN 03645134. Dostupné z:

<http://doi.wiley.com/10.1002/ana.23745>

COYLE, P. K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [online]. 2016, **9**(3), 198-210 [cit. 22. 2. 2019]. DOI: 10.1177/1756285616631897. ISSN 1756-2856. Dostupné z:

<http://tan.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1756285616631897>

DAHL, J. et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. 2008, **255**(5), 623-627 [cit. 18.3.2019]. DOI: 10.1007/s00415-008-0757-2. ISSN 0340-5354. Dostupné z:

<http://link.springer.com/10.1007/s00415-008-0757-2>

DUFEK, M. Roztroušená skleróza – EDSS (expanded disability status scale), tzv. Kurtzkeho škála. *Neurologie pro praxi*. 2011, **12**(Suppl. G), 6-9. ISBN 978-80-87327-76-0. ISSN 1213-1814. Dostupné také z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/archiv.php>

EBRAHIMI, N. et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2014, **21**(2), 198-205 [cit. 2. 3. 2019]. DOI: 10.1177/1352458514546790. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514546790>

FABIAN, M. Pregnancy in the setting of multiple sclerosis. *Continuum*. 2016; 22:837-850

FERRERO, S. et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2014, **6**(12), 1823-1831 [cit. 26. 2. 2019]. DOI: 10.1586/14737175.6.12.1823. ISSN 1473-7175. Dostupné z:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.6.12.1823>

FINKELSZTEJN, A. et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2011, **118**(7), 790-797 [cit. 18.3.2019]. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x. ISSN 14700328. Dostupné z:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>.

FRAGOSO, Y.D. et al. Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have Children. *Neurology and Therapy* [online]. 2018, **7**(2), 207-232 [cit. 3. 3. 2019]. DOI: 10.1007/s40120-018-0110-3. ISSN 2193-8253. Dostupné z:

<http://link.springer.com/10.1007/s40120-018-0110-3>

GOLD, R. et al. Pregnancy Experience: Nonclinical Studies and Pregnancy Outcomes in the Daclizumab Clinical Study Program. *Neurology and Therapy* [online]. 2016, **5**(2), 169-182 [cit. 7. 3.2019]. DOI: 10.1007/s40120-016-0048-2. ISSN 2193-8253. Dostupné z:

<http://link.springer.com/10.1007/s40120-016-0048-2>

GOLD, R., J. T. PHILLIPS, E. HAVRDOVA, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurology and Therapy* [online]. 2015, **4**(2), 93-104 [cit. 24. 2. 2019]. DOI: 10.1007/s40120-015-0033-1. ISSN 2193-8253. Dostupné z:

<http://link.springer.com/10.1007/s40120-015-0033-1>

HAGHIKIA, A., A. LANGER-GOULD, G. RELLENSMANN, et al. Natalizumab Use During the Third Trimester of Pregnancy. *JAMA Neurology* [online]. 2014, **71**(7) [cit. 7. 3. 2019]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.209. ISSN 2168-6149. Dostupné z:

<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2014.209>

HALE, T. W., Afzal A. SIDDIQUI a Teresa E. BAKER. Transfer of Interferon  $\beta$ -1a into Human Breastmilk. *Breastfeeding Medicine* [online]. 2012, **7**(2), 123-125 [cit. 5. 3. 2019]. DOI: 10.1089/bfm.2011.0044. ISSN 1556-8253. Dostupné z:

<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/bfm.2011.0044>

HANULÍKOVÁ, P. et al. Těhotné s roztroušenou sklerózou ve FN Motol Praha 2003-2011: analýza dat. *Aktuální gynekologie a porodnictví*. 2013, roč. 5, s. 27-32. ISSN 1803-9588. Dostupné z: [http://www.actualgyn.com/pdf/cz\\_2013\\_101.pdf](http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2013_101.pdf)

HANULÍKOVÁ, P. a R. VLK. Roztroušená skleróza a těhotenství: Doporučený postup České gynekologické a porodnické společnosti (ČGPS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP). *Česká gynekologie*. 2018, **83**(2), 158-159. ISSN 1210-7832. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/ceska-gynekologie-clanek/roztrousena-skleroza-a-tehotenstvidoporuceny-postupceske-gynekologicke-a-porodnicke-spolecnosti-cgps-ceske-lekarske-63783>

HARAZIM, Hana et al. Obstetric anesthesia/analgesia does not affect disease course in multiple sclerosis: 10-year retrospective cohort study. *Brain and Behavior* [online]. 2018, **8**(9) [cit. 14. 3. 2019]. DOI: 10.1002/brb3.1082. ISSN 21623279. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/brb3.1082>

HAVRDOVÁ, E. Fingolimod. *Remedia*, 2011, roč. 21, č. 4, s. 297-303. ISSN: 0862-8947.

HELLWIG, K., A. HAGHIKIA a R. GOLD. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2011, **17**(8), 958-963 [cit. 11. 3. 2019]. DOI: 10.1177/1352458511401944. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458511401944>

HELLWIG, K., M. ROCKHOFF, S. HERBSTTRITT, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurology* [online]. 2015, **72**(10) [cit. 1. 4. 2019]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1806. ISSN 2168-6149. Dostupné z: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2015.1806>

HOLMØY, T. a Ø. TORKILDSEN. Familieplanlegging, graviditet og amming ved multipel sklerose. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [online]. 2016, **136**(20), 1726-1729 [cit. 5. 4. 2019]. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0563. ISSN 0029-2001. Dostupné z: <https://tidsskriftet.no/2016/11/klinisk-oversikt/familieplanlegging-graviditet-og-amming-ved-multipel-sklerose>



HOUTCHENS, M. et al. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2017, **23**(6), 757-764 [cit. 23. 2. 2019]. DOI: 10.1177/1352458517701314. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517701314>

HRADÍLEK, P., E. MELUZÍNOVÁ a I. KOVÁŘOVÁ. Těhotenství a roztroušená skleróza z pohledu neurologa. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2018, **81**(6), 647-651. DOI: 10.14735/amcsnn2018647. ISSN 1210-7859. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2018-6-7/tehotenstvi-a-roztrousena-skleroza-z-pohledu-neurologa-106862>

HUBIČKOVÁ-HERINGOVÁ, L. a E. MAŇÁKOVÁ. Roztroušená skleróza a její léčba v těhotenství z pohledu České teratologické informační služby: hodnocení rizika embryotoxicity farmakoterapie na základě dosavadních zkušeností. *Neurologie pro praxi*. 2010, roč. 11, č. 6, s. 391-395. ISSN 1213-1814. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/neu/2010/06/08.pdf>

HUGHES, S. E. et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2014, **20**(6), 739-746 [cit. 16. 3. 2019]. DOI: 10.1177/1352458513507816. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458513507816>

JALKANEN, A., A. ALANEN a L. AIRAS. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2010, **16**(8), 950-955 [cit. 18.3.2019]. DOI: 10.1177/1352458510372629. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458510372629>

KIESEIER, Bernd C. a M. BENAMOR. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology and Therapy* [online]. 2014, **3**(2), 133-138 [cit. 6. 4. 2019]. DOI: 10.1007/s40120-014-0020-y. ISSN 2193-8253. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40120-014-0020-y>

KRASULOVÁ, E. Alemtuzumab v současné klinické praxi. *Remedia*, 2016, roč. 26, č. 3, s. 253-258. ISSN: 0862-8947.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [online]. 1983, **33**(11), 1444-1444 [cit. 2. 2. 2019]. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444. ISSN 0028-3878. Dostupné z:

<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.33.11.1444>

LU, E. et al. A Review of Safety-Related Pregnancy Data Surrounding the Oral Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* [online]. 2014, **28**(2), 89-94 [cit. 7.3.2019]. DOI: 10.1007/s40263-013-0131-5. ISSN 1172-7047. Dostupné z:

<http://link.springer.com/10.1007/s40263-013-0131-5>

LU, E. et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology* [online]. 2012, **79**(11), 1130-1135 [cit. 17.3.2019]. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698c64. ISSN 0028-3878. Dostupné z:

<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182698c64>

MEIER, D. S. et al. Seasonal prevalence of MS disease activity. *Neurology* [online]. 2010, **75**(9), 799-806 [cit. 14. 3. 2019]. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f0734c. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181f0734c>

MICHEL, L. et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *Journal of Neurology, Neurosurgery* [online]. 2012, **83**(8), 796-802 [cit. 20.2.2019]. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302235. ISSN 0022-3050. Dostupné také z:

<http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2012-302235>

MILLER, D. et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2014, **20**(5), 527-536 [cit. 2.3.2019]. DOI: 10.1177/1352458513519840. ISSN 1352-4585. Dostupné z:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458513519840>

ORTON, S.- M., L. WALD, C. CONFAVREUX, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* [online]. 2011, **76**(5), 425-431 [cit. 12. 3. 2019]. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820a0a9f. ISSN 0028-3878. Dostupné z:

<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31820a0a9f>

PAKPOOR, J. et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Journal of Neurology* [online]. 2012, **259**(10), 2246-2248 [cit. 3. 2. 2019]. DOI: 10.1007/s00415-012-6553-z. ISSN 0340-5354. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-012-6553-z>

PASTÒ, L. et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurology* [online]. 2012, **12**(1), - [cit. 15.3.2019]. DOI: 10.1186/1471-2377-12-165. ISSN 1471-2377. Dostupné z: <http://bmneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-12-165>

PATTI, F. et al. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis patients previously treated with cyclophosphamide. *Acta Neurologica Scandinavica* [online]. 2014, 130(4), e41-e44 [cit. 7. 3. 2019]. DOI: 10.1111/ane.12255. ISSN 00016314. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12255>

PORTACCIO, E. Pregnancy outcomes and disease activity after exposure to natalizumab in patients with multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Lib* 2014, 11:64544

POZZILLI, C. a M. PUGLIATTI. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* [online]. 2015, **22**, 34-39 [cit.26. 2. 2019]. DOI: 10.1111/ene.12797. ISSN 13515101. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12797>

RUNIA, T. F. et al. The influence of vitamin D on postpartum relapse and quality of life in pregnant multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology* [online]. 2015, **22**(3), 479-484 [cit. 17. 3. 2019]. DOI: 10.1111/ene.12594. ISSN 13515101. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12594>

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

STRÁNÍK, J., M. KACEROVSKÝ. Roztroušená skleróza a těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2016, roč. 24, č. 2, s. 179-184. ISSN: 1211-1058.

SZILASIOVÁ, J. Žena a sclerosis multiplex. *Neurologie pro praxi*. 2014, roč. 15, č. 6, s. 305-309. ISSN1213-1814. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2014/06/05.pdf>

ŠIMŮNKOVÁ, M. Roztroušená skleróza a těhotenství: přístup k léčbě a plánování gravidity. *Acta medicae*, 2016, roč. 5, č. 4, s. 50-52. ISSN: 1805-398X.

ŠROTOVÁ, I. 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.

THIEL, S. et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis—A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2016, **22**(6), 801-809 [cit. 17.3.2019]. DOI: 10.1177/1352458516634872. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458516634872>

THÖNE, J. et al., Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. *Expert Opinion on Drug Safety* [online]. 2017, **16**(5), 523-534 [cit. 8. 4. 2019]. DOI: 10.1080/14740338.2017.1311321. ISSN 1474-0338. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1311321>

VAIDYANATHAN, Anu et al. Developmental Immunotoxicology Assessment of Rituximab in Cynomolgus Monkeys. *Toxicological Sciences* [online]. 2011, **119**(1), 116-125 [cit. 6. 4. 2019]. DOI: 10.1093/toxsci/kfq316. ISSN 1096-6080. Dostupné z: <https://academic.oup.com/toxsci/article/1637154/Developmental>

VUKUSIC, S. a Ch. CONFAVREUX. Pregnancy and multiple sclerosis: The children of PRIMS. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [online]. 2006, **108**(3), 266-270 [cit. 2019-05-09]. DOI: 10.1016/j.clineuro.2005.11.016. ISSN 03038467. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846705002155>

ZAPLETALOVÁ, O. Reprodukční bezpečnost glatiramer acetátu při léčbě těhotných s roztroušenou sklerózou. *Remedia*, 2016, roč. 26, č. 3, s. 264-267. ISSN: 0862-8947.

ZAPLETALOVÁ, O. Roztroušená skleróza – mateřství a kojení. *Neurologie pro praxi*, 2019, roč. 20, č. 1, s. 33-36.

ZAPLETALOVÁ, O. Roztroušená skleróza a těhotenství. *Neurologie pro praxi*. 2014, roč. 15, č. 4, s. 197-201. ISSN 1213-1814. Dostupné z: [http://www.neurologiepropraxi.cz/incpdfs/inf-990000-2800\\_10\\_4.pdf](http://www.neurologiepropraxi.cz/incpdfs/inf-990000-2800_10_4.pdf)

ZAPLETALOVÁ, O. a J. KREJSEK. Multiple sclerosis, pregnancy, maternity, and breastfeeding. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2019, **82/115**(2), 161-165 [cit. 6. 4. 2019]. DOI: 10.14735/amcsnn2019161. ISSN 12107859. Dostupné z: <http://www.csn.eu/en/czech-slovak-neurology-article/multiple-sclerosis-pregnancy-maternity-and-breastfeeding-64285>

## Seznam použitých zkratek

9-HPT – 9 hole peg test

ALM – alemtuzumab

AZA – azathioprin

CD – cluster of differentiation

CIS – klinicky izolovaný syndrom

CNS – centrální nervová soustava

CZTIS – Česká teratologická informační služba

ČGPS – česká gynekologická a porodnická společnost

DKK – dolní končetiny

DMD – disease modifying drugs, léky ovlivňující průběh onemocnění

DMF – dimetyl fumarát

DNA – deoxyribonukleová kyselina

ECTRIMS – Evropská komise pro léčbu a výzkum roztroušené sklerózy

EDSS – expanded disability status scale; Kurtzkeho škála

FDA – americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

FN – fakultní nemocnice

FS – funkční systém

FZV – Fakulta zdravotnických věd

GA – glatirameracetát

GDM – gestační diabetes mellitus

GnRH – gonadoliberin

HKK – horní končetiny

IFN – interferon

IgG – imunoglobulin třídy G

IL-2 – interleukin 2

IVF – in vitro fertilizace  
IVIG – intravenózní imunoglobuliny  
MIT – mitoxantron  
MM – mateřské mléko  
MRI – magnetická rezonance  
MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite  
Např. – například  
NK – natural killer  
NZB – natalizumab  
PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test  
PPI – hrozící předčasný porod  
PPRS – primárně progresivní roztroušená skleróza  
PRIMS – Pregnancy in Multiple sclerosis  
PRRS – progresivní relabující roztroušená skleróza  
RID – relativní dávka pro kojence  
RNA – ribonukleová kyselina  
RRRS – relaps remitentní roztroušená skleróza  
RS – roztroušená skleróza  
RTX – rituximab  
S-1-P – sfingosin-1-fosfát  
SC – sectio ceasarea; císařský řez  
SD – směrodatná odchylka  
SPRS – sekundárně progresivní roztroušená skleróza  
SZ – spontánně záhlavím  
Tzv. – takzvaný  
UP – Univerzita Palackého  
USA – Spojené státy americké

UVB – ultrafialové záření

VEX – vakuumextraktor



## Seznam tabulek

Tabulka 1: Kurtzkeho rozšířená škála disability .....	17
Tabulka 2: Četnost gravidit .....	37
Tabulka 3: Věk v době otěhotnění .....	38
Tabulka 4: Komplikace v graviditě .....	39
Tabulka 5: Gestační stáří při porodu .....	40
Tabulka 6: Způsob porodu .....	41
Tabulka 7: Komplikace při a po porodu .....	43
Tabulka 8: Kojení .....	44
Tabulka 9: Délka kojení (v měsících) .....	44
Tabulka 10: Důvod ukončení kojení .....	45
Tabulka 11: Věk při začátku onemocnění (v letech) .....	46
Tabulka 12: Délka trvání onemocnění v době porodu .....	47
Tabulka 13: Forma roztroušené sklerózy .....	48
Tabulka 14: Léčba před graviditou .....	49
Tabulka 15: Léčba po graviditě .....	50
Tabulka 16: EDSS před graviditou .....	52
Tabulka 17: EDSS po porodu .....	52
Tabulka 18: Vliv kojení na vznik akutní ataky po porodu .....	53
Tabulka 19: Počet atak po porodu .....	53
Tabulka 20: Medián délky kojení (v měsících) dle počtu atak .....	54

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Četnost gravidit.....	37
Obrázek 2: Věk v době otěhotnění .....	38
Obrázek 3: Komplikace v graviditě .....	39
Obrázek 4: Gestační stáří při porodu .....	40
Obrázek 5: Způsob porodu.....	41
Obrázek 6: Indikace k císařskému řezu .....	41
Obrázek 7: Komplikace při a po porodu.....	43
Obrázek 8: Délka kojení.....	44
Obrázek 9: Důvod ukončení kojení .....	45
Obrázek 10: Věk při začátku onemocnění (v letech).....	46
Obrázek 11: Délka trvání onemocnění v době porodu .....	47
Obrázek 12: Forma roztroušené sklerózy.....	48
Obrázek 13: Léčba před graviditou .....	49
Obrázek 14: Léčba po graviditě.....	50
Obrázek 15: EDSS před a po porodu.....	52

## Seznam příloh

Příloha 1	Dotazník
Příloha 2	Informovaný souhlas
Příloha 3	Vyjádření Etické komise FZV UP
Příloha 4	Žádost o umožnění výzkumného šetření FN Olomouc

## Příloha 1: Dotazník

### DOTAZNÍK

**Název výzkumné práce:** Sledování průběhu těhotenství a poporodního období u pacientek s roztroušenou sklerózou v RS centru Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2014 - 2018

1. O kolikátou graviditu se jednalo?.....

2. Kolik let Vám bylo v době zjištění gravidity?.....

3. Měla jste v průběhu těhotenství nějaké komplikace? Ve kterém týdnu a jaké?

.....  
.....  
.....

4. Ve kterém týdnu gravidity jste rodila?.....

5. Rodila jste přirozeně nebo císařským řezem? Pokud císařským řezem z jakého důvodu?.....

.....  
.....

6. Měla jste nějaké komplikace při porodu nebo po porodu? Jaké?.....

.....  
.....  
.....

7. Jak dlouho jste kojila?.....

8. Pokud jste ukončila kojení dřív, než jste chtěla, proč?.....

.....  
.....  
.....

Děkuji za vyplnění dotazníku

## Příloha 2: Informovaný souhlas



Fakulta  
zdravotnických věd

### Informovaný souhlas

Pro výzkumný projekt: Diplomová práce - Sledování průběhu těhotenství a poporodního období u pacientek s roztroušenou sklerózou v RS centru Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2014-2018

Období realizace: 3. 1. 2019 – 31. 3. 2019

Řešitelé projektu: Bc. Jana Hladná pod vedením MUDr. Vladimíry Sládkové, Ph.D.

Vážená paní,

obracíme se na Vás se žádostí o spolupráci na výzkumném šetření, jehož cílem je zmapovat průběh těhotenství u nemocných s roztroušenou sklerózou (RS), vysledovat možnou závislost aktivity onemocnění na délce kojení. Ze zdravotnické dokumentace budou získány údaje o délce trvání onemocnění, formě RS, léčbě před těhotenstvím, stupni postižení před otěhotněním, po porodu a po ukončení kojení a údaje o počtu atak v posledním roce před otěhotněním. Dále Vás prosíme o vyplnění dotazníku, týkající se průběhu těhotenství, porodu, délky kojení a příčiny ukončení kojení. Všechna data budou statisticky zpracována. Účast v tomto výzkumu s sebou nenese žádná rizika. Účast ve sledování je zcela dobrovolná. Bude zachována anonymita pacientek. Předpokládaná časová zátěž při vyplnění dotazníku bude pravděpodobně do 30 minut.

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že souhlasím s účastí na výše uvedeném výzkumu. Řešitel/ka projektu mne informoval/a o podstatě výzkumu a seznámil/a mne s cíli a metodami a postupy, které budou při výzkumu používány, podobně jako s výhodami a riziky, které pro mne z účasti na projektu vyplývají. Souhlasím s tím, že všechny získané údaje budou anonymně zpracovány, použity jen pro účely výzkumu a že výsledky výzkumu mohou být anonymně publikovány.

Měl/a jsem možnost vše si řádně, v klidu a v dostatečně poskytnutém čase zvážit, měl/a jsem možnost se řešitele/ky zeptat na vše, co jsem považoval/a za pro mne podstatné a potřebné vědět. Na tyto mé dotazy jsem dostal/a jasnou a srozumitelnou odpověď. Jsem informován/a, že mám možnost kdykoliv od spolupráce na výzkumu odstoupit, a to i bez udání důvodu.

Osobní údaje (sociodemografická data) účastníka výzkumu budou v rámci výzkumného projektu zpracována v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady EU 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (dále jen „nařízení“).

Prohlašuji, že beru na vědomí informace obsažené v tomto informovaném souhlasu a souhlasím se zpracováním osobních a citlivých údajů účastníka výzkumu v rozsahu a způsobem a za účelem specifikovaným v tomto informovaném souhlasu.

**Vyplněním tohoto dotazníku souhlasím s účastí na výše uvedeném projektu.**

V Olomouci dne.....

.....

Podpis pacientky

.....

Bc. Jana Hladná

Studentka Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci

Obor Intenzivní péče v porodní asistenci

### Příloha 3: Vyjádření Etické komise FZV UP



Fakulta  
zdravotnických věd

UPOL-29027/1040-2019

Vážená paní  
Bc. Jana Hladná

2019-11-02

Vyjádření Etické komise FZV UP

Vážená paní bakalářko,

na základě Vaší Žádosti o stanovisko Etické komise FZV UP byla Vaše výzkumná část diplomové práce posouzena a po vyhodnocení všech zaslaných dokumentů Vám sdělujeme, že diplomové práci s názvem **„Sledování průběhu těhotenství a porodního období u pacientek s roztroušenou sklerózou v RS centru Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2014 - 2018“**, jehož jste hlavní řešitelkou, bylo uděleno

**souhlasné stanovisko Etické komise FZV UP .**

S pozdravem,

Mgr. Lenka Mazalová, Ph.D.  
předsedkyně  
Etické komise FZV UP

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
Fakulta zdravotnických věd  
Etická komise  
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

## Příloha 4: Žádost o umožnění výzkumného šetření FN Olomouc



FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUC

I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc  
Tel. 588 441 111, E-mail: [info@fnol.cz](mailto:info@fnol.cz)  
IČ: 00098892

ODBOR KVALITY

Fm-MP-G015-05-ZADOST-001

verze č. 1, str. 1/2

### Žádost o poskytnutí informace pro studijní účely/sběr dat

Jméno a příjmení žadatele: Bc. Jana Hladná

Datum narození: 23. 10. 1989 Telefon: 602 772 188 E-mail: J.Hladna@seznam.cz

Kontaktní adresa: U Mlýnského potoka 22, Dub nad Moravou, 783 75

Přesný název školy/fakulty: Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd

Obor studia: Intenzivní péče v porodní asistenci

Forma studia:  prezenční  kombinovaná  distanční

#### Téma závěrečné práce:

Sledování průběhu těhotenství a poporodního období u pacientek s roztroušenou sklerózou v RS centru Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2014-2018

#### Žadatel ve FNOL koná odbornou praxi:

ANO na pracovišti: \_\_\_\_\_ v termínu od: \_\_\_\_\_ do: \_\_\_\_\_  
 NE

#### Žadatel je zaměstnancem FNOL:

ANO na pracovišti: \_\_\_\_\_  
 NE

Pracoviště FNOL dotčená průzkumem: Centrum pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění Neurologické kliniky Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci

#### Účel žádosti:

- sběr dat/zjišťování informací pro zpracování diplomové/bakalářské práce  
 sběr dat/zjišťování informací pro zpracování seminární/odborné práce  
 sběr dat/zjišťování informací pro jiný účel: (uvedte):

#### Požadavek na (zaškrtněte):

*V případě, že žadatel potřebuje získat informaci o počtech vyšetření/ošetření a předem má souhlas konkrétního pracoviště, že tato data mu budou poskytnuta vedením tohoto pracoviště bez nutnosti jeho nahlížení do zdravotnické dokumentace pacientů, vyplní oddíl „Ostatní – statistická data“. Jinak vyplní oddíl „Nahlížení do zdr. dokumentace“.*

Dotazníková akce  pro pacienty FNOL  pro zaměstnance FNOL

Počet respondentů, kteří budou vyplňovat dotazník: 40

Termín, kdy proběhne vyplnění dotazníků: od: 1. 2. 2019 do: 31. 3. 2019

K vyplněné žádosti je nutno doložit vzor vašeho dotazníku.

#### Nahlížení do zdravotnické dokumentace

Předpokládaný počet kusů zdravotnické dokumentace, do které bude žadatel nahlížet: 40

Termín, ve kterém bude žadatel nahlížet do zdravotnické dokumentace: od: 1. 4. 2019 do: 7. 4. 2019

Přesná specifikace co bude žadatel vyhledávat ve zdravotnické dokumentaci: Délka trvání onemocnění, forma RS, léčba před otěhotněním, stupeň postižení dle Kurtzkeho škály EDSS před otěhotněním, po porodu a po ukončení kojení, údaje o počtu atak v posledním roce před otěhotněním



Při nahlížení do zdravotnické dokumentace bude do každé dokumentace vložen formulář Fm-MP-G015-05-NAHLED-001 Záznam o nahlédnutí do zdravotnické dokumentace pro účely výzkumu/studie.

**Ostatní**

kazuistika – počet:

vedení rozhovoru s pacientem FNOL – počet pacientů: \_\_\_\_\_

vedení rozhovoru se zaměstnancem FNOL – počet zaměstnanců: \_\_\_\_\_ povolání: \_\_\_\_\_

K vyplněné žádosti je nutno doložit vzor rozhovoru (orientační okruh otázek).

statistická data – informace o počtech např. zdravotnických výkonů, vyšetření, určité agendy (např. porodnost), přístrojích

jiné (specifikujte):

Za které období budou data zjišťována: \_\_\_\_\_

Kdy proběhne sběr dat žadatelem: od: \_\_\_\_\_ do: \_\_\_\_\_

Přesná specifikace co bude žadatel zjišťovat:

**Způsob zveřejnění závěrečné/seminární práce:** veřejně přístupné

**Budete FNOL uvádět jako „zdroj dat“ ve své práci?**  ANO  NE

Poučení:

Žadatel souhlasí se zpracováním jeho osobních údajů dle zásad GDPR pro účely evidence této žádosti. Zavazuje se zachovat mlčenlivost o skutečnostech, o nichž se dozví v souvislosti s prováděným výzkumem a sběrem dat/informací.

Žadatel (datum podpis): 17. 1. 2019 Bc. Jana Hladná

Schválil (datum podpis):

5. 3. 2019

Mgr. Jiřina Cahliková, MBA  
vedoucí Odboru kvality  
Fakultní nemocnice Olomouc

**Poznámky:**