

UNIVERZITA KARLOVA  
Fakulta tělesné výchovy a sportu

## AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE

Vedoucí disertační práce:

Doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.

Zpracovala:

Mgr. Barbora Heřmánková

Praha, 2022

## **BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE**

Název práce: Prevalence a závažnost sexuálních dysfunkcí u pacientů s vybranými revmatickými onemocněními a efekt specializované fyzioterapeutické intervence na sexuální zdraví těchto pacientů

Prevalence and severity of sexual dysfunctions in patients with selected rheumatic diseases and the effect of specialized physiotherapeutic intervention on the sexual health of these patients

Vědní obor: Kinantropologie

Autor: Mgr. Barbora Heřmánková

Školitel: doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.

Školící pracoviště: Fakulta tělesné výchovy a sportu  
Katedra fyzioterapie  
Univerzita Karlova, Praha

## Abstrakt

**Úvod:** Systémová sklerodermie (SSc) a idiopatické zánětlivé myopatie (IZM), představují závažná revmatická autoimunitní onemocnění s multiorgánovým postižením a často významným funkčním omezením, které negativně ovlivňují všechny aspekty kvality života včetně sexuálních funkcí. Existuje pouze malý počet studií s metodologickými limitacemi, které se problematice sexuálního zdraví u pacientů se SSc a IZM věnovaly.

**Cíle:** Cílem této práce bylo průřezově zhodnotit prevalenci a závažnost sexuálních dysfunkcí a dysfunkcí PD u žen a mužů se SSc a IZM a porovnat výsledky se zdravou kontrolní (ZK) skupinou se stejným pohlavím a věkem. Dále jsme chtěli zhodnotit možnou souvislost mezi závažnější sexuální dysfunkcí/dysfunkcí PD a faktory souvisejícími s onemocněním. V neposlední řadě bylo naším cílem v rámci pilotního projektu zhodnotit vliv osmitýdenní specializované fyzioterapie na sexuální zdraví žen se SSc/IZM.

**Metody:** Práce se skládá ze dvou projektů, kdy první představuje monocentrickou průřezovou kontrolovanou studii a druhý z projektů je pilotní intervenční nerandomizovaná kontrolovaná studie. Celkem se do průřezového hodnocení zapojilo 90 žen se SSc, 61 žen s IZM, 20 mužů se SSc, 11 mužů s IZM a odpovídající počet ZK s identickým pohlavím a věkem. Všichni pacienti splnili klasifikační kritéria pro dané onemocnění a společně se zdravými účastníky vyplnili sedm genderově specifických standardizovaných a validovaných dotazníků hodnotících sexuální zdraví a dva dotazníky hodnotící funkce PD. Výsledky dotazníků byly porovnány se zdravou kontrolní populací a korelovány s relevantními klinickými parametry. Intervenčního projektu se zúčastnilo 12 žen se SSc a 4 ženy s IZM, které byly na základě jejich ochoty a možností docházet na pravidelnou fyzioterapii do Revmatologického ústavu rozděleny do intervenční skupiny (IS) a kontrolní skupiny (KS). IS podstoupila osmitýdenní fyzioterapeutický program zaměřený individuálně na muskuloskeletální problémy subjektivně omezující sexuální funkce pacientek a terapii pánevního dna, zatímco kontrolní skupina neměla po dobu programu žádnou fyzioterapii. V týdnech 0 a 8 vyplnily všechny pacientky dotazníky hodnotící sexuální funkce, funkční omezení, fyzickou zdatnost, celkovou kvalitu života, únavu a depresi. Statistická analýza zahrnovala testy normality dat, porovnání rozdílů mezi skupinami, zhodnocení bivariačních a multivariačních vztahů, meziskupinovou a vnitroskupinovou analýzu.

**Výsledky:** U obou onemocnění, mužů i žen, jsme demonstrovali signifikantně horší sexuální funkce oproti zdravým kontrolním skupinám s identickým věkem a pohlavím. Významně horší

funkce PD jsme pozorovali u žen a mužů s IZM a žen se SSc. Prevalence sexuálních dysfunkcí byla u žen se SSc 73 % (vs. 31 % u ZK), u mužů se SSc 70 % (vs. 15 % u ZK), u žen s IZM 59 % (vs. 40 % u ZK) a u mužů s IZM 64 % (vs. 9 % u ZK). Horší dosažená skóre v parametrech sexuálního zdraví a funkce PD byly u pacientů se SSc významně asociovány s vyšší aktivitou onemocnění, zvýšením systémového zánětu, závažnější únavou, sníženou fyzickou zdatností, závažnější depresí a zhoršenou celkovou kvalitou života, u žen se SSc navíc s přítomností dušnosti, postižením plic a větším funkčním omezením. U pacientů s IZM jsme pozorovali korelace sexuální dysfunkce s vyšší únavou, sníženou fyzickou zdatností, závažnějšími depresemi a zhoršenou celkovou kvalitou života, u žen s IZM navíc s větší svalovou slabostí některých svalů a s větším funkčním omezením. Osmítýdenní fyzioterapeutická intervence vedla k významnému zlepšení v dotaznících hodnotících sexuální funkce, funkční omezení a fyzickou složku kvality života u pacientek v IS v porovnání s významným zhoršením v KS.

**Klíčová slova:** systémová sklerodermie, idiopatické zánětlivé myopatie, sexuální zdraví, pánevní dno, fyzioterapie

## Abstract

**Introduction:** Systemic sclerosis (SSc) and idiopathic inflammatory myopathies (IIM), are severe rheumatic autoimmune diseases characterized by multiorgan involvement and often significant functional impairment that can affect all aspects of quality of life, including sexual function. There is only a low number of studies with methodological limitations addressing this topic in patients with SSc and IIM.

**Objectives:** The aim of this work was a cross-sectional evaluation of the prevalence and severity of sexual dysfunction and pelvic floor dysfunction in women and men with SSc and IIM compared to sex-/age-matched healthy controls (HC). Furthermore, we aimed to evaluate the association between sexual dysfunction/pelvic floor dysfunction and disease-related features. Finally, our goal within the pilot project was to evaluate the effect of an 8-week physiotherapy program on sexual function in women with SSc and IIM.

**Methods:** This work consists of two projects; the first one represents a monocentric cross-sectional controlled study and the second one is a pilot intervention, non-randomized controlled study. In total, 90 women with SSc, 61 women with IIM, 20 men with SSc, 11 men with IIM, and the same number of sex/age-matched HC participated in the cross-sectional study. All

patients met the classification criteria for the particular disease, and, together with HC, completed seven gender-specific well-established, and validated questionnaires assessing sexual health and two questionnaires assessing pelvic floor function. The results were compared between patients and HC and correlated with relevant disease-related features. In the intervention project, we involved 12 women with SSc and 4 women with IIM. Based on their willingness and capability to attend regular physiotherapy at the Institute of Rheumatology, they were divided into an intervention group (IG) and a control group (CG). The IG underwent an eight-week tailored physiotherapy program focused individually on musculoskeletal problems subjectively limiting the patient's sexual functions including pelvic floor exercise, whereas the CG received no physiotherapy during this period of time. At weeks 0 and 8, all patients filled in questionnaires assessing sexual function, functional ability, physical fitness, overall quality of life, fatigue, and depression. Statistical analysis included data normality tests; analysis of differences between two groups, the bivariate analysis, multiple linear regression analysis, inter-group and intra-group analysis.

**Results:** Herein, we demonstrated significantly worse sexual function compared to sex-/age-matched healthy controls in both men and women with SSc and IIM. We also observed significantly worse pelvic floor function in women and men with IIM and women with SSc. The prevalence of sexual dysfunctions was 73% (vs. 31% in HC) in women with SSc, 70% (vs. 15% in HC) in men with SSc, 59% (vs. 40% in HC) in women with IIM and 64% (vs. 9% in HC) in men with IIM. Worse scores in parameters of sexual function and pelvic floor function were significantly associated with higher disease activity, increased systemic inflammation, more pronounced fatigue, reduced physical fitness, more severe depression, and impaired overall quality of life in patients with SSc. In addition, the presence of dyspnea, interstitial lung disease, and greater functional impairment correlated with worse sexual function in women with SSc. In patients with IIM, worse sexual performance was significantly associated with more pronounced fatigue, reduced physical fitness, more severe depression, and worse overall quality of life. In addition, in women with IIM, worse sexual function and pelvic floor function correlated with greater muscle weakness and greater functional impairment. An eight-week physiotherapy intervention led to a significant improvement in questionnaires assessing sexual function, functional abilities, and the physical component of quality of life in the IG compared to a significant deterioration in the CG.

**Keywords:** systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, sexual health, pelvic floor, physiotherapy

## Úvod

Tato práce se věnuje dvěma vzácným systémovým revmatickým onemocněním: systémové sklerodermii (SSc) a idiopatickým zánětlivým myopatiím (IZM). Obě onemocnění postihují muskuloskeletální systém a vnitřní orgány s dopadem na celkovou kvalitu života včetně sexuálních funkcí.

Cílem této práce bylo zhodnotit míru a závažnost sexuálních dysfunkcí a dysfunkcí pánevního dna pomocí standardizovaných a validovaných dotazníků u solidního vzorku mužů a žen se SSc a IZM a porovnat výsledky se zdravou kontrolní skupinou s identickým věkem a pohlavím. Abychom popsali dopad onemocnění na sexuální funkce a funkce pánevního dna, snažili jsme se zahrnout celou škálu faktorů souvisejících se SSc/IZM, jako jsou klinické a laboratorní charakteristiky, farmakoterapie a sociodemografické údaje, jejichž souvislost se sexuálními funkcemi a funkcí pánevního dna jsme ověřovali v rámci bivariačních a multivariačních analýz. Dále bylo naším cílem nabídnout pacientkám s detekovanou sexuální dysfunkcí možnost zúčastnit se pilotního intervenčního projektu a ověřit, zda by specializovaná fyzioterapie zaměřená na muskuloskeletální obtíže limitující pacientky v jejich sexuálních aktivitách a terapie pánevního dna mohla mít pozitivní dopad na jejich sexuální zdraví.

Naše práce přináší rozsáhlou, komplexní analýzu sexuálních funkcí u pacientů se SSc a IZM společně s několika novými aspekty, jako je hodnocení funkce pánevního dna, zahrnutí široké škály parametrů souvisejících s onemocněním do hodnocení možných asociací, porovnání výsledků se zdravými kontrolami s identickým věkem a pohlavím a analýzou na dosud nejrobustnějším vzorku žen s IZM a SSc. Dalším stěžejním přínosem této práce je návrh terapie, který spočívá v individuální specializované fyzioterapii, jež by se mohla stát podpůrnou léčbou sexuálních dysfunkcí u žen se SSc a IZM.

## **Stanovené cíle a hypotézy práce**

### **Cíle:**

1. Průřezově zhodnotit prevalenci a závažnost sexuálních dysfunkcí a dysfunkcí pánevního dna pomocí validovaných dotazníků u čtyř kohort pacientů (SSc – muži/ženy, IZM – muži/ženy) a porovnat výsledky se zdravou kontrolní skupinou se stejným pohlavím a věkem.
2. Analyzovat asociace klinických a laboratorních parametrů s mírou sexuální funkce a funkce pánevního dna u pacientů se SSc a IZM.
3. Zhodnotit nezávislé prediktory sexuální dysfunkce a dysfunkce pánevního dna u mužů a žen se SSc a IZM pomocí multivariační logistické regrese.
4. Zhodnotit účinek 8týdenní specializované fyzioterapeutické intervence na sexuální zdraví pacientek se SSc a IZM.

### **Hypotézy:**

H1: Prevalence a závažnost sexuálních dysfunkcí je významně vyšší u pacientů se SSc a IZM než u zdravých jedinců s identickým věkem a pohlavím.

H2: Výskyt a závažnost dysfunkcí pánevního dna je významně vyšší u pacientů se SSc a IZM než u zdravých jedinců s identickým věkem a pohlavím.

H3: Horší hodnoty klinických ukazatelů specifických pro nemoc, jako jsou větší aktivita onemocnění, delší trvání onemocnění, větší funkční postižení, přítomnost a větší závažnost symptomů nemoci, menší fyzická kondice, závažnější deprese, únava a nižší kvalita života jsou asociovány se závažnější sexuální dysfunkcí a dysfunkcí pánevního dna.

H4: Fyzioterapeutická 8týdenní cílená intervence (2 x 1 hodina individuální fyzioterapie týdně) vede k významnému zlepšení sexuálních funkcí pacientek se SSc a IZM v intervenční skupině v porovnání s kontrolní skupinou se stejnou diagnózou, léčenou standardní farmakoterapií bez fyzioterapeutické léčby.

## **Metodika**

### **Typ výzkumu:**

Výzkumná část práce se skládá ze dvou na sebe navazujících projektů. První představuje průřezovou prospektivní kontrolovanou studii hodnotící prevalenci a závažnost sexuálních dysfunkcí u pacientů se SSc a IZM. Druhý projekt je pilotní intervenční nerandomizovaná kontrolovaná studie, která hodnotí efekt cílené fyzioterapie na sexuální zdraví žen se SSc a IZM.

### **Kvótní výběr:**

Pro zařazení do průřezového hodnocení museli pacienti splňovat následující vstupní kritéria:

1. Subjekt splňuje klasifikační kritéria pro vybranou diagnózu
2. Subjekt je léčen „lege artis“ v Revmatologickém ústavu v Praze
3. Subjekt splňuje věkovou hranici minimálně 18 let
4. Subjekt nemá žádné jiné systémové revmatické nebo chronické onemocnění
5. Subjekt souhlasí s vyplněním dotazníků a zpracováním osobních údajů

Pro zařazení do pilotního intervenčního projektu museli pacienti splňovat následující vstupní kritéria:

1. Subjekt se zúčastnil první fáze výzkumu a řádně vyplnil všechny přiložené dotazníky
2. Subjekt splňuje kritérium sexuální dysfunkce alespoň ve dvou ze tří dotazníků hodnotících sexuální funkce
3. Subjekt je aktuálně sexuálně aktivní
4. Subjekt je žena ve věku alespoň 18 let
5. Subjekt je schopen zúčastnit se studie a podstoupit všechna plánovaná vyšetření
6. Subjekt souhlasí s účastí ve výzkumném projektu a podepisuje informovaný souhlas

### **Výzkumný soubor:**

Od listopadu 2017 do prosince 2020 byli v Revmatologickém ústavu v Praze postupně rekrutováni pacienti se SSc a IZM k vyplnění baterie standardizovaných a validovaných dotazníků hodnotících sexuální funkce, funkce pánevního dna, funkční omezení, pohybovou aktivitu, únavu, depresi a kvalitu života. V době vyplnění dotazníků bylo provedeno klinické vyšetření ošetřujícím revmatologem včetně rutinních laboratorních testů. Do kontrolní skupiny



byli rekrutováni zdraví jedinci ve stejném zastoupení pohlaví a v identickém věku z Registru zdravých kontrol Revmatologického ústavu a dále tzv. metodou sněhové koule. Následně byla ženám se SSc/IZM s detekovanou sexuální dysfunkcí nabídnuta účast v intervenční skupině (IS) v rámci pilotního intervenčního projektu. Na základě ochoty pacientek dojíždět na pravidelnou fyzioterapii do Revmatologického ústavu, byly rozděleny do intervenční a kontrolní skupiny (KS). Pacientky v IS podstoupily osmitýdenní fyzioterapeutickou intervenci a pokračovaly ve standardní lékařské péči. Pacientky v KS měly standardní lékařskou péči bez fyzioterapie či specifické terapie sexuálních dysfunkcí.

### **Výzkumné metody:**

Před zahájením intervence (v týdnu 0) podstoupily obě skupiny klinické a laboratorní vyšetření revmatologem, který byl zaslepený k rozdělení do skupin a ženy v IS byly zároveň vyšetřeny fyzioterapeutem (vstupní kineziologický rozbor, hodnocení funkce pánevního dna pomocí PERFECT škály). V týdnu 0 a 8 vyplnily obě skupiny dotazníky sexuální funkce a kvalitu sexuálního života, únavu, depresi, pohybovou zdatnost, funkční omezení, celkovou kvalitu života, funkci ruky u SSc a funkci úst u SSc, aby byl zhodnocen efekt fyzioterapeutické intervence. Fyzioterapeutický program (1 hod individuální fyzioterapie 2x týdně) byl zaměřený individuálně na muskuloskeletální obtíže subjektivně limitující sexuální život pacientek a terapii pánevního dna dle objektivního klinického nálezu.

### **Získávání měřených hodnot:**

V rámci průřezového hodnocení jsme shromáždili následující údaje:

Demografické údaje: věk v době vyšetření, vzdělání, partnerský status.

Klinická data u pacientů se SSc (hodnoceno lékařem):

- Stanovení podtypu nemoci
- Délka trvání onemocnění
- Současná medikace a ekvivalentní denní dávka prednisonu (PED)
- European Scleroderma Study Group (ESSG) disease activity index (1)
- modifikované Rodnanovo kožní skóre (mRSS) (2)
- Přítomnost/nepřítomnost jednotlivých symptomů typických pro SSc
- Kapilaroskopie a plicní funkční testy

Klinická data u pacientů s IZM (hodnoceno lékařem):

- Stanovení podtypu nemoci
- Délka trvání onemocnění

- Současná medikace a ekvivalentní denní dávka prednisonu (PED)
- Manuální svalový test (MMT-8) (3)
- Přítomnost/nepřítomnost jednotlivých symptomů typických pro IZM

Dotazníky založené na výsledcích hodnocených pacientem (PROs):

- Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) (4)
- Fatigue Impact Scale (FIS) (5)
- Health Assessment Questionnaire (HAQ) (6)
- Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) (7)
- Beck's Depression Inventory-II (BDI-II) (8)
- Human Activity Profile (HAP) (9)
- Medical outcomes study 36-item Short Form health survey (SF-36) (10)

Laboratorní testy:

- U SSc byly hodnoceny: sérové koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP), rychlost sedimentace erytrocytů (FW), antinukleární protilátky (ANA) a protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA) a protilátky specifické anebo asociované se SSc
- U IZM byly hodnoceny: sérové koncentrace CRP, FW, kreatinkinázy (CK), laktátdehydrogenázy (LD), alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a myoglobinu (Mb), autoprottilátky ANA, MSA (specifických pro myozitidu) a MAA (asociovaných s myozitidou)

Gynekologická a sexuální anamnéza:

- U žen: menstruace, antikoncepce, hormonální substituční léčba, operace v oblasti pánve, sexuální aktivita, subjektivní důležitost sexuálního života
- U mužů: operace v oblasti pánve, farmakoterapie zlepšující erekci, sexuální aktivita, důležitost sexuálního života

Hodnocení sexuální funkce pomocí PROs (hodnoceno pacientem):

U žen:

- Female Sexual Function Index (FSFI) (11)
- Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W) (12)
- Sexual Function Questionnaire (SFQ-28) (13)
- Sexual Quality of Life Questionnaire–Female (SQoLF) (14)

U mužů:

- International Index of Erectile Function (IIEF) (15)
- Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) (16)
- Sexual Quality of Life Questionnaire – Male (SQoL-M) (17)

#### Hodnocení funkce pánevního dna pomocí PROs (hodnoceno pacientem)

U žen:

- Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire short form (PISQ-12) (18)
- Pelvic Floor Impact Questionnaire – short form 7 (PFIQ-7) (19)

V rámci pilotního projektu jsme shromažďovali následující údaje:

#### Objektivní vyšetření (hodnoceno fyzioterapeutem)

- Hand and mobility in scleroderma (HAMIS) (20)
- Finger to Palm (FTP) (21)
- Delta Finger to Palm ( $\Delta$ FTP) (21)
- interincizální vzdálenost (22)
- MMT-8 (3)
- Functional Index-2 (FI-2) (3)

#### Hodnocení míry disability u pacientek se SSc pomocí PROs (hodnoceno pacientem)

- Cochin hand function scale (CHFS) (23)
- Mouth handicap in systemic sclerosis (MHISS) (24)

### **Zpracování a analýza dat**

Pro statistické zpracování dat byla použita základní deskriptivní statistika jako je aritmetický průměr, směrodatná odchylka (SD), medián, mezikvartilové rozpětí (IQR), procentuální vyhodnocení. Normalita distribuce dat byla analyzována pomocí Shapiro–Wilk a Kolmogorov–Smirnov testů normality. Rozdíly u jednotlivých parametrů mezi dvěma skupinami (Pacienty se SSc/IZM a zdravými kontrolami) byly stanoveny nezávislým dvouvýběrovým t-testem nebo Mann-Whitney U testem (u spojitých proměnných) a chi-kvadrát testem (u kategorických proměnných). Bivariační vztahy mezi proměnnými sexuální funkce a klinickými parametry byly zhodnoceny pomocí Pearsonova nebo Spearmanova korelačního koeficientu. Ke stanovení prediktorů skóre PROs hodnotících sexuální funkce a funkce PD jsme použili vícenásobnou lineární regresní analýzu. V případě multikolinearity mezi vybranými prediktory byl do regresního modelu zahrnut pouze ten s nejsilnějším vztahem ke konkrétní závislé proměnné. Pro srovnání jednotlivých parametrů v týdnech 0 a 8 mezi skupinami (IS a KS) byla použita

dvoucestná analýza rozptylu pro opakovaná měření (interakce: skupina x čas) (two-way repeated measures ANOVA), a následně analýza pomocí jednocestné analýzy rozptylu pro opakovaná měření (one-way repeated measures ANOVA) pro jednotlivé skupiny (KS a IS). P-hodnoty  $<0,05$  byly považovány za statisticky významné. Statistická analýza byla zpracována pomocí software SPSS verze 25 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) nebo GraphPad Prism, verze 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Některé analýzy byly provedeny ve spolupráci se statistikem se zkušeností s biomedicínskou analýzou Mgr. Martinem Komarcem, Ph.D. z FTVS UK a 1. LF UK. Grafy byly zpracovány pomocí software GraphPad Prism, verze 6 a pro tvorbu tabulek jsme použili Microsoft Excel MS Office 16.

## Výsledky

### Výsledky průřezové studie u žen se SSc

Do studie bylo zařazeno celkem 90 žen se SSc a 90 zdravých kontrol v identickém věku. V porovnání rozdílů mezi skupinami jsme zjistili statisticky významně horší skóre, tzn. horší sexuální funkce, u pacientek se SSc ve všech dotaznících hodnotících sexuální funkce (ve všech doménách i celkových skóre), nižší kvalitu sexuálního života a horší funkci pánevního dna. Prevalence sexuální dysfunkce u žen se SSc byla dle cut-off skóre dotazníku FSFI 73% (vs. 31% u ZK). Kvůli signifikantním rozdílům v počtu sexuálně aktivních pacientek se SSc a zdravých žen jsme provedli subanalýzu rozdílů mezi oběma skupinami. Rozdíly mezi skupinami zůstaly statisticky signifikantní kromě výsledků pro dysfunkci PD v dotazníku PFIQ-7 v doméně stolice/konečník, kde rozdíl nedosáhl statistické signifikance. Kromě toho jsme ještě analyzovali i podskupinu žen v reprodukčním věku (premenopauzálních žen), protože 50 pacientek se SSc a 49 zdravých kontrol byly ženy po menopauze. Kromě domény stolice/konečník v dotazníku PFIQ-7 jsme pozorovali významně horší skóre ve všech dotaznících v jejich celkových skóre i jednotlivých doménách u žen se SSc v porovnání se zdravou kontrolní skupinou. V rámci bivariační analýzy jsme pozorovaly signifikantní korelace horší sexuální funkce/dysfunkce PD se zvýšeným systémovým zánětem a vyšší aktivitou onemocnění, s přítomností dušnosti aILD, s větším funkčním omezením (HAQ), závažnějším funkčním omezením způsobeným symptomy SSc (SHAQ-Global), výraznější únavou (FIS, MAF), sníženou fyzickou zdatností (HAP), závažnějšími depresemi (BDI-II), užíváním antidepressiv a zhoršenou celkovou kvalitou života (SF-36). Překvapivě vyšší úroveň vzdělání a konzumace alkoholu byly u žen se SSc spojeny s lepší sexuální funkcí. Multivariační regresní analýza ukázala, že aktivita onemocnění, závažnější funkční omezení způsobené symptomy

SSc, postižení plic a únava jsou nezávisle asociovány se sníženou sexuální funkcí a kvalitou sexuálního života u žen se SSc. Dále jsme prokázali, že míra funkčního omezení způsobeného symptomy SSc a obstrukce/průjem mohou být spolehlivými prediktory dysfunkce svalů pánevního dna u pacientek se SSc.

### **Výsledky průřezové studie u mužů se SSc**

Do studie bylo zařazeno celkem 20 mužů se SSc a 20 zdravých kontrol v identickém věku. Při porovnání rozdílů mezi skupinami jsme zjistili statisticky významně horší skóre, tzn. horší sexuální funkce, u pacientů se SSc oproti zdravé kontrolní skupině v některých doménách dotazníků hodnotících sexuální funkce (IIEF, MSHQ) a nižší kvalitu sexuálního života (SQoL-M). V hodnocení funkce PD nebyly nalezeny žádné statistické rozdíly mezi skupinami. Podle cut-off skóre dotazníku IIEF byla prevalence erektilní dysfunkce u mužů se SSc 70 % (vs. 15 % u ZK). Kromě toho jsme provedli subanalýzu pouze sexuálně aktivních mužů, protože jsme pozorovali signifikantní rozdíl v počtech sexuálně aktivních mužů mezi skupinami. Výsledky ukázaly, že rozdíly v parametrech sexuálních funkcí zůstaly statisticky signifikantní kromě dotazníku SQoL-M hodnotícího kvalitu sexuálního života. V bivariační analýze horší sexuální funkce významně korelovaly s vyšší aktivitou onemocnění (ESSG skóre aktivity nemoci), zvýšením systémového zánětu (CRP, FW), závažnější únavou (FIS, MAF), sníženou fyzickou zdatností (HAP), závažnější depresí (BDI-II), zhoršenou celkovou kvalitou života (SF-36), závažnějšími střevními obtížemi (SHAQ VAS-II) a přítomností artralgií. Vzhledem k malému vzorku pacientů se SSc nebyly výsledky multivariační analýzy považovány za spolehlivé a platné, a proto nejsou v rámci této práce prezentovány.

### **Výsledky průřezové studie u žen s IZM**

Do studie bylo zařazeno celkem 61 žen s IZM a 61 zdravých kontrol v identickém věku. V porovnání rozdílů mezi dvěma skupinami (ženy s IZM a ZK) jsme zjistili statisticky významně horší skóre, tzn. horší sexuální funkce, u pacientek s IZM v porovnání s kontrolní skupinou ve všech dotaznících hodnotících sexuálních funkce (v celkových skóre a některých doménách), nižší kvalitu sexuálního života a horší funkci pánevního dna (v celkovém skóre a v doméně „močení/močový měchýř“). Prevalence sexuální dysfunkce pacientek s IZM byla 59 % (vs. 40 % u ZK) podle tzv. cut-off skóre v dotazníku FSFI. Při srovnání pouze sexuálně aktivních žen s IZM a sexuálně aktivních ZK bylo celkové skóre FSFI, BISF-W, a SQoL-F významně nižší (tj. horší sexuální funkce) a významně vyšší skóre v dotazníku PISQ-12 (tj. horší funkce PD) u

žen s IIM v porovnání se ZK. V analýze žen v reprodukčním věku byla dosažena signifikantně horší skóre v celkových skóre dotazníků FSFI, BISF-W, SQoL-F a PISQ-12 u pacientek s IZM oproti ZK. V rámci bivariační analýzy jsme pozorovali signifikantní korelace horší sexuální funkce/dysfunkce PD s větší svalovou slabostí některých svalů (m.gluteus maximus, m. gluteus medius, m.iliopsoas), s větším funkčním omezením (HAQ), výraznější únavou (FIS, MAF), sníženou fyzickou zdatností (HAP), závažnějšími depresemi (BDI-II) a zhoršenou celkovou kvalitou života (SF-36). Multivariační regresní analýza ukázala, že funkční omezení, fyzická zdatnost a fyzická i mentální složka celkové kvality života mohou být dobrými prediktory sexuální dysfunkce a dysfunkce PD u žen s IZM.

### **Výsledky průřezové studie u mužů s IZM**

Do studie bylo zařazeno celkem 11 mužů s IZM a 11 zdravých kontrol v identickém věku. Při porovnání rozdílů mezi skupinami jsme zjistili statisticky významně horší skóre, tzn. horší sexuální funkce, u pacientů s IZM oproti zdravé kontrolní skupině v některých doménách dotazníků hodnotících sexuální funkce, nižší kvalitu sexuálního života a horší funkci pánevního dna (v celkovém skóre a v doméně „močení/močový měchýř“). Podle cut-off skóre dotazníku IIEF byla prevalence erektilní dysfunkce u mužů s IZM 64 % (vs. 9 % u ZK). V bivariační analýze významně korelovaly horší sexuální funkce a dysfunkce PD se závažnější únavou (FIS, MAF), sníženou fyzickou zdatností (HAP), závažnější depresí (BDI-II) a zhoršenou celkovou kvalitou života (SF-36). Vzhledem k malému vzorku pacientů s IZM nebyly výsledky multivariační analýzy považovány za spolehlivé a platné, a proto nejsou v rámci této práce prezentovány.

### **Výsledky pilotního intervenčního projektu**

Projektu se celkem zúčastnilo 12 žen se SSc a 4 ženy s IZM, kdy 8 pacientek bylo zařazeno do IS a 8 do KS. Ve srovnání s pozorovaným zhoršením v KS v období týdnů 0-8 jsme v IS v průběhu intervence pozorovali trend ( $p=0,054$ ) ke zlepšení v sexuálních funkcích hodnocených celkovým skóre dotazníku FSFI. Meziskupinové srovnání u FSFI bylo statisticky významné. Statisticky významnou změnu v meziskupinovém srovnání jsme zjistili i u dotazníku BISF-W (celkové skóre), který též hodnotí ženské sexuální funkce. Změny ve smyslu zlepšení v BISF-W u IS nedosáhly statistické signifikance, avšak v KS byl patrný trend ( $p=0,053$ ) k progresivnímu zhoršování sexuálních funkcí v období týdnů 0-8. Závažnost sexuální dysfunkce byla u obou skupin na začátku intervence srovnatelná. Statisticky významné změny na úrovni

meziskupinového srovnání jsme pozorovali v parametru funkční schopnost (HAQ), avšak vnitroskupinové změny nedosáhly statistické signifikance. Zatímco pacientky v IS se statisticky významně zlepšily ve fyzické složce celkové kvality života (SF-36 PCS), zůstaly hodnoty v KS nezměněny. Změny v SF-36 PCS na úrovni meziskupinového srovnání byly na hranici statistické signifikance ( $p^*=0,050$ ). V hodnocení kvality sexuálního života (SQoL-F) sledujeme v průběhu intervence trend směrem ke zlepšení v IS, kdežto v KS zůstává stav beze změn. Celková kvalita života v oblasti mentálního zdraví (SF-36 MCS) se na začátku intervence mezi skupinami lišila. Během programu jsme pozorovali trend směrem ke zlepšení u IS a trend ve směru postupného zhoršování u KS. Stejně tak byl významný rozdíl mezi skupinami při vstupním hodnocení ve funkci rukou (CHFS), kdy bylo u pacientek v KS nalezeno větší omezení ve funkci rukou a během intervence se nadále mírně zhoršovaly, kdežto funkce rukou u žen v IS se v průběhu cvičení zlepšovala. Kromě toho jsme pozorovali postupný pokles depresivních symptomů (BDI-II) u pacientek v IS v porovnání s KS, kde se míra deprese neměnila.

## Diskuze

U obou onemocnění, mužů i žen, jsme demonstrovali signifikantně horší sexuální funkce oproti zdravým kontrolním skupinám s identickým věkem a pohlavím. Významně horší funkce PD jsme pozorovali u žen a mužů s IZM a žen se SSc. U mužů se SSc nebyla funkce PD významně zhoršená oproti zdravé kontrolní skupině. Prevalence sexuálních dysfunkcí se v naší práci ukázala jako podstatně vysoká u všech zkoumaných kohort. U žen se SSc byla prevalence 73 % (vs. 31 % u ZK), u mužů se SSc 70 % (vs. 15 % u ZK), u žen s IZM 59 % (vs. 40 % u ZK) a u mužů s IZM 64 % (vs. 9 % u ZK). Horší dosažená skóre v parametrech sexuálního zdraví a funkce PD byly u pacientů se SSc významně asociovány s vyšší aktivitou onemocnění, zvýšením systémového zánětu, závažnější únavou, sníženou fyzickou zdatností, závažnější depresí a zhoršenou celkovou kvalitou života. U žen se SSc byly navíc horší sexuální funkce a funkce PD spojeny s přítomností dušnosti aILD, s větším funkčním omezením (HAQ), závažnějším funkčním omezením způsobeným symptomy SSc (SHAQ-Global) a užíváním antidepressiv, a naopak lepší sexuální funkce byly asociovány s vyšší úrovní vzdělání a konzumací alkoholu. U pacientů s IZM jsme pozorovali korelace horší sexuální funkce a funkce PD s vyšší únavou, sníženou fyzickou zdatností, závažnějšími depresemi a zhoršenou celkovou

kvalitou života. U žen s IZM korelovala navíc horší sexuální funkce/funkce PD s větší svalovou slabostí některých svalů, a s větším funkčním omezením.

Dosažené výsledky v hodnocení prevalence a závažnosti sexuálních funkcí u žen se SSc se neliší od výsledků předchozích studií. Naší práci nejvíce podobná studie, studie autorů Nazarinia a kol. (25) s dosud největším testovaným vzorkem pacientů (80 žen se SSc) prokázala signifikantně nižší celkové skóre FSFI a některých domén (kromě domény lubrikace a bolest) ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou. Nelze ale hledat přímé srovnání s našimi výsledky kvůli kulturním a náboženským rozdílům, protože do této íránské studie byly zahrnuty pouze vzdané ženy a průměrné skóre FSFI zdravé íránské kontrolní skupiny (25) bylo výrazně nižší než u naší zdravé populace anebo holandské populace (26). Výsledky proto nelze plně zobecnit na neislámskou populaci. V souladu s našimi výsledky byla porucha lubrikace pochvy již dříve u žen se SSc popsána (27, 28), zejména pak u žen se Sjögrenovým syndromem (29). Nedostatečné zvlhčení pochvy je pak často příčinou bolestí při pohlavním styku, a proto je zcela zřejmé, že ženy se SSc mají větší pravděpodobnost poruch lubrikace a výskytu dyspareunie. Tyto výsledky by mohly vést ke zvýšení povědomí revmatologů o častých potížích s lubrikací a bolestí při pohlavním styku u žen se SSc a zahrnout používání lubrikačních gelů k rutinním režimovým opatřením doporučovaným pacientkám se SSc. V naší práci byla prevalence sexuálních dysfunkcí u žen se SSc určena pomocí diagnostického FSFI cut-off skóre na 73 %, což je ve shodě s výsledky studií Schouffoer a kol. (26) a Levis a kol. (30), které uvádí prevalenci 70 % a 62 %. Další srovnání s našimi výsledky bohužel není možné, protože studie Levis a kol. (30) použila 9-položkovou zkrácenou verzi FSFI, a jiné studie (26, 31) využily buď jiný skrínigový nástroj, anebo nevalidované dotazníky (29, 32). Můžeme tedy dojít k závěru, že přibližně dvě třetiny žen se SSc mohou trpět určitým stupněm sexuální dysfunkce. V bivariační analýze byla horší sexuální funkce významně spojena s vyšší aktivitou onemocnění, dušností, závažnějším funkčním omezením způsobeným symptomy SSc (SHAQ-Global), celkovým funkčním postižením, výraznější únavou, sníženou fyzickou aktivitou, užíváním antidepressiv, závažnější depresí a sníženou celkovou kvalitou života. Existuje však obecný předpoklad, že sexuální zdraví, úroveň fyzické kondice, celková kvalita života, únava a deprese se vzájemně ovlivňují. V naší studii jsme také pozorovali, že tyto proměnné jsou spojeny s několika doménami sexuálních funkcí i u zdravé populace. Nicméně tyto korelace byly méně časté a byly podstatně slabší ve srovnání s korelacemi v kohortě SSc. Z toho můžeme usuzovat, že asociace s těmito obecnými proměnnými mohou být u pacientů se SSc ještě výraznější. Logické nám také připadá, že pacienti s vyšší aktivitou onemocnění a závažnějším postižením



na vrub manifestací SSc mají také vyšší pravděpodobnost sexuálních dysfunkcí. Zajímavým poznatkem bylo, že konzumace alkoholu a vyšší úroveň vzdělání byly spojeny s lepší sexuální funkcí. Když jsme se ale podívali blíže na tuto souvislost, zjistili jsme, že průměrná týdenní spotřeba alkoholu ve skupině žen se SSc byla 1,5 decilitru týdně, a to konkrétně piva nebo vína, nikoliv tvrdého alkoholu (jehož pití je často kontraindikované vzhledem k užívané farmakoterapii). Naším odůvodněním této korelace je, že malé množství alkoholu může mít pozitivní vliv na sexuální aktivitu, protože může uvolnit atmosféru, zmírnit obavy z neatraktivnosti a nespokojenost s tělesnými změnami, které následkem nemoci vznikají. Navíc, existuje v tomto ohledu určitá shoda s dříve publikovanými poznatky. Například multicentrická studie Levis a kol. (30) ukázala, že u pacientek, které konzumují alkohol, je více pravděpodobné, že budou sexuálně aktivní. Naproti tomu jsou ale některé výsledky protichůdné, v téže studii také autoři prokázali, že u pacientek s dušností a vyšším kožním skóre (mRSS) je pravděpodobnější, že budou trpět sexuálními dysfunkcemi (30). Proti tomu, v naší studii mRSS nekorelovalo s žádným z indexů sexuálních funkcí. Pokud je nám známo, žádná jiná studie tuto konkrétní asociaci nezkoumala. Jsme však toho názoru, že tuhnutí kůže vedoucí k flečným kontrakturám prstů, omezení kloubních rozsahů a mikrostomii může mít nepříznivý dopad na sexuální předehru, líbání, masturbaci a může znesnadňovat zaujetí určitých sexuálních poloh. Tyto protichůdné výsledky mohou být důsledkem různého zastoupení pacientek s lcSSc a dcSSc ve srovnávaných kohortách. Ve shodě s předchozími zjištěními jsou i významné korelace horší sexuální funkce se závažnější depresí a užíváním antidepresiv (26) a horší kvalitou života (33). Naše výsledky ukázaly, že by ženy se SSc mohly mít vyšší pravděpodobnost dysfunkce PD oproti zdravým kontrolám. Nad tímto výsledkem je třeba vést diskuzi, protože tato jednoznačná interpretace může být zavádějící. V naší průřezové studii jsme funkce PD hodnotily pomocí dvou dotazníků (PISQ-12 a PFIQ-7). PISQ-12 hodnotí dopad dysfunkcí pánevního dna na sexuální funkce, jeho vyšší skóre tedy nemusí nutně indikovat samotnou poruchu funkce PD, ale dopad poruchy na sexuální zdraví. Dotazník PFIQ-7 hodnotí dopad dysfunkce PD na jednotlivé činnosti běžných denních aktivit ve třech doménách: močový měchýř/močení, stolice/konečník a pochva/pánev. Tato pojmenování jsou ale velice široká a mohou zahrnovat celou škálu urogynekologických obtíží, které ale nemusí nutně souviset s dysfunkcí PD. Poruchy na úrovni pochvy a pánve nemusí být pouze typické poruchy PD jako je například prolaps pánevních orgánů, kostrčový syndrom, pánevní bolesti nebo dyspareunie, ale mohou být interpretovány jako například infekce v oblasti pochvy. Podobně jako porucha stolice/konečníku nemusí nutně znamenat anorektální dysfunkce, ale například problém s vyprazdňováním při obstipaci nebo průjmech, které jsou častým symptomem u pacientů se

SSc. Horší skóre v této doméně může tedy znamenat přítomnost symptomů dolního gastrointestinálního traktu více než samotnou anorektální dysfunkci. I v multivariační regresní analýze se přítomnost symptomů jako je průjem a obstipace a závažnější SSc postižení ukázaly jako dobré prediktory dysfunkce PD u žen se SSc. Tyto závěry bude třeba ještě validovat ideálně specifickým vyšetřením pánevního dna, jak subjektivním, tak objektivním. Ačkoliv bychom si mohli dovolit neskromně tvrdit, že je naše práce doposud nejkompexnější analýzou sexuálních funkcí na nejrobustnějším vzorku žen se SSc (n=90), má samozřejmě několik limitací. Za prvé, hodnocení sexuálních funkcí je těžko uchopitelné a může být zatížené chybnou interpretací zejména kvůli jeho přirozené složitosti, individuálnímu vnímání a subjektivnímu hodnocení pomocí PROs. Abychom zhodnotili sexuální zdraví pacientů v co nejširším kontextu, zkoumali jsme mnoho faktorů, které by mohly potenciálně ovlivnit sexuální funkce, a pro hodnocení sexuálních funkcí jsme použili více dotazníků. Měření stejných parametrů různými nástroji však může zvyšovat hladinu významnosti pomocí tzv. „p-hackingu“. Nicméně v hodnocení sexuálních funkcí u žen se SSc byly výsledky pro celkové skóre i domény všech tří dotazníků (FSFI, BISF-W a SFQ-28) stejné, proto nepředpokládáme, že by se jednalo o p-hacking. Naopak bychom použití většího množství dotazníků hodnotili s výhodou, protože jsme si dosažené výsledky mohli ověřit na vícero PROs a zároveň nám domény unikátní pro některé dotazníky poskytly další cenné informace. Ačkoliv jsme pozorovali asociace s několika klinickými parametry a jejich souvislost se zdá být na základě klinických zkušeností logická, je třeba zdůraznit, že všechny korelace byly slabé až střední a konfidenční intervaly regresních koeficientů byly poměrně velké. Proto je třeba tyto výsledky interpretovat s opatrností a vždy k nim přistupovat individuálně na úrovni každého jedince. Také bychom rádi zdůraznili, že asociace, které jsme stanovili v rámci bivariačních a multivaričních vztahů, neposkytují důkazy o kauzalitě mezi vybranými klinickými parametry a sexuální dysfunkcí nebo dysfunkcí PD. Největší limitací však je, že subjekty byly z jednoho centra a velikost vzorku 90 pacientek není dostatečně velká, aby poskytla robustní a univerzálně platné důkazy. Proto je třeba tyto výsledky dále validovat v multicentrických studiích na velkém počtu pacientů.

Když se zamyslíme nad diskusí k výsledkům průřezového zhodnocení sexuálních funkcí u pacientek s IZM, najdeme mnoho shodných aspektů a limitací jako u kohorty žen se SSc. Tyto podobnosti nebudeme znovu diskutovat a zaměříme se pouze na oblasti, které nám přijdou pro kohortu žen s IZM specifické. Výsledky naší práce je v případě této kohorty velmi obtížné srovnat s jinými dosaženými výsledky, protože přesné hodnoty dotazníku FSFI v jediné studii,

Souza a kol. (34), která se doposud této problematice věnovala, nejsou k dispozici, a to navzdory tomu, že autoři ve výsledkové části uvádějí, že ženy s IZM dosáhly významně nižších hodnot v celkovém skóre dotazníku FSFI a téměř ve všech doménách. Přesné hodnoty však nejsou v manuskriptu dohledatelné. Jediným údajem, který je porovnatelný, je míra prevalence sexuálních dysfunkcí, která byla autory stanovena dle FSFI cut-off skóre na 61 % (34). V naší práci jsme sexuální dysfunkci identifikovali podle stejného hodnocení u 59 % pacientek. Ve srovnání se studií Souza a kol. (34) jsme měli výrazně větší vzorek pacientek (61 vs. 23), avšak s vyšším průměrným věkem (SD), kdy průměrný věk našich pacientek byl 53,1 (13,5) oproti 32,7 (5,3). Jsme ale přesvědčeni, že náš soubor představuje realističtější průměrnou populaci pacientů s myozitidou, protože onemocnění se obvykle manifestuje mezi 45. a 60. rokem života (35). I u pacientek s IZM bychom rádi upozornili na nejednoznačné závěry ohledně dysfunkce pánevního dna. U celé kohorty byly rozdíly mezi pacientkami a zdravými kontrolami v obou dotaznicích hodnotících funkce PD (PISQ-12 a PFIQ-7) signifikantní. V kohortách premenopauzálních a sexuálně aktivních žen nedosahoval již rozdíl v dotazníku PFIQ-7 statistické signifikance. Důvodem může být jak celkově vyšší věk celé kohorty oproti průměrnému věku skupiny premenopauzálních a sexuálně aktivních žen, ale také již zmíněný relativně malý vzorek žen pro tyto subanalýzy. Proto bychom doporučili funkce pánevního dna u pacientů s myozitidou nadále blíže zkoumat.

U průřezového hodnocení sexuálních dysfunkcí mužů s IZM je největší limitací naší práce nízký počet pacientů. Na druhou stranu, jedná se o velmi vzácné onemocnění s incidencí 11 případů na 1 milion obyvatel ročně, které postihuje převážně ženy (36), není tedy jednoduché sesbírat data od statisticky přijatelnějšího počtu pacientů. Předností této studie je naopak její unikátnost, protože se tématem sexuálních dysfunkcí u mužů s IZM zatím žádná studie přímo nezabývala. K dispozici je pouze práce brazilských autorů hodnotící reprodukční zdraví u 25 mužů s IZM v porovnání se zdravou kontrolní skupinou (37). V rámci tohoto hodnocení byly zjišťovány i aspekty sexuálních funkcí, a to prostřednictvím klinické anamnézy bez použití obecně uznávaného, specifického a validovaného dotazníku. Výsledky této studie ukázaly, že pouze 60 % pacientů bylo sexuálně aktivních oproti 96 % v kontrolní skupině a tento rozdíl byl statisticky významný (37). V naší práci bylo sexuálně aktivních 82 % mužů s IZM, a 100 % zdravých mužů. Dle výsledků Silva a kol. (37) se 12 % mužů s IZM potýkalo se sexuální/erektilní dysfunkcí oproti 0 % ve zdravé kontrolní skupině. Ve srovnání s našimi výsledky je číslo relativně malé, protože diagnostického cut-off skóre dotazníku IIEF pro erektilní dysfunkci dosáhlo v naší studii až 64 % mužů s IZM (vs. 9 % ZK). Ačkoliv nemáme

možnost jiného srovnání, přikláníme se k názoru, že může být prevalence sexuálních dysfunkcí u mužů s IZM opravdu takto vysoká vzhledem k výsledkům podobných studií u jiných systémových revmatických onemocnění. Například nedávná studie na dosud nejrobustnějším vzorku pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) uvedla prevalenci erektilní dysfunkce dle IIEF cut-off score 69 % (vs. 22 % u ZK) (38). Nebo v dávnější multicentrické studii, která hodnotila sexuální funkce u 91 mužů s ankylozující spondylitidou (AS), autoři zjistili, že 54 % mužů s AS má sexuální dysfunkci (39). Horší sexuální funkce a dysfunkce PD byla u mužů s IZM asociována především se závažnější únavou a depresí, v několika parametrech pak s fyzickou zdatností, což je ve shodě s výsledky studií u jiných revmatických onemocnění. Například u pacientů s AS korelovala horší sexuální funkce s vyšším věkem, delším trváním onemocnění, větší aktivitou onemocnění, závažnější depresí a úzkostí. U pacientů s RA byly nalezeny korelace s únavou, bolestí, delší ranní ztuhlostí, fyzickou zdatností, délkou trvání onemocnění a aktivitou onemocnění (40). Stejně jako u žen s IZM, byly funkce PD u mužů taktéž signifikantně horší v porovnání se zdravou skupinou, a to v celkovém skóre dotazníku PFIQ-7 a v doméně močení/močový měchýř. Tato shoda v hodnocení funkce PD u mužů a žen s IZM by měla být podnětem pro další podrobnější hodnocení funkce PD u pacientů s myozitidou s hypotézou potenciální asociace pravděpodobné slabosti svalů PD a močové inkontinence.

Výsledky našeho srovnání prevalence a závažnosti sexuálních dysfunkcí u mužů se SSc potvrzují dosavadní publikované poznatky. Recentní systematický přehled (41), který zahrnul tři dostupné studie (42-44), uvedl, že se prevalence ED u mužů se SSc pohybuje od 76,9 % do 81,4 %. V naší práci byla prevalence erektilní dysfunkce podle diagnostického cut-off skóre dotazníku IIEF stanovena na 70 % u mužů se SSc (vs. 15 % u ZK), což je méně než spodní hranice dosavadních studií. Je třeba zmínit, že tyto studie nesrovnávaly výsledky se zdravou kontrolní skupinou, proto nevystihují dopad samotného onemocnění na sexuální zdraví pacientů. Všechny studie navíc použily zkrácenou verzi dotazníku IIEF-5, což stěžuje přímé srovnání výsledků s našimi. Kromě toho jsou dvě ze studií (42, 44) založeny na stejné databázi pacientů, tudíž pacienti zahrnutí do těchto dvou studií mohou být duplicitní, což může výsledky nadhodnocovat. Na druhou stranu, zásadní limitací naší studie je malý vzorek pacientů (n=20), oproti studii Hong a kol. (43) se 43 účastníky, multicentrické studii Keck a kol. (44), kteří zahrnuli 78 pacientů se SSc, a multicentrické studii Foocharoen a kol. (42), která zahrnula celkem 130 mužů se SSc z nadnárodní databáze skupiny EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR). Ačkoliv se údaje ohledně prevalence sexuální dysfunkce mírně liší, je evidentní, že ED postihuje vysoké procento mužů se SSc a je nezbytné nadále zvyšovat

povědomí o této problematice a aktivně povzbuzovat pacienty, aby se neostýchali o problémech s lékařem hovořit. V porovnání s dostupnými studii jsme v naší práci také nenašli žádné významné korelace s přítomností RAF, digitálními ulceracemi, projevy mikrovaskulopatie na kapilaroskopickém vyšetření nehtových valů, přítomností ILD, výsledky funkčního vyšetření plic, ale ani s konzumací alkoholu, kouřením nebo vzděláním. V rozporu s předchozími výsledky je asociace ED s vyšším kožním skóre (mRSS), která se v naší studii nepotvrdila. Naopak souvislost horší sexuální dysfunkce se závažnější únavou, sníženou fyzickou zdatností, závažnější depresí a zhoršenou celkovou kvalitou života nám připadá racionální, a ačkoliv nemáme v tomto ohledu srovnání s jinými studii, byly tyto korelace již popsány u jiných systémových revmatických onemocnění (40) a reflektují chronickou, progresivní a často invalidizující povahu SSc. Hodnocení funkce pánevního dna je novým parametrem, který naše práce přináší. V kohortě mužů se SSc se však neukázal žádný významný rozdíl mezi skupinou pacientů a zdravými kontrolami. Tyto výsledky si vysvětlujeme tak, že etiologie sexuální dysfunkce u mužů se SSc vychází především z již dobře popsáných patognomických mechanismů vaskulárního postižení a fibrotických změn kavernózních těles penisu a není důsledkem dysfunkce pánevního dna. Jak již bylo zdůrazněno, je naše hodnocení sexuální funkce u mužů se SSc limitováno zejména malým vzorkem pacientů. Stejně jako v případě IZM, je SSc vzácné onemocnění, které postihuje výrazně častěji ženy. Proto není snadné získat kompletní data od uspokojivého počtu pacientů v rámci jednoho centra. Důležitým aspektem k diskusi, který mohl vést ke zkreslení výsledků, je signifikantní rozdíl v poměru mužů, kteří byli sexuálně aktivní a byli v partnerském vztahu mezi kohortou pacientů a zdravými kontrolami. Proto jsme navíc analyzovali skupinu pouze sexuálně aktivních pacientů se SSc a sexuálně aktivních zdravých mužů. Z výsledků je patrné, že rozdíly v parametrech sexuálního zdraví zůstaly statisticky signifikantní, kromě dotazníku SQoL-M hodnotícího kvalitu sexuálního života. Z toho můžeme usuzovat, že tento nepoměr neovlivnil charakter výsledků, ale přinesl nám naopak důležitou informaci o tom, že muži se SSc mají menší pravděpodobnost, že zůstanou sexuálně aktivní, anebo že budou žít v partnerském vztahu. K tomu je nutné dodat, že nejčastějším důvodem pro sexuální zdrženlivost pacientů se SSc byla právě erektilní dysfunkce nebo časté pobyty v nemocnici. V neposlední řadě bychom rádi zmínili, že ačkoliv je doporučováno doplnit subjektivní hodnocení sexuálních funkcí u mužů se SSc o objektivní vyšetření penilních arterií dynamickým duplexním ultrazvukem (45), nebylo cílem této práce hodnotit rozsah mikroangiopatických změn penilních arterií, ostatně ten byl v minulosti již dobře popsán (45-48), ale porovnat prevalenci a závažnost sexuálních dysfunkcí mužů se SSc se zdravou kontrolní skupinou, což nebylo doposud učiněno. Ačkoliv je studie provedena na

malém vzorku pacientů, troufáme si tvrdit, že nejenže ověřuje výsledky dosavadních studií, ale přináší několik nových, unikátních informací týkajících se problematiky sexuální dysfunkce u mužů se SSc.

Výsledky pilotního intervenčního projektu ukázaly, že by individuální specializovaná fyzioterapie mohla být dobrým nástrojem nejen ke zlepšení funkčních schopností pacientek se SSc a IZM a jejich kvality života, ale také by mohla přispět ke zlepšení jejich sexuálních funkcí. Jsme si samozřejmě vědomi toho, že tyto závěry mohou být unáhlené, protože se jednalo pouze o pilotní projekt s malým vzorkem pacientů se dvěma heterogenními diagnózami a je nezbytné tyto výsledky dále ověřit, ideálně formou multicentrické spolupráce. Rádi bychom ale zdůraznili, že kritéria pro účast v projektu byla tak úzce profilována, že nebylo v našich možnostech při takto raritních diagnózách provést studii na robustnějším vzorku pacientů, ačkoliv bychom si to velmi přáli. I přes malý počet účastnic jsme po 8 týdnech individuální fyzioterapie pozorovali rozdíly, které byly v některých parametrech statisticky významné. Že je fyzioterapie obecně prospěšná pro pacienty se SSc a IZM bylo již dříve popsáno (49, 50). I v našem projektu se ukázalo, že se v porovnání s KS ženy v IS v průběhu intervence významně zlepšovaly ve funkčních schopnostech a fyzické složce celkové kvality života. Dokonce jsme pozorovali trend k mírnému zlepšení mentálního zdraví, deprese a funkce rukou. Statisticky významné výsledky jsme ale dosáhli i v obou dotaznících hodnotících sexuální funkce (FSFI, BISF-W). Domníváme se, že za zlepšení v parametrech sexuálního zdraví může kombinace několika faktorů. Za prvé, snížení omezení způsobeného pnutím kůže, zlepšení kloubních rozsahů a celkové mobility, úprava svalového napětí, zvýšení svalové síly a zlepšení uvědomování si vlastního těla a pohybu mohou bezesporu vést ke zlepšení celkové fyzické kondice a schopnosti se do sexuálních aktivit zapojovat. Také aktivace svalů pánevního dna, exteroceptivní a proprioceptivní stimulace oblasti pánve a cvičení s vaginální pomůckou mohli zlepšit schopnost vnímat oblast pánve, lépe aktivovat svaly PD a snížit celkovou obavu či diskomfort při pohlavním styku. Velkou roli ale pravděpodobně hrají i faktory psychologické. Umíme si představit, že samotná nabídka pomoci ze stran odborníků a možnost o tématu otevřeně hovořit může mít pozitivní dopad na celkový psychoemocionální stav pacientky a sekundárně pozitivně ovlivnit její sexuální život. Je také možné, že ženy, které jsou ochotné se programu účastnit a mají zájem své sexuální zdraví zlepšovat, budou pravděpodobně také mnohem otevřenější o problémech hovořit se svými partnery a věnovat svému sexuálnímu životu pozornost. To samo o sobě může vést k pozitivním změnám. I v této práci se ukázalo, že během cvičení se postupně zmírňovaly symptomy deprese a zlepšovalo se mentální zdraví pacientek v IS. Na druhou stranu, větší ochota pacientek v IS se otázkám sexuálních dysfunkcí

věnovat mohla hrát zásadní roli v tom, proč se sexuální zdraví žen v IS v relativně krátkém čase výrazně zlepšovalo, kdežto u pacientek v KS docházelo k postupnému zhoršování. Je nutné připomenout, že obě skupiny musely splnit kritérium „sexuální dysfunkce“ a zároveň být sexuálně aktivní, navíc úroveň sexuálních funkcí byla na začátku programu u obou skupin téměř shodná (v obou hodnocených dotaznících FSFI a BISF-W). Avšak i přes zdánlivě totožné výchozí podmínky, jsme pozorovali zásadní rozdíl v subjektivním hodnocení důležitosti sexuálního života, které bylo u pacientek v KS signifikantně nižší než u žen v IS. Toto hodnotové nastavení a větší motivace mohlo zásadně zvyšovat pravděpodobnost zlepšení sexuálního zdraví v IS. Zůstává však otázkou, proč docházelo během pouhých osmi týdnů k tak výraznému zhoršení v KS. Důvodem mohlo být, že v KS bylo výrazně větší zastoupení žen s dlSSc, která je charakterizovaná závažnějším kožním i orgánovým postižením, horší prognózou a rychlejší progresí obtíží. Kromě toho, nízká motivace pacientek v KS mohla být příčinou stále nižšího zájmu se do sexuálních aktivit zapojovat, což se mohlo promítnout do celkových skóre dotazníků.

Ačkoliv mohou být naše výsledky vzhledem k výše popsaným limitacím zpochybnitelné, není sporu, že jsou minimálně k zamyšlení hodné. Tento pilotní projekt by měl sloužit jako návrh pro další, rozsáhlejší analýzu, ideálně v rámci multicentrické spolupráce, která by zhodnotila vliv specializované fyzioterapie na sexuální zdraví u solidního vzorku pacientek, pro každou diagnózu zvlášť, optimálně randomizovaným způsobem, s delší dobou trvání intervence a následným monitorováním. Jak se ukázalo, jsou sexuální dysfunkce poměrně častým ale zároveň opomíjeným problémem u žen se SSc/IZM, a tak by validace našich výsledků mohla přinést možné terapeutické řešení těchto obtíží a nabídnout pacientkám možnost se na jejich terapii aktivně podílet.

## **Závěr**

V této práci jsme demonstrovali vysokou prevalenci sexuálních dysfunkcí jak u mužů, tak u žen u obou zkoumaných onemocnění a v porovnání s kontrolní zdravou skupinou dosahovali pacienti významně horších skóre ve všech dotaznících hodnotících sexuální zdraví. Funkce PD byly významně horší u žen a mužů s IZM a žen se SSc. Horší dosažená skóre v parametrech sexuálního zdraví a funkce PD byly u pacientů se SSc významně asociovány s vyšší aktivitou onemocnění, zvýšením systémového zánětu, závažnější únavou, sníženou fyzickou zdatností, závažnější depresí a zhoršenou celkovou kvalitou života. U žen se SSc byly navíc horší sexuální

funkce a funkce PD spojeny s přítomností dušnosti a intersticiálním plicním postižením, s větším funkčním omezením (HAQ), závažnějším funkčním omezením způsobeným symptomy SSc (SHAQ-Global) a užíváním antidepresiv, a naopak lepší sexuální funkce byly asociovány s vyšší úrovní vzdělání a konzumací alkoholu. U pacientů s IZM jsme pozorovali korelace horší sexuální funkce a funkce PD s vyšší únavou, sníženou fyzickou zdatností, závažnějšími depresemi a zhoršenou celkovou kvalitou života. U žen s IZM korelovala navíc horší sexuální funkce/funkce PD s větší svalovou slabostí některých svalů a s větším funkčním omezením. V multivariační regresní analýze jsme demonstrovali, že vyšší aktivita onemocnění, závažnější funkční omezení způsobené symptomy SSc, přítomnost plicního postižení a větší únava mohou být prediktory horší sexuální funkce a nižší kvality sexuálního života u žen se SSc. Kromě toho, závažnější funkční omezení způsobené symptomy SSc a přítomnost symptomů, jako je obstrukce a/nebo průjem, mohou být prediktory horší funkce pánevního dna u žen se SSc. U žen s IZM byly prediktory závažnější sexuální dysfunkce a dysfunkce PD nižší fyzická kondice a horší fyzická i mentální složka celkové kvality života. V rámci pilotního projektu jsme ukázali, že individuální fyzioterapie zaměřená na muskuloskeletální obtíže ovlivňující sexuální funkce s terapií pánevního dna může zlepšit nejenom celkovou funkční schopnost pacientek se SSc a IZM a jejich kvalitu života, ale může také přispívat ke zlepšení jejich sexuálního zdraví.

Naše práce přináší rozsáhlou, komplexní analýzu sexuálních funkcí u pacientů se SSc a IZM společně s několika novými aspekty, jako je hodnocení funkce pánevního dna, zahrnutí široké škály parametrů souvisejících s onemocněním do hodnocení možných asociací, porovnání výsledků se zdravými kontrolami s identickým věkem a pohlavím a analýzou na dosud nejrobustnějším vzorku žen s IZM a SSc. Dalším stěžejním přínosem této práce je návrh terapie, který spočívá v individuální specializované fyzioterapii, jež by se mohla stát podpůrnou léčbou sexuálních dysfunkcí u žen se SSc a IZM. Věříme, že výsledky naší práce povedou ke zvýšení povědomí o této problematice a přispějí ke zvýšení kvality celostní, multidisciplinární péče o tyto pacienty.

Jsme si ale vědomi, že naše práce má několik limitací, které jsou výše podrobně diskutovány, a vzhledem k těmto nedostatkům bude nutné sexuální dysfunkce a dysfunkce PD u těchto diagnóz nadále zkoumat, ideálně formou multicentrické spolupráce na reprezentativních vzorcích pacientů. Za důležité ale považujeme také vytvoření konsensu týkajícího se terapeutických možností sexuálních dysfunkcí u jednotlivých onemocnění, a to jak farmakologické, tak nefarmakologické léčby. Ačkoliv jsme nastínili jednu z možných terapeutických modalit, je nutné připomenout, že se jedná pouze o pilotní projekt na velmi



malém počtu pacientů, který navíc zahrnoval pouze ženy s dvěma heterogenními diagnózami. Naše výsledky je tedy nutné dále ověřit, a pokud by se potvrdilo, že by fyzioterapie mohla být dobrou léčebnou metodou sexuálních dysfunkcí u pacientů se SSc a IZM, považujeme za nezbytné nadále zkoumat další terapeutické metody, tak aby bylo možné nabídnout pacientům komplexní léčbu jejich obtíží.

## Reference

1. VALENTINI, Gabriele et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003, **62**(9), 901-903.
2. CLEMENTS, PJ et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *The Journal of Rheumatology*. 1993, **20**(11), 1892-1896.
3. RIDER, Lisa G et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: physician and patient/parent global activity, manual muscle testing (mmt), health assessment questionnaire (haq)/childhood health assessment questionnaire (c-haq), childhood myositis assessment scale (cmas), myositis disease activity assessment tool (mdaat), disease activity score (das), short form 36 (sf-36), child health questionnaire (chq), physician global damage, myositis damage index (mdi), quantitative muscle testing (qmt), myositis functional index-2 (fi-2), myositis activities profile (map), inclusion body myositis functional rating scale (ibmfrs), cutaneous dermatomyositis disease area and severity index (cdasi), cutaneous assessment tool (cat), dermatomyositis skin severity index (dssi), skindex, and dermatology life quality index (dlqi). *Arthritis Care & Research*. 2011, **63**(S11), S118-S157.
4. BELZA, BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *The Journal of Rheumatology*. 1995, **22**(4), 639-643.
5. FISK, John D et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases*. 1994, **18**(Supplement\_1), S79-S83.
6. FRIES, James F et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1980, **23**(2), 137-145.
7. STEEN, Virginia D a MEDSGER JR, Thomas A. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997, **40**(11), 1984-1991.
8. BECK, Aaron T, STEER, Robert A a BROWN, Gregory K. Manual for the beck depression inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
9. FIX, A James a DAUGHTON, David. *Human activity profile: professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1988.
10. WARE JR, John E a GANDEK, Barbara. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *Journal of clinical epidemiology*. 1998, **51**(11), 903-912.
11. ROSEN, C. Brown, J. Heiman, S. Leiblum, C. Meston, R. Shabsigh, D. Ferguson, R. D'Agostino, R. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of sex & marital therapy*. 2000, **26**(2), 191-208.
12. HEŘMÁNKOVÁ, Barbora et al. Validace české verze dotazníků hodnotících sexuální funkci a funkci pánevního dna u žen. *Česká Revmatologie*. 2021, **29**(1), 30-40.
13. QUIRK, Frances H et al. Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction. *Journal of women's health & gender-based medicine*. 2002, **11**(3), 277-289.
14. SYMONDS, Tara, BOOLELL, Mitra a QUIRK, Frances. Development of a questionnaire on sexual quality of life in women. *Journal of sex & marital therapy*. 2005, **31**(5), 385-397.
15. ROSEN, Raymond C et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997, **49**(6), 822-830.
16. ROSEN, Raymond C et al. Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): scale development and psychometric validation. *Urology*. 2004, **64**(4), 777-782.
17. ABRAHAM, Lucy, SYMONDS, Tara a MORRIS, Mark F. Psychometric validation of a sexual quality of life questionnaire for use in men with premature ejaculation or erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 2008, **5**(3), 595-601.
18. ROGERS, Rebecca G et al. A short form of the pelvic organ prolapse/urinary incontinence sexual questionnaire (PISQ-12). *International Urogynecology Journal*. 2003, **14**(3), 164-168.

19. BARBER, MD1, WALTERS, MD a BUMP, RC. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005, **193**(1), 103-113.
20. SANDQVIST, Gunnel, ÅKESSON, Anita a EKLUND, Mona. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disability and rehabilitation*. 2004, **26**(16), 981-987.
21. TOROK, Kathryn S et al. Reliability and validity of the delta finger-to-palm (FTP), a new measure of finger range of motion in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010, **28**(2 Suppl 58), S28.
22. YUEN, Hon K et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. *Disability and rehabilitation*. 2012, **34**(1), 84-89.
23. BROWER, Lisa M a POOLE, Janet L. Reliability and validity of the Duruöz Hand Index in persons with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004, **51**(5), 805-809.
24. MOUTHON, Luc et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007, **66**(12), 1651-1655.
25. NAZARINIA, Mohammadali, ESMAEILZADEH, Elmira a KHODAMORADI, Zohre. Sexual Dysfunction in Female Scleroderma Patients and Its Correlation with Vascular Involvement. *Rheumatology Research*. 2019, **4**(3), 93-99.
26. SCHOUFFOER, AA et al. Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009, **61**(11), 1601-1608.
27. BRUNI, C et al. The clinical relevance of sexual dysfunction in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2015, **14**(12), 1111-1115.
28. SAMPAIO-BARROS, PD, SAMARA, AM a MARQUES NETO, JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2000, **19**(3), 184-187.
29. SAAD, S Chris et al. Vaginal lubrication in women with scleroderma and Sjogren's syndrome. *Sexuality and Disability*. 1999, **17**(2), 103-113.
30. LEVIS, Brooke et al. Rates and correlates of sexual activity and impairment among women with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*. 2012, **64**(3), 340-350.
31. KNAFO, Ruby et al. (Not) talking about sex: a systematic comparison of sexual impairment in women with systemic sclerosis and other chronic disease samples. *Rheumatology*. 2009, **48**(10), 1300-1303.
32. BHADAURIA, Sushma et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995, **172**(2), 580-587.
33. IMPENS, AJ et al. Sexual activity and functioning in female scleroderma patients. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2009, **27**(3), S38.
34. SOUZA, Fernando Henrique Carlos de et al. Analysis of sexual function of patients with dermatomyositis and polymyositis through self-administered questionnaires: a cross-sectional study. *Revista brasileira de reumatologia*. 2017, **57**, 134-140.
35. HARNA, B et al. Dermatomyositis a diagnostic dilemma: an interesting case series and review of literature. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2017, **8**(414), 2.
36. PAVELKA, Karel. *Revmatologie. 2. aktualizované a rozšířené vydání*. Praha: Maxdorf, 2018. ISBN: 978-80-7345-583-5.
37. SILVA, Clovis Artur Almeida da et al. Reproductive health aspects in men with idiopathic inflammatory myopathy: a multicenter study. *Revista brasileira de reumatologia*. 2009, **49**, 677-689.
38. MERAYO-CHALICO, Javier et al. Epidemiologic profile of erectile dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: the Latin American landscape. *The Journal of Rheumatology*. 2019, **46**(4), 397-404.
39. EL MIEDANY, Y et al. Sexual dysfunction in rheumatoid arthritis patients: arthritis and beyond. *Clinical rheumatology*. 2012, **31**(4), 601-606.
40. PEREZ-GARCIA, Luis F et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020, **50**(3), 557-573.
41. GAO, Rui et al. Prevalence of Sexual Dysfunction in People With Systemic Sclerosis and the Associated Risk Factors: A Systematic Review. *Sexual Medicine*. 2021, **9**(4), 100392.

42. FOOCHAROEN, Chingching et al. Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: a study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis research & therapy*. 2012, **14**(1), 1-10.
43. HONG, Paul et al. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2004, **31**(3), 508-513.
44. KECK, Andrea D et al. Nailfold capillary abnormalities in erectile dysfunction of systemic sclerosis: a EUSTAR group analysis. *Rheumatology*. 2014, **53**(4), 639-643.
45. AVERSA, Antonio et al. Penile involvement in systemic sclerosis: New diagnostic and therapeutic aspects. *International journal of rheumatology*. 2010, **2010**, 5 pages.
46. AVERSA, A et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *International journal of impotence research*. 2007, **19**(2), 200-207.
47. AVERSA, Antonio et al. Case report: the penile vasculature in systemic sclerosis: a duplex ultrasound study. *The journal of sexual medicine*. 2006, **3**(3), 554-558.
48. ROSATO, Edoardo et al. Erectile dysfunction of sclerodermic patients correlates with digital vascular damage. *European Journal of Internal Medicine*. 2011, **22**(3), 318-321.
49. ŠPIRITOVIĆ, Maja et al. The effect of a 24-week training focused on activities of daily living, muscle strengthening, and stability in idiopathic inflammatory myopathies: a monocentric controlled study with follow-up. *Arthritis research & therapy*. 2021, **23**(1), 1-15.
50. ŠPIRITOVIĆ, Maja et al. The effect of a 24-week physiotherapy and occupational therapy program in systemic sclerosis: a monocentric controlled study with follow-up. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022, **40**, 000-000.