

1. Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je nejčastější autoimunitní zánětlivé demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému. RS je patologicky charakterizována multifokálními oblastmi demyelinizace se ztrátou oligodendrocytů a astroglíálním zjizvením. Axonální poranění je též významným patologickým znakem, zejména v pozdějších stádiích. Roztroušená skleróza je charakterizována četnými lézemi (nazývanými plakami), které jsou různé velikosti a jsou rozptýleny po celé bílé hmotě CNS [1]. Právě tento jev dal nemoci RS její jméno.

RS se typicky se vyskytuje ve dvou formách. První a častější forma je relaps-remitentní, která je charakterizována střídáním zánětlivých atak (relapsů) s klidovými obdobími (remisemi) (RR – RS). Nejčastěji je diagnostikována mezi 20. - 40. rokem života. RS však může u daného člověka probíhat již delší dobu inaparentně. Ženy jsou postiženy v průměru 2–3krát častěji než muži, což může být vysvětleno vlivem pohlavních hormonů na imunitní systém.

Méně častá (10-15 %) [primárně progresivní](#) forma onemocnění (PP – RS) má poněkud jiné charakteristiky. Ženy i muži jsou postiženi přibližně stejně často. Tento typ nemoci začíná většinou později, typicky ve 4. - 5. dekádě života a projevuje se postupným kontinuálním zhoršováním neurologických funkcí.

Celosvětově se odhaduje cca 2 500 000 nemocných s RS. Incidence výskytu je v ČR udávána 11,2/100 000, prevalence pak 170-200/100 000 a má zvyšující se tendenci [1,2]. Tento nárůst je dán zřejmě nejen možnostmi použití lepších a dostupnějších diagnostických metod, ale také vyšším výskytem autoimunitních onemocnění ve vyspělých státech obecně. Etiologie onemocnění je multifaktoriální, kombinují se vlivy genetické (vyšší incidence v rodinách a u monochoriálních dvojčat) a enviromentální [3,4,5]. Za prokázané rizikové faktory se považuje infekce virem Epstein-Barrové (EBV), kouření a nedostatek vitamínu D (typický výskyt onemocnění u indoevropské populace severního mírného pásma).

Časnými klinickými příznaky jsou retrobulbární neuritida, myelitida, kmenové či hemisferální příznaky. Tento klinický obraz shrnujeme pod názvem klinicky izolovaný syndrom – CIS. Diagnóza je stanovena na základě vyšetření magnetickou rezonancí (MRI), nálezů v likvoru a klinického vývoje. Nová diagnostická kritéria (revidované verze McDonaldových diagnostických kritérií) [6] stanovují diagnózu RS již v době CIS, a to na základě MRI - 2 asymptomatické léze v jedné ze 4 typických oblastí CNS (v případě jedné gadolinium enhancující léze jde o RS i v době prvních příznaků). Tato časná diagnostika umožňuje včasné zahájení imunomodulační protizánětlivé léčby, která zabrání nevratnému axonálnímu poškození. Tzv. disease modifying drugs (DMD) jsou v posledních minimálně deseti letech standardní léčbou většiny nemocných s relaps-remitentní formou RS. Ze skupiny těchto látek mezi léky 1. linie řadíme interferony, glatiramer acetát a teriflunomid. Do 2. linie patří Dimethyl fumarát, fingolimod, natalizumab a alemtuzumab [7]. Poslední jmenovaná léčiva patří mezi humánní monoklonální protilátky, jejichž velmi slibný potenciál se rychle rozvíjí. Při vysoké aktivitě choroby je nutná včasná eskalace léčby [7]. Tíži neurologického postižení hodnotíme pomocí Kurtzkeho škály [8] či dle Expanded Disability Status Scale – EDSS.

RS je typickým onemocněním mladých dospělých, které postihuje častěji ženy. A právě zvyšující se incidence onemocnění u žen v reprodukčním věku činí problematiku RS a těhotenství velmi důležitou. Pohled na možnost těhotenství u žen s RS se v průběhu let měnil. A to jak ve světě, tak v České republice. Zlepšující se diagnostikou a zejména výraznou progresí ve vývoji nemoc modifikující léčby se podmínky pro těhotenství a zejména pak možnost postarat se o potomky bez výrazného neurologického a motorického deficitu, výrazně zlepšovaly. Od prvních publikací z 50. let 20. století [9] s rozporuplnými výsledky se již situace velmi posunula. Průlomovou se stala prospektivní multicentrická studie PRIMIS z roku 1998 [10]. Tato studie zahrnující 254 těhotných žen ve 12 evropských státech jednoznačně doložila pokles aktivity choroby (relaps rate – RR) v průběhu gravidity,

a to zejména ve třetím trimestru, kdy došlo k poklesu až o 70 % (relaps rate – RR (\pm SD) $0,7 \pm 0,9$ v roce před těhotenstvím; během prvního trimestru RR $0,5 \pm 1,3$, $P = 0,03$, RR $0,6 \pm 1,6$ během druhého trimestru ($P = 0,17$) a RR $0,2 \pm 1,0$ během třetího trimestru ($P < 0,001$). Taktéž dokázala, že po přechodném nárůstu aktivity v časném poporodním období, je aktivita choroby srovnatelná s rokem před otěhotněním. Tedy, že nedochází k progresivnímu chronickému zhoršování onemocnění. Epidurální analgesie ani kojení nebylo spojeno s rizikem postpartálního relapsu. V návaznosti na tuto studii byly publikovány práce zaměřené na prevenci relapsů po porodu [11,12,13]. Z jejich výsledků je patrné, že ženy s vyšší aktivitou onemocnění v roce před těhotenstvím a během těhotenství mají vyšší riziko relapsu první 3 měsíce po porodu. Jiné prediktory relapsu však identifikovány nebyly [12]. Snížení aktivity choroby v graviditě s nárůstem v poporodním období souvisí s výraznými hormonálními změnami a ztrátou imunotolerančního stavu v graviditě [13]. Právě pozitivním vlivem pohlavních hormonů na průběh aktivity choroby se v návaznosti na studii PRIMIS zabývala studie POPARTMUS [14]. Zde si autoři slibovali vliv užitých hormonů (nomogestrol a extradiol) 12 měsíců postpartálně ve srovnání s placebem. Studie však byla pro nedostatečný efekt terapie předčasně ukončena.

Vlivem roztroušené sklerózy na průběh a výsledky těhotenství se zabývala meta analýza brazilských autorů z roku 2011 [15]. Metaanalýze bylo podrobena 13144 těhotných s RS. V těhotenství nebylo zaznamenáno více komplikací (výskyt malformací, gestačního diabetu, preeklampsie, předčasných porodů, fetální růstové restrikce) či zvýšené procento abortů. Procento provedených císařských řezů se nelišilo od běžné populace a jednotlivé rozdíly v jejich počtu byly ovlivněny zejména regionálně (21.4 % (95 % CI 11.20–36.90 %)). Neonatální výsledky byly srovnatelné s běžnou populací. Byl prokázán pokles aktivity choroby v graviditě s mírným nárůstem postpartálně (před těhotenstvím RR 0.435 ± 0.021 , v těhotenství 0.182 ± 0.012 , po porodu 0.703 ± 0.024).

Taktéž následující studie potvrzují, že těhotenství nezhorší prognózu RS. Potvrzeno bylo, že vznik relapsu není ovlivněn způsobem porodu, podáním epidurální analgesie ani délkou kojení a perinatologické výsledky jsou srovnatelné s běžnou populací, tedy že RS nezhoršuje průběh a výsledek gravidity. Tato data a možnost managementu v reprodukčním období ženy (od prekoncepčního období, péči v těhotenství při a po porodu) shrnují systematická review literatury z roku 2014 a 2016 [16,17].

Velkou kapitolou je též vývoj terapie roztroušené sklerózy. Za posledních dvacet let se možnosti nejen, že významně rozšířily, ale také se terapie vlivem včasné diagnostiky posunula do co nejčasnějších stadií onemocnění, tak aby se zabránilo nevratnému zánětlivému poškození a progresi onemocnění. Tedy mnoho žen je léčeno nemoc modifikující terapií (DMD) již před otěhotněním. Bezpečností léčby v prekoncepčním období a v graviditě se zabývalo mnoho autorů a publikací [18,19], nejnovější poznatky s terapií v graviditě byly publikovány v polovině letošního roku [20]. Obecně lze říci, že vzhledem k imunotoleranci a nízké aktivitě choroby během gravidity je možné u žen, které otěhotněly během klinické stabilizace, léčbu v průběhu prvního trimestru přerušit. U těch pacientek, které otěhotněly neplánovaně nebo u kterých nebylo onemocnění v době početí zcela stabilizováno, je v současné době možné pokračovat v léčbě interferony beta nebo glatirameracetátem a chorobu tak postupně stabilizovat. Pokud žena otěhotní neplánovaně na jiném léku používaném v léčbě RS je třeba další postup konzultovat s ošetřujícím neurologem v příslušném MS centru. Kontraindikovány jsou léky s teratogenním potenciálem (mitoxantron, cyklofosfamid, teriflunomid), pozornost je též třeba věnovat fingolimodu vzhledem k jeho účinku na vaskulogenezi u plodu). Během celého těhotenství je pak doporučováno pravidelné užívání vitamínu D.

Vyhodnocení efektu a bezpečnosti léčby a poznání dalších mechanismů nemoci nelze bez pravidelného sběru dat z reálné klinické praxe. Na mezinárodní úrovni se v poslední době lídrem stala mezinárodní databáze MSBase. V České

republice od r. 2013 sbírá data registr ReMuS, který je zřizován neziskovým subjektem Nadačním fondem IMPULS ve spolupráci s odbornou společností.

Právě na základě spolupráce s registry a odbornými společnostmi v kombinaci s dlouhodobým sběrem dat našich pacientek bylo možné po vzoru Británie [21] publikovat konsenzus v péči o pacientky s RS, vydaný v roce 2019 [22]. V roce 2018 jsme též na základě našich dat a mezinárodních publikací vydali doporučený postup v péči o těhotné s roztroušenou sklerózou [23].

2. Vymezení cílů a hypotézy

V mé disertační práci uvádím komparativní studii, jejíž cílem bylo studovat klinický průběh pacientek s RS během těhotenství a porovnat jejich perinatální výsledky s kontrolní skupinou zdravých pacientek. Tato studie navazuje, na již publikovaná data z roku 2013 [24]. K této studii nás vedla nejen potřeba poskytnout pacientkám co nejlepší péči v souladu s nejnovějšími publikovanými světovými poznatky, ale zejména skutečnost, že v současné době neexistuje mezinárodní shoda v managementu pacientek s RS plánujících těhotenství, klinická doporučení se v jednotlivých zemích liší.

Vzhledem k množství zahraničních publikovaných dat, lze bezpečnost pro těhotné s RS předpokládat. V České republice však doposud nebyla publikována práce, která by se právě vlivu RS na těhotenství a perinatálním výsledkům u pacientek s tímto chronickým onemocněním věnovala. Náš dlouholetý zájem o problematiku těhotenství s RS dokazuje rozsáhlá přednášková a publikační činnost a vydání doporučených postupů v péči o těhotné pacientky s RS [21,23, 24].

Práce s obdobným designem můžeme nalézt ve Finsku [25] a Španělsku [26]. Autoři finské studie prospektivně sledovali 61 pacientek s RS v období let 2003–2005. Výsledky pak byly porovnány se statistikami získanými z finského registru porodů od roku 2004. U pacientek s roztroušenou sklerózou nebyla větší pravděpodobnost komplikací v těhotenství, perinatální výsledky byly srovnatelné, pouze autoři uváděli vyšší riziko vaginální extrakční operace [25]. Španělští autoři prospektivně srovnali kohortu 35 pacientek s RS z let 2007-2012 s kohortou 58 pacientek spárovaných dle věku. Perinatální výsledky byly srovnatelné, pouze v kohortě pacientek s RS byl vyšší výskyt léčby asistovanou reprodukcí a nižší míra kojení, oba statisticky významné.

Na našem pracovišti, ve Fakultní nemocnici Motol, jsme ve spolupráci s neurology provedli prospektivní observační longitudinální studii, jejíž cílem bylo zhodnotit klinický průběh pacientek s RS během těhotenství a porovnat jejich perinatální výsledky s kontrolní skupinou zdravých pacientek. Sledovali jsme jak parametry neurologické, tedy vliv těhotenství na RS ve smyslu poklesu či vzestupu aktivity choroby, tak opačně vliv RS na průběh a výsledek těhotenství. Tedy možné komplikace v graviditě, způsob vedení porodu a novorozenecké výsledky 86 pacientek s RS ve srovnání se zdravými kontrolami stejného věku a parity.

2.1 Výstupy analýzy

2.1.1 Sledované charakteristiky (závislé proměnné)

- Komplikace v těhotenství,
- Způsob porodu,
- Skóre dle Apgarové v 5. minutě

2.1.2 Cíle analýzy

- Popsat oba soubory zvlášť z hlediska charakteristik, které jsou k dispozici
- Identifikovat rozdíly mezi skupinami
- Zjistit, zda lze predikovat některý z výstupů pomocí charakteristik: medikace a věk. V případě identifikace významné závislosti některých výstupů na vysvětlující proměnné bude odhadnuta predikční schopnost této vysvětlující proměnné a budou hledány cut-off hodnoty pro stanovení klinických norem

2.1.3 Hypotézy

- Pacientky s RS a kontroly se neliší ve sledovaných parametrech, výstupech a výsledcích
- Výsledky jsou ovlivněny medikací
- Výsledky jsou ovlivněny věkem. Tento efekt se liší u kontrol a pacientek RS. Konkrétně starší skupina pacientek RS má vyšší výskyt komplikací než stejně stará kontrolní podskupina
- U pacientek s RS zhoršení EDSS (+progrese na MRI) v časném poporodním období (v 6 týdnech, do 6 měsíců) a stacionární stav (ve srovnání se stavem v graviditě) po 1 roce

2.2 Studovaná populace a výběrová kritéria

Observační longitudinální studie byla provedena ve Fakultní nemocnici Motol (FNM), která je zároveň perinatologickým centrem i centrem pro nemocné s RS. Do studie bylo zařazeno 85 pacientek s RS (RS) a 86 zdravých kontrol (HC) v časovém období leden 2006 až říjen 2015. Tato studie navazuje na retrospektivní data získaná v letech 2003-2011. Do studie byly zařazeny pacientky s RS, které byly plně sledovány v RS centru FNM a u kterých bylo potvrzeno těhotenství na gynekologicko – porodnickém pracovišti. Prenatální péče byla poskytována na gynekologicko – porodnické klinice FNM dle doporučených postupů České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČGPS ČLS JEP): „Zásady dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství“, „Pravidelná ultrazvuková vyšetření v průběhu prenatální péče“ a „Roztroušená skleróza a těhotenství“. Na stejném pracovišti byl veden porod a hospitalizace v rámci časného šestinedělí.

Neurologická péče probíhala v RS centru FNM dle neurologických doporučení se standardní kontrolou v začátku gravidity (s pozitivním gravitestem, cca 5. – 7. týden gravidity), dále ve III. trimestru a následně postpartálně. V případě obtíží proběhla samozřejmě kontrola kdykoliv. U pacientek neurologové zaznamenávali medikaci před a v průběhu těhotenství, počet akutních atak/relapsů v těhotenství a v intervalu 6 týdnů, 6 měsíců a 12 měsíců po porodu. Ve stejných intervalech byla hodnocena také tíže neurologických příznaků pomocí Expanded Disability Status Scale (EDSS) a byla provedena magnetická rezonance (MRI). Hodnocení eventuální progresse onemocnění proběhlo i ve srovnání se stavem před graviditou.

K pacientkám s RS byly po porodu přiřazeny zdravé kontrolní pacientky dle věku a parity. Analyzovali jsme různé klinické proměnné (viz sledované parametry) podle standardních postupů. Hodnocení byla prováděna během těhotenství, ihned po porodu, v období šestinedělí, za 6 a 12 měsíců po porodu. Ze studie byly vyřazeny pacientky, které z nějakého důvodu neměli plnou gynekologickou či neurologickou péči na našich pracovištích.

2.2.1 Sledované parametry

- Epidemiologická data:
 - věk
 - parita
- Gynekologická data:
 - komplikace v graviditě
 - způsob porodu
 - podání epidurální analgesie
 - váha novorozence
 - pohlaví novorozence
 - Apgarové skóre v 1., 5. a 10. minutě
 - kojení
- Neurologická data:
 - Léčba
 - před těhotenstvím
 - v graviditě
 - Expanded Disability Status Scale – EDSS skóre
 - 1 rok před graviditou
 - v graviditě
 - v šestinedělí
 - 6 měsíců po porodu
 - 12 měsíců po porodu
 - Výskyt ataky
 - v těhotenství
 - v šestinedělí
 - 6 měsíců po porodu
 - 12 měsíců po porodu
 - Vyšetření magnetickou rezonancí
 - 1 rok před graviditou
 - v šestinedělí

- 6 měsíců po porodu
- 12 měsíců po porodu

Ze souboru 85 RS a 86 HC byly vyřazeny ženy, u kterých chyběla buď hodnota jednoho či více výstupových hodnot (vysvětlovaná proměnná: komplikace při porodu, způsob porodu, Apgar-5) anebo nebyl zaznamenán faktor (vysvětlující proměnná: léčba, věk při porodu) (85 HC, 82 RS). V souboru 82 RS bylo pro několik pacientek zaznamenáno více porodů (58 RS s jedním porodem, 9 pacientek s 2 porody, 2 pacientky se 3 porody). Pokud měla pacientka zaznamenáno více porodů (9 pacientek s 2 porody, 2 pacientky se 3 porody), byl pro tuto pacientku vybrán poslední porod z důvodu odstranění závislých, opakovaných měření, které by mohly zkreslit výsledky statistického testování v analýze. Po této deduplikaci zůstalo 68 RS s jedním analyzovaným porodem. Za účelem redukce efektu vlivných faktorů (kovariát): věk při porodu a pořadí porodu na analýzu závislosti je finální analyzovaný soubor (FAS) získán párováním HC na RS dle věku a pořadí porodu.

Výběr FAS zobrazuje Obrázek 1.

3. Statistická analýza (metodika)

Nejprve byl vytvořen finální soubor k analýze (FAS), viz obrázek 1.

Z 85 HC a 68 RS bylo u 11 pacientek zaznamenáno více porodů (9x dva porody, 2x tři porody). Opakovaná měření nebyla použita pro analýzu a pro RS pacientku s více porody byl vybrán do analýzy poslední porod. Za účelem redukce latentního efektu vlivných faktorů věku při porodu a pořadí porodu na analýzu závislosti parametrů porodu (výsledky) na sledovaných faktorech (vysvětlujících proměnných) byly do FAS párovány HC na RS dle věku a pořadí porodu metodou propensity score matching implementované v balíčku MatchIt systému R.

Číselné charakteristiky rodiček jsou shrnuty pro každou skupinu (HC, RS) statistikami průměr± směrodatná odchylka (medián) a rozdíly mezi skupinami testovány parametrickým t-testem pro normálně rozdělenou veličinu, pro nenormálně rozdělenou veličinu neparametrickým Mann-Whitney U testem. Normalita testována Lillieforse testem. Kategoriální charakteristiky shrnuty jako počet (%). Skupinové rozdíly pro kategoriální proměnné testovány chí-kvadrát testem dobré shody s Yatesovo korekcí na spojitost. Standardizovaný rozdíl (velikost efektu) pro číselné proměnné vyjádřen mírou Cohenovo D, pro kategoriální proměnné Cramerovo koeficientem kontingence (hodnoty > 0,8 naznačují velký rozdíl).

Vliv DMD léčby na výsledky byl zjišťován namísto porovnání jednotlivých DMD preparátů pro kategorizovanou DMD léčbu do 3 skupin na léky první linie: interferony beta, glatiramer acetát; eskalační linie: diemthyl fumarát, fingolimod, natalizumab; bez DMD) z důvodu dostatečného (alespoň 10 RS pacientek) zastoupení počtu RS pacientek v těchto skupinách.

Vliv léčby a věku na způsob porodu statisticky testován mezi spontánním porodem a porodem císařským řezem (s.c.). Z testování byl vynechán porod vakuumentrací (VEX), jelikož v analyzovaném souboru byl malý výskyt této

metody. Zjištěné hodnoty skóre dle Apgarové – APGAR v 5. minutě (APGAR-5) nabývají převážně hodnot 10 a 9, více v sekci Výsledky.

Hodnoty menší než 9 se vyskytují v řádu jednotek. Z důvodu malého zastoupení hodnot menších než 9 byl odvozen analyzovaný binární outcome APGAR-5 pro statistickou analýzu s hodnotami =10 a <10. Rozdíl ve věku testován parametrickou ANOVA mezi HC a RS s/bez komplikací porodu, dále mezi HC a RS se spontánním a s.c. způsobem porodu, a rovněž mezi HC a RS s APGAR v 5. minutě roven 10/menší než 10.

Vývoj EDSS oproti baseline (období před graviditou) hodnotě EDSS byl shrnut popisnými statistikami a znázorněn graficky špagetovými grafy zobrazující individuální trendové křivky. Pro porovnání vývoje nemoci dle MRI (zaznamenané stavy: *Progrese*, *Stabilní*, *Regrese v MRI*) v jednotlivých timepointech byl z důvodu malého zastoupení stav *Regrese* sloučen se stavem *Stabilní* pro statistické párové porovnání proporcí mezi timepointy. Testování proporcí bylo provedeno chí-kvadrát testem dobré shody v kontingenční tabulce. Proporce stavů a přechody mezi nimi jsou zobrazeny stavovým (Alluvial) diagramem. V diagramu nejsou zobrazeny pacientky, které neměly žádnou hodnotu MRI nebo jenom jednu hodnotu v jednom timepointu. Pacientky byly z diagramu vynechány, jelikož nelze pozorovat, zda došlo ke změně stavu mezi timepointy. Rovněž proporce atak mezi timepointy srovnán chíkvadrát-testem dobré shody a stavy s přechody zobrazeny pomocí stavového diagramu.

Všechny statistické testy byly hodnoceny na 5 % hladině významnosti (P hodnota ≤ 0.05 , oboustranné alternativní hypotézy) po Benjamini-Hochberg proceduře korekce P hodnot pro vícečetné testování. Všechny statistické výpočty byly provedeny se statistickým systémem R verze 3.5.3 (www.r-project.org).

4. Výsledky

4.1 Popisná statistika studovaných skupin

4.1.1 Věk rodiček, váha a pohlaví novorozence

Průměrný věk rodiček v analyzovaném souboru (68 spárovaných HC a 68 RC) byl 31,3 let (ve skupině HC 31,5 let; ve skupině RS 31,1 let). Ve většině případů se jednalo o první porod (58,8 %), v 39,0 % o druhý porod a ve 2,2 % o třetí porod. Ve skupině RS se narodilo 48,5 % dívek a 51,5 % chlapců. V HC skupině není proporce narozených dívek (60,3 %) a chlapců (39,7 %) reprezentativní, avšak na stanovené cíle analýzy (studie) by disproporce v pohlaví novorozence neměla mít vliv. Hmotnost novorozenců se mezi skupinami lišila v průměru o 159 gramů, kde váha novorozenců u HC (průměr±směrodatná odchylka je 3324 ± 640 gramů) a RS (3165 ± 522). Tento rozdíl není statisticky významný na zvolené (5 % hladině významnosti) s P hodnotou 0,295.

4.1.2 Komplikace v těhotenství

Komplikace v těhotenství (zastoupené těmito stavy: fetální růstová restrikce – FGR, gestační hypertenze – GHT, preeklampsie – PE, gestační diabetes mellitus – GDM, vrozená vývojová vada plodu – vvv) nastaly u skupiny s RS v 16,2 % (11 případů – 5x FGR, 4x GDM, 1x GHT, 1x vvv) a u kontrolní skupiny v 27,9 % (3x FGR, 2x GDM, 4x GHT, 2x PE, 8x vvv). Rozdíl není statisticky významný (P hodnota = 0,2954).

4.1.3 Analgesie

Epidurální analgezie u porodu byla aplikována častěji ve skupině s RS (29,4 %) než u HC (8,8 %). Tento rozdíl je statisticky významný (0,0367).

4.1.4 Způsob porodu

Způsob porodu se mezi skupinami statisticky významně nelišil (0,6298). Císařský řez byl proveden v 16,2 % u pacientek s RS a ve 23,5 % u kontrolní skupiny. Nekomplikovaný vaginální porod proběhl u většiny pacientek, zastoupení v obou skupinách bylo téměř totožné - 75 % pacientek vaginálně porodilo ve skupině s RS a 76,5 % pacientek v HC. Porod vakuumextrací (VEX) proběhl ve skupině s RS v 8,8 %, v kontrolní skupině zastoupen nebyl.

4.1.5 Skóre dle Apgarové

Sledovaný outcome APGAR skóre v 5. minutě není statisticky rozdílný (průměr 9,24 u HC a 9,10 RS; P hodnota 0,2954). Obecně v analyzovaném souboru průměrné APGAR narůstá z hodnoty 9,17 při narození, přes hodnotu 9,71 po 5 minutách na průměrnou hodnotu 9,90 v 10. minutě.

4.1.6 Kojení

Kojení není zaznamenáno v kontrolní skupině, ve skupině pacientek s RS 79,4 % pacientek kojilo, akutní ataku po porodu mělo 16,7 % (9/54) kojících a 53 % (7/13) nekojících.

4.1.7 Medikace

Většina RS pacientek byla léčena během početí chronickou medikací (Disease modifying drugs – DMD), a to léky první linie – interferony beta ve 39,7 % a glatiramer acetátem ve 25 %. Bez chronické medikace bylo 19,1 % pacientek. Během gravidity byla léčena DMD preparátem pouze 1 pacientka (natalizumab pro vysokou aktivitu choroby v graviditě), kortikoidy v graviditě dostávalo 39 pacientek s RS (57,3 %).

4.1.8 Expanded Disability Status Scale - EDSS skóre

Průměrné (medián) EDSS skóre 1,27 (1,5) před graviditou se během prvního roku po porodu výrazně neměnilo (po prvním roce 1,49 (1,5)).

4.1.9 Vyšetření magnetickou rezonancí

Progrese v obraze MRI v období od konce šestinedělí do 6 měsíců po porodu nastala u 5,9 % pacientek, méně často než po půl roce (20,6 %) a po jednom roce po porodu (39,7 %).

4.1.10 Vývoj aktivity choroby

Výskyt atak před a během gravidity nastal u 7,4 % pacientek. Následně aktivita nemoci hodnocená výskytem ataky se zhoršila v šestinedělí (ataka u 23,5 % pacientek) i do 6 měsíců po porodu (ataka u 73,5 % pacientek). Od jednoho roku po porodu se výskyt relapsů opět snížil na 8,8 %, tedy na hodnotu srovnatelnou s obdobím před graviditou.

Analýza vývoje klinických parametrů je více popsána v sekci 4.4

Kompletní souhrn všech charakteristik se nachází v Tabulce 1.

4.2 Vliv medikace a věku na perinatální výsledky

4.2.1 Komplikace v těhotenství

Komplikace v těhotenství nastaly u 27 (19,9 %) žen. V RS skupině nastaly komplikace u 11 (16,2 % - 5x FGR, 4x GDM, 1x GHT, 1x vvv) těhotenství, v HC u 19 (27,9 % - 3x FGR, 2x GDM, 4x GHT, 2x PE, 8x vvv) rodiček.

4.2.1.1 Vliv věku

Věk při porodu se neliší u HC a RS s/bez komplikací (P hodnota = 0,963). Průměrný±směrodatná odchylka (medián) věk při porodu je u HC s komplikacemi 30,7±4,08 (31,0); u HC bez komplikací 31,2±3,67 (31,0); u RS s komplikacemi 31,2±3,40 (31,0); a u RS bez komplikací 31,1±3,80 (31,0). Obrázek 2 zobrazuje rozdělení věku v těchto 4 podskupinách. Skupiny HC a RS byly párovány dle věku při porodu. Shoda ve věku mezi těmito 2 skupinami je očekávatelná. Avšak rozdíly by se mohly vyskytnout v případě závislosti komplikací na věku mezi HC bez komplikací a HC s komplikacemi, či mezi RS bez komplikací a RS s komplikacemi. Rozdíly v centrálních mírách (průměr, či medián) se ve sledovaném souboru neprojevují. Liší se variabilita hodnot, která je u těhotných (HC a RS) bez komplikací vyšší než u rodiček s komplikacemi. To je dáno tím, že porodů bez komplikací je více (52 HC a 57 RS) než porodů s komplikacemi (16 HC a 11 RS).

4.2.1.2 Vliv medikace

Ze 44 pacientek, které byly léčeny v době početí léčbou první linie, se vyskytly komplikace v těhotenství u 7 z nich (15,9 %). U eskalační linie se vyskytly komplikace u 3 (28,3 %) pacientek z 11 a pouze u 1 (7,7 %) pacientky z 13 pacientek bez DMD léčby v době početí. Nejvyšší relativní výskyt (28,3 %) komplikací u pacientek na eskalační linii by mohl být vysvětlen tím, že se tato léčba volí v pokročilejší fázi nemoci či při neúspěchu terapie první linie, a může se tedy jednat

o rizikové pacientky. Výskyt komplikací u eskalační linie a u pacientek bez DMD je příliš malý pro jakékoliv induktivní úsudky (statistické testování) nebo hlubší průzkumovou analýzu, např. zjištění interakce věku a léčby na komplikace při porodu.

4.2.2 Způsob porodu

Ze sledovaného souboru celkem 108 žen porodilo spontánně/vaginálně. V kontrolní skupině 57/108, 83,8 % a ve skupině s RS 51/108, 75,0 %. Císařský řez (s.c.) byl proveden u 22 žen. Procento ukončení per sectionem Caesaream bylo totožné ve skupině kontrol i nemocných (11 pacientek - 16,2 %). Pomocí vaginální extrakční operace porodilo 6 (8,8 %) RS pacientek (u HC nebyl VEX použit). Z důvodu malého počtu je metoda VEX vynechána ze statistického porovnání efektu věku a medikace na způsob porodu. Bez této metody není statisticky významný rozdíl v proporcí spontánních porodů a s.c. mezi HC a RS (P hodnota = 0,6298).

4.2.2.1 Vliv věku

Věk při porodu je nejnižší u RS pacientek s VEX $28,0 \pm 4,52$ (29,5). Věk u spontánního porodu je téměř identický mezi HC $30,9 \pm 3,80$ (31,0) a RS $31,1 \pm 3,07$ (31,0) a průměrný věk zhruba o 1,5 roku nižší než u s.c., kde pro HC $32,50 \pm 3,33$ (32,0) a RS $32,8 \pm 5,12$ (34,0).

Rozdělení věku ve skupinách dle způsobu porodu zobrazuje Obrázek 3.

Rozdíly ve věku bez VEX skupiny nejsou statisticky významné (P value = 0,262).

4.2.2.2 Vliv medikace

V době početí bylo bez chronické léčby (DMD) 13 pacientek. Spontánně porodilo 12 (23,5 %) pacientek bez DMD v době početí. U pacientek s porodem

císařským řezem neměla pouze 1 (9,1 %) DMD léčbu v době početí. Léčbu první linie mělo 32 (62,7 %) pacientek se spontánním porodem (Interferony v 18 případech, ve 14 případech glatiramer acetát) a 7 (63,6 %) pacientek s císařským řezem (6 užívalo interferony a 1 glatiramer acetát). Na eskalační léčbě bylo 7 (13,7 %) pacientek se spontánním porodem (1 Dimethyl fumarát, 1 fingolimod, 5 natalizumab) a 3 (27,3 %) s císařským řezem (1 Dimethyl fumarát, 1 fingolimod, 1 natalizumab). Ze 6 pacientek s RS, u kterých byl proveden VEX, byla v době početí 1 pacientka na eskalační léčbě natalizumabem a 5 pacientek na prvoliniové léčbě. U pacientek se spontánním porodem je menší procento pacientek na eskalační léčbě než u pacientek s porodem císařským řezem. Avšak pro statistické induktivní závěry o rozdílu v léčbě je malý počet zastoupení pacientek.

4.2.3 Skóre dle Apgarové v 5. minutě

U většiny 101 (74,3 %) porodů byl APGAR v 5. minutě na hodnotě 10, z toho 49 u RS (72,0 % z RS) a 52 u HC (76,5 %). Hodnota 9 naměřena u 28 (20,6 %) porodů, z toho 14 (20,6 %) u RS a 14 (20,6 %) u HC. Hodnota 8 se vyskytla 5x (3,7 %), z toho 4 u RS (5,9 %) a 1 (1,5 %) u HC. Nejnižší naměřená hodnota 7 byla u 2 (1,5 %) rodiček a to shodně 1 (1,5 %) RS a 1 (1,5 %) HC.

Rozdíl není statisticky významný (P hodnota = 0,2954 viz Tabulka 1, nebo P hodnota = 1 pro porovnání proporcí naměřených hodnot 9 a 10 mezi RS a HC pomocí chí-kvadrát testu).

4.2.3.1 Vliv věku

Nízká hodnota APGAR-5 rovna 7 změřena u 1 RS s porodním věkem 32 let a u 1 HC s věkem 29 let. Hodnota APGAR-5 rovna 8 naměřena u 4 RS okolo $34 \pm 3,16$ (34,5) let a u 1 HC ve věku 29 let. Věk u vyšších hodnot APGAR-5 u RS pacientek je nižší než věk 2 pacientek s nižšími hodnotami (7, 8) APGAR-5, konkrétně věk pro hodnotu APGAR-5 rovna 9 u 14 RS pacientek se pohybuje okolo $29,7 \pm 4,05$ (31,0),

a pro APGAR-5 rovna 10 pro 49 RS pacientek ve věku okolo $31,2 \pm 3,59$ (31,0). U HC jsou vyšší hodnoty APGAR-5 spojeny s vyšším věkem rodiček, konkrétně věk pro hodnotu APGAR-5 rovna 9 u 14 HC se pohybuje okolo $30,6 \pm 4,40$ (29,5) a hodnota 10 naměřena u rodiček s věkem $31,3 \pm 3,64$ (31,0).

Rozdíl ve věku mezi HC a RS rozdělených do 2 podskupin dle binárního odvozeného outcome (APGAR-5=10, nebo APGAR-5 mezi 7 a 9 včetně) není statisticky významný (P hodnota = 0,815) a rozdělení věku v těchto podskupinách zobrazuje obrázek 4.

4.2.3.2 Vliv medikace

Pouze 1 (5,3 %) RS pacientka s APGAR-5<10 neměla při otěhotnění chronickou léčbu. U pacientek s hodnotou APGAR=10 bylo 12 (24,5 %) bez DMD léčby. Na prvoliniové léčbě bylo 16 (84,2 %) RS pacientek s následnou hodnotou APGAR <10 (konkrétně 10 interefron beta, 6 glatiramer acetát) a 28 (57,1 %) RS pacientek s APGAR = 10 (konkrétně 17 interefron beta a 11 glatiramer acetát). Na eskalační linii byly v době otěhotnění 2 (10,5 %) pacientky s následnou hodnotou APGAR <10 (1 fingolimod a 1 natalizumab) a 9 (18,4 %) pacientek s hodnotou APGAR=10 (2 Dimethy Fumarát, 1 fingolimod, 6 natalizumab).

Rozdíl v typu DMD léčby při počtí mezi pacientkami s APGAR=10 a s APGAR mezi 7 a 9 nebyl statisticky testován z důvodu malého zastoupení.

4.3 Predikční schopnost medikace a věku

Predikční schopnost nebyla vzhledem k relativně nízkému počtu pacientek a výše uvedenému statistickému zhodnocení, a tedy zcela jistě nevýznamnému výsledku, provedena.

4.4 Vývoj klinických parametrů před a po graviditě

4.4.1 Vývoj EDSS

EDSS v jednotlivých timepointech (periodách) se oproti hodnotě EDSS před graviditou (baseline timepoint) nejvíce zvedlo (tj. zhoršil se klinický stav) z hodnoty 0 na 3,5 (tj. o 3,5) v období během gravidity u jedné pacientky. Další výrazné a druhé nejvyšší zhoršení nastalo opět během gravidity u pacientky z hodnoty 1,5 na hodnotu 4,0. Tyto velké nárůsty se v dalších obdobích snižují a stabilizují, jak ukazuje obrázek 5A (hodnoty EDSS v jednotlivých timepoints) a 5 B (změny EDSS v jednotlivých timepoints oproti baseline zobrazeno zvlášť dle baseline EDSS). Další výrazné zvýšení (více než o 1 bod) nastalo vždy z hodnoty 0 a později, konkrétně až po šestinedělí (1x na hodnotu 2), po 6. měsíci (1x na hodnotu 2), a po jednom roce (1x na hodnotu 2 a 1x na hodnotu 1,5).

EDSS se snížilo (tj. klinický stav se zlepšil) nejvíce o 0,5 bodu u 3 pacientek, a to u jedné pacientky z hodnoty 1,5 na hodnotu 1 během gravidity, u jedné pacientky po šestinedělí a u třetí pacientky z hodnoty 2 na hodnotu 1,5 po 1 roce.

U většiny pacientek nedošlo ke (skokovému) výkyvu, ale EDSS zůstalo stejné po sledované období nebo narostlo maximálně o 1 bod pozvolně v období po porodu. Nejčastěji docházelo k nárůstu z hodnoty 0, a to v průměru o 0,7 během gravidity, o 0,4 po šestinedělí, o 0,6 po šesti měsících po porodu a o 0,9 po jednom roce po porodu.

Změny EDSS pro jednotlivé baseline hodnoty EDSS (před graviditou) jsou souhrnně reportovány v Tabulce 2.

4.4.2 Vývoj aktivity choroby

Rok před graviditou a v timepointu *rok po porodu* je výskyt atak (relapsů) malý (7,4 %, 9,5 %) a srovnatelný. Během *šestinedělí* je výskyt rovněž relativně nízký (23,9 %) a ve srovnání s výskytem v *rok po porodu* není statisticky významný (P

hodnota = 0,0514). Větší výskyt 74,6 % v timepointu *půl roce po porodu* je oproti 23,9 % během šestinedělí statisticky významný (P hodnota <0,0001). Nízký počet relapsů nastal *během gravidity* (7,4 %) a ve srovnání se 74,6 % v *půl roce po porodu* je rovněž statisticky významný (P hodnota <0,0001).

Počty a proporce atak shrnuje Tabulka 3 a Obrázek 7 zobrazuje tyto počty a přechody mezi nimi.

4.4.3 Zobrazení magnetickou rezonancí

MRI data zaznamenána pouze ve 3 timepointech (po 6 týdnech, po 6 měsících, po 1 roce). Progrese (v MRI) byla zaznamenána v rámci těchto timepointů 45x (4x po 6 týdnech, 14 po 6 měsících a 27x po 1 roce). Stabilní MRI se vyskytlo 48x (12x po 6 týdnech, 10x po 6 měsících a 26x po 1 roce). Regrese v MRI se vyskytla pouze 5x (1x po 6 týdnech, 4x po roce).

Proporce výskytů jednotlivých stavů (progrese, stabilní/regrese) MRI se liší po 6 týdnu (23,5 % progrese, 76,5 % stabilní/regrese) ve srovnání se stavy v 6 měsíci (58,3 % progrese, 41,7 % stabilní/regrese) a po jednom roce (47,4 % progrese, 52,6 % stabilní/regrese), kdy stabilní/regresivní pacientky switchují na progresivní pacienty dle MRI.

Rozdíly v proporcí MRI stavů mezi 6 týdnem a 6 měsícem (P hodnota = 0,1751), a mezi 6 týdnem a po jednom roce (P hodnota = 0,2130) nejsou statisticky významné zjevně z důvodu malého počtu MRI hodnot naměřených v 6 týdnu. Rozdíl v proporcí stavů mezi 6 měsícem a po 1 roce není velký a (samozřejmě) ani statisticky významný (P hodnota = 0,5150). Obrázek 6 ukazuje proporce stavů v jednotlivých timepointech a přechody mezi nimi.

5. Diskuse

5.1 Charakteristika a diagnostika RS

RS je autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS. Americký národní institut pro neurologické poruchy a mozkové příhody popisuje MS jako „nepředvídatelné onemocnění centrálního nervového systému, které se může pohybovat od relativně benigního až po poněkud zneschopňující až zničující, protože je narušena komunikace mezi mozkem a jinými částmi těla“. Nemoc může poškodit různé části centrálního nervového systému: mozkový kmen, míchu, optické nervy, mozeček [27]. Roztroušená skleróza postihuje myelin, což vede k chronickému zánětu a destrukci myelinového pochvy [27]. Když je myelinové pouzdro významně narušeno, dochází též k poruše axonálního vedení. Léze v CNS, nazývané plaky, se vystihují typicky v různých velikostech a kdekoliv v bílé hmotě CNS [27].

Ve své publikaci pro Světovou zdravotnickou organizaci (WHO) v Ženevě popisují autoři [28], „Roztroušená skleróza je nejčastější primární neurologická porucha mladých dospělých, zejména v Evropě a Severní Americe“.

První příznaky se obvykle objevují mezi 20. a 40. rokem života, celosvětová prevalence se odhaduje na 2 500 000 pacientů, prevalence v České republice se pohybuje kolem 17 - 20 000 pacientů.

5.1.1 Historie

Roztroušenou sklerózu popsal v roce 1868 jako samostatnou chorobu (nosologickou jednotku) francouzský [neurolog Jean-Martin Charcot](#) (1825–1893). Po shrnutí dřívějších nálezů a doplnění svých vlastních klinických a patologických pozorování Charcot nemoc nazval *sclerose en plaques*, popsal klinicko-patologické korelace, zdůraznil častý výskyt onemocnění a spekuloval o její patogenezi. Kromě popisu tří základních příznaků RS, které jsou známé též pod souhrnným označením Charcotova trias, nystagmus, intenční třes a skandovaná řeč, má Charcot též zásluhu na vyslovení řady patofyziologických předstáv. Předpokládal, že axony zbavené

myelinu v místech lézí mají vliv na vedení nervového impulsu, který se stává nepravidelným a vede k oscilaci narušující průběh volního pohybu. (skutečné objasnění přišlo až v 60. letech 20. století, v Charcotově době nebylo nic známo o anatomických podkladech řízení motorických funkcí) [29]. U pacientů rovněž pozoroval kognitivní změny a podle něj měli „výrazné oslabení paměti“ a „pomalu vznikající představy.“

Dále v Charcotově práci pokračují jeho žáci, kteří popsali histologii časně léze, poruchy chůze, sfinkterové a okohybné poruchy, typické počáteční symptomy a primárně progresivní RS s pozdějším začátkem a horší prognózou. Již před koncem 19. století byly publikovány případy RS u dětí a případy hereditární. Pro epidemiologii RS a zavedení objektivních hodnotících škál neurologického postižení u RS má velký význam John F. Krutzke [29]. Postupně byly zaváděny i jednotlivé diagnostické metody – lumbální punkce Heinrichem Quinckem roku 1891, evokované potenciály Ianem McDonaldem (1972) a nakonec obrovským přínosem bylo zavedení vyšetření magnetickou rezonancí, a to již v roce 1981. Od té doby se stala nezastupitelným nástrojem pro výzkum i rutinní praxi [29].

Velmi důležitý je též vývoj terapie a možnost ovlivnění přirozeného průběhu onemocnění. Většina lékařů byla právě k možnostem terapeutického ovlivnění nemoci v průběhu 19. a 20. století velice skeptická. Rozmach a možnosti ovlivnění nejen symptomů, akutních atak, ale také zejména přirozeného průběhu choroby přinesla druhá polovina 20. století [29].

5.1.2 Epidemiologie a patogeneze onemocnění

V posledních letech incidence i prevalence RS významně narůstá. Počet nově diagnostikovaných případů stoupá z důvodů zlepšení diagnostiky, využitím dokonalejších zobrazovacích metod, měnících a zdokonalujících se diagnostických kritérií, vyšší ostražitostí kliniků, snaze a možnostem dřívější léčby při včasné

diagnostice, ale také i vzhledem k samotnému zvýšenému výskytu onemocnění obecně. A to zřejmě i vlivem vnějších vlivů a prostředí [1,2,29].

Základní epidemiologická data však zůstávají neměnná, a to, že je RS onemocněním zejména mladých dospělých. První příznaky se objevují nejčastěji mezi 20. – 40. rokem věku, častěji (až v 70 %) u žen [1,2,29].

Nemoc celkově zkracuje dožití cca o 10 let oproti předpokládané délce života dané populace [29]. Nicméně vzhledem k prodlužující se délce života obecně i vlivem stále se zdokonalující léčby, se prodlužuje i délka života u pacientů s RS [29.]

Celosvětově se odhaduje cca 2 500 000 nemocných s RS. Incidence výskytu je v ČR udávána 11,2/100 000, prevalence pak 170-200/100 000 a má zvyšující se tendenci [1,2, 29].

Roztroušená skleróza je heterogenním onemocněním s různými klinickými a patologickými rysy odrážejícími různé cesty k poškození tkáně. Zánět, demyelinizace a degenerace axonů jsou hlavními patologickými mechanismy, které způsobují klinické projevy [1,2,29,30]. Příčina RS však zůstává neznámá [1,28,29]. Nejrozšířenější teorií je, že RS začíná jako zánětlivá autoimunitní porucha zprostředkovaná autoreaktivními lymfocyty. Později onemocnění dominuje mikrogliaální aktivace a chronická neurodegenerace [28,29,30].

Etiologie onemocnění je multifaktoriální, kombinují se vlivy genetické (vyšší incidence v rodinách a u monochooriálních dvojčat) a enviromentální [3,4,5]. Za prokázané rizikové faktory se považuje infekce virem Epstein-Barrové (EBV), kouření a nedostatek vitamínu D [3,4,5].

Incidence a prevalence nemoci se výrazně liší geograficky. Ovlivnění je jak rasové, vyšší výskyt u bílé populace, tak geografické dle zeměpisné šířky, kde se uplatňuje vliv slunečního záření a vitamínu D [3,4]. Mezi expozicí slunci, expozicí ultrafialovému záření nebo hladinami vitamínu D v séru a rizikem nebo prevalencí

RS existuje inverzní vztah. Lze tedy říci, že typický je výskyt onemocnění u indoevropské populace severního mírného pásma [3,4,29,30].

5.1.3 Klinický obraz

Hlavními dvěma typickými průběhy RS je relaps-remitentní (RR-RS) a progresivní forma [31]. Typický průběh RS je dále rozdělen do několika klinických subtypů následovně [31]:

- Klinicky izolovaný syndrom (CIS), představující první ataku RS
- Relaps-remitující RS (RR-RS)
- Sekundární progresivní RS (SP-RS)
- Primární progresivní RS (PP-RS)

Kromě toho jsou tyto subtypy modifikovány hodnocením aktivity a progresí onemocnění v čase [31]. Aktivita onemocnění je determinována klinickými relapsy nebo průkazem kontrastních lézí při zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) a / nebo průkazem nových nebo jednoznačně se zvětšujících lézí na MRI T2 vážených obrazech. Progrese onemocnění (definována zhoršením neurologického postižení) je proces, který je nezávisle kvantifikován z relapsů a je charakteristický pro primárně a sekundárně progresivní RS. Sekundárně progresivní RS předchází relaps-remitentní RS, proto označení „sekundární“. Oba tyto subtypy jsou založeny na tom, jak se RS v průběhu času projevuje, ale neříkají nic o tom, jaké příznaky ani jak závažné příznaky pacienti mají.

Příznaky onemocnění mohou být různé, neexistují žádné „jedinečné a výhradní“ příznaky RS, ale jsou příznaky, které jsou pro toto onemocnění typické [1,2,28,29]. A to jsou: typický průběh střídání relapsů/atak s klidovými obdobími, začátek onemocnění v mladém dospělém věku (typicky mezi 20. a 50. rokem věku), optická neuritida, únava, internukleární oftalmoplegie, spastická paraparéza a tzv. „Lhremittův příznak“ (senzitivní příznak pacienty referovaný jako elektrický výboj

při flexi krku). Klinická manifestace onemocnění potom zahrnuje ztrátu senzorického cití v končetinách nebo na jedné straně obličeje, jednostrannou ztrátu zraku, akutní nebo subakutní motorickou slabost, diplopii, poruchy chůze a poruchy rovnováhy, závratě, močové obtíže, ataxie končetin, akutní příčnou myelitidu a výraznou bolestivost. Demyelinizace centrálních drah mozku a míchy vede k blokům vedení a k postižení funkce příslušné dráhy. Místo zánětu je rozhodující pro typ klinických příznaků. Tyto příznaky mohou být buď monosymptomatické, pokud je zánětlivé ložisko v průběhu jen jedné dráhy (retrobulbární neuritida, pyramidová dráha) nebo polysymptomatické pokud je postiženo více drah najednou, např. v oblasti mozkového kmene [2]. Klinický obraz způsobený kortikálním syndromem, jako je afázie nebo poruchy zorného pole, je možný, i když neobvyklý.

Typický pacient s RS je mladý dospělý s jednou nebo více klinicky odlišnými epizodami dysfunkce centrálního nervového systému s alespoň částečným vymizením příznaků po odeznění akutní ataky/relapsu. Zatímco většina případů RS sleduje relaps-remitentní průběh na počátku onemocnění, přibližně 10 procent případů RS je charakterizováno stabilně rostoucím neurologickým postižením nezávislým na relapsech, které nazýváme primární progresivní formou RS [28,29].

Některé případy lze předvídat radiologicky izolovaným syndromem, který je definován náhodnými nálezy MRI v mozku nebo míše, které vysoce naznačují možnost RS u pacienta bez anamnézy, příznaků nebo klinických známek RS. Podle definice bylo zobrazení pomocí MRI provedeno pro zcela nesouvisející stav, jako je bolest hlavy nebo trauma. Hlavními faktory, které předpovídají konverzi na klinicky jednoznačnou RS, jsou mužské pohlaví, věk mladší než 37 let a léze míchy na MRI [31]. Typické nálezy na MRI mozku u pacientů s RS zahrnují hyperintenzivní léze bílé hmoty na T2 vážených sekvencích na charakteristických místech (periventrikulární, kortikální nebo juxakortikální, infratentoriální a mícha). Aktivní léze se zesilují přidáním gadolinia, zatímco starší léze jsou hyposignální na sekvencích T1, označují se též jako tzv. „black holes – černé díry“.

Nejčastějším prvním příznakem onemocnění jsou senzitivní obtíže, zrakové poruchy a motorické syndromy, méně často se jako první projeví kmenové postižení, sfinkterové nebo epizodické obtíže. Část pacientů referuje výraznou únavu předcházející prvním symptomům.

5.1.3.1 Senzitivní poruchy

Poruchy kožní citlivosti (vedené spinotalamickým traktem do parietálního kortexu, jsou zpracovávány vědomě) a poruchy hluboké citlivosti (vedené zadními provazci, končí v nižších strukturách než v kortexu, nejsou zpracovávány vědomě). Poruchy taktilního čítí jsou nejčastějším příznakem onemocnění [29], jedná se o negativní (hypestezie, anestezie) a pozitivní (dysestezie, parestezie, hyperestezie) příznaky. Samostatnou kapitolou senzitivních příznaků je bolest, epizodická či chronická.

5.1.3.2 Poruchy vizu – optická neuritis

Optická neuritis se projevuje jako jednostranná ztráta vizu, vyvíjející se několik hodin až dnů, často provázená bolestí při pohybu očním bulbem [29]. Klinickým projevem je zamlžení až úplná ztráta vizu, výpadek v zorném poli, bolest za okem a porucha barevného vidění. Vyskytuje se jako první příznak asi u 30 % pacientů [28,29].

5.1.3.3 Poruchy motoriky

Poruchy motoriky jsou poruchami pyramidové dráhy. Projevují se jako centrální paréza se zvýšením šlachových a okosticových reflexů, přítomností pyramidových iritačních jevů, snížením síly a nárůstem spasticity [29]. Typická je asymetrická paraparéza dolních končetin nebo kvadruparéza. Nejtěžší bývá při lokalizaci ložiska v krční míše, je provázena postupným nárůstem spasticity.

Spasticita se u nemocných s RS vyskytuje až v 85 % s různým stupněm intenzity [29].

5.1.3.4 Poruchy funkce mozkového kmene

Mezi poruchy mozkového kmene patří okohybné poruchy, které jsou časté a postihují až 75 % pacientů [29]. Pacienti tyto poruchu vnímají jako dvojité vidění, kmitání obrazu, ztíženou akomodaci. Dále neuralgie trigeminu, která je nejčastějším epizodickým příznakem. Projevuje se jako výrazná šlehavá bolest v oblasti inervovanou jednou z větví. Další poruchou kmene je paréza lícního nervu, dysfagie klinicky manifestovaná asi u 30 % pacientů (při cíleném vyšetření však mnohem častější) a dysartrie [29].

5.1.3.5 Vestibulocereberální poruchy

Mozečkové příznaky jsou velmi časté, kombinují se s postižením pyramidových, kmenových či senzitivních drah. Jedná se o ataxie, tedy poruchy koordinace (nepřesnost pohybů horní končetiny, poruchy stability a chůze) a tremor, nejčastěji intenční třes [29].

5.1.3.6 Mikční a sexuální poruchy

Výskyt mikčních obtíží uvádí 35-97 % nemocných s RS [29]. Nutná je spolupráce s urologem.

Sexuální dysfunkce postihují obě pohlaví. Vzhledem k produktivnímu věku při diagnóze RS snižují sexuální dysfunkce velmi kvalitu života celého páru, též mohou snižovat možnost početí (viz níže v textu). Jedná se u žen o poruchy orgasmu, snížení libida a poruchy lubrikace, u mužů pak zejména o poruchy erekce, poruchy či chybění orgasmu, snížení libida a snížení celkové hladiny testosteronu. Příčinou je převážně postižení nervových drah odpovídajících za správnou sexuální funkci při

základním onemocnění, může se však uplatňovat vliv léčby, a to nejen přímo léčby RS [29].

Alespoň jeden typ sexuální dysfunkce lze nalézt u 82,5 % pacientek, snížené libido u 57,7 %, poruchy vzrušení – snížení genitální citlivost v 47,3 %, snížení lubrikace v 48,4 %, subjektivní pokles vzrušení v 45,2 % a dysfunkci orgasmu v 39,8 % [33].

5.1.3.7 Neuropsychiatrické příznaky

Za nejčastější neuropsychiatrický syndrom je považována deprese s celoživotní prevalencí kolem 50 %, což je třikrát více než u běžné populace [31]. Dvakrát častěji se u pacientů s RS vyskytuje bipolární afektivní porucha a časté jsou též úzkostné poruchy (u cca 1/3 pacientů) [29].

Únava je jedním z nejčastěji zmiňovaných symptomů, které provází RS, zkušenost s únavou má více než 2/3 pacientů s RS [29]. Únava je častější u primárně a sekundárně progresivní RS, ale může se objevit i o několik měsíců dříve než první příznaky onemocnění.

5.1.4 Klinicky izolovaný syndrom

Klinicky izolovaný syndrom (CIS) je první klinickou epizodou, která predikuje vznik RS, charakterizovanou následujícími rysy [28,29,34]:

- monofázická klinická epizoda se symptomy a objektivními nálezy, které odrážejí fokální nebo multifokální zánětlivou demyelinizační poruchy v CNS
- vyvíjí se akutně či subakutně, trvá minimálně 24 hodin
- připomíná typický relaps RS, ale vyskytuje se u pacienta, o kterém není známo, že má RS

Typickými klinickými příznaky jsou jednostranná optická neuritida projevující se bolestivou monokulární ztrátou zraku, rozmazaným viděním či přítomností skotomu, bezbolestná diplopie, dysartrie, vertigo, částečná příčná myelitida, méně často je pak přítomna mikční či sexuální porucha [28,29,34].

Ve fázi CIS nejsme schopni předpovídat další průběh onemocnění. U většiny pacientů (80 %) po CIS následuje fáze relaps – remitentní, která po 10–20letém průběhu přechází do fáze sekundárně progresivní. Asi 10–15 % pacientů splňuje kritéria primárně progresivní formy RS [29].

5.1.5 Relaps – remitentní RS (RR-RS)

RR-RS je charakterizována jasně definovanými relapsy (atakami, vzplanutími, exacerbacemi) po kterých následuje úplná a/nebo alespoň částečná úzdrava, V období mezi atakami neurologický deficit nenarůstá.

Příznaky spojené s relapsem obvykle dosahují vrcholu za dny až týdny, po nich následuje remise, během níž příznaky v různé míře vymizí. Minimální doba relapsu byla arbitrárně stanovena na 24 hodin, i když většina příznaků má mnohem delší trvání. Klinické příznaky kratšího trvání méně pravděpodobně představují novou tvorbu lézí nebo zvětšení lézí předchozích [28,29].

5.1.6 Sekundárně progresivní RS (SP – RS)

Sekundární progresivní RS je charakterizována počátečním průběhem relabující-remitentní RS, po kterém následuje postupné zhoršování neurologického deficitu bez relapsů nebo s občasnými reapsy s reziduem neurologického poškození [29]. Neexistují však žádná zavedená kritéria, která by určovala, kdy se RR-RS převede na sekundární progresivní RS; diagnóza sekundární progresivní RS je tedy stanovena zpětně [31]. K přechodu od RR-RS k sekundárně progresivní formě obvykle dochází 10 až 20 let po nástupu onemocnění. V jedné studii byl medián času od prvních příznaků RS (klinicky izolovaného syndromu) do rozvoje sekundárně progresivní RS 19 let, zatímco medián času od diagnózy RS do sekundárně progresivní RS byl 12 let [35].

Sekundární progresivní MS lze dále charakterizovat v různých časových obdobích buď jako aktivní (s relapsy a / nebo důkazy o nové aktivitě magnetické rezonanci), nebo neaktivní. A dále jako onemocnění s kontinuální progresí nebo bez progresu.

5.1.7 Primárně progresivní RS (PP-RS)

Primární progresivní RS je charakterizována narůstajícím neurologickým deficitem od začátku onemocnění. Někdy s různě dlouhými obdobími neurologické stabilizace nebo nenápadným kolísáním stavu, které je stále v souladu s definicí [29]. Diagnóza primární progresivní MS je stanovena výhradně na základě anamnézy pacienta a neexistují žádné zobrazovací nebo vyšetřovací nálezy, které by odlišovaly primárně progresivní RS od relaps-remitentní RS. Primární progresivní RS se vyskytuje přibližně u 10 procent pacientů v době prvotní diagnózy [29,31]. Průměrný věk při nástupu je přibližně 40 let, což je přibližně o 10 let více než průměrný věk pacientů s relaps-remitentní RS. Na rozdíl od relaps-remitentní RS se primární progresivní forma vyskytuje stejně u mužů i žen [29].

Nejběžnějším klinickým projevem je míšňí léze s asymetrickou spastickou paraparézou [29, 36]. Méně často se primární progresivní MS vyvíjí jako progresivní

cerebelární ataxie s příznaky kmene. Stejně jako u sekundárně progresivní formy může být tento průběh choroby v čase aktivní či neaktivní, s progresí či bez progresu.

Podle klinické závažnosti průběhu se používají kategorie benigní a maligní RS. Tyto formy však vždy můžeme rozlišit pouze retrospektivně.

Benigní forma označuje průběh onemocnění, kdy po 15 letech od prvního příznaku zůstává pacient bez neurologického deficitu. Pokud dojde k prvním příznakům kolem 20. roku věku, jsou pacienti po 15 letech stále mladí dospělí v produktivním věku, ženy často ještě před graviditou a k progresi může dojít v dalším průběhu onemocnění. Jak však naše data i mnoho publikovaných studií [10,11,12,15] prokázala, zhoršení neurologických funkcí není zapříčiněno těhotenstvím, tedy těhotenství nemá vliv na dlouhodobou progresi onemocnění.

Termínem maligní RS (někdy též uváděno agresivní RS) označujeme průběh onemocnění, kdy v relativně krátké době od začátku onemocnění dochází k rychlé progresi neurologického deficitu nebo ke smrti.

5.1.8 Diagnostika

Diagnostika RS se opírá o klinické zhodnocení stavu pacienta a užití dalších paraklinických metod (zobrazení pomocí MRI, laboratorní metody). Zrychlující se proces vývoje diagnostiky RS (adekvátně rozšiřujícím se znalostem imonopatogenních mechanismů RS) ve druhé polovině 20. století formuloval diagnostická kritéria určená nejdříve pro epidemiologický a klinický výzkum, následně i pro klinickou praxi (Schumacherova, Poserova a McDonaldova kritéria). Vzhledem k novým poznatkům se McDonaldova kritéria v průběhu let několikrát změnila. Vzhledem k poznatkům, že včasné zahájení léčby již ve fázi prvních příznaků (tedy klinicky izolovaného syndromu) může oddálit další ataku RS byla kritéria revidována v roce 2010 [6,29].

Kritéria se značně zjednodušila a umožnila stanovení diagnózy na základě klinického vyšetření a vyšetření pomocí magnetické rezonance. Vyšetření likvoru (a

průkaz oligoklonálních IgG pruhů) je doporučeno jen z důvodů diferenciálně diagnostických a u primárně progresivní formy onemocnění [6,29]. Základním principem McDonaldových kritérií je princip průkazu diseminace demyelinizačního procesu v prostoru a v čase. Důkazem diseminace v prostoru jsou klinické symptomy nevysvětlitelné z jednoho ložiska v CNS. Tato situace ovšem nenastane u CIS, kdy je typickým monofokálním příznakem optická neuritida. V tomto případě lze onemocnění diagnostikovat právě splněním další podmínky, a to průkazem léze v CNS při vyšetření magnetickou rezonancí, eventuálně je možná analýza mozkomíšního moku či vyšetření evokovaných zřakových potenciálů [6,29].

5.2 Imunitní děje v graviditě

Autoimunitní onemocnění jsou obecně častější u žen. Důvody této diferenciaci podle pohlaví doposud nebyly přesvědčivě vysvětleny [37]. Ženské pohlavní hormony a exprese různých typů genů může být zodpovědná za větší náchylnost žen k autoimunitním onemocněním. Hormonální změny v těhotenství ovlivňují řadu autoimunitních onemocnění, mezi nimi i RS. U těchto onemocnění (kromě RS též psoriáza, revmatoidní artritida) dochází v graviditě ke snížené aktivitě onemocnění s nárůstem aktivity po porodu [38]. Z imunitního hlediska se vlastně plod v děloze chová jako allograft, kdy je vybaven otcovskými znaky. Musí tedy dojít k takovým změnám v imunitním systému matky, které zajistí toleranci plodu a zabrání rejekční reakci organismu [1,13]. Tento efekt je zajištěn vysokou a ustálenou hladinou těhotenských hormonů, zejména estrogenů. Dochází tak k útlumu autoimunitního zánětu, který hraje hlavní roli v průběhu onemocnění. Tohoto stavu je dosaženo změnou sekrece cytokinů aktivovanými T buňkami. Dochází k downregulaci prozánětlivě působících Th1 lymfocytů (buněčná imunita) a relativní up-regulací protizánětlivých Th2 (humorální imunita). Pokud k tomuto shiftu nedojde, stoupá riziko těhotenské ztráty [39]. Postpartálně nastává prudký pokles estrogenů a díky zpětnému přesunutí imunologické odpovědi ve prospěch prozánětlivě působících Th1 se zvyšuje riziko vzniku akutní ataky.

S těhotnými s roztroušenou sklerózou se v gynekologicko – porodnické praxi setkáváme stále častěji. Narůstající incidenci lze vysvětlit zvyšujícím se věkem rodiček a moderní terapií, která zajistí dlouhodobou remisi onemocnění. Před otěhotněním je u nemocných s RS aktuální jak otázka fertility, tak rizika dědičnosti onemocnění.

5.3 Poruchy plodnosti, IVF

Samotné onemocnění RS není příčinou poruchy plodnosti, exaktní studie o vlivu RS na plodnost však nebyla dosud provedena a negativní vliv RS na řadu reprodukčních procesů lze předpokládat [40].

U žen mohou být příčinou poruchy plodnosti neuro-imuno-endokrinní interakce na buněčné a molekulární úrovni, dysfunkce hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy projevující se poruchami cyklu, snížené libido, dyspareunie, anorgasmie, jiné autoimunitní onemocnění, předčasné ovariální selhání (6-8 % žen s RS má poruchu funkce štítné žlázy).

U mužů jsou příčinami snížené libido, erektilní dysfunkce, anejakulace, retrográdní ejakulace (longitudinální studie sledující hodnoty spermogramu u mužů s RS nebyla provedena).

S ohledem na vysoké procento párů s poruchou plodnosti v populaci (15-20 % párů ve fertilním věku) lze očekávat, že i někteří pacienti s RS budou patřit mezi páry, které budou potřebovat léčbu metodami asistované reprodukce, přičemž jejich porucha plodnosti nemusí souviset se základním onemocněním. Vzhledem ke skutečnosti, že pohlavní hormony ovlivňují aktivitu onemocnění RS, mohou nezbytné hormonální manipulace v souvislosti s asistovanou reprodukcí ovlivnit průběh nemoci. Součástí hormonální přípravy před mimotělním oplodněním je ovariální stimulace a manipulace s hypothalamo-hypofyzární osou zabraňující předčasné sekreci LH a předčasné ovulaci.

Na zvýšené riziko relapsu RS v souvislosti s mimotělním oplodněním poprvé upozornila práce [41] z roku 2007, kde byl častější relaps onemocnění v prvních 3 měsících po IVF ve srovnání se 3 měsíci před IVF a s dalšími dvěma tříměsíčními obdobími po IVF ($P < 0,05$). K relapsu došlo pouze u žen stimulovaných v protokolu využívajícím agonisty gonadotropin – releasing hormonu – GnRH (tzv. „dlouhý“ protokol), nebyl popsán relaps po stimulaci antagonisty GnRH. Ke stejným závěrům došli i autoři dalších studií [42,43]. Agonisté GnRH mohou přímo stimulovat

imunitní systém a tím zvyšovat riziko relapsu onemocnění, navíc oproti stimulaci protokoly využívající antagonisty GnRH jsou používány významně vyšší dávky gonadotropinů, stimulace trvá déle a dochází k výrazně vyššímu kolísání hladin gonadotropinů a steroidů během stimulace. Signifikantně vyšší riziko relapsu (RR=1,67) bylo nalezeno u žen, které po mimotělním oplodnění neotěhotněly – tyto ženy ale měly již před IVF agresivnější průběh.

Předpokládanými mechanismy, které zhoršují průběh RS, jsou dočasné vysazení léků v souvislosti s asistovanou reprodukcí a očekávaným těhotenstvím, zvýšený stres v souvislosti s léčbou poruchy plodnosti a imunologické změny navozené hormony, a především výrazným kolísáním jejich hladin.

5.4 Plánování těhotenství

Koncepci může ovlivňovat samotné rozhodnutí pacientky s RS mít potomka při tomto onemocnění. V dotazníkové studii týkající se téměř 6000 respondentů se necelých 80 % rozhodlo nemít rodinu po diagnóze RS. Celá jedna třetina z tohoto počtu pak uváděla důvody v souvislosti s jejich základním onemocněním [44]. Podobná data ukazuje i recentní multicentrická dotazníková studie publikovaná v dubnu letošního roku [45], které se účastnilo 332 pacientů s RS v USA, UK, Francii, Německu, Itálii a Španělsku. 56 % uvedlo, že onemocnění ovlivnilo jejich rozhodování založit rodinu, 21 % jednoznačně změnili své původní plánování na základě této diagnózy a 14 % se rozhodlo dítě nemít. Svou roli sehrála tíže onemocnění, stále se zdokonalující terapie a též zdroj informací. Nejčastěji pacientky dostávaly informace od svého neurologa, nicméně uváděly, že by preferovaly právě gynekologa k možné prekoncepční konzultaci. Proto i v našich českých doporučeních [23,24] zmiňujeme vhodnost prekoncepční konzultace neurologem i gynekologem. Zatímco neurolog řídí léčbu a konzultuje správné načasování těhotenství do období stabilizace choroby, gynekolog je zodpovědný za načasování koncepce eventuální antikoncepcí. Dále by měly být individuálně zodpovězeny dotazy týkající se fertility, rizika přenosu choroby na potomka, vhodné prekoncepční přípravy včetně ev. vitamínové suplementace a pak zejména otázky týkající se samotného těhotenství, vedení porodu a období šestinedělí.

Roztroušená skleróza je polygenně přenosná choroba. Etiologie onemocnění je multifaktoriální, kombinují se vlivy genetické a enviromentální [3-5,28,29]. Riziko onemocnění je pro potomky rodičů, z nichž jeden onemocněl RS, obecně udáváno mezi 3-5 % [46], což je však výrazně vyšší než riziko vzniku RS v běžné populaci (0,3 %). Pokud jsou nemocní rodiče oba anebo se jedná o monozygotická dvojčata, stoupá toto riziko dokonce až na 30 % s regionálním ovlivněním [1,46].

Těhotenství by se u pacientek s RS mělo plánovat do období klinické stabilizace onemocnění. A právě k plánovanému početí je možné využít metod antikoncepce. Při jejím předpisu se můžeme řídit celosvětovými doporučeními (světová zdravotnická organizace – WHO a z ní vycházející americká doporučení - US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (US MEC) americké společnosti The US Centers for Disease Control and Prevention) [47,48]. Obecně lze říci, že většina dostupných preparátů a metod je pro pacientky s RS bezpečná. Užívat mohou jak dlouhodobě působící antikoncepci ve formě intrauterinních tělísek (s obsahem mědi či hormonu Levonorgestrelu), dále antikoncepci obsahující pouze progesteron, využívanou zejména v období laktace po porodu, či progestinové kožní implantáty k dlouhodobé antikoncepci. Bariérové metody (prezervativ, spermicidy) jsou pro pacientky s RS taktéž bezpečné. Pozornost vyžaduje pouze kombinovaná hormonální antikoncepce zastoupená perorálními (též ve formě náplastí či vaginálního inzertu) kombinovanými preparáty obsahující ethinyl estradiol + gestagen. U hůře mobilních či imobilních pacientek je zvýšené riziko tromboembolické nemoci [22]. Antikoncepce je vhodná i pro pacientky užívající léčbu s teratogenním potenciálem. Zde můžeme doporučit i některou z metod dlouhodobé antikoncepce (nitroděložní tělíska, podkožní implantáty).

U žen s RS je rozhodnutí otěhotnět do značné míry ovlivněno aktivitou onemocnění a úrovní postižení. Dle publikovaných dat víme, že těhotenství nemá negativní dopad na zhoršení onemocnění a nevede k progresi postižení [4,5,13]. Taktéž data z naší studie ukazují nízký počet relapsů během gravidity přes nárůst aktivity choroby postpartálně se aktivita navrácí k hladinám před graviditou. Tedy rok před graviditou a rok po porodu je výskyt atak (relapsů) malý (7,4 %, 9,5 %) a srovnatelný. Též aktivita choroby hodnocena pomocí EDSS škály zůstala stejná po sledované období nebo narostla maximálně o 1 bod pozvolně v období po porodu. Nárůst invalidity jsme neprokázali. Na MRI provedené v jednom roce po porodu jsme zaznamenali v 47,4 % progresi, v 52,6 % byl nález stabilní či s regresí. Rozdíly v proporci MRI stavů mezi 6 týdnem a 6 měsícem (P hodnota = 0,1751), a mezi 6

týdnem a po jednom roce (P hodnota = 0,2130) nejsou statisticky významné. Rozdíl v proporcii stavů mezi 6 měsícem a po 1 roce není velký a ani statisticky významný (P hodnota = 0,5150). V námi publikované práci z roku 2013 [48] byl počet atak s tím spojen relaps rate – RR nízký v graviditě (5,3 %, RR 0,08) i po porodu (22,4 %, RR 0,46). Data z PRIMIS [10] též ukazují, že vznik akutní ataky není ovlivněn kojením, způsobem porodu či epidurální analgezií. V našem souboru většina pacientek kojila (79,4 %), akutní ataka byla zastoupena u kojících žen jen v 16,7 %. Ve studii z roku 2009 autoři udávali snížení rizika vzniku akutní ataky u kojících žen, kde se ataka vyskytla u 87 % žen nekojících ve srovnání s 36 % žen, které kojily plně [50]. Další práce však protektivní vliv kojení na vznik akutní ataky neprokázala [51]. Epidurální analgezie byla v našem souboru aplikována častěji ve skupině s RS (29,4 %) než u HC (8,8 %). Tento rozdíl je statisticky významný (0,0367). V dříve publikovaném souboru jsme neprokázali negativní vliv použití epidurální analgezie při porodu na vznik akutní ataky. Při jejím použití mělo ataku 13,6 % žen, bez použití epidurální analgesie pak 25,9 % žen.

5.5 Terapie RS a její úprava v těhotenství

Otěhotnění je plánované do klinické stabilizace nemoci. Remisi onemocnění zajistí chronická terapie (DMD). Chronickou terapii rozdělujeme na injekční léky první linie (interferony beta, glatiramer acetát), perorální terapii (dimethyl fumarát, fingloimod, teriflunomid), monoklonální protilátky (natalizumab, anti CD 20 protilátky – rituximab, ocrelizumab) a indukční/akcelerační terapii (cladribin, alemtuzumab). V léčbě akutní ataky se používají kortikoidy (methylprednisolon).

Interferony jsou nejstarší a nejosvědčenější léčbou RS. Interferon beta byl FDA k léčbě RS schválen v roce 1993 [29]. Mechanismus účinku není přesně známý, jeho vliv se předpokládá na několika úrovních zánětlivé kaskády. Svým působením snižuje tvorbu interferonu gama, vede ke snížení aktivace T lymfocytů a k redukci adhezivních mechanismů a proteáz na hematoencefalické bariéře, čímž snižuje vstup aktivovaných lymfocytů do centrálního nervového systému [29,52]. Mezi nežádoucí účinky řadíme lokální reakci v místě vpichu, flu-like syndrom (slábne během podávání preparátu), vzácně pak pokles v bílé i červené krevní řadě a hepatotoxicitu [29,52].

Glatiramer acetát je syntetický polymer složený ze 4 aminokyselin (L-glutamová kyselina, L-alanin, L-tyrosin a L-lysin) strukturálně podobný myelin bazickému proteinu. Mechanismem účinku GA je jeho vazba na vazebné místo pro antigen na antigen prezentující buňce v MHC molekule II. třídy. Při této vazbě dojde k vytěsnění a rozpoznání patogenních antigenů. Následně dochází k posunu v lymfocytárních subpopulacích od Th1 subpopulace k subpopulaci Th2 s produkcí specifických cytokinů, které vedou k příznivému ovlivnění onemocnění [29,52]. Aplikace není spojena s chřipkovým syndromem, může se však krátce po podání projevit histaminová reakce s tlakem na hrudi, zarudnutím, tachykardií a dyspnoí. Tyto příznaky však vymizí během několika minut [29].

Fingolimod je první perorální lék k léčbě RR – RS. Působí antagonisticky na sfingosin - 1 – fosfát receptoru (S1P), pomocí kterého vycestovávají lymfocyty z lymfatické uzliny. Fingolimod tedy uzavírá aktivovaný lymfocyt v lymfatické uzlině a brání tak jeho vstupu do CNS [29,52]. S1P signalizace je zapojena do mnoha různých buněčných dějů zejména v imunitním, kardiovaskulárním a centrálním nervovém systému. Vysoce lipofilní fingolimod snadno přestupuje hematoencefalickou bariéru (HEB) a díky expresi S1P na neuronech a astrocytech může mít přímý vliv na děje probíhající v CNS [29]. Nežádoucí účinky jsou dány působením fingolimodu na S1P receptorech jinde než v imunitním systému a CNS. Největší riziko je u systému kardiovaskulárního, projevuje se asymptomatickým zpomalením srdečního rytmu, vzácně vzniká AV blok. Dalšími nežádoucími účinky jsou infekce dolních cest dýchacích a vznik herpetických infekcí [29].

Natalizumab je monoklonální protilátka proti alfa-4 beta-1 integrinu (Very Late Antigen-4) na aktivovaných T-lymfocytech a jiných mononukleárních buňkách bílé krevní řady. Za fyziologických okolností se váže VLA-4 na adhezivní molekulu (VCAM-1) a umožňuje tak migraci uvedených buněčných elementů do centrálního nervového systému. Navázání natalizumabu na tento receptor tedy vede k blokádě přestupu aktivovaných leukocytů přes hematoencefalickou bariéru [29,52]. Natalizumab je velmi účinným lékem a je velmi dobře tolerován. Jeho nejzávažnějším nežádoucím účinkem je vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) [29]. Tato velmi závažná komplikace je velmi zrádná i tím, že se zpočátku může podobat akutní atace RS. Fatální je ve 23 % případů, u přeživších zanechává trvalé následky [29]. Prognóza je závislá na včasné diagnóze a promptním vysazení léčby natalizumabem, provedení sérií plasmafaréz a podání kortikosteroidů [29,52]. Riziko vzniku PML se zvyšuje s délkou podávání preparátu, předchozím podání imunosupresivní terapie a přítomností protilátek proti JC viru [29].

Další detailní mechanismus působení ostatních léků (DMD) v terapii RS přesahuje rozsah této práce. Uvedeny jsou pouze preparáty nejčastěji užívané.

Terapii je před graviditou nutno upravit, a to vysazením jednoznačně teratogenních léčiv. Většinu DMD lze ponechat až do diagnózy gravidity, což zajišťuje pacientkám velmi nízké riziko vzniku choroby před otěhotněním. Dle amerického „Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv“ - US Food and Drug Administration (FDA) můžeme přípravky DMD rozdělit do skupin dle reprodukční bezpečnosti. Glatiramer acetát (Copaxone) je jako jediný přípravek zařazen podle FDA do kategorie B (studie na zvířatech neprokázaly riziko a kontrolované studie u těhotných žen nebyly provedeny). Interferon beta, dimetylfumarát, fingolimod a alemtuzumab náleží do kategorie C (prokazatelně teratogenní nebo embryocidní efekt u zvířat, studie u těhotných žen nebyly provedeny nebo nejsou dostupné údaje u zvířat ani u těhotných). Teriflunomid má prokázané teratogenní účinky (kategorie X – riziko jednoznačně převažuje nad prospěchem), proto se u žen plánujících těhotenství jeho užívání nedoporučuje [18-20].

Vzhledem ke zmiňované imunotoleranci v graviditě je u pacientek, které otěhotněly během klinické stabilizace, většinou léčba v průběhu prvního trimestru přerušena. Užívání interferonů a glatiramer acetátu nevede ke zvýšenému procentu vzniku fetálních abnormalit, zvýšení spontánních abortů, neonatálních komplikací či vývojových abnormalit novorozenců [53–55]. U těch pacientek, které otěhotněly neplánovaně a/nebo u kterých nebyla nemoc v době početí zcela stabilizována, je tedy v současné době možné pokračovat v léčbě interferony beta nebo glatirameracetátem a chorobu tak postupně stabilizovat [20,54,55].

V našem souboru byly interferony i glatiramer acetát (léčba u 64,7 % žen) vysazeny při diagnóze gravidity.

Z biologické léčby nejčastěji užívaný Natalizumab lze též možno ponechat do diagnózy gravidity, nezvyšuje riziko abortů či vrozených malformací [56]. U tohoto

preparátu je vysoké riziko „rebound fenomenu“ při jeho vysazení (nejčastěji 12.-16. týdnů po vysazení) [54]. V případě, že se jedná o onemocnění s vysokou aktivitou, panuje obava z „rebound fenomenu“ či dojde-li k relapsu onemocnění po vysazení natalizumabu během těhotenství, je možné zvážit jeho podávání po celou dobu gravidity. Nová data týkající se užívání Natalizumabu byla prezentována i na 35. kongresu European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) v roce 2019 [57] a poukazují právě na možnost užívání natalizumabu v průběhu gravidity u těch žen, u kterých je velké riziko opětovného vzplanutí choroby po vysazení léčby. Natalizumab nepřestupuje placentární bariéru v I. trimestru, ve II. a III. trimestru je již aktivně transportován. Léčbu je vhodné v graviditě upravit prodloužením intervalu podávání ze 4-6 týdnů na 6-8 týdnů s poslední infuzí zhruba ve 34. týdnu těhotenství. Podání ve III. trimestru může být spojeno s mírnými hematologickými abnormitami u novorozence (anemie, trombocytopenie) a doporučuje se proto podání nejpozději zhruba šest týdnů před odhadovaným termínem porodu [1,56,58]. Tyto změny se spontánně upraví, je však nutné na tuto skutečnost upozornit neonatologa.

V našem souboru užívalo Natalizumab před graviditou 10,3 % pacientek a jedna pacientka v graviditě. Komplikace v těhotenství nebyly prokázány. U novorozence pacientky s vysokou aktivitou choroby, která užívala Natalizumab i v graviditě, byly po porodu prokázány hematologické abnormity – anemie a trombocytopenie. Tyto se spontánně upravily do 6 týdnů.

Perorální medikace je poměrně často zastoupena u pacientek s RS. Fingolimod působí přes S1P receptor, který se vyskytuje ve více orgánových systémech. Recentní data ukazují na zhruba dvojnásobné zvýšení rizika vzniku kongenitálních malformací právě kardiovaskulárních a muskuloskeletálních [1,14]

. Je tedy doporučeno vysadit jej minimálně dva měsíce prekoncepčně. V našem souboru Fingolimod užívaly 2,9 % žen byl vysazen dle doporučení.

Pokud žena otěhotní neplánovaně při jiné léčbě RS, je třeba další postup konzultovat s ošetřujícím neurologem v příslušném MS centru.

Během gravidity mohou být užívány kortikosteroidy v udržovací dávce (5–10 mg/den) a doporučen je vitamin D (v dávce 2 000 IU/den). Při stabilizaci choroby mohou být pacientky bez léčby.

V našem souboru užívalo v těhotenství kortikoidy 39 žen (57,3 %), ostatní byly bez léčby. Ponechání pacientek v těhotenství bez léčby má v průběhu let stoupající trend. Akutní ataku v těhotenství mělo 5 (7,4 %) žen, její léčbu představovaly vysoké dávky kortikosteroidů dle doporučení (125 mg/den, celkově 1 500–2 000 mg). Kortikoidy sice prostupují placentární bariérou, ale jsou trofoblastem konvertovány na méně aktivní formu. Konečná fetální koncentrace představuje jen přibližně 1/10 koncentrace, která je v mateřském séru [1,29].

Studiemi nebyl prokázán vliv kortikoidů na mrtvorozenost, spontánní aborty či riziko prematurity. Něktými autory uváděné riziko vzniku orofaciálního rozštěpu při terapii v I. trimestru nebylo rozsáhlou dánskou retrospektivní studií jednoznačně potvrzeno [59], přesto se i.v. podání methylprednisolonu v I. trimestru nedoporučuje. Obezřetnost je potřeba při užívání pacientkami s diabetem.

Alternativou k podání kortikoidů v léčbě relapsu je ev. plazmaferéza, ale se všemi svými riziky. Možné je též podání imunoglobulinů. Positivní efekt jejich podání postpartálně v prevenci postpartálního relapsu není jednoznačně prokázán [60].

Léčba po porodu se řídí aktivitou choroby před otěhotněním. Při vyšší aktivitě RS nebo aktivitě na MRI se kojení nedoporučuje a pacientky se vrací k původní terapii. Při klinické stabilizaci v posledním roce před otěhotněním a stabilizaci prokázané na MRI po porodu je kojit vhodné.

V našem souboru kojilo 79,4 % žen s RS. Od rutinního podávání imunoglobulinů, se vzhledem k recentním datům a zvažování cost-benefit léčby, upustilo.

5.6 Průběh těhotenství, porod, šestinedělí

V těhotenství dochází k poklesu aktivity choroby. Onemocnění RS nemá zásadní negativní vliv na průběh a výsledek těhotenství. Ve srovnání s běžnou populací těhotných není zvýšené riziko těhotenských komplikací (jako je gestační diabetes, gestační hypertenze, preeklampsie, FGR) [15]. Případné časně ani pozdní těhotenské komplikace nejsou v přímé souvislosti se základním onemocněním.

Ani v našem souboru nebylo procento komplikací zvýšené. Komplikace se vyskytly u 19 (27,9 %) kontrol a u 11 (16,2 %) pacientek s RS.

Těhotné pacientky s RS, které jsou před graviditou stabilizovány, sledujeme jako fyziologické těhotné – dle daných doporučení ČGPS [23]. V doporučení britských neurologů je uvedeno, že stabilizované pacientky mohou být sledovány standardně porodní asistentkou [21]. Vedle běžně prováděných krevních testů a kombinovaného screeningu v I. trimestru je doporučeno stanovení hladin hormonů štítné žlázy (TSH, volný T4, anti-TPO), optimálně již v 6. týdnu těhotenství. Dle české endokrinologické společnosti (ČES) by měly být hodnoty hormonů štítné žlázy v graviditě vyšetřeny u všech žen se zvýšeným rizikem poruch činnosti štítné žlázy [61]. Do této skupiny žen patří pacientky s anamnézou tyreopatie, ženy starší 30 let a pacientky s jiným autoimunitním onemocněním. S koincidencí autoimunitní thyroiditis a pacientek s RS se setkáváme poměrně často (5,5 % vs 2,2 % u běžné populace) [62]. V případě abnormálních výsledků je těhotná odeslána k nastavení léčby endokrinologovi. Další péče v graviditě probíhá standardně včetně ultrazvukových vyšetření ve 20.-22.gestačním týdnu s vyhledáním morfologických abnormalit a 30.-32. gestačním týdnu. Vhodné je též zařazení ultrazvukového vyšetření včetně dopplerovské flowmetrie ve 36. gestačním týdnu k diagnostice eventuální pozdní růstové restrikce.

Porod je u pacientek s RS nejčastěji veden per vias naturales. Děložní činnost je pod neurohormonální kontrolou, takže kontrakce nejsou ovlivněny případnou míšni afekcí v souvislosti s RS.

V našem souboru 51 (75 %) pacientek s RS porodilo vaginálně bez nutnosti extrakčního výkonu, ve skupině kontrol byl pak vaginální porod zastoupen 76,5 % pacientek. Vaginální extrakční operací (vakuumenttrakcí) bylo ukončeno 8,8 % porodů pacientek s RS, u kontrolní skupiny VEX proveden nebyl. Indikace k císařskému řezu, ať už plánovanému či akutnímu, byly čistě porodnické.

Způsobem vedení porodu a perinatálními výsledky se zabývala metaanalýza brazilských autorů z roku 2011 [15]. Průměrné procento císařských řezů bylo 21,4 % (v rozsahu 9,6 – 41,10 %). V nejrozsáhlejší studii sledující 7 697 žen v USA v roce 2009 byl císařský řez proveden téměř polovině pacientek s RS (42,4 %). Ovšem i u běžné populace bylo procento císařských řezů vysoké, a to 32,8 %. Nízké procento císařských řezů udávali v roce 2008 v Norsku, per sectionem porodilo 17,2 % žen s RS a jen 7,8 % kontrol [15]. Z těchto výsledků lze usuzovat, že k primárnímu vedení porodu plánovaným císařským řezem z indikace onemocnění RS není důvod a procento provedených císařských řezů je ovlivněno zejména regionálními zvyklostmi.

Perinatální výsledky novorozenců matek s RS jsou dle našich dat i recentních studií srovnatelné s běžnou novorozeneckou populací. Skóre dle Apgarové se nelišilo v obou sledovaných skupinách, průměrná hmotnost novorozence u kontrol byla 3324 ± 640 g, u pacientek s RS pak 3165 ± 522 g. Rozdíl není statisticky významný. Ve zmíněné metaanalýze z roku 2011 někteří autoři uváděli lehce nižší průměrnou porodní hmotnost novorozenců (též bez statistické významnosti), jinak se perinatální výsledky nelišily od běžné populace [15]. Průměrný věk rodiček v našem souboru byl ve skupině s RS $31,1 \pm 3,71$ let. Vzhledem k tomu, že pacientky z kontrolní skupiny byly párovány dle věku a parity, je tedy věk srovnatelný. Pokud budeme srovnávat věk s průměrným věkem rodičky dle dat Českého statistického úřadu

(ČSÚ), pak je rozdíl patrný, ale též minimální. Průměrný věk rodičky v roce 2015 byl 30,0 let.

Nejrecentnější publikací, která se věnuje perinatologickému outcome u pacientek s RS je práce autorů z Chile [63]. Ve své publikaci retrospektivně hodnotili 218 pacientek s RS. 67 z nich nebyly těhotné, z těhotných pacientek 97 otěhotnělo před diagnózou RS a 67 po diagnóze chronického onemocnění. Dané skupiny se lišily ve věku porodu (signifikantně mladší pacientky s porodem před dg RS). U pacientek s onemocněním RS před graviditou byl též signifikantně častěji proveden císařský řez (37 % vs. 66 %; OR 2.74 95 % CI (1.5-52), $p=0.002$), a méně pacientek kojilo (83 % vs 67 %, $p=0.005$). Gestační věk, váha novorozence se nelišily, těhotenské komplikace byly zastoupeny v obou skupinách ve stejném počtu.

Rané šestinedělí probíhá u pacientek s RS bez zvláštností, délka hospitalizace se neliší od běžné populace. Postpartální období je vzhledem k hormonálním změnám (prudký pokles těhotenských hormonů) považováno za rizikové z hlediska zvýšení aktivity choroby [13]. Postupně je tak navozena původní imunitní reaktivita. Zejména první tři měsíce po porodu jsou považovány za období s nejvyšším rizikem vzplanutí aktivity onemocnění [10]. O dopadu laktace na průběh RS je vedena řada diskusí. Ještě začátkem nového tisíciletí se laktace nemocným s RS nedoporučovala, kojení bylo ukončováno záhy po porodu a pacientky byly převáděny na chronickou medikaci. Výsledky několika epidemiologických studií, které sledovaly aktivitu onemocnění pacientek s RS v době po porodu, potvrzují, že zejména výlučné kojení bez příkrmů příznivě ovlivňuje aktivitu choroby [64]. Pokud jsou pacientky po porodu klinicky stabilizovány a výsledek provedené MRI je rovněž bez známek nové aktivity onemocnění, lze stabilizovaným pacientkám kojení doporučit. Současně s doporučením výlučného kojení je vhodné pacientkám léčeným před graviditou glatiramer acetátem nebo některým z interferonů beta záhy po porodu tuto léčbu navrátit. Přestup těchto léků do mateřského mléka je minimální a není rizikem pro kojence [20]. Na druhé straně, pokud se po porodu nemoc projeví klinickou aktivitou

nebo dojde ke zhoršení nálezu na kontrolní MR, je třeba laktaci ukončit a volbu další terapie řeší ošetřující neurolog.

V našem souboru nebylo kojení zaznamenáno v kontrolní skupině, ve skupině pacientek s RS 79,4 % pacientek kojilo, akutní ataku po porodu mělo 16,7 % (9/54) kojících a 53 % (7/13) nekojících. Obdobné výsledky uvádíme i v předchozím souboru pacientek. Většina pacientek kojila (67,1 %), ataku mělo 18,4 % žen ve srovnání s 33,3 % žen, které nekojily. Statistická významnost kojení jako protektivního faktoru prokázána nebyla, jednoznačně však nelze hovořit o negativním působení.

6. Závěr

Roztroušená skleróza je typickým onemocněním mladých dospělých a postihuje ve dvou třetinách případů ženy, tedy ženy v reprodukčním věku. Otázka gravidity u pacientek s RS je tudíž velmi aktuální.

V průběhu posledních desetiletí se vnímání těhotenství u pacientek s RS výrazně posunulo. Od zcela odmítavých postojů, vedoucích k ukončení těhotenství, se stabilizovaným pacientkám s RS těhotenství může doporučit. Svůj obrovský podíl na této situaci má rozvoj diagnostiky a její posun do prvních příznaků choroby a tím včasné nasazení léčby, která zabrání výrazné progresi onemocnění a umožní klinickou stabilizaci pacientek. A právě stabilizované pacientky jsou ty, které mohou do těhotenství bez velkých obav (jejich i lékařů) vstupovat.

V souladu s publikovanými daty i z naší práce vyplývá, že gravidita nemá na aktivitu choroby vliv. V těhotenství dochází k poklesu aktivity onemocnění a snížení počtu akutních atak. Zvýšení počtu atak v poporodním období je v souvislosti se změnou hormonální aktivity. V průběhu jednoho roku postpartálně však ke zhoršení či rychlejší progresi onemocnění nedochází. Naše hypotéza, že u pacientek s RS dojde k zhoršení EDSS (+progrese na MRI) v časném poporodním období (v 6 týdnech, do 6 měsíců po porodu) s úpravou stavu/aktivitou onemocnění po 1 roce porodu ve srovnání se stavem v graviditě byla potvrzena.

V souvislosti s RS není prokázáno zvýšené procento těhotenských komplikací. Zde se opět v naší práci shodujeme s publikovanými mezinárodními daty. Použití epidurální analgezie či kojení lze u stabilizovaných pacientek doporučit. Celkové perinatální výsledky jsou srovnatelné s běžnou populací. Potvrdili jsme tedy hypotézu, že se pacientky s RS a kontroly se neliší ve sledovaných parametrech, výstupech a výsledcích.

Prenatální péče a vedení porodu se neliší od běžné populace. Těhotné sledujeme podle nově publikovaných doporučení k péči o těhotné s RS. Rozdílem od zdravé populace je vyšetření hormonů štítné žlázy na počátku těhotenství. Toto vyšetření je vhodné u všech těhotných, nicméně vzhledem k riziku koincidence

autoimunitních onemocnění je u pacientek s RS jednoznačně doporučeno. Porod je nejčastěji veden per vias naturales, procento provedených císařských řezů je ovlivněno spíše regionálně a rozdíly jednoznačně nedosahují statistické významnosti. U pacientek v našem souboru bylo procento ukončení těhotenství císařským řezem totožné a relativně nízké vzhledem k obecnému trendu v České republice. V naší práci i dalších publikovaných datech můžeme zaznamenat trend v užití vaginálních extrakčních metod ve prospěch pacientek s RS. Statistická významnost splněna nebyla.

Chronická terapie je upravena ve spolupráci s neurologem, v těhotenství díky stabilizaci onemocnění zůstává stále více pacientek bez léčby nebo je nově možné u pacientek s vyšší aktivitou choroby ponechat chronickou terapii interferony či glatiramer acetátem i v průběhu gravidity. Taktéž natalizumab z biologické léčby může být zvážen k podávání v graviditě s informováním neonatologů.

Hypotézu o vliv medikace na perinatální výsledky jsme nepotvrdili. Nejvyšší procento komplikací v graviditě se sice vyskytlo u pacientek na eskalační terapii, nicméně vlivem malých čísel nelze soubor statisticky hodnotit. Taktéž mezinárodní publikovaná data nepotvrzují negativní vliv medikace (DMD) na perinatální výsledky. Zastoupeno může být mírně vyšší procento spontánních abortů v I. trimestru gravidity, tento parametr ovšem nebyl součástí naší práce. Medikace též neovlivnila způsob vedení porodu, mírně vyšší procento provedených císařských řezů u pacientek na eskalační terapii nelze vzhledem k malému počtu pacientek statisticky hodnotit.

Skupina pacientek s RS a kontrolní skupina, byly párovány dle věku při porodu. Shoda ve věku mezi těmito dvěma skupinami tedy byla očekávatelná a rozdíly se nevyskytly ani po rozdělení pacientek (RS i kontrol) s komplikacemi či bez nich.

Na základě publikovaných mezinárodních dat a nyní i analýzy těhotných pacientek s roztroušenou sklerózou v České republice můžeme jednoznačně deklarovat, že je gravidita pro stabilizované pacientky bezpečná. Nutno je zmínit, že do gravidity výrazně častěji vstupují pacientky s méně agresivní, nejčastěji relaps

remitentní RS. Nicméně i tyto pacientky jsou již před graviditou léčeny a je tedy nutné terapii upravit. A jak již bylo výše uvedeno, právě včasná diagnostika a léčba zajistí pacientkám schopnost se o své potomky postarat bez výrazného neurologického – motorického deficitu.

Vhodné je pacientky s RS plánující graviditu svěřit do péče neurologa a perinatologa se zkušenostmi s péčí o tyto těhotné. Na našem pracovišti tato péče probíhá na nejvyšší úrovni dle nejnovějších poznatků a data pacientek jsou dále shromažďována v registrech na celostátní i lokální úrovni.

