

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Jana Hladná

Roztroušená skleróza v porodní asistenci

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Olomouc 2017

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

Olomouc 28. dubna 2017

podpis

Poděkování

Děkuji Mgr. Štěpánce Bubeníkové za odborné vedení této bakalářské práce a poskytnutí cenných rad.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Roztroušená skleróza v porodní asistenci
Název práce:	Multiple sclerosis in relation to midwifery
Název práce v AJ:	Multiple sclerosis in relation to midwifery
Datum zadání:	2017-01-27
Datum odevzdání:	2017-04-28
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav porodní asistence
Autor práce:	Hladná Jana
Vedoucí práce:	Mgr. Štěpánka Bubeníková
Oponent práce:	Mgr. Renata Hrubá
Abstrakt v ČJ:	Přehledová bakalářská práce se zabývá problematikou roztroušené sklerózy v rámci porodní asistence. Předkládá poznatky o těhotenství, porodu, šestinedělí a kojení u ženy s roztroušenou sklerózou. Porodní asistentka by měla být schopna podat ženě informace týkající se vlivu onemocnění na plodnost, průběh těhotenství a způsob porodu. Měla by být také schopná informovat ženu o možnostech léčby, jejich teratogenních účincích a možnosti kojení.
Abstrakt v AJ:	This bachelor thesis is dealing with multiple sclerosis in the context of midwifery. It presents findings on pregnancy, childbirth, puerperium and breastfeeding from a woman with multiple sclerosis. The midwife should be able to give information about the effect of the disease on

the fertility, the pregnancy and the way of delivery. The midwife should be able to inform the client especially on the treatment of multiple sclerosis, its teratogenic risk for the fetus during pregnancy and about the possibility of breastfeeding.

Klíčová slova v ČJ:

roztroušená skleróza mozkomíšní, těhotenství, porod, šestinedělí, kojení, porodní asistence, plodnost, poporodní relapsy

Klíčová slova v AJ:

multiple sclerosis, pregnancy, childbirth, puerperium, breastfeeding, midwifery, fertility, postpartum relapses

Rozsah:

41 stran / 0 příloh

Obsah

Úvod.....	7
1 Popis rešeršní činnosti.....	9
2 Vliv roztroušené sklerózy na plodnost, průběh těhotenství, porodu a šestinedělí.....	12
2.1 Vliv roztroušené sklerózy na plodnost.....	12
2.1.1 Faktory ovlivňující plodnost u pacientů a pacientek s RS.....	12
2.2 Roztroušená skleróza a metody asistované reprodukce.....	14
2.3 Roztroušená skleróza a těhotenství.....	15
2.3.1 Vliv těhotenství na roztroušenou sklerózu.....	16
2.3.2 Plánování těhotenství u žen s RS.....	16
2.3.3 Kontraceptiva a průběh RS.....	17
2.3.4 Genetické riziko.....	17
2.3.5 Diagnostika a sledování aktivity RS v těhotenství.....	18
2.4 Porod u ženy s RS.....	18
2.4.1 Analgezie a anestezie při porodu.....	19
2.5 Vliv šestinedělí na průběh RS.....	20
2.5.1 Kojení u ženy s roztroušenou sklerózou.....	21
2.5.2 Management léčby RS v poporodním období.....	21
3 Léčba roztroušené sklerózy v graviditě.....	22
3.1 Klasifikace embryotoxicity a teratogenity.....	22
3.2 Léky první volby.....	23
3.3 Léky druhé volby.....	25
3.4 Léky třetí volby.....	27
3.5 Léčba akutní ataky během těhotenství.....	30
3.6 Symptomatická léčba v graviditě.....	30
3.7 Vitamin D a RS.....	31
4 Péče porodní asistentky o ženu s RS.....	32
Závěr.....	34
Referenční seznam.....	36
Seznam použitých zkratk.....	41

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (dále RS) je zánětlivé autoimunitní, demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému. V důsledku patologické imunitní reakce namířené proti mozku a míše dochází k zánětu, ztrátě myelinových pochev axonů a projevům neurologické symptomatologie. Toto onemocnění může být zařazeno mezi jedno z nejčastějších neurologických autoimunitních onemocnění, která se vyskytují u mladých žen ve fertilmím věku. V České republice je incidence výskytu RS přibližně 160 případů na 100 000 obyvatel (Zapletalová, 2014, s. 382). V důsledku lepších diagnostických možností, které jsou dnes k dispozici, lze RS diagnostikovat již při první atace. Výskyt tohoto onemocnění neustále vzrůstá. K prvním projevům této nemoci dochází nejčastěji mezi 20. a 40. rokem života, přičemž ženy jsou postiženy 2-3× častěji než muži. Na tomto poměru se zřejmě podílí interakce genetických faktorů spolu s faktory vnějšího prostředí. Důležitou roli také hrají změny v životním stylu, například užívání antikoncepce, diety, obezita, kouření, vystavení slunečnímu záření nebo nedostatek vitamínu D (Szilasiová, 2014, s. 305). Vzhledem k tomu, že se onemocnění nejčastěji diagnostikuje u mužů a žen v reprodukčním věku, jsou otázky týkající se plánování těhotenství pro tyto ženy poměrně zásadní. Častou otázkou ženy s RS, která může mít do jisté míry vliv na to, zda žena bude chtít otěhotnět nebo ne, je otázka jak velká je pravděpodobnost přenosu onemocnění na dítě a jak moc může ženu ohrozit případné těhotenství. V běžné populaci je riziko vzniku RS asi 0,1 %. V případě, že jeden z rodičů trpí tímto onemocněním, zvyšuje se toto riziko na 3-5 %, což ovšem znamená, že v 95 % případů se narodí dítě, které bude naprosto zdravé (Stráník, 2016, s. 180). V dnešní době se už lékaři neobávají těhotenství ženy s RS tolik, jako v minulosti a RS zcela určitě není indikací k ukončení těhotenství. Pokud žena bude chtít otěhotnět, měly by jí být poskytnuty relevantní informace, týkající se vlivu onemocnění na plodnost, vlivu léčby na těhotenství, způsobu porodu tak, aby těhotenství mohlo proběhnout pokud možno bez komplikací a nejlépe v době klinické stabilizace onemocnění (Zapletalová, 2014, s. 382-385).

Cíl práce:

Cílem přehledové bakalářské práce je předložit dohledané publikované aktuální poznatky týkající se problematiky roztroušené sklerózy v rámci porodní asistence. Cíl práce je specifikován v dílčích cílech:

Cíl 1: Předložit dohledané publikované aktuální poznatky týkající se vlivu roztroušené sklerózy na plodnost, průběh těhotenství, porodu a šestinedělí.

Cíl 2: Předložit dohledané publikované aktuální poznatky týkající se léčby roztroušené sklerózy v těhotenství a případných teratogenních rizik léčby pro plod.

Cíl 3: Předložit dohledané publikované aktuální poznatky o péči porodní asistentky o ženu s roztroušenou sklerózou.

Vstupní literatura:

HAVRDOVÁ, E. Neuroimunologie. Praha: MAXDORF, 2001, 451 s. ISBN 80-85912-24-4.

KREJSEK, J. a O. KOPECKÝ. Klinická imunologie. 1. vyd. Hradec Králové: NUCLEUS HK, 2004, 941 s. ISBN 80-86225-50-x.

HAVRDOVÁ, E. Roztroušená skleróza. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2013, 485 s. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3154-7.

KAŇOVSKÝ, P. a R. HERZIG. Speciální neurologie. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2007, 336 s. ISBN 978-80-244-1664-9.

PIŤHA, J. Algoritmy diagnostiky a léčby roztroušené sklerózy. Olomouc: Solen, s.r.o., 2013, 34 stran. ISBN 978-80-7471-031-5.

1 Popis rešeršní činnosti

Vyhledávací kritéria:

- **klíčová slova v ČJ:** roztroušená skleróza mozkomíšní, těhotenství, porod, šestinedělí, kojení, porodní asistence, plodnost, poporodní relapsy
- **klíčová slova v AJ:** multiple sclerosis, pregnancy, childbirth, puerperium, breastfeeding, midwifery, fertility, postpartum relapses
- **jazyk:** čeština, angličtina
- **období:** 2011-2016, dva články z roku 2010, dva články z roku 2009, jeden článek z roku 2008, jeden článek z roku 2006
- **Databáze:** EBSCO, PubMed, Medvik, katalog Vědecké knihovny v Olomouci, Google Scholar

Nalezeno 71 článků.

Vyřazující kritéria:

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

Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů:

- EBSCO – 41 článků
- PubMed – 6 článků
- Medvik – 13 článků
- katalog Vědecké knihovny v Olomouci – 7 článků
- Google Scholar – 4 články

Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů:

Obstetric Medicine – 1 článek
Multiple Sclerosis International – 1 článek
CNS Drugs - 2 články
Neurological Sciences – 1 článek
Journal of the Turkish German Gynecological Association – 1 článek
Annals of Neurology – 1 článek
Therapeutic Advances in Neurological Disorders – 1 článek
Journal of Neurology – 1 článek
An International Journal of Obstetrics & Gynecology – 1 článek
Multiple Sclerosis Journal – 20 článků
Case Reports in Perinatal Medicine – 1 článek
Neurology and Therapy – 1 článek
Aktuální gynekologie a porodnictví – 1 článek
Remedia – 4 články
Neurologie pro praxi – 3 články
Acta Neurologica Scandinavica – 2 články
Neurology – 4 články
Journal of Neurology, Neurosurgery – 1 článek
BMC Neurology – 1 článek
European Journal of Neurology – 2 články
Neurology – Neuroimmunology Neuroinflammation – 1 článek
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology – 1 článek
Moderní gynekologie a porodnictví – 1 článek
Acta medicae – 3 články
American Journal of Reproductive Immunology – 1 článek
Clinical Immunology – 1 článek
Journal of Neurological Sciences – 1 článek
Sultan Qaboos University Medical Journal – 1 článek
Medical Tribune – 4 články
Practicus – 1 článek
Lékařské listy – 1 článek
Bulletin Sdružení praktických lékařů ČR – 1 článek

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie – 1 článek

Česká gynekologie – 1 článek

Postgraduální medicína – 1 článek

Farmakoterapie – 1 článek

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 40 dohledaných článků a 1 odborná kniha.

2 Vliv roztroušené sklerózy na plodnost, průběh těhotenství, porodu a šestinedělí

2.1 Vliv roztroušené sklerózy na plodnost

Podle dosavadních pozorování nebyl prokázán vliv roztroušené sklerózy na plodnost. Ačkoliv je plodnost u pacientů s RS většinou pokládána za srovnatelnou se zdravou populací, může být v mnoha případech u těchto pacientů potenciálně ohrožena. Toto tvrzení potvrzuje i autorka Šrotová, která uvádí, že existuje trend ke snížené fertilitě u pacientů s RS, která však většinou nevede k významnému narušení schopnosti reprodukce (Šrotová, 2015, s. 656). Podle Mardešice se na snížené plodnosti může podílet neuro-imuno-endokrinní interakce na buněčné a molekulární úrovni. U pacientů s RS se také častěji vyskytují různá přidružená autoimunitní onemocnění, např. autoimunitní zánět štítné žlázy, která mohou mít potencionální vliv na snížení plodnosti. Výskyt sexuální dysfunkce je nejčastějším přímým důsledkem onemocnění RS ovlivňujícím plodnost.

2.1.1 Faktory ovlivňující plodnost u pacientů a pacientek s RS

Sexuální dysfunkce u pacientů s RS

Sexuální dysfunkce (dále SD) se u pacientů s RS vyskytují často a nepříznivě působí na kvalitu jejich života (Šrotová, 2015, s. 656). Na rozvoji SD má podíl základní postižení centrálního nervového systému popřípadě další organické syndromy. Z tohoto důvodu mohou být SD rozděleny na primární, sekundární a terciární. Přímé postižení centrální nervové soustavy je zodpovědné za primární SD. Mezi nejčastěji se vyskytující klinické projevy primární SD lze zařadit snížení až absenci libida, sníženou citlivost v oblasti genitálu nebo alodynii. K dalším projevům patří poruchy erekce a ejakulace u mužů a potíže se sníženou vaginální lubrikací u žen. Sfinkterové potíže (imperativní mikce, retence, inkontinence moči případně stolice), únava, zvýšené svalové napětí, svalová slabost a neuropatická bolest jsou naproti tomu podkladem sekundárních SD. Mezi sekundární příčiny mohou být zařazeny kromě výše uvedených symptomů i účinky terapie užívané při léčbě RS. Jako terciární SD označujeme stavy, které se projevují jako psychosociální problémy v důsledku základního onemocnění (Foley, 2013, s. 1197-1203).

Vliv RS na endokrinní systém

Hormonální nerovnováha může být považována za jednu ze základních příčin infertility i v obecné populaci. V případě RS, která se řadí mezi demyelinizační onemocnění, dochází k centrálnímu ovlivnění funkce osy hypotalamus – hypofýza, které se následně manifestuje poruchami menstruačního cyklu a následnou infertilitou. U žen s roztroušenou sklerózou jsou v první fázi menstruačního cyklu hladiny folikulostimulačního hormonu (dále FSH) a luteinizačního hormonu (dále LH) signifikantně zvýšeny a hladiny estrogenů významně sníženy (Cavalla, 2006, s. 232). Zvýšená hladina FSH v první fázi menstruačního cyklu má zřejmě také souvislost se sníženou ovariální rezervou (Šrotová, 2015, s. 657). Ovariální rezerva charakterizuje počet a kvalitu ovariálních folikulů a její velikost je nepřímým ukazatelem reprodukčního věku ženy. Současně nám podává informaci o šanci ženy na spontánní či asistované početí bez použití donogenních oocytů (Sills, 2009, s. 30-36). Thone et al. se ve své práci zabývali stanovením hladiny antimülleriánského hormonu (dále AMH), který je odrazem ovariální rezervy, v séru u skupiny 76 žen s relaps remitentní RS a u kontrolní skupiny 58 zdravých žen. Z výsledků práce vyplynulo, že průměrná hodnota hladiny AMH v séru byla významně snížena u žen s relaps remitentní RS a velká část žen s relaps remitentní RS vykazovala velmi nízké hodnoty AMH v séru ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých žen (Thone, 2015, s. 41-47). Thone et al. tímto podpořili závěry studie, kterou provedli Cil et al., kteří pomocí transvaginálního ultrazvuku popsali sníženou ovariální rezervu u pacientek s RS v porovnání se zdravou populací (Cil, 2009, s. 213-219). Hladina estrogenu je v průběhu celého menstruačního cyklu u pacientek s RS nižší než u zdravých žen. Příčina tohoto snížení není doposud jednoznačně vysvětlena, ale uvažuje se o změnách, které zapříčiní sníženou sekreci estrogenů. Nižší hladina estrogenů se zároveň podílí i na patogenezi RS, jelikož estrogeny mají imunodulační vliv díky kterému dochází k posunu v subpopulacích lymfocytů. Jejich působením dochází k poklesu počtu prozánětlivě působících Th1 lymfocytů a současně k vzestupu protizánětlivě působících Th2 lymfocytů (Šrotová, 2015, s. 657). U žen s RS se také ve větší míře objevuje hyperprolaktinémie a symptomy hyperandrogénismu. Uvedené změny v hladinách hormonů se mohou podílet na zvýšeném výskytu oligomenorey až amenorey u žen s RS ve srovnání se zdravými ženami (Cavalla, 2006, s. 232).

Další faktory ovlivňující plodnost

Nejčastějším onemocněním, které se vyskytuje spolu s RS a do značné míry ovlivňuje plodnost žen s tímto onemocněním, je endometrióza. Multicentrická studie provedená v Severní Americe prokázala 7× vyšší výskyt RS u pacientek s endometriózou oproti zdravým ženám (Cavalla, 2006, s. 233). Velice úzký vztah k reprodukci mají také onemocnění štítné žlázy. Předpokládá se, že narušená regulace autoimunitních mechanismů je podkladem pro vznik autoimunitní tyreoidity, Gravesovy- Basedovovy choroby a RS (Šrotová, 2015, s. 657).

Terapie RS a její vliv na plodnost

V České republice je v současné době registrováno devět preparátů, které jsou určeny ke specifické terapii RS (Šrotová, 2015, s. 658). Z italské multicentrické studie zabývající se vlivem léků užívaných k léčbě RS na plodnost vyplynulo, že největší vliv na fertilitu má léčba mitoxantronem a cyklofosfamidem. U žen léčených mitoxantronem došlo k chemoterapií indukované amenorhee a u mužů k přechodné azoospermii. Léčba cyklofosfamidem působila toxicky na ovariální folikuly, v důsledku čehož došlo ke snížení ovariální rezervy a dostupnosti ženských pohlavních buněk. U natalizumabu byla prokázána snížená plodnost na zvířecích modelech, avšak informace prokazující sníženou fertilitu u pacientů a pacientek s RS zatím chybí. Všechny ostatní preparáty užívané pro léčbu RS s největší pravděpodobností nemají na plodnost žádný vliv (Amato, 2015, s. 207-220).

2.2 Roztroušená skleróza a metody asistované reprodukce

Roztroušená skleróza nevyklučuje užití metod in vitro fertilizace (dále IVF) u párů se sníženou plodností, je však žádoucí, aby byl k léčbě neplodnosti zvolen vhodný protokol (Šimůnková, 2016, s. 50-52). Pro získání oocytů je nezbytná stimulace ovarii. V závislosti na zvoleném protokolu, kterých existuje celá řada, je aplikován FSH v kombinaci s analogy agonistů nebo antagonistů gonadotropin releasing hormonu (dále GnRH), které mají za cíl snížit riziko předčasného dozrávání a uvolnění oocytů. Přibližně 36 hodin před plánovaným odběrem oocytů je aplikován lidský choriový gonadotropin (dále hCG), který zapříčiní dozrávání vajíček a obnovu meiotického dělení oocytů. Vajíčka jsou odebrána nejčastěji v krátké celkové anestezii a následně jsou oplozena v embryologické laboratoři upravenými spermii nebo pomocí intracytoplazmatické injekce spermie (ICSI). Za 2-5 dnů po odběru

oocytů jsou embrya transferována do děložní dutiny. K podpoření sekreční transformace endometria jsou podávány gestageny, nejčastěji mikronizovaný progesteron, a to v období před transferem embryí a následně i v období po transferu až do ukončeného prvního trimestru těhotenství. Doposud bylo publikováno 5 studií zabývajících se vlivem metod asistované reprodukce na pacientky s RS (Šrotová, 2015, s. 658). Ze všech uvedených prací vyplývá, že tři měsíce po podstoupení IVF dochází u žen s RS ke zvýšení rizika relaps rate (počet relapsů za rok) v důsledku hormonální stimulace během IVF cyklu. Toto riziko je zvýšeno především u žen, které podstoupily IVF, ale neotěhotněly a u žen, které podstoupily stimulaci vaječnicků pomocí agonistů GnRH (Laplaud, 2006, s. 1280-1281; Michel, 2012, s. 796-802). Correale et al. v roce 2012 publikovali práci, ve které bylo pozorováno sedminásobné zvýšení rizika exacerbace onemocnění u pacientek s RS podstupujících cykly asistované reprodukce. V 73 % případů exacerbací se jednalo o nové symptomy a ve 27 % došlo k zhoršení již existujících symptomů. Dále bylo prokázáno devítinásobné zvýšení aktivity RS na magnetické rezonanci (MRI). Příčinou byl pravděpodobně zvýšený stres spojený s metodami asistované reprodukce v kombinaci s imunologickými změnami (Correale, 2012, s. 682-694).

2.3 Roztroušená skleróza a těhotenství

Roztroušená skleróza, která patří mezi autoimunitní onemocnění, se nejčastěji začne klinicky projevovat u pacientů mezi 20 – 40 lety života. Postihuje 2 -3× častěji ženy než muže (Stráník, 2016, s. 179). U přibližně 80 % nemocných žen je diagnóza RS stanovena ve fertilním věku, a proto je otázka případné gravidity pro tyto ženy velmi důležitá a aktuální (Zapletalová, 2014, s. 382). Pohled na případné těhotenství ženy s RS se za posledních 50 let značně změnil. V 50. a 60. letech 20. století nebylo těhotenství ženám s RS doporučováno z důvodu omezených poznatků získaných z několika případů těhotenství žen s RS. Lékaři se obávali zhoršení onemocnění po porodu a navození velkého počtu těžkých atak. V průběhu 70. až časných 90. let 20. století začaly být ženy s RS lépe informovány o případných rizicích spojených s těhotenstvím na základě důkazů získaných z velkých retrospektivních studií. Velká změna nastala v roce 1998, kdy byly publikovány výsledky první rozsáhlé prospektivní studie Pregnancy in Multiple sclerosis – PRIMIS. Tato studie neprokázala negativní vliv těhotenství na krátkodobý nebo dlouhodobý průběh onemocnění. Počínaje rokem 2000, nová éra časně léčby RS pomocí disease modifying treatments (léků ovlivňujících průběh onemocnění; dále DMT) přinesla další změnu v přístupu ke graviditě ženy s RS (Pozzilli,

2015, s. 34). V současné době se s pacientkami s RS, které chtějí otěhotnět, diskutuje o vhodném načasování léčby pomocí DMT. Při konzultaci ohledně doporučení těhotenství by měl být každý případ posuzován individuálně v závislosti na průběhu onemocnění a tíži současného neurologického deficitu pacientky. Zásadní roli má však přání ženy (Stráník, 2016, s. 179). Vzhledem k tomu, že většina žen s RS má relabující remituující typ onemocnění, jehož průběh lze účinně ovlivnit imunomodulačními léky, lze těhotenství plánovat na období, kdy je onemocnění stabilizované (Zapletalová, 2014, s. 382).

2.3.1 Vliv těhotenství na roztroušenou sklerózu

Těhotenství nemá negativní vliv na průběh RS, ani onemocnění nespouští. Někteří autoři považují těhotenství u ženy s RS dokonce za faktor protektivní. Jak je známo, gravidita potlačuje zánětlivou aktivitu u celé řady autoimunitních onemocnění včetně RS. Těhotenství je stavem fetomaternální imunotolerance s posunem v subpopulacích lymfocytů. Převládá aktivita protizánětlivě působících Th2 lymfocytů a je tlumena aktivita prozánětlivě působících Th1 lymfocytů. Vlivem hormonálních změn v graviditě dochází taktéž ke změnám ovlivňujícím imunitní systém, které se spolupodílí na potlačení aktivity RS a stabilizaci onemocnění. Jak uvádí Szilasiová, Confavreux et al v roce 1998 zkoumali průběh 269 těhotenství u 254 žen trpících RS ve 12 evropských zemích. Z výsledků zkoumání vyplynulo, že v průběhu těhotenství došlo u žen s RS ke sníženému množství relapsů v porovnání s rokem před otěhotněním. K nejvýznamnějšímu poklesu došlo ve třetím trimestru těhotenství. Naproti tomu v prvních třech měsících po porodu, kdy dochází k prudkému poklesu hladin hormonů, došlo k dvojnásobnému počtu relapsů (Szilasiová, 2014, s. 306).

2.3.2 Plánování těhotenství u žen s RS

Díky lepší informovanosti žen s RS, které plánují těhotenství nebo jsou v prvních týdnech těhotenství, se zvýšil počet žen s RS, které jsou i přesto, že trpí tímto onemocněním schopné otěhotnět a prožít těhotenství bez významných komplikací. Je důležité, aby lékař s pacientkou prodiskutoval všechny okolnosti týkající se těhotenství. Do této diskuze by měla být zahrnuta témata spojená s vlivem RS na plodnost, rizikem rozvoje nemoci u dítěte, léčbou během těhotenství. Měly by být také zmíněny aspekty porodu. Žena by měla být informována o možnostech mírnění bolesti při porodu a o druzích anestezie, kterou lze použít. Otázky ženy se mohou vztahovat i k průběhu poporodního období a možnosti kojení (Miller, 2014, s. 530). Podle Havrdové může lékař pacientku a celou její rodinu od těhotenství odradit na základě

možného výskytu progresu onemocnění. Lékař by měl pacientku poučit, kdy je vhodná doba na plánování těhotenství s ohledem na průběh onemocnění. Dále by měly být podány informace týkající se případné úpravy léčby v těhotenství a v jakém časovém intervalu před plánovaným početím by bylo vhodné léčbu ukončit. Zásadní je také poukázání na důležitost rodinného zázemí po porodu, aby se minimalizovalo riziko vzniku relapsu (Havrdová, 2009, s. 80).

2.3.3 Kontraceptiva a průběh RS

Kontraceptiva nejsou u žen s RS kontraindikována. Pomáhají ženě v plánování těhotenství, chrání ji před nechtěným otěhotněním a podílí se také na úpravě hormonálního stavu. (Szilasiová, 2014, s. 307). Ženy s RS, které jsou ve fertilním věku, by měly být informovány o vhodných metodách kontracepce ještě před tím, než začnou léčbu DMT. Teriflunomid může zvyšovat hladiny ethinylestradiolu a levonogestrelu obsažených v perorálních kontraceptivech. Ze všech dostupných metod antikoncepce se jeví dle Coyle jako nejbezpečnější, nejúčinnější a nejspolehlivější metody, které dlouhodobě, ale reverzibilně brání nechtěnému početí. Do skupiny těchto metod lze zařadit například subdermální tyčinky nebo nitroděložní tělíska (Coyle, 2016, s. 203). Vlivem perorálních kontraceptiv, konkrétně estrogenů, na průběh RS se zabývala studie italských autorů. Pozzilli et al. sledovali, jaký efekt na průběh RS, ať už na klinickou aktivitu nebo obraz MRI, má podání perorálních kontraceptiv 149 ženám, které byly léčeny interferonem beta – 1a. Během 2 let, kdy byly tyto ženy sledovány, došlo u nich k významnému snížení tvorby nových ložisek (Pozilli, 2015, s. e120).

2.3.4 Genetické riziko

RS je komplexní onemocnění, které vzniká na podkladě genetických faktorů a podmínek vnějšího prostředí (Zapletalová, 2014, s. 384). Pacientky ve fertilním věku, kterým bylo diagnostikováno toto onemocnění, zajímá především jaké je riziko přenosu této nemoci na jejich potomky. Můžeme říci, že RS není dědičné onemocnění jako takové. Gen, který by byl zodpovědný za mendelovský přenos RS se doposud nepodařilo pomocí vazebných studií objevit. Přibližně 80 % pacientů nemá příbuzné trpící touto chorobou (Zapletalová, 2014, s. 384). Existuje však množství genů, které činí jejich nositele za přítomnosti některých zevních faktorů náchylnější k rozvoji RS. Jelikož není zcela objasněno, které všechny geny nebo kombinace genů se podílejí na rozvoji RS, není možné provádět prenatální diagnostiku za účelem vyloučení tohoto onemocnění (Stránil, 2016,

s. 180). Obecné populační riziko je asi 0,1 %. U potomků rodiče, který trpí RS je toto riziko zvýšeno na 3 – 5 %. Znamená to tedy, že u potomka těchto rodičů v 95 % nedojde k rozvinutí této nemoci a bude zcela zdravý. Z psychologického hlediska jde zcela jistě o vhodnější interpretaci těchto údajů. Pokud však oba rodiče trpí RS, je riziko rozvinutí RS u potomka až 30 % (Szilasiová, 2014, s. 305).

2.3.5 Diagnostika a sledování aktivity RS v těhotenství

Doposud nebylo jednoznačně prokázáno, zda je provádění vyšetření MRI během těhotenství bezpečné nebo škodlivé. Pokud se uvažuje o provedení MRI u těhotné ženy, mělo by se zohlednit riziko vlivu tepla z radiofrekvenčních pulzů a působení velkého hluku na plod. Z tohoto důvodu se doporučuje odložit vyšetření na období po ukončeném třetím měsíci těhotenství. Vyšetření by v těhotenství mělo být prováděno pouze v nutných případech, kdy klinický benefit, který MRI přinese, převáží nad možnými riziky tohoto vyšetření. Lumbální punkce se v graviditě provádí pouze tehdy, pokud se objeví nové symptomy nemoci. Její provedení však nepředstavuje riziko pro matku ani plod. V prvním a druhém trimestru lze lumbální punkci provést bez větších obtíží. Ve třetím trimestru mohou však provedení punkce mírně zkomplikovat změněné anatomické poměry matky vzniklé v důsledku gravidity (Miller, 2014, s. 528-529).

2.4 Porod u ženy s RS

Těhotenství žen, u kterých je RS ve stabilizované formě, mohou být sledována jako těhotenství fyziologická, bez nutnosti speciální porodnické péče. Časně ani pozdní těhotenské komplikace nevznikají v důsledku onemocnění RS (Hanulíková, 2013, s. 31). Bylo prokázáno, že způsob vedení porodu nemá vliv na průběh onemocnění v poporodním období. Porod plánovaným císařským řezem nepůsobí protektivně proti rozvoji relapsu nemoci. Ke stejnému procentu relapsů dochází totiž i u žen, u kterých byl porod veden per vias naturales (Pastó, 2012, s. 1-7). Vzhledem k tomu, že císařský řez ve vyšší míře zatěžuje imunitní systém rodičky, neměl by být preferován a mělo by k němu být přistoupeno z čistě porodnických indikací. Jedinou výjimkou, kdy je podle Coyle možné uvažovat o provedení císařského řezu z neporodnické indikace, je u pacientky s výrazným motorickým hendikepem, například paraplegií (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 zaměřen zejména na možnou spojitost mezi způsobem porodu, použitou analgezií a laktací a vznikem akutní ataky v postpartálním období. Dále se zaměřili na vliv RS na průběh těhotenství. Zde je zajímavé především komplikace, které se v těhotenství vyskytly u pacientek s RS, odlišnosti ve vedení porodu a výsledky novorozenců. Z celkového počtu 76 sledovaných těhotných žen s RS, 57 žen (75 %) porodilo vaginálně bez komplikací a bez nutnosti použití vakuumextraktoru nebo porodnických kleští. Zbývající počet těhotenství byl ukončen akutním nebo plánovaným císařským řezem z porodnické indikace. Byly zde zastoupeny například akutní hypoxie, preeklampsie, IUGR, vícečetné těhotenství nebo se jednalo o stav po císařském řezu. Autoři neprokázali, že by se u žen s RS vyskytovalo vyšší procento těhotenských komplikací ve srovnání s běžnou populací (Hanulíková, 2013, s. 27-32). Způsobem vedení porodu u pacientek s RS se zabývali i další práce. Z metaanalýzy brazilských autorů z roku 2011 vyplynulo, že průměrně 21,4 % porodů u pacientek s RS bylo ukončeno císařským řezem (Finkelzstejn, 2011, s. 790-797). V další rozsáhlé studii, která sledovala 7697 žen v USA v roce 2009, porodilo císařským řezem 42,4 % žen s RS. Je však nutné podotknout, že i v běžné populaci USA bylo poměrně velké množství těhotenství ukončováno císařským řezem, konkrétně se jednalo o 32,8 % gravidit (Hanulíková, 2013, s. 27-32). Naproti tomu v Norsku v roce 2008 císařským řezem porodilo pouze 17,2 % žen s RS a 7,8 % zdravých žen (Dahl, 2008, s. 623-627). Z výsledků získaných z výše uvedených studií lze tedy usuzovat, že onemocnění RS není indikací k ukončení těhotenství plánovaným císařským řezem a procento provedených císařských řezů se odvíjí spíše od regionálních zvyklostí (Hanulíková, 2013, s. 31). Finská prospektivní studie, ve které autoři sledovali 61 žen s RS od raného těhotenství až do období 6 měsíců po porodu, poukázala na vyšší pravděpodobnost potřeby ukončení druhé doby porodní pomocí vakuumextraktoru nebo forcepsu. Tato potřeba instrumentálního porodu je dávana do souvislosti s vyšším rizikem vyčerpání a únavy u rodiček s RS. Mezi další predisponující faktory lze zařadit neuromuskulární perineální slabost a spasticitu, které patří mezi symptomy tohoto onemocnění (Jalkanen, 2010, s. 950-955).

2.4.1 Analgezie a anestezie při porodu

Po dlouhou dobu byla jedinou metodou anestezie, která přicházela u žen s RS v úvahu, pouze anestezie celková. Z důvodu obav z možného vzniku exacerbace onemocnění se nepoužívala spinální anestezie. Podkladem pro tyto obavy bylo předpokládané toxické působení lokálních anestetik na demyelinizovanou bílou hmotu. Vzhledem k tomu, že nebylo

prokázáno, že by lokální anestetika působila neurotoxicky u pacientek s RS, tento typ anestezie může být při porodu s výhodou využíván. Coyle ve své práci tvrdí, že mohou být použity všechny druhy anestezie (Coyle, 2016, s. 204). V dalších studiích bylo zjištěno, že užití epidurální anestezie (dále EDA) není spojeno s rizikem relapsu tohoto onemocnění (Pastó, 2012, s.). Vznikem akutní ataky v postpartálním období se zabývali i Hanulíková a kolektiv. V souboru 22 žen, u kterých byla použita EDA, se akutní ataka objevila u 13,6 % žen. Naproti tomu v souboru 54 žen, u kterých nebyla použita EDA, se akutní ataka objevila u 25,9 % žen. Z uvedených údajů by se dalo předpokládat, že užití EDA je relativní ochranou před rozvinutím ataky, nicméně tato skutečnost nebyla dostatečně prokázána z důvodu malé velikosti souboru sledovaných žen (Hanulíková, 2013, s. 27-32).

2.5 Vliv šestinedělí na průběh RS

Během prvních 3 měsíců po porodu dochází ke zhoršení RS s četnými relapsy. Důvody, které by objasnily zvýšenou aktivitu onemocnění v poporodním období, nejsou doposud zcela známy. Na zvýšení aktivity onemocnění se pravděpodobně podílí prudký pokles hladin estrogenů a rychlý návrat funkce mateřského imunitního systému do stavu, v jakém byl před těhotenstvím. První velká studie, která se zabývala aktivitou RS v období šestinedělí byla PRIMS studie. V této studii Confavreux et al. sledovali 269 těhotenství u 254 žen trpících RS. Ženy, které se zúčastnily této studie, pocházely z 12 evropských zemí a byly sledovány prospektivně od počátku gravidity až do období jednoho roku po porodu. Cílem této studie bylo mimo jiné zjistit, zda existují určité faktory, na jejichž základě by bylo možné předpovídat pravděpodobnost výskytu relapsů u žen s RS během prvních 3 měsíců po porodu, kdy je podle této studie výrazně zvýšeno riziko vzniku relapsů. Na základě získaných dat Confavreux et al. dospěli k názoru, že ženy, u kterých byl zvýšený počet relapsů 1 rok před otěhotněním, nebo v těhotenství a na počátku gravidity vykazovaly vyšší skóre v Kurtzkeho škále postižení, jsou ve větší míře ohroženy vznikem relapsů v prvních 3 měsících po porodu (Airas, 2012, s. 94-97). K názoru, že počet relapsů před otěhotněním, je nejsilnějším prediktivním faktorem pro vznik relapsu v časném poporodním období, dospěli ve své studii i Hughes et al. V této studii bylo autory pomocí MSBase registru vyhodnoceno 893 gravidit u 674 žen. Ze získaných dat dále vyplynulo, že léčba pomocí DMT v období před otěhotněním znamenala snížení rizika vzniku postpartálního relapsu v prvních 3 měsících po porodu o 45 % (Hughes, 2014, s. 739-746).

2.5.1 Kojení u ženy s roztroušenou sklerózou

Otázka kojení u žen s RS není jednoznačně vyřešena. Doposud se nepodařilo zcela objasnit, zda má kojení vliv na průběh onemocnění. Studie PRIMS neprokázala, že by kojení nějak ovlivňovalo počet relapsů po porodu (Stráník, 2016, s. 183). Ke stejnému závěru dospěli i italští autoři, kteří ve své prospektivní práci z roku 2011 uvádí, že kojení neovlivňuje aktivitu onemocnění (Portaccio, 2011). Práce jiných autorů však uvádí, že výlučné kojení, tedy takové, kdy kojenci nedostávají žádný jiný dočasný výživa a jsou často přikládáni, může mít vliv na snížení počtu relapsů v poporodním období (Stráník, 2016, s. 183). Ženy, které po porodu pokračují v léčbě pomocí DMT, by z důvodu přestupu léků do mateřského mléka a nedostatečných informací o účincích léků na novorozence neměly kojit. Při kojení jsou z DMT povoleny pouze GA a interferon beta (Coyle, 2016, s. 205). O ukončení kojení do 24-48 hodin by mělo být také uvažováno po podání vysoké dávky metylprednisolonu. Pokud je u ženy vysoká aktivita onemocnění před graviditou, nedoporučuje se, aby žena kojila po dobu delší než 3 až 4 měsíce. U žen, které jsou stabilizované, by kojení nemělo trvat déle jak šest měsíců. Po šesti měsících co žena kojila, by bylo vhodné přejít na léčbu, která byla nastavená před těhotenstvím (Szilasiová, 2014, s. 307).

2.5.2 Management léčby RS v poporodním období

Během šestinedělí by žena měla podstoupit MRI vyšetření, aby byla odhalena případná subklinická aktivita onemocnění. Pokud u ženy po porodu dojde k relapsu RS, měla by být co nejdříve ukončena laktace a ženě podána dávka metylprednisolonu (Szilasiová, 2014, s. 308). Možnosti léčby postpartálních relapsů jsou velké. Ženy s velmi aktivním onemocněním případně ženy, u kterých došlo v průběhu gravidity k relapsu onemocnění a tudíž je u nich vysoké riziko postpartálního relapsu mohou těžit z brzkého zahájení terapie pomocí DMT. Toto tvrzení může být podpořeno závěry studie, ve které Vukusic et al. zkoumali, zda časné podání natalizumabu ženám s vysoce aktivním onemocněním, může zabránit vzniku poporodního relapsu. Časné podání tohoto léku zabránilo vzniku poporodního relapsu u 5 z 6 žen s vysokou aktivitou onemocnění (Vukusic, 2015, s. 953-955). Jak ve své práci uvádí Coyle, GA a interferon beta mohou být užívány i v případě, že žena kojí. Ostatní léky ze skupiny DMT jsou při kojení kontraindikovány, jelikož jsou vylučovány do mateřského mléka nebo není dostatek informací, které by popsaly jejich působení na kojence

(Coyle, 2016, s. 205). Další možností léčby je podání IVIG. Jejich velkou výhodou je dobrá snášenlivost a fakt, že při jejich podávání nemusí žena přestat kojít. Účinnost užití IVIG jako prevence vzniku poporodních relapsů byla doložena v práci izraelských autorů. MUDr. Havrdová jejich podání doporučuje a to v dávce 0,15 až 0,20 g/kg do 24 hodin po porodu a následně pak jednou měsíčně po dobu kojení. Jiní autoři doporučují podání 10 až 60 g imunoglobulinů do 72 hodin po porodu a následně pak podání 10 g imunoglobulinů jednou za měsíc v následujících 5 měsících po porodu (Szilasiová, 2014, s. 308).

3 Léčba roztroušené sklerózy v graviditě

Některé léky, které jsou užívány při léčbě RS mohou potencionálně poškodit plod, případně negativně ovlivnit těhotenství. Až 97 % těhotných žen s RS má relaps – remitentní formu tohoto onemocnění (Stráník, 2016, s. 181). Mimo těhotenství se relapsy léčí pomocí DMT. V současné době tato skupina obsahuje 13 léků, které působí 8 různými mechanismy. Stále přetrvává názor, že by léky ze skupiny DMT neměly být užívány k léčbě relapsu u těhotných žen. Podle Coyle by měla být žena ve fertilním věku, která začne užívat DMT chráněna vhodnou antikoncepcí proti neplánovanému otěhotnění (Coyle, 2016, s. 198-210).

3.1 Klasifikace embryotoxicity a teratogenity

Některé léky, které se užívají k léčbě RS mohou při podání v těhotenství působit teratogenně. Informace týkající se pravděpodobného rizika teratogenity získáváme nejčastěji od výrobce daného léku nebo z FDA klasifikace léků. FDA (americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) dělí léky do pěti kategorií podle míry rizika, kterou představuje užívání daného léku v těhotenství pro plod. Rozdělení probíhá na základě výsledků testování v laboratoři a výsledků epidemiologických studií. Jednotlivé kategorie jsou značeny A, B, C, D a X. Léky kategorie A představují nejnižší míru rizika pro plod, jelikož při laboratorním testování nevyvolaly poškození plodu. Naopak léky kategorie X jsou v těhotenství kontraindikovány pro jejich teratogenní účinek na plod zvířat i lidí. Jako další zdroje informací o nežádoucích účincích léků na vývoj plodu mohou posloužit například teratologické či lékové databáze Reprotox a Micromedex, které jsou každé tři měsíce aktualizovány. Tyto databáze čerpají z informačních systémů CZTIS – České teratologické informační služby, která je členem Evropské sítě teratologických informačních služeb (ENTIS). ENTIS, která pracuje již 20 let, zpracovává dotazy lékařů týkající se rizik

plynoucích z vystavení vyvíjejícího se zárodku nejrůznějším teratogenům. Výsledkem jsou poměrně rozsáhlé databáze gravidit, které byly vystaveny nejrůznějším teratogenům včetně jejich výsledků. (Heringová, 2010, s. 391-395).

3.2 Léky první volby

Interferon beta

Interferon beta patří k lékům první volby pro schopnost snížit aktivitu onemocnění klinicky i na MRI. Byl prvním lékem schváleným pro léčbu relaps – remitující RS. 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 těhotenství absolutně kontraindikovány. Zejména u pacientek s vysoce aktivní RS, u kterých hrozí riziko relapsu onemocnění z důvodu vysazení léčby, by měla být zvážena případná rizika, ale současně i možný benefit vyplývající z pokračování léčby v těhotenství (Alroughani, 2016, s. 1-8). Mezi nejčastější nežádoucí účinky související s léčbou interferony mohou být zařazeny reakce v místě vpichu, příznaky podobné chřipce a výskyt neutralizačních protilátek (Amato, 2015, s. 207-220). Systematická studie Lu et al., která se zabývala těhotenstvími, která byla vystavena užívání interferonu beta, prokázala vliv léčby interferonem na snížení porodní hmotnosti a délky a riziko porodu před 37. týdnem těhotenství. Zvýšené riziko závažných komplikací zahrnující spontánní potraty, porod císařským řezem nebo porodní hmotnost pod 2500 g však nebylo prokázáno (Lu, 2012, s. 1130-1135). Německá studie, která srovnávala 251 těhotenství žen, které byly v průběhu prvního trimestru vystaveny užívání interferonu beta, se 194 těhotenstvími žen, které neužívaly DMT během prvního trimestru, předložila výsledky, podle kterých nemá vystavení těhotné léčbě interferonem v prvních třech měsících gravidity vliv na průměrnou porodní hmotnost, průměrnou porodní délku, zvýšené riziko předčasného porodu, spontánního potratu nebo malformací (Thiel, 2016, s. 801-809).

Glatiramer acetát

Glatiramer acetát (dále GA) je imunomodulační lék první linie. Jedná se o acetátovou sůl se standardní kombinací čtyř aminokyselin (glutamin, alanin, tyrosin, lysin) v náhodném sledu, které tvoří polymer o průměrné délce 40 – 100 aminokyselin. Léčebný účinek GA je

imunomodulační, protizánětlivý a neuroprotektivní. Jako jediný z DMT je zařazen FDA do kategorie B, což znamená, že nebyla prokázána rizika pro plod ve studiích na zvířatech (Zapletalová, 2016, s. 364-267). U přibližně 400 žen, které byly v průběhu gravidity exponovány léčbě GA, nebylo prokázáno zvýšené riziko abnormalit plodu (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. Data byla získána ze studií s GA, z jednotlivých sdělení, z údajů z patientských podpůrných údajů a publikací sesbíraných za dvacet let. Záměrem autorů bylo vyhodnotit průběh a výsledky gravidit u žen léčených GA a získaná data srovnat s daty běžné populace. 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 s RS léčených GA potvrdila, že GA se nepodílí na zvýšení rizika poškození plodu nebo fetální toxicitě (Zapletalová, 2016, s. 264-267).

Prednison, metylprednisolon

Prednison a metylprednisolon patří do skupiny glukokortikoidů. Kortikosteroidy mohou potenciálně působit teratogenně na plod, na což je nutné myslet zejména během prvních 3 měsíců těhotenství. Kortisol a prednisolon je v 90 % inaktivován placentou. Při vystavení léčbě kortikosteroidy mezi 8. a 11. týdnem gravidity dochází pravděpodobně ke zvýšení rizika rozštěpu patra. Pokud jsou kortikosteroidy podávány kontinuálně, může docházet k předčasnému prasknutí plodových obalů, poruše elektrolytové rovnováhy a snížení hladiny glukózy v krvi u novorozence (Šimůnková, 2016, s. 50-52).

Teriflunomid

Teriflunomid je prokázán teratogen patřící dle FDA do kategorie X. Před zahájením terapie tímto lékem musí být vyloučeno případné těhotenství. Pokud chce žena otěhotnět, musí se snížit koncentrace teriflunomidu v séru pod 0,02mg/l a proto je velice důležité při plánování těhotenství myslet na to, že lék musí být vysazen včas. V případě teriflunomidu je doba nutná k eliminaci 140 až 176 dní. Doporučené koncentrace v séru lze dosáhnout za 11 dní zrychlenou eliminační metodou za užití aktivního uhlí nebo cholestyraminu. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici data o bezpečnosti kojení u žen léčených teriflunomidem, kojení není doporučováno (Šimůnková, 2016, s. 52).

3.3 Léky druhé volby

Intravenózní imunoglobuliny

Intravenózní imunoglobuliny (dále IVIG) patří mezi léky druhé volby tam, kde nebyla úspěšná léčba preparáty první volby. Jedná se o koncentrát imunoglobulinů převážně třídy IgG a protizánětlivých cytokinů, který byl získán z plazmy zdravých dárců. Přestože IVIG přestupují přes placentární bariéru, nebyl prokázán negativní vliv na průběh těhotenství. Pouze u některých případů byla potvrzena alergická reakce (Heringová, 2010, s. 394).

Natalizumab

Natalizumab (dále NZB) je humanizovaná monoklonální protilátka, která je podávána ve formě intravenózní infuze jedenkrát měsíčně. Významně redukuje množství relapsů za rok a snižuje množství aktivních lézí, což můžeme vidět na MRI. Je určen pro pacienty s vysokou aktivitou onemocnění, kteří neodpovídají na léčbu interferonem beta nebo fingolimodem, nebo pro pacienty u nichž je obtížné pokračovat v této terapii z důvodu nežádoucích účinků výše uvedených léků. Z experimentů provedených na zvířecích modelech vyplynulo, že podání NZB ve vyšších dávkách než jsou dávky užívané při terapii pacientů s RS způsobuje snížení plodnosti, zkrácené přežívání novorozenců, zvyšuje množství samovolných potratů a nepříznivě působí na krvetvorbu. NZB by měl být podáván těhotným ženám pouze v případě, že případný benefit pro pacientku převáží nad možnými riziky, které jsou spojeny s jeho podáváním. Vysazení NZB ohrožuje pacientku návratem vysoké aktivity onemocnění a proto někteří z autorů připouští na základě individuálního zvážení možnost podávání NZB ve druhém až třetím trimestru těhotenství (Miller, 2014, s. 529). NZB přestupuje do mateřského mléka, a proto není ženám doporučeno kojit, pokud jsou léčeny NZB. Pokud je NZB užíván v graviditě je nezbytné po porodu monitorovat novorozence z důvodu možné trombocytopenie a anémie. NZB vykazuje podle velice příznivých dat téměř nulové riziko teratogenního působení a nezvyšuje ani riziko samovolných potratů. Nebylo prokázáno, že by léčba působila ve prospěch předčasných porodů nebo hypotrofie plodu. Jedinou výjimkou jsou možné změny v krevním obraze u novorozenců, jejichž matky byly v poslední čtvrtině těhotenství léčeny NZB. U žen s vysokou aktivitou RS se proto doporučuje podat poslední

infuzi NZB do 30. týdne těhotenství a následně sledovat krevní obraz novorozence (Šimůnková, 2016, s. 52).

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu CD52 (cluster of differentiation). Byl vyvinut již v 80. letech minulého století a byl původně určen pro léčbu chronické B-lymfocytární leukémie. Nejsou k dispozici žádné studie zabývající se vlivem alemtuzumabu na plod a proto je léčivo dle FDA zařazeno do kategorie C (Krasulová, 2016, s. 253-258). Vzhledem k tomu, že placenta je prostupná pro molekuly IgG protilátek, lze usuzovat, že i alemtuzumab prochází placentou a mohl by ovlivnit plod, konkrétně navodit těžký pokles T a B lymfocytů. Dosavadní zprávy o průběhu těhotenství v proběhlých klinických studiích z alemtuzumabem ukázaly, že výskyt samovolných potratů a vývojových vad se neliší od běžné populace. Pacientkám léčeným alemtuzumabem by měla být doporučena vhodná antikoncepce a měly by být informovány, že otěhotnění je možné až za čtyři měsíce po dokončení kúry (Szilasiová, 2014, s. 306).

Fingolimod

Fingolimod je perorální modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů (dále S1P) s jedinečným mechanismem účinku. Snížení exprese S1P 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). Na zvířecích modelech byla prokázána teratogenita fingolimodu. U lidí nebyla doposud teratogenita potvrzena, ale ani vyvrácena (Šimůnková, 2016, s. 52). Teratogenní účinky se vyskytly při užití nižších dávek léků, než jsou dávky podávané ženám při léčbě RS. Z tohoto důvodu není ženám s RS, které jsou léčeny fingolimodem doporučeno otěhotnět a měly by být chráněny vhodnou antikoncepcí před neplánovanou graviditou. V případě, že chce žena otěhotnět, je důležité, aby byla dodržena doba nutná k eliminaci tohoto léku z organismu. Při terapii fingolimodem trvá tato doba 2 měsíce (Lu, 2013, s. 89-94). Pokud nebylo užívání fingolimodu ukončeno 2 měsíce před početím, je nezbytně nutné pečlivé sledování plodu pomocí ultrazvuku (Šimůnková, 2016, s. 52). Vzhledem k přestupu fingolimodu do mateřského mléka je kojení kontraindikováno (Amato, 2015, s. 213).

Dimethyl fumarát

Dimethyl fumarát je lék patřící dle FDA 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 dimethyl fumarátu na plodnost. Z důvodu omezeného množství dat o bezpečnosti léčby dimethyl fumarátem v graviditě je doporučeno ukončit podávání dimethyl fumarátu v okamžiku kdy žena přestane užívat antikoncepci. Doposud není známo zda dimethyl fumarát přestupuje do mateřského mléka a proto se kojení nedoporučuje. Záleží však na přání samotné ženy, zda upřednostní kojení a vysadí léčbu nebo se rozhodne v léčbě pokračovat a vzdá se kojení (Amato, 2015, s. 214-215).

3.4 Léky třetí volby

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid (dále Cyc) je cytotoxická látka a univerzální teratogen, který způsobuje malformace všech základů orgánů. Skeletální defekty, rozštěpy patra, malformace končetin a očí byly pozorovány u dětí, jejichž matky užily Cyc v prvním trimestru těhotenství. Jsou známy i případy, kdy se ženám vystaveným účinkům Cyc v prvních 3 měsících gravidity narodily děti bez jakýchkoliv strukturálních vad. Riziko poškození plodu je však vysoké. Přestože nemusí být u dětí přítomny žádné strukturální vady, velice často se objevují vady funkční nebo poruchy chování (Heringová, 2010, s. 394-395). Cyc má toxický vliv na ovariální folikuly a v konečném důsledku se podílí na snížení ovariální rezervy a případném ovariálním selhání. Podávání Cyc ženám s RS mělo za následek nepřítomnost menstruačního krvácení až u 33 % žen, především u pacientek starších 31 let (Amato, 2015, s. 213-214). Bylo popsáno pouze několik případů těhotenství u žen, které byly léčeny Cyc z důvodu RS, jiných autoimunitních onemocnění nebo zhoubných nádorových onemocnění. Patti et al. se zabývali vlivem léčby Cyc na graviditu pacientek s RS, kterým byl Cyc podáván v období před početím dítěte. Potřebná data získali z lékařské dokumentace pacientů s RS, kteří byli léčeni cyklofosfamidem v období od 1. ledna 1997 do 31. března 2012. Z celkového počtu 214 pacientů bylo 133 žen. Ve fertilním věku bylo 105 žen, z nichž 11 otěhotnělo v době po léčbě Cyc. Během léčby Cyc byl ženám podáván každé tři měsíce leukoprenalin aby byla navozena přechodná ztráta menstruace a předešlo se předčasnému selhání vaječnicků. Jedna

z žen se ve čtvrtém týdnu gestace rozhodla pro umělé ukončení těhotenství z důvodu expozice embrya Cyc v děloze. Pět žen porodilo předčasně před 37. týdnem těhotenství a jedno z novorozenečků dětí se narodilo s porodní hmotností pod 10. percentilem a hmotnost tak neodpovídala danému gestačnímu stáří. Císařským řezem porodily 4 ženy, zbývajících 6 žen rodilo spontánně. Děti byly po porodu sledovány a nebyly zjištěny žádné malignity ani poruchy ve vývoji (Patii, 2014, s. e41-e44).

Metotrexát

Metotrexát je antagonist kyseliny listové s teratogenními a embryotoxickými účinky, který se podílí na vzniku chromozomových aberací. Pokud byl metotrexát užíván v těhotenství je plod ohrožen množstvím malformací mezi které mohou být zařazeny malformace CNS, poruchy při tvorbě kostí, dysmorfie obličeje, poškození horních a dolních končetin, opožděný růst in utero i v období po narození. Přestože není přesně známo jaké dávkování metotrexátu je ještě bezpečné, z dostupných dat vyplývá, že užívání léku v dávkách nižších než 10 mg za týden nepůsobí poškození plodu (Heringová, 2010, s. 394).

Azatioprin

Azatioprin je antimetabolit používaný v kombinaci s kortikoidy k potlačení imunitní odpovědi. Výsledky celé řady studií, které zahrnovaly více než 650 gravidit vystavených užívání azatioprinu přinesly zjištění, že užívání tohoto léku v obvyklých dávkách (1-2mg/kg/den) se nepodílí na výskytu klasických strukturálních poruch. Ze studií však vyplynulo, že u žen s RS léčených azatioprinem se vyskytoval vyšší počet předčasných porodů a tedy i nezralých novorozenců. Tito novorozenci měli navíc až ve 40 % případů nízkou porodní hmotnost. Nebylo prokázáno, že by se podílel na rozvoji chromozomálních aberací u fetu (Heringová, 2010, s. 394).

Mykofenolátmofetil

Mykofenolátmofetil (dále MM) inhibuje proliferaci a podílí se na snížení imunitní odpovědi. Díky imunosupresivním účinkům je užíván při léčbě revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematoses a také u transplantací orgánů. Doposud jsou k dispozici pouze omázená data týkající se expozice MM v těhotenství. Data vychází ze dvou registrů transplantovaných těhotných matek a výsledky hovoří ve prospěch zvýšeného počtu

spontánních potratů, intrauterinní růstové restrikce (IUGR) a vrozených vývojových vad orofaciální krajiny. Tato zjištění potvrzuje i jedna malá prospektivní studie, která sledovala gravidní ženy vystavené MM. Studie zaznamenala jak aborty, tak i defekty ucha a rozštěpy patra a rtu. Pokud byla žena v graviditě léčena MM, doporučuje se provedení detailního ultrazvukového vyšetření se zaměřením na orofaciální krajinu a srdeční defekty (Heringová, 2010, s. 394).

Mitoxantron

Mitoxantron patří do skupiny cytostatik. Jedná se o derivát antrachinonu působící především v S-fázi buněčného cyklu, který je cytotoxický především pro buňky, které rychle proliferují. Imunomodulačního efektu, který mitoxantron vykazuje, je využíváno při léčbě RS. Při podání dávek, které se rovnaly 0,05× doporučené denní dávky u žen, byl u hlodavců pozorován opožděný vývoj ledvin i růst plodu v děloze (Heringová, 2010, s. 395). Toto zjištění potvrzuje i Patricia K. Coyle, která uvádí, že léčba mitoxantronem byla na zvířecích modelech spojena s růstovou restrikcí a rizikem předčasného porodu (Coyle, 2016, s. 201). Doposud je znám pouze jeden případ ženy s RS, která otěhotněla v průběhu léčby mitoxantronem a v léčbě pokračovala až do 29. týdne těhotenství. Tato žena porodila v termínu dítě s nízkou porodní hmotností, u kterého nebyly patrné žádné vrozené vývojové vady (Heringová, 2010, s. 395). Další dvě ženy s RS byly také vystaveny účinkům mitoxantronu. U první z nich však došlo k expozici pouze v prokoncepčním období. V průběhu těhotenství byla provedena vyšetření, která však nenasvědčovala, že by se u dítěte vyvinula IUGR nebo jakákoliv jiná abnormalita. Nicméně po porodu byla u dítěte zjištěna přítomnost Pierre – Robinova syndromu. Druhé z žen byla kromě léčby v prekoncepčním období podána i jedna dávka mitoxantronu v průběhu těhotenství. U dítěte této ženy se vyskytla IUGR, ale jinak se dítě narodilo zcela zdravé (Frau, 2016, s. 125-126). Mnozí autoři uvádí, že léčba mitoxantronem může indukovat amenoreu, zejména pak u pacientek starších 35 let (Szilasiová, 2014, s. 306; Amato, 2015, s. 213; Coyle, 2016, s. 201). Mitoxantron by z důvodu možných teratogenních účinků neměl být v těhotenství podáván. Pokud žena plánuje graviditu, měla by být léčba mitoxantronem ukončena 6 měsíců před plánovanou koncepcí. Vzhledem k tomu, že toto cytostatikum přestupuje do mateřského mléka a lze jej v mléce prokázat i 28 dní po skončení terapie, není kojení doporučeno (Coyle, 2016, s. 201).

Daclizumab

Daclizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která brání interleukinu-2, aby se navázal na receptor CD25 a blokuje tak aktivaci T lymfocytů. Měl by být používán pouze u pacientů s relaps - remitentní RS, kteří neměli dostatečnou odezvu na dva nebo více léků proti RS, které jim byly podávány. Toto opatření je z důvodu závažných bezpečnostních rizik (poškození jater a imunitního systému), která by léčba daclizumabem mohla přinést. Z dat získaných z klinické studie, která sledovala 38 gravidních žen, které byly léčeny daclizumabem vyplývá, že množství spontánních potratů a riziko předčasného porodu u takto léčených žen bylo srovnatelné s běžnou populací. Dále bylo zjištěno, že léčba neměla negativní vliv na plodnost, prenatalní a postnatalní vývoj a růst. Vzhledem k omezenému počtu těhotenství, která byla sledována, je však nutné, aby byla tato zjištění potvrzena nebo vyvrácena dalšími studiemi s větším počtem gravidních žen vystavených léčbě daclizumabem (Gold, 2016, s. 169-182).

3.5 Léčba akutní ataky během těhotenství

Akutní ataka RS v těhotenství není častá, avšak může se objevit. Především v prvním a druhém trimestru, jelikož ve třetím trimestru je v důsledku hormonálních změn velice výrazně sníženo riziko relapsů. Pokud se akutní ataka v graviditě vyskytne, jsou ženě podány glukokortikoidy v co nejnižší možné dávce v závislosti na tíži ataky. Jelikož kortikosteroidy prostupují placentou, je nutná obezřetnost při podávání, obzvláště v prvním trimestru, kvůli možnému vzniku rozštěpů patra a rtu (Zapletalová, 2014, s. 384).

3.6 Symptomatická léčba v graviditě

Z klinických studií máme pouze omezené množství dat týkající se vlivu symptomatické léčby RS na těhotenství a plod (Miller, 2014, s. 529). Mezi léky, které jsou nejčastěji užívány, patří centrální myorelaxancia, antikonvulziva, analgetika, hypnotika, antidepressiva, anxiolytika, antivertiginóza, agonisté dopaminu a parasymptolytika. Všechny tyto léky, kromě magnesia, které lze v těhotenství užívat, patří do kategorie B, C nebo D dle FDA a jejich užití v graviditě není doporučeno (Szilasiová, 2014, s. 308). Pokud benefit převyšuje riziko podávání léku a z nějakého důvodu je tedy nutno tyto léky podat, mělo by se jednat o co nejnižší možnou účinnou dávku, po co nejkratší možnou dobu. Standardně se

doporučuje, aby byla symptomatická léčba přerušena ještě před plánovaným početím dítěte (Miller, 2014, s. 529).

3.7 Vitamin D a RS

Nedostatek vitamínu D zvyšuje riziko vzniku RS. U žen s tímto onemocněním byla během těhotenství a v období po porodu pozorována snížená hladina vitamínu D ve srovnání se zdravými kontrolami (Jalkanen, 2015, s. 64). Doporučená denní dávka vitamínu D je 2000 až 3000 IU a optimální hladina vitamínu D v séru je rovna 100 až 150 nmol/l. Vyšší hladina vitamínu D není žádoucí, jelikož může zapříčinit hyperkalcémii, která může na plod působit teratogenně (Szilasiová, 2014, s. 307). Snížená hladina vitamínu D by měla být zjištěna ještě před plánovaným otěhotněním, aby se vitamin D mohl případně doplnit. Každé ženě s RS plánující graviditu by měla být předložena informace týkající se vhodnosti užívání vitamínů a kyseliny listové v prekoncepčním období. Dále by mělo být poukázáno na vhodnost omezení konzumace alkoholických nápojů, kouření a dodržování zásad zdravé výživy a nutnost dostatečného množství spánku (Coyle, 2016, s. 202). Vlivem snížené koncentrace vitamínu D na vznik relapsu v poporodním období se zabývala nizozemská studie. Pozorováním 43 těhotných žen s RS a 21 zdravých těhotných žen bylo zjištěno, že hladina vitamínu D u žen s RS je velmi podobná hladině u zdravých žen. Neexistuje tedy žádný důvod pro doplňování vitamínu D ve větších množstvích, než je tomu u zdravých žen (Runia, 2015, s. 479-483).

4 Péče porodní asistentky o ženu s RS

Vzhledem k vzrůstajícímu výskytu RS v populaci, zejména pak u žen ve fertilním věku, by porodní asistentka měla být připravena na to, že se v praxi může setkat s ženou s RS, která se bude snažit otěhotnět nebo bude těhotná. Tato žena se může na porodní asistentku obrátit s nejrůznějšími otázkami, na které by porodní asistentka měla být schopná ženě odpovědět nebo ji případně odkázat na dané odborníky. Jedna z otázek, která bude ženu s RS zajímat bude riziko přenosu tohoto onemocnění na dítě. Porodní asistentka může ženu uklidnit a sdělit jí, že v 95 % se ženám s RS rodí zcela zdravé děti. Pokud však onemocněním trpí oba dva rodiče, riziko je zvýšeno na 30 % (Szilasiová, 2014, 305). Další důležitou informací pro ženu s RS je sdělení, zda RS ovlivňuje schopnost ženy počít a donosit zdravé dítě. Z nejrůznějších studií vyplynulo, že RS jako taková nemá vliv na plodnost. Vzhledem k tomu, že se RS často vyskytuje v kombinaci s jinými autoimunitními onemocněními, která ovlivňují schopnost koncepce (například autoimunitní zánět štítné žlázy), může být v důsledku toho plodnost u žen s RS potenciálně ohrožena (Šrotová, 2015, s. 656). Porodní asistentka by měla ženě zdůraznit, že je žádoucí, aby těhotenství bylo plánované v době, kdy je onemocnění stabilizované. Uvádí se, že rok před otěhotněním, by žena neměla prodělat žádnou ataku. Může ženě poradit s výběrem vhodného druhu antikoncepce. Pokud se žena rozhodne jako ochranu před nežádoucím otěhotněním užívat hormonální antikoncepci, měla by být upozorněna na rizikové faktory spojené s užíváním hormonální antikoncepce. Porodní asistentka také může ženě doporučit, aby předtím než otěhotní, s lékařem prodiskutovala všechny otázky týkající se vlivu léčby RS na průběh těhotenství. Některé léky, které jsou užívány k léčbě RS by totiž mohly potenciálně poškodit správný vývoj plodu a proto je nutné, aby jejich užívání bylo ukončeno již před otěhotněním. Co se týče průběhu těhotenství, může porodní asistentka ženě vysvětlit, že v důsledku hormonálních změn může dojít ke zlepšení průběhu nemoci a ke snížení počtu atak, a to zejména ve třetím trimestru těhotenství. Dále může ženě vysvětlit, že není nutné, aby bylo těhotenství ukončeno císařským řezem, pokud neexistuje porodnická indikace, která by takovéto ukončení vyžadovala (Zapletalová, 2014, s. 382-385). Také může porodní asistentka ženě sdělit, že RS není kontraindikací k užití epidurální nebo spinální anestezie v průběhu porodu. O tom, zda bude některý z těchto druhů anestezie použit, však rozhoduje lékař (Coyle, 2016, s. 204). Porodní asistentka ženě po porodu vysvětlí, že v důsledku prudkého poklesu hladin estrogenu a z důvodu návratu imunitního systému do stavu, v jakém byl před těhotenstvím, může v následujících 3 měsících

dojít k relapsu. Upozorní také ženu na skutečnost, že v případě vysoké aktivity onemocnění v období před těhotenstvím je ohrožena vznikem relapsu, pokud se co nejdříve nevrátí k terapii, která byla nastavená před těhotenstvím. Je nutné také ženu upozornit, že ne všechny léky, které se užívají k léčbě RS mohou být užívány, pokud chce kojit (Szilasiová, 2014, s. 305-309).

Závěr

Cílem práce bylo sumarizovat dohledané publikované aktuální poznatky týkající se problematiky roztroušené sklerózy v rámci porodní asistence. První cíl byl zaměřen na předložení poznatků týkajících se vlivu RS na plodnost, průběh těhotenství, porodu a šestinedělí. Ačkoliv se předpokládá, že plodnost pacientů s RS je srovnatelná se zdravou populací, je plodnost těchto pacientů potenciálně ohrožena. Toto ohrožení mohou zapříčinit jiná autoimunitní onemocnění, například autoimunitní zánět štítné žlázy, případně endometrióza, která může určitým způsobem ovlivňovat plodnost. V důsledku onemocnění RS dochází také u pacientů k rozvoji sexuálních dysfunkcí, které zcela nepochybně mají negativní vliv na kvalitu jejich života. U žen trpících RS dochází k významným změnám hormonálních hladin v první fázi menstruačního cyklu. Tyto změny mají pravděpodobně souvislost se sníženou ovariální rezervou. Mitoxantron a cyklofosfamid užívané k léčbě RS mohou také nepříznivě působit na plodnost pacientů s RS. Pokud se ženy s tímto onemocněním rozhodnou, že chtějí podstoupit z důvodu poruchy plodnosti metody IVF, je žádoucí, aby byl zvolen vhodný protokol. Bude tak značně sníženo riziko vzniku relapsu po užití metod IVF. Pokud žena otěhotní v období klinické stabilizace onemocnění, může být těhotenství sledováno jako fyziologické. Časně ani pozdní těhotenské komplikace nevznikají v důsledku RS. Bylo prokázáno, že způsob vedení porodu nemá vliv na poporodní průběh onemocnění. Císařský řez by neměl být preferován, jelikož představuje zvýšenou zátěž pro imunitní systém rodičky. K provedení císařského řezu by mělo být přistoupeno z čistě porodnických indikací nebo u pacientek s výrazným motorickým hendikepem. RS rozhodně není kontraindikací k užití epidurální nebo spinální anestezie v průběhu porodu a těchto druhů anestezie je tak s výhodou využíváno. Pravděpodobně v důsledku prudkého poklesu hladin estrogenů a rychlého návratu imunitního systému do stavu v jakém byl před těhotenstvím, jsou ženy během 3 měsíců po porodu ohroženy vznikem relapsu. Některé studie uvádí, že výlučné kojení se může podílet na snížení počtu relapsů v poporodním období. Otázka týkající se vlivu kojení na vznik poporodních relapsů však nebyla doposud zcela jednoznačně vyřešena. První cíl byl splněn.

Druhým dílčím cílem bylo předložit poznatky o léčbě RS v graviditě a o případném teratogenním působení léčby na plod. Některé léky, které jsou užívány k léčbě RS mohou být potencionálními teratogeny, případně se mohou podílet na negativním ovlivnění těhotenství. Pokud však případný benefit z jejich užití převáží nad hrozícím rizikem, mohou být nadále

užívány. Ženy ve fertilním věku, které jsou léčeny DMT, by měly být před neplánovaným otěhotněním chráněny vhodnou antikoncepcí. V případě, že se žena pokouší otěhotnět a je léčena DMT, měla by si být vědoma, že některé léky musí být vysazeny s dostatečným předstihem, aby mohl být lék před plánovanou koncepcí eliminován z organismu. Pokud se během těhotenství vyskytne akutní ataka, je žena zaléčena glukokortikoidy. Je podána nejnížší možná dávka glukokortikoidů v závislosti na tíži ataky. Doporučuje se, aby symptomatická léčba RS s výjimkou magnesia, byla ukončena ještě před plánovaným početím dítěte. Druhý cíl byl splněn.

Třetím cílem bylo předložit poznatky týkající se péče porodní asistentky o ženu s roztroušenou sklerózou. Porodní asistentka by měla být schopná ženu poučit o nutnosti plánování těhotenství na období, kdy bude RS stabilizovaná. Měla by být ženě nápomocná při výběru vhodné antikoncepce. V případě, že má žena dotazy týkající se průběhu těhotenství, průběhu porodu a vlivu léčby na plod, může se jí porodní asistentka pokusit dané otázky zodpovědět na základě svých znalostí, případně ženě doporučit, aby navštívila daného odborníka. Pokud je porodní asistentka přítomna u porodu ženy s RS, měla by si být vědoma, že v důsledku tohoto onemocnění nemusí být žena schopná dostatečně zapojit břišní svalstvo v průběhu druhé doby porodní. Proto může být v některých případech nutné porod ukončit za pomoci vakuumextraktoru nebo porodnických kleští. Zcela jistě může také porodní asistentka ženě s RS poskytnout rady týkající se kojení. Třetí cíl byl splněn.

Referenční seznam

AIRAS, L. a R. KAAJA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstetric Medicine* [online]. 2012, **5**(3), 94-97 [cit. 20. 2. 2017]. DOI: 10.1258/om.2012.110014. ISSN 1753-495x. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/om.2012.110014>

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. 20.2.2017]. DOI: 10.1155/2016/1034912. ISSN 2090-2654. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/msi/2016/1034912/>

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. 22.2.2017]. DOI: 10.1007/s40263-015-0238-y. ISSN 1172-7047. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-015-0238-y>

CAVALLA, P. et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurological Sciences* [online]. 2006, **27**(4), 231-239 [cit.22.2.2017]. DOI: 10.1007/s10072-006-0676-x. ISSN 1590-1874. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-006-0676-x>

ÇIL, A. P. et al. Assessment of ovarian reserve and Doppler characteristics in patients with multiple sclerosis using immunomodulating drugs. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2009, **10**(4), 213-219.

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. 20.2.2017]. 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. 22.2.2017]. 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. 15.3.2017]. DOI: 10.1007/s00415-008-0757-2. ISSN 0340-5354. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-008-0757-2>

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. 8.3.2017]. 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>.

FOLEY, F. et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire — re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2013, **19**(9), 1197-1203 [cit. 20.2.2017]. DOI: 10.1177/1352458512471876. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512471876>

FRAU, J. et al. Mitoxantrone exposure in pregnancy: a new case report in a multiple sclerosis patient. *Case Reports in Perinatal Medicine* [online]. 2016, **5**(2), - [cit.31.3.2017]. DOI:10.1515/crpm-2016-0009. ISSN2192-8959. Dostupné z: <http://www.degruyter.com/view/j/crpm.2016.5.issue-2/crpm-2016-0009/crpm-2016-0009.xml>

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. 3.2017]. DOI: 10.1007/s40120-016-0048-2. ISSN 2193-8253. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40120-016-0048-2>

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

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

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. 18.3.2017]. 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. 18.3.2017]. DOI: 10.1177/1352458510372629. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458510372629>

JALKANEN, A. et al. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurologica Scandinavica* [online]. 2015, **131**(1), 64-67 [cit. 2.3.2017]. DOI: 10.1111/ane.12306. ISSN 00016314. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12306>

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

LU, E. et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology* [online]. 2012, **79**(11), 1130-1135 [cit. 7.3.2017]. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698c64. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182698c64>

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. 7.3.2017]. DOI: 10.1007/s40263-013-0131-5. ISSN 1172-7047. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-013-0131-5>

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. 20.2.2017]. 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. 2.3.2017]. DOI: 10.1177/1352458513519840. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458513519840>

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. 15.3.2017]. 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. 7.3.2017]. DOI: 10.1111/ane.12255. ISSN 00016314. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12255>

PORTACCIO, E. et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* [online]. 2011, **77**(2), 145-150 [cit. 18.3.2017]. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318224afc9. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e318224afc9>

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.22.2.2017]. DOI: 10.1111/ene.12797. ISSN 13515101. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12797>

POZZILLI, C. et al. Oral contraceptives combined with interferon β in multiple sclerosis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* [online]. 2015, **2**(4), e120- [cit. 24.2.2017]. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000120. ISSN 2332-7812. Dostupné z: <http://nn.neurology.org/lookup/doi/10.1212/NXI.0000000000000120>

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. 17.3.2017]. DOI: 10.1111/ene.12594. ISSN 13515101. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12594>

SILLS, E. S. et al. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. 2009, **146**(1), 30-36 [cit. 20.2.2017]. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.05.008. ISSN 03012115. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211509003091>

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. ISSN 1213-1814. 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. 7.3.2017]. DOI: 10.1177/1352458516634872. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458516634872>

THÖNE, J. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2015, **21**(1), 41-47 [cit. 20.2.2017]. DOI: 10.1177/1352458514540843. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514540843>

VUKUSIC, S. et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2015, **21**(7), 953-955 [cit. 18.3.2017]. DOI: 10.1177/1352458514554056. ISSN 1352-4585. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514554056>

ZAPLETALOVÁ, O. Roztroušená skleróza a těhotenství. *Neurologie pro praxi*. 2014, roč. 15, č. 4, s. 246-249. ISSN 1213-1814. Dostupné z: http://www.neurologiepropraxi.cz/incpdfs/inf-990000-2800_10_4.pdf

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

Seznam použitých zkratk

AMH – antimülleriánský hormon

CD – cluster of differentiation

CNS – centrální nervová soustava

Cyc – cyklofosfamid

CZTIS – Česká teratologická informační služba

DMT – disease modifying treatments, léky ovlivňující průběh onemocnění

ECTRIMS – Evropská komise pro léčbu a výzkum roztroušené sklerózy

EDA – epidurální anestezie

ENTIS – Evropská síť teratologických informačních služeb

FDA – Food and Drug administration, Ústav pro kontrolu potravin a léčiv

FN – fakultní nemocnice

FSH – folikulostimulační hormon

GA – glatiramer acetát

GnRH – gonadoliberin

hCG – lidský choriový gonadotropin

ICSI – intracytoplazmatická injekce spermie

IgG – imunoglobulin G

IUGR – intrauterinní růstová restrikce

IVF – in vitro fertilizace

IVIg – intravenózní imunoglobuliny

LH – luteinizační hormon

MM – mykofenolát mofetil

MRI – magnetická rezonance

MSBase – mezinárodní databáze pacientů s RS

NZB – natalizumab

PRIMS – Pregnancy in Multiple sclerosis

RS – roztroušené skleróza

SIP – sfingosin-1-fosfát

SD – sexuální dysfunkce

USA – Spojené státy americké